

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 583 777**

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 11739865 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2016 EP 2532364**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende anticuerpos anti CAPRIN-1 para el tratamiento y/o la prevención del cáncer**

30 Prioridad:

04.02.2010 JP 2010023450

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

22.09.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SAITO, TAKANORI;
OKANO, FUMIYOSHI y
KOBAYASHI, SHINICHI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 583 777 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 que comprende anticuerpos anti CAPRIN-1 para el tratamiento y/o la prevención del cáncer

5

Campo técnico

La presente invención se refiere a un novedoso uso médico de un anticuerpo contra CAPRIN-1 o un fragmento del mismo, como un agente, para el tratamiento y/o la prevención de un cáncer.

10

Técnica anterior

El cáncer es la causa principal de muerte. La terapia actualmente realizada comprende terapia principalmente quirúrgica en combinación con radioterapia y quimioterapia. A pesar del desarrollo de nuevos procedimientos funcionales y el descubrimiento de nuevos agentes antineoplásicos en los últimos años, los resultados del tratamiento contra el cáncer no han mejorado mucho recientemente, excluyendo para algunos tipos de cáncer. Los últimos avances en biología molecular o inmunología del cáncer conducen a la identificación de anticuerpos que reaccionan específicamente con cáncer, antígenos cancerosos a reconocerse por células T citotóxicas, genes que codifican antígenos cancerosos y similares. Las demandas de terapias específicas contra el cáncer de aborden antígenos cancerosos están aumentando (documento no de patente 1).

15

20

En la terapia contra el cáncer, es deseable que los péptidos, polipéptidos o proteínas, reconocidos como antígenos, estén casi ausentes en células normales, pero que estén presentes específicamente en células cancerosas, para aliviar los efectos secundarios. En 1991, Boon *et al.*, (Ludwig Institute for Cancer Research, Bélgica) aislaron un antígeno de melanoma humano MAGE 1 reconocido por células T CD8 positivas mediante el método de clonación de expresión de ADNc usando líneas celulares autólogas de cáncer y células T reactivas contra el cáncer (documento no de patente 2). Después de ello, se informó del método SEREX (identificación serológica de antígenos por clonación de expresión recombinante) que comprende identificar antígenos tumorales reconocidos por anticuerpos que se producen *in vivo* en respuesta a cáncer autólogo de un paciente con cáncer, por técnicas de clonación de expresión génica (documento no de patente 3 y documento de patente 1). Usando este método, se aislaron algunos antígenos cancerosos, que apenas se expresaban en células normales, pero que se expresaban específicamente en células cancerosas (documentos no de patente 4-9). Además, se realizaron ensayos clínicos con terapias celulares que abordaban algunos antígenos cancerosos usando inmunocitos específicamente reactivos con antígenos cancerosos, o inmunoterapias específicas de cáncer usando vacunas o similares que contenían antígenos cancerosos.

25

30

35

Mientras tanto, en los últimos años, han aparecido en todo el mundo diversos medicamentos de anticuerpos que abordan las proteínas antigénicas en células cancerosas para el tratamiento del cáncer. Los medicamentos de anticuerpos muestran algunos efectos farmacológicos como agentes terapéuticos específicos de cáncer y por tanto están atrayendo la atención. Sin embargo, la mayoría de las proteínas antigénicas a abordar se expresan también en células normales, de modo que no solamente las células cancerosas, sino también las células normales que expresan los antígenos, también se dañan como resultado de la administración de anticuerpos. Los efectos secundarios resultantes son una causa de preocupación. Por lo tanto, se espera que la identificación de antígenos cancerosos que se expresen específicamente sobre la superficie de una célula cancerosa y el uso de anticuerpos que aborden los antígenos cancerosos como agentes farmacéuticos logren el tratamiento con medicamentos de anticuerpos con menores efectos secundarios.

40

45

La proteína 1 citoplasmática y asociada a proliferación (CAPRIN-1, acrónimo de *Cytoplasmic- and proliferation-associated protein 1*) se expresa cuando las células normales en fase de reposo se activan o experimentan división celular, y es una proteína intracelular que se sabe que forma gránulos de estrés intracelular con ARN dentro de las células, de modo que está implicada en la regulación del transporte y la traducción del ARNm. Por el momento, existen muchos otros nombres que representan CAPRIN-1, tales como proteína 1 de membrana anclada a GPI o proteína de marcador 1 de superficie del componente de membrana (M11S1), como si se supiera que dichas proteínas son proteínas de membrana celular. Estos nombres se originaron 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 (documento no de patente 10). Sin embargo, la secuencia génica de CAPRIN-1 proporcionada en este informe se reveló posteriormente como incorrecta. Lo siguiente se ha informado recientemente; es decir, la delección de un único nucleótido en la secuencia génica de CAPRIN-1 registrada en GenBank o similares causa un desplazamiento de fase, de modo que 80 aminoácidos se pierden del extremo C-terminal, provocando la generación de un artefacto (74 aminoácidos) que corresponde a la parte de unión a GPI en el informe previo, y adicionalmente otro error también está presente 5' de la secuencia génica, de modo que se perdieron 53 aminoácidos del extremo N-terminal (documento no de patente 11). También se ha informado recientemente de que la proteína codificada por la secuencia génica de CAPRIN-1 registrada en GenBank o similares no es una proteína de membrana celular (documento no de patente 11).

50

55

60

65

Además, basándose en el informe del documento no de patente 10 de que CAPRIN-1 es una proteína de membrana celular, los documentos de patente 2 y 3 describen que CAPRIN-1 (como una proteína de membrana celular) con el nombre de M11S1 puede usarse como diana de un medicamento de anticuerpo en terapia contra el cáncer, aunque los ejemplos de trabajo no describen el tratamiento usando un anticuerpo contra la proteína. Sin embargo, como se informa en el documento no de patente 11, se ha creído comúnmente desde el momento de presentación del documento de patente 2 hasta la fecha que CAPRIN-1 no se expresa sobre la superficie de una célula. Los contenidos de los documentos de patente 2 y 3 basados solamente en información incorrecta de que CAPRIN-1 es una proteína de membrana celular no debe entenderse claramente como conocimiento general común para los expertos en la materia.

Documentos de la técnica anterior

Documentos de patente

Documento de patente 1: patente de Estados Unidos n.º 5698396
 Documento de patente 2: US2008/0075722
 Documento de patente 3: WO2005/100998

Documentos no de patente

Documento no de patente 1: Tsuyoshi Akiyoshi, "Gan To Kagaku-Ryoho (Cancer and Chemotherapy)," 1997, Vol. 24, pág. 551-519 (Cancer and Chemotherapy Publishers, Inc., Japón)
 Documento no de patente 2: Bruggen P. *et al.*, Science, 254: 1643-1647 (1991)
 Documento no de patente 3: Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A, 92: 11810-11813 (1995)
 Documento no de patente 4: Int. J. Cancer, 72: 965-971 (1997)
 Documento no de patente 5: Cancer Res., 58: 1034-1041 (1998)
 Documento no de patente 6: Int. J. Cancer, 29: 652-658 (1998)
 Documento no de patente 7: Int. J. Oncol., 14: 703-708 (1999)
 Documento no de patente 8: Cancer Res., 56: 4766-4772 (1996)
 Documento no de patente 9: Hum. Mol. Genet6: 33-39, 1997
 Documento no de patente 10: J. Biol. Chem., 270: 20717-20723, 1995
 Documento no de patente 11: J. Immunol., 172: 2389-2400, 2004

Sumario de la invención

Problema a resolver por la invención

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

Medio para resolver el problema

Como resultado de estudios intensivos, los presentes inventores ahora han obtenido un ADNc que codifica una proteína que se une a un anticuerpo que existe en suero de perros con cáncer de mama por el método SEREX usando tanto bibliotecas de ADNc preparadas a partir de tejidos de testículo de perro como sueros de perros con cáncer de mama. Los presentes inventores ahora han preparado adicionalmente proteínas CAPRIN-1 que tienen las secuencias de aminoácidos de número par de las SEQ ID NO: 2 a 30 y anticuerpos contra dichas proteínas CAPRIN-1 basadas en el gen de perro obtenido y los genes homólogos correspondientes humanos, de ganado bovino, caballo, ratón y pollo. Por tanto, los presentes inventores ahora han descubierto que CAPRIN-1 se expresa específicamente en cáncer de mama, tumor cerebral, leucemia, linfoma, cáncer pulmonar, cáncer de cuello del útero, cáncer de vejiga, cáncer esofágico, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, y células cancerosas renales, y que una parte de la proteína CAPRIN-1 se expresa específicamente sobre la superficie de cada célula cancerosa. Los presentes inventores por tanto ahora han descubierto que un anticuerpo o anticuerpos contra la parte de CAPRIN-1 expresada sobre la superficie de cada célula cancerosa son citotóxicos para las células cancerosas que expresan CAPRIN-1. Sobre la base de estos hallazgos, se completó la presente invención descrita a continuación.

La presente invención tiene las siguientes características.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica para tratar y/o prevenir un cáncer, que comprende un anticuerpo o un fragmento del mismo como un principio activo que se une a un polipéptido parcial de CAPRIN-1, donde CAPRIN-1 está representada por cualquiera de las secuencias de número par de las SEQ ID NO: 2 a 30, y donde el polipéptido parcial consiste 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: 37.

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

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 de cadena sencilla, o anticuerpo biespecífico.

El polipéptido parcial preferiblemente tiene un 85 % o más, más preferiblemente un 90 % o más, más preferiblemente un 95 % o más de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 37, o con un fragmento de la misma.

En otra realización, el anticuerpo es el siguiente anticuerpo (a) o (b) que se une a la proteína CAPRIN-1, o la composición farmacéutica para tratar y/o prevenir el cáncer se caracteriza porque comprende dicho anticuerpo como principio activo:

(a) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las SEQ ID NO: 40, 41 y 42 y una región variable de cadena ligera que comprende las SEQ ID NO: 44, 45 y 46; y

(b) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las SEQ ID NO: 40, 41 y 42 y una región variable de cadena ligera que comprende las SEQ ID NO: 50, 51 y 52.

Efectos de la invención

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

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra los patrones de expresión de genes que codifican proteínas CAPRIN-1 en tejidos normales y líneas celulares tumorales. El n.º de referencia 1 indica los patrones de expresión de genes que codifican proteínas CAPRIN-1, y el n.º de referencia 2 indica los patrones de expresión de genes de GAPDH.

La Fig. 2 muestra la citotoxicidad para la línea celular de cáncer de mama MDA-MB-157 que expresa CAPRIN-1 por anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN-1 (n.º 1 y n.º 2) que son reactivos con las superficies de las células cancerosas. El n.º de referencia 3 indica la actividad mostrada cuando se añadió el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 n.º 1. El n.º de referencia 4 indica la actividad mostrada cuando se añadió el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 n.º 2. El n.º de referencia 5 indica la actividad mostrada cuando se añadió PBS en lugar de los anticuerpos.

La Fig. 3 muestra el efecto antitumoral de los anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN-1 (n.º 1 y n.º 2), que son reactivos con las superficies de células cancerosas, en ratones, Balb/c en que se trasplantó la línea celular de cáncer de mama de ratón 4T1 que expresa CAPRIN-1. El n.º de referencia 6 indica el tamaño del tumor de un ratón al cual se administró el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 n.º 1. El n.º de referencia 7 indica el tamaño del tumor de un ratón al cual se administró el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 n.º 2. El n.º de referencia 8 indica el tamaño del tumor de un ratón al cual se administró PBS en lugar de los anticuerpos.

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 NO: 2 a 30 usadas en la presente invención, puede evaluarse examinando la supresión *in vivo* del crecimiento tumoral en animales con cáncer, o examinando si el anticuerpo muestra o no citotoxicidad mediante inmunocitos o complementos a células tumorales que expresan el polipéptido *in vitro*, como se describe posteriormente.

En el contexto, las secuencias de nucleótidos de los polinucleótidos que codifican las proteínas que comprenden las secuencias de aminoácidos de número par (es decir, SEQ ID NO: 2, 4, 6, ..., 28, 30) de las SEQ ID NO: 2 a 30 están representadas por las secuencias de número impar (es decir, SEQ ID NO: 1, 3, 5, ..., 27, 29) de las SEQ ID NO: 1 a 29.

Las secuencias de aminoácidos que están representadas por las SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12 y 14 en la lista de secuencias descrita en este documento son las secuencias de aminoácidos de CAPRIN-1 aisladas como polipéptidos, que se unen a anticuerpos que existen específicamente en suero de un perro con cáncer, a través del método SEREX usando una biblioteca de ADNc 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 NO: 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 un homólogo de ganado bovino. La secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 18 es la secuencia de aminoácidos de CAPRIN-1 aislada como un

homólogo de caballo. La secuencia de aminoácidos representada por las SEQ ID NO: 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 un homólogo de pollo (véase el Ejemplo 1 descrito posteriormente). Se sabe que CAPRIN-1 se expresa cuando células normales en fase de reposo se activan o dan lugar a división celular.

Se sabía que CAPRIN-1 no se expresaba sobre superficies celulares. Sin embargo, como resultado del examen por los presentes inventores, ahora se ha revelado que una parte de la proteína CAPRIN-1 se expresa sobre la superficie de diversas células cancerosas. Por tanto, ahora se ha revelado 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: 37 o una secuencia de aminoácidos que tiene un 80 % o más, preferiblemente un 85 % o más, más preferiblemente un 90 % o más, más preferiblemente un 95 % o más de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 37, muestra actividad antitumoral. Ejemplos del anticuerpo de la presente invención incluyen todos los anticuerpos que se unen a un fragmento de la proteína CAPRIN-1 anterior y muestran actividad antitumoral.

El anticuerpo anti-CAPRIN-1 descrito anteriormente usado en la presente invención puede ser cualquier tipo de anticuerpo siempre que muestre actividad antitumoral. Ejemplos de dichos anticuerpos incluyen anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, anticuerpos recombinantes, tales como anticuerpos sintéticos, anticuerpos multiespecíficos, anticuerpos humanizados, anticuerpos quiméricos y anticuerpos de cadena sencilla (scFv), anticuerpos humanos y fragmentos de los mismos, tales como Fab, F(ab')₂ y Fv. Estos anticuerpos y fragmentos de los mismos pueden prepararse por métodos conocidos por los expertos en la materia. En la presente invención, se desean anticuerpos que tengan reactividad inmunológica con proteínas CAPRIN-1 o polipéptidos parciales de los mismos (es decir, que se unen a proteínas CAPRIN-1 mediante reacción antígeno-anticuerpo) y preferiblemente anticuerpos capaces de unirse específicamente a proteínas CAPRIN-1. Preferiblemente, son anticuerpos monoclonales. También pueden usarse anticuerpos policlonales siempre que puedan producirse de forma estable anticuerpos homogéneos. Además, cuando un sujeto es un ser humano, se desean anticuerpos humanos o anticuerpos humanizados para evitar o suprimir el rechazo.

La expresión "que se une específicamente a la proteína CAPRIN-1" como se usa en este documento, significa que el anticuerpo se une específicamente a una proteína CAPRIN-1, pero no se une sustancialmente a proteínas diferentes de la proteína CAPRIN-1.

La actividad antitumoral de un anticuerpo que puede usarse 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 muestra o no *in vitro* una actividad de citotoxicidad, que está mediada por inmunocitos o complementos, a células tumorales que expresan el polipéptido.

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

La preparación de antígenos y anticuerpos y composiciones farmacéuticas relacionadas con la presente invención se describen a continuación.

<Preparación de antígenos para preparación de anticuerpos>

Las proteínas o fragmentos de las mismas a usarse como antígenos sensibilizadores para obtener anticuerpos anti-CAPRIN-1 usados en la presente invención pueden obtenerse de cualquier especie animal sin limitación particular, tales como seres humanos, perros, ganado bovino, caballos, ratones, ratas y pollos. Sin embargo, las proteínas o fragmentos de las mismas se seleccionan preferiblemente en consideración de la compatibilidad con células precursoras usadas para la fusión celular. En general, se prefieren proteínas obtenidas de mamífero y, en particular, se prefiere una proteína obtenida de ser humano. Por ejemplo, cuando CAPRIN-1 es CAPRIN-1 humana, puede usarse la proteína CAPRIN-1 humana, un péptido parcial de la misma, o células que expresan CAPRIN-1 humana.

Las secuencias de nucleótidos y las secuencias de aminoácidos de CAPRIN-1 humana y homólogos de las mismas pueden obtenerse por acceso a GenBank (NCBI, EE.UU.) y usando 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).

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 del 70 % al 100 %, preferiblemente del 80 % al 100 %, más preferiblemente del 90 % al 100 %, incluso más preferiblemente del 95 % al 100 % (por ejemplo, del 97 % al 100 %, del 98 % al 100 %, del 99 % al 100 %, o del 99,5 % al 100 %) de identidad de secuencia con la secuencia de nucleótidos o la secuencia de aminoácidos de la ORF o la parte madura de CAPRIN-1 humana. Como se usa en este documento, la expresión

"porcentaje de identidad de secuencia" se refiere a un porcentaje (%) de aminoácidos idénticos (o nucleótidos) respecto a la cantidad total de aminoácidos (o nucleótidos), cuando se alinean dos secuencias para conseguir la mayor similitud con o sin introducción de huecos.

5 La longitud de un fragmento de proteína CAPRIN-1 varía desde la longitud de aminoácidos de un epítipo (determinante antigénico), que es la unidad mínima reconocida por un anticuerpo, hasta una longitud menor de la longitud completa de la proteína. El término "epítipo" se refiere a un fragmento polipeptídico que tiene antigenicidad o inmunogenicidad en mamíferos, preferiblemente en seres humanos, y la unidad mínima del epítipo consiste en aproximadamente 7 a 12 aminoácidos, por ejemplo, de 8 a 11 aminoácidos. Por lo tanto, el anticuerpo de la presente invención se caracteriza por el reconocimiento de una secuencia parcial (fragmento) que consiste en aproximadamente de 7 a 12 aminoácidos (por ejemplo, de 8 a 11 aminoácidos) en la secuencia de aminoácidos representada por la of SEQ ID NO: 37 o una secuencia de aminoácidos que tiene un 80 % o más, preferiblemente un 85 % o más, más preferiblemente un 90 % o más, más preferiblemente un 95 % o más de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la of SEQ ID NO: 37. Por tanto, el anticuerpo se caracteriza por la unión (preferiblemente unión específica) a dicha secuencia parcial (fragmento).

Los polipéptidos que comprenden la proteína CAPRIN-1 humana mencionada anteriormente o péptidos parciales de la proteína, pueden sintetizarse por un método de síntesis química, tal como el método Fmoc (método de fluorenilmetoxiloxycarbonilo) o el método tBoc (método de t-butiloxycarbonilo) (editado 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). Como alternativa, los polipéptidos mencionados anteriormente también pueden sintetizarse por métodos convencionales usando diversos sintetizadores peptídicos disponibles en el mercado. Además, con el uso de técnicas conocidas de ingeniería genética (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 prepara un polinucleótido que codifica el polipéptido anterior y después se incorpora en un vector de expresión, que posteriormente se introduce en una célula hospedadora para producir un polipéptido de interés en la célula hospedadora, y después recuperarlo.

Los polinucleótidos que codifican los polipéptidos anteriores pueden prepararse fácilmente por técnicas conocidas de ingeniería genética o técnicas convencionales usando un sintetizador de ácidos nucleicos disponible en el mercado. Por ejemplo, el ADN que comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1 puede prepararse por PCR usando un ADN cromosómico humano o una biblioteca de ADNc, como molde, y un par de cebadores diseñados para que sean capaces de amplificar la secuencia de nucleótidos representada por la SEQ ID NO: 1. Las condiciones de PCR pueden determinarse apropiadamente. Por ejemplo, las condiciones de PCR comprenden realizar 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, usando una ADN polimerasa termoestable (por ejemplo, polimerasa Taq o polimerasa Pfu) y tampón de PCR que contiene Mg²⁺, seguido por reacción a 72 °C durante 7 minutos. Sin embargo, las condiciones de PCR no están limitadas al ejemplo anterior. Las técnicas de PCR, condiciones, y similares 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).

Además, sobre la base de la información de la secuencia de nucleótidos y la secuencia de aminoácidos representadas por las SEQ ID NO: 1 a 30 en la lista de secuencias descrita en este documento, se preparan sondas y cebadores apropiados, y después se explora una biblioteca de ADNc de un ser humano o similar usándolos, de modo que puede aislarse el ADN deseado. Una biblioteca de ADNc se construye preferiblemente a partir de células, órganos o tejidos, que expresan proteínas que tienen secuencias de número par de las SEQ ID NO: 2 a 30. Ejemplos de dichas células o tejidos incluyen células o tejidos obtenidos de testículo, y cánceres o tumores, tales como leucemia, cáncer de mama, linfoma, tumor cerebral, cáncer pulmonar, cáncer colorrectal, y similares. Procedimientos tales como la preparación de sondas o cebadores, la construcción de una biblioteca de ADNc, la exploración de una biblioteca de ADNc, y la clonación de genes diana, son conocidos por un experto en la materia y pueden realizarse por los métodos descritos en Sambrook et al., Molecular Cloning, 2ª Edición, Current Protocols in Molecular Biology (1989), Ausubel et al., (anteriormente), y similares. El ADN que codifica una proteína CAPRIN-1 humana o un péptido parcial de la misma puede obtenerse del ADN así obtenido.

Las células hospedadoras pueden ser cualquier célula, siempre que puedan expresar el polipéptido mencionado anteriormente. Ejemplos de células procariotas incluyen, aunque sin limitación, *Escherichia coli* y similares. Ejemplos de células eucariotas incluyen, aunque sin limitación, células de mamífero, tales como células renales de mono (COS1) y células de ovario de hámster chino (CHO), la línea celular de riñón fetal humano (HEK293), la línea celular de piel fetal de ratón (NIH3T3), células de levadura tales como levaduras de gemación y levaduras de fisión, células de gusano de la seda y ovocitos de *Xenopus*.

Cuando se usan células procariotas como células hospedadoras, un vector de expresión usado en este documento contiene un origen replicable dentro de las células procariotas, un promotor, un sitio de unión al ribosoma, un sitio de

clonación múltiple, un terminador, un gen de resistencia a fármaco, un gen complementario auxotrófico, y similares. Ejemplos de vector de expresión de *Escherichia coli* incluyen un vector basado en pUC, 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 así obtenidas se cultivan, y por tanto el polipéptido codificado por el ADN puede expresarse en células hospedadoras procariontas. En este momento, el polipéptido también puede expresarse como una proteína de fusión con otra proteína.

Cuando se usan células eucariotas como células hospedadoras, un vector de expresión usado en este documento es un vector de expresión para células eucariotas, que contiene un promotor, una región de corte y empalme, un sitio de adición de poli(A), y similares. Ejemplos de dicho vector de expresión incluyen pKA1, pCDM8, pSVK3, pMSG, pSVL, pBK-CMV, pBK-RSV, vector EBV, pRS, pcDNA3 y pYES2. De un modo similar al anterior, el ADN que codifica el polipéptido anterior se incorpora en dicho vector de expresión, las células hospedadoras eucariotas se transforman con el vector, las células transformadas así obtenidas se cultivan, y por tanto el polipéptido codificado por el ADN puede expresarse en células hospedadoras eucariotas. Cuando se usa pIND/5-His, pFLAG-CMV-2, pEGFP-N1, pEGFP-C1, o similares como vector de expresión, el polipéptido anterior puede expresarse como una proteína de fusión a la cual se ha añadido una marca entre diversas marcas tales como una marca His (por ejemplo, (His)₆-(His)₁₀), una marca FLAG, una marca myc, una marca HA y GFP.

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

El polipéptido de interés puede aislarse y purificarse de células hospedadoras mediante una combinación de procedimientos conocidos de separación. Ejemplos de dichos procedimientos incluyen, aunque sin limitación, tratamiento con un agente desnaturante tal como urea o un tensioactivo, ultrasonificación, digestión enzimática, desalado o fraccionamiento con disolvente y precipitación, diálisis, centrifugación, ultrafiltración, filtración en gel, SDS-PAGE, enfoque isoelectrico, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía hidrófoba, cromatografía de afinidad y cromatografía en fase inversa.

<Estructura de anticuerpo>

Un anticuerpo es una glucoproteína heteromultimérica que generalmente contiene al menos dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras. Los anticuerpos diferentes a IgM son una glucoproteína heterotetramérica de aproximadamente 150 kDa compuesta por dos cadenas ligeras (L) idénticas y dos cadenas pesadas (H) idénticas. Normalmente, cada cadena ligera está conectada a una cadena pesada mediante un enlace covalente disulfuro, sin embargo, la cantidad de enlaces disulfuro entre cadenas pesadas de diversos isotipos de inmunoglobulina es variada. Cada cadena pesada o cada cadena ligera también tiene un enlace disulfuro intracatenario. Cada cadena pesada tiene un dominio variable (región VH) en un extremo seguido por varias 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 de cadena ligera se alinea con un dominio variable de cadena pesada. Una región específica de un dominio variable de anticuerpo muestra variabilidad específica que se menciona como región determinante de complementariedad (CDR), para conferir especificidad de unión al anticuerpo. Una parte de una región variable, que está relativamente conservada, se menciona como región flanqueante (FR). Los dominios variables completos de cadena pesada y cadena ligera contienen por separado cuatro FR ligadas mediante tres CDR. Las tres CDR en una cadena pesada se mencionan como CDRH1, CDRH2 y CDRH3 en este orden desde el extremo N-terminal. Asimismo, en el caso de una cadena ligera, las CDRL se mencionan como CDRL1, CDRL2 y CDRL3. CDRH3 es la más importante para la especificidad de unión de un anticuerpo a un antígeno. Además, las CDR de cada cadena se retienen juntas en un estado adyacente entre sí debido a las regiones FR, que contribuyen a la formación del sitio de unión a antígeno del anticuerpo junto con las CDR de la otra cadena. Una región constante no contribuye directamente a la unión de un anticuerpo a un antígeno, pero muestra diversas funciones efectoras, tales como implicación en la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC), fagocitosis mediante unión a un receptor Fcγ, la tasa de semivida/eliminación mediante un receptor Fc neonato (FcRn), y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) mediante un constituyente C1q de la cascada del complemento.

<Preparación de anticuerpo>

La expresión "anticuerpo anti-CAPRIN-1" como se usa en este documento se refiere a un anticuerpo que tiene reactividad inmunológica con una proteína CAPRIN-1 de longitud completa o un fragmento de la misma.

Como se usa en este documento, la expresión "reactividad inmunológica" se refiere a la propiedad de unión *in vivo* de un anticuerpo a un antígeno CAPRIN-1. A través de dicha unión *in vivo*, se muestra la función de daño al tumor (por ejemplo, muerte, supresión, o degeneración). Específicamente, un anticuerpo usado en la presente invención puede ser cualquier tipo de anticuerpo, siempre que se una a una proteína CAPRIN-1 para que sea capaz de dañar al tumor, tal como leucemia, linfoma, cáncer de mama, tumor cerebral, cáncer pulmonar, cáncer esofágico, cáncer

gástrico, cáncer renal, o cáncer colorrectal.

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 de cadena sencilla, y un fragmento de anticuerpo (por ejemplo, Fab y F(ab')₂). Además, un anticuerpo puede ser una molécula e inmunoglobulina de cualquier clase tal como IgG, IgE, IgM, IgA, IgD, o IgY, o cualquier subclase tal como IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, o IgA2.

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

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

Cuando el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal, por ejemplo, la línea celular de cáncer de mama SK-BR-3 que expresa CAPRIN-1 se administra a un ratón para inmunización, se retira el bazo del ratón, se separan las células y después las células y las células de mieloma de ratón se fusionan. Entre las células de fusión (hibridomas) así obtenidas, 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 después se purifica un anticuerpo del sobrenadante de cultivo por purificación de afinidad general, de modo que el anticuerpo pueda prepararse.

El hibridoma que produce un anticuerpo monoclonal también puede prepararse como se describe a continuación, por ejemplo. En primer lugar, se inmuniza un animal con un agente sensibilizador de acuerdo con un método conocido. Se realiza un método general inyectando un agente sensibilizador a un mamífero por vía intraperitoneal o subcutánea. Específicamente, se diluyó un agente sensibilizador con PBS (solución salina tamponada con fosfato), solución salina, o similares hasta una cantidad apropiada, seguido por suspensión. El resultante después se mezcla con una cantidad apropiada de un adyuvante general según lo necesario, tal como adyuvante completo de Freund. Después de la emulsificación, se administró la solución a un mamífero varias veces cada 4 a 21 días. Además, también puede usarse un vehículo apropiado tras la inmunización con un agente sensibilizador.

Se inmuniza un animal como se ha descrito anteriormente. Después de la confirmación de una elevación en el nivel del anticuerpo en suero deseado, se recogen células inmunizadas del mamífero y después se someten a fusión celular. Las células inmunizadas preferibles son particularmente esplenocitos.

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

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

Más específicamente, la anterior fusión celular se realiza, por ejemplo, en presencia de un acelerador de fusión celular en un medio de cultivo nutriente habitual. En cuanto a este acelerador de fusión, se usa polietilenglicol (PEG), virus *Sendai* (HVJ), o similares. Si se desea, puede añadirse y usarse un agente auxiliar tal como dimetilsulfóxido para potenciar la eficacia de fusión.

La relación de las células inmunizadas a las células de mieloma a usarse en este documento puede establecerse arbitrariamente. Por ejemplo, la cantidad de células inmunizadas que se usa preferiblemente es de una a diez veces la cantidad de células de mieloma. En cuanto al medio de cultivo a usarse para la fusión celular mencionada anteriormente, puede usarse un medio de cultivo RPMI1640 adecuado para la proliferación de la línea celular de mieloma mencionada anteriormente, un medio de cultivo MEM, y otro medio de cultivo habitualmente usado para cultivar este tipo de células. Además, puede usarse líquido que es suplementario al suero tal como suero bovino fetal (FCS) junto con ello.

La fusión celular puede realizarse por mezcla minuciosa de las cantidades predeterminadas de las células inmunizadas anteriores y las células de mieloma en el medio de cultivo anterior, y se añade una solución de PEG (por ejemplo, que tiene un peso molecular promedio que varía de aproximadamente 1000 a 6000) precalentada a aproximadamente 37 °C a una concentración del 30 %-60 % (p/v) y se mezcla, formando de ese modo un cultivo que contiene hibridomas de interés. A continuación, se añade sucesivamente un medio de cultivo adecuado al cultivo así obtenido, que después se centrifuga para retirar el sobrenadante, y este procedimiento se repite para retirar el agente de fusión celular, o similares que no es preferible para el crecimiento de los hibridomas.

Los hibridomas así obtenidos se cultivan para elección en un medio de cultivo de selección habitual (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 período suficiente de tiempo (habitualmente varios días o varias semanas) de modo que las células (células no fusionadas) diferentes de los hibridomas diana mueran. Posteriormente, la exploración y clonación individual del hibridoma que produce un anticuerpo de interés se realizan usando el método general de dilución limitante.

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

El hibridoma así preparado que produce un anticuerpo monoclonal de interés puede pasarse en un medio de cultivo general y puede almacenarse en nitrógeno líquido durante un larga período de tiempo.

Específicamente, puede prepararse un hibridoma por inmunización mediante un método de inmunización general usando, como agente sensibilizador, un antígeno deseado o una célula que expresa el antígeno deseado, fusionando la célula inmunizada así obtenida con una célula precursora conocida mediante un método general de fusión celular, y después explorando la célula productora de anticuerpo monoclonal (es decir, un hibridoma) mediante un método de exploración general.

Otro ejemplo de un anticuerpo que puede usarse en la presente invención es un anticuerpo policlonal. Puede obtenerse un anticuerpo policlonal como se describe a continuación, por ejemplo.

Un animal pequeño, tal como un ratón, un ratón que produce anticuerpos humanos, o un conejo, se inmuniza con una proteína CAPRIN-1 natural, una proteína CAPRIN-1 recombinante expresada en un microorganismo tal como *Escherichia coli* en forma de una proteína de fusión con GST o similares, o un péptido parcial de la misma, y después se obtiene el suero. El suero se purifica por precipitación con sulfato de amonio, columna de proteína A, columna de proteína G, cromatografía de intercambio iónico con DEAE, columna de afinidad a la cual se ha acoplado una proteína CAPRIN-1 o un péptido sintético, o similares, de modo que pueda prepararse un anticuerpo policlonal.

Como ratón productor de anticuerpos humanos, se conoce un ratón KM (Kirin Pharma/Medarex) y un ratón Xeno (Amgen) (por ejemplo, publicaciones de patente internacional WO02/43478 y WO02/092812), por ejemplo. Cuando dicho ratón se inmuniza con una proteína CAPRIN-1 o un fragmento de la misma, puede obtenerse un anticuerpo policlonal humano completo de la sangre. Además, se recogen esplenocitos del ratón inmunizado y después puede prepararse un anticuerpo monoclonal de tipo humano mediante un método para su fusión con células de mieloma.

Puede prepararse un antígeno de acuerdo con un método usando células animales (publicación de patente japonesa (Kohyo) n.º 2007-530068) o baculovirus (por ejemplo, publicación de patente internacional WO98/46777), por ejemplo. Cuando un antígeno tiene baja inmunogenicidad, el antígeno puede unirse a una macromolécula que tiene inmunogenicidad, tal como albúmina, y después se realiza la inmunización.

Además, se clona un gen de anticuerpo a partir de dicho hibridoma y después se incorpora en un vector apropiado. El vector después se introduce en un hospedador, y después puede usarse el anticuerpo recombinado genéticamente producido usando técnicas de recombinación génica (por ejemplo, véase Carl, A. K. Borrebaeck, James, W. Larrick, THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTIBODIES, publicado en Reino Unido por MACMILLAN PUBLISHERS LTD, 1990). Específicamente, el ADN de una región variable (región V) de un anticuerpo se sintetiza a partir de ARNm del hibridoma usando transcriptasa inversa. Cuando puede obtenerse el ADN que codifica la región V de un anticuerpo de interés, este ADN se liga a ADN que codifica la región constante (región C) de un anticuerpo deseado, y después el producto de fusión resultante se incorpora en un vector de expresión. Como alternativa, el ADN que codifica la región V de un anticuerpo puede incorporarse en un vector de expresión que contiene el ADN para la región C de un anticuerpo. En ese momento, el ADN puede incorporarse en un vector de expresión de modo que se exprese bajo el control de regiones de control de la expresión, tales como potenciadores y promotores. A continuación, las células hospedadoras se transforman con el vector de expresión, de modo que pueda expresarse el anticuerpo.

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

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.

Puede prepararse un anticuerpo monoclonal cultivando un hibridoma obtenido por fusión celular de un esplenocito de un mamífero no humano (por ejemplo, un ratón, un ratón que produce anticuerpos humanos, un pollo, o un conejo) inmunizado con una proteína CAPRIN-1, con una célula de mieloma. Se prepara un anticuerpo quimérico combinando secuencias de diferentes animales, tal como un anticuerpo que comprende las regiones variables de cadena pesada y cadena ligera de un anticuerpo de ratón y las regiones constantes de cadena pesada y cadena ligera de un anticuerpo humano. Puede prepararse un anticuerpo quimérico usando un método conocido. Por ejemplo, puede obtenerse un anticuerpo quimérico ligando el ADN que codifica una región V del anticuerpo al ADN que codifica una región C de anticuerpo humano, incorporando el producto de fusión resultante en un vector de expresión, y después introduciendo el vector en un hospedador para la producción del anticuerpo quimérico. En Ejemplos descritos posteriormente, se prepararon anticuerpos monoclonales quiméricos humanos-de pollo y de ese modo se confirmaron sus efectos antitumorales. Estos anticuerpos monoclonales contienen una región variable de cadena pesada (VH) que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 43 y una región variable de cadena ligera (VL) que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 47 o SEQ ID NO: 53, donde 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 contiene la CDR1 representada por la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 44 o 50, la CDR2 representada por la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 45 o 51, y la CDR3 representada por secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 46 o 52.

Ejemplos de un anticuerpo policlonal incluyen un anticuerpo obtenido por inmunización de un animal que produce anticuerpos humanos (por ejemplo, un ratón) con una proteína CAPRIN-1.

Un anticuerpo humanizado es un anticuerpo modificado que también se menciona como anticuerpo humano reconfigurado. Un anticuerpo humanizado puede construirse trasplantando las CDR de un anticuerpo procedente de un animal inmunizado en las regiones determinantes de complementariedad de un anticuerpo humano. Las técnicas de recombinación génica generales para ello también son conocidas.

Específicamente, se sintetizan secuencias de ADN diseñadas para que tengan cada una las CDR de un anticuerpo de ratón o pollo ligadas a cada una de las regiones flanqueantes (FR) de un anticuerpo humano por el método de PCR a partir de varios oligonucleótidos, que se preparan para que tengan partes solapantes en sus partes terminales, por ejemplo. Un anticuerpo humanizado puede obtenerse ligando el ADN así obtenido a 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 causando de ese modo que el hospedador produzca el producto génico (véase la publicación de patente europea n.º 239400 y la publicación de patente internacional WO96/02576). En cuanto a las FR de un anticuerpo humano, que se ligan mediante las CDR, se seleccionan las FR que permiten la formación de un sitio de unión a antígeno con buenas regiones determinantes de complementariedad. Si fuera necesario, para la formación de un sitio de unión a antígeno que tenga las regiones determinantes de complementariedad apropiadas de un anticuerpo humano reconfigurado, pueden sustituirse los aminoácidos de las regiones flanqueantes de una región variable de anticuerpo (Sato, K. *et al.*, Cancer Research, 1993, 53: 851-856). Además, los aminoácidos de las FR pueden sustituirse con aquellos de regiones flanqueantes de diversos anticuerpos humanos (véase la publicación de patente internacional WO99/51743).

En cuanto a las regiones flanqueantes (FR) de un anticuerpo humano, que se ligan mediante las CDR, se seleccionan las FR que permiten la formación de un sitio de unión a antígeno con buenas regiones determinantes de complementariedad. Su fuera necesario, para la formación de un sitio de unión a antígeno que tenga las regiones determinantes de complementariedad apropiadas de un anticuerpo humano reconfigurado, pueden sustituirse los aminoácidos de las regiones flanqueantes de una región variable de anticuerpo (Sato K. *et al.*, Cancer Research 1993, 53: 851-856).

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

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, o 2 o menos aminoácidos y es preferiblemente una sustitución de 1 a 5 aminoácidos, y más preferiblemente 1 o 2 aminoácidos. Un anticuerpo sustituido debe ser funcionalmente equivalente a un anticuerpo no sustituido. La sustitución es de forma deseable una sustitución de uno o más aminoácidos conservativos entre aminoácidos que tienen propiedades análogas tales como carga eléctrica, cadena lateral, polaridad, y aromaticidad. Los aminoácidos que tienen propiedades análogas pueden clasificarse 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), por ejemplo.

Ejemplos de un producto de anticuerpo modificado incluyen anticuerpos unidos a diversas moléculas tales como polietilenglicol (PEG). Las sustancias a unirse en el producto de anticuerpo modificado de la presente invención no

están limitadas. Dicho producto de anticuerpo modificado puede obtenerse sometiendo el anticuerpo así obtenido a modificación química. Los métodos para ello ya se han establecido en la técnica.

- 5 Como se usa en este documento, la expresión "funcionalmente equivalente" se refiere a que un anticuerpo objeto tiene actividad biológica o bioquímica similar a la del anticuerpo de la presente invención, y específicamente se refiere a que un anticuerpo objeto tiene la función de alterar un tumor sin causar esencialmente rechazo tras su aplicación a un ser humano, por ejemplo. Un ejemplo de dicha actividad incluye una actividad de suprimir la proliferación celular y una actividad de unión.
- 10 Como método bien conocido por los expertos en la materia para la preparación de un polipéptido funcionalmente equivalente a un polipéptido, se conoce un método para introducir una mutación en un polipéptido. Por ejemplo, los expertos en la materia pueden preparar un anticuerpo funcionalmente equivalente al anticuerpo de la presente invención introduciendo apropiadamente una mutación en el anticuerpo usando mutagénesis dirigida a sitio (Hashimoto-Gotoh, T. et al., (1995) *Gene* 152, 271-275; Zoller, MJ., y Smith, M. (1983) *Methods Enzymol.* 100, 468-500; Kramer, W. et al., (1984) *Nucleic Acids Res.* 12, 9441-9456; Kramer, W. y Fritz, HJ., (1987) *Methods Enzymol.* 154, 350-367; Kunkel, TA., (1985) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 82, 488-492; Kunkel (1988) *Methods Enzymol.* 85, 2763-2766), por ejemplo.
- 15 Un anticuerpo que reconoce un epítipo de una proteína CAPRIN-1 reconocida por el anterior anticuerpo anti-CAPRIN-1 puede obtenerse por un método conocido por los expertos en la materia. Por ejemplo, dicho anticuerpo puede obtenerse por un método que implica determinar un epítipo de una proteína CAPRIN-1 reconocida por un anticuerpo anti-CAPRIN-1, por un método general (por ejemplo, mapeo de epítopos) y después preparando un anticuerpo usando 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 por un método general, y después seleccionando un anticuerpo que tiene el epítipo idéntico al de un anticuerpo anti-CAPRIN-1. Como se usa en este documento, el término "epítipo" se refiere a, en un mamífero y preferiblemente un ser humano, a un fragmento polipeptídico que tiene antigenicidad o inmunogenicidad. La unidad de tamaño mínimo del mismo consiste en aproximadamente 7 a 12 aminoácidos, y preferiblemente de 8 a 11 aminoácidos.
- 20 La constante de afinidad K_a (k_{on}/k_{off}) del anticuerpo de la presente invención es preferiblemente al menos $10^7 M^{-1}$, al menos $10^8 M^{-1}$, al menos $5 \times 10^8 M^{-1}$, al menos $10^9 M^{-1}$, al menos $5 \times 10^9 M^{-1}$, al menos $10^{10} M^{-1}$ al menos $5 \times 10^{10} M^{-1}$, al menos $10^{11} M^{-1}$, al menos $5 \times 10^{11} M^{-1}$ al menos $10^{12} M^{-1}$, o al menos $10^{13} M^{-1}$.
- 25 El anticuerpo de la presente invención puede conjugarse con un agente antitumoral. La conjugación del anticuerpo con un agente antitumoral puede realizarse mediante un espaciador 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, un grupo 2-piridilditio, un grupo maleimidilo, un grupo alcoxi carbonilo, y un grupo hidroxilo).
- 30 Ejemplos del agente antitumoral incluyen los siguientes agentes antitumorales conocidos como en documento de la técnica anterior y similares, tales como paclitaxel, doxorubicina, daunorubicina, ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo, tiotepa, busulfán, improsulfán, piposulfán, benzodopa, carboquona, meturedopa, uredopa, altretamina, trietilenomelamina, trietilenfosforamida, trietilenfosforamida, trimetilolomelamina, bullatacina, bullatacinona, camptotecina, briostatina, calistatina, criptoficina 1, criptoficina 8, dolastatina, duocarmicina, eleuterobina, pancratistatina, sarcodictina, espongiostatina, clorambucilo, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo, carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina, caliqueamicina, dinemicina, clodronato, esperamicina, aclacinomicina, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicina, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicina, dactinomicina, detorbicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, adriamicina, epirubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina, denopterina, pteropterina, trimetrexato, fludarabina, 6-mercaptapurina, tiamiprina, tioguanina, ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina, andrógenos (por ejemplo, calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitioestano, y testolactona), aminoglucetimidina, mitotano, trilostano, ácido frolinico, aceglatona, aldofosfamidaglicósido, ácido aminolaevulínico, eniluracilo, amsacrina, bestrabucilo, bisantreno, edatraxato, defofamina, demecolcina, diaziouona, elfornitina, acetato de eliptinio, epotilona, etoglucid, lentinano, lonidamina, maitansina, ansamitocina, mitoguazona, mitoxantrona, mopidanmol, nitraerina, pentostatina, fenamet, pirarrubicina, losoxantrona, ácido podofilínico, 2-etil hidrazida, procarbazona, razoxano, rizoxina, esquizofilano, espirogermanio, ácido tenuazónico, triaziquona, roridina A, anguidina, uretano, vindesina, dacarbazina, manomustina, mitobronitol, mitolactol, pipobromano, gacitosina, docetaxel, clorambucilo, gemcitabina, 6-tioguanina, mercaptopurina, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, vinblastina, etopósido, ifosfamida, mitoxantrona, vincristina, vinorelbina, novantrona, tenipósido, edatraxato, daunomicina, aminopterina, xeloda, ibandronato, irinotecano, inhibidor de topoisomerasa, difluorometilornitina (DMFO), ácido retinoico, capecitabina, y sales o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 65

A través de la administración del anticuerpo de la presente invención en combinación con un agente antitumoral, pueden obtenerse efectos terapéuticos incluso mayores. Esta técnica es aplicable tanto antes como después de la cirugía de un paciente con cáncer con la expresión de CAPRIN-1. En particular, a través de la aplicación de la técnica después de cirugía, puede obtenerse una prevención más eficaz de recidivas del cáncer o un periodo prolongado de supervivencia contra el cáncer con la expresión de CAPRIN-1, que se ha tratado de forma convencional con un agente antitumoral en solitario.

Ejemplos del agente antitumoral a administrarse en combinación con el anticuerpo de la presente invención incluyen los siguientes antitumorales conocidos como en documentos de la técnica anterior o similares, tales como paclitaxel, doxorubicina, daunorrubicina, ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo, tiotepa, busulfán, improsulfán, pipsulfán, benzodopa, carboquona, meturedopa, uredopa, altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida, trimetilolomelamina, bullatacina, bullatacinona, camptotecina, briostatina, calistatina, criptoficina I, criptoficina 8, dolastatina, duocarmicina, eleuterobina, pancratistatina, sarcodictina, espongiostatina, clorambucilo, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo, carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina, caliqueamicina, dinemicina, clodronato, esperamicina, aclacinomicina, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicina, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicina, dactinomicina, detorbicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, adriamicina, epirubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiomicina, puomicina, quelamicina, rodoxirubicina, estreptonigrina, estreptozaína, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina, denopterina, pteropterina, trimetrexato, fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina, ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, encitabina, floxuridina, calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestano, mepitioestano, testolactona, aminoglutetimida, mitotano, trilostano, ácido froilínico, aceglatona, aldofosfamidaglicósido, ácido aminolevulínico, eniluracilo, amsacrina, bestabucilo, bisantreno, edatraxato, defofamina, demecolcina, diaziquona, elfornitina, acetato de eliptinio, eptolona, etoglucid, lentinano, lonidamina, maitansina, ansamitocina, mitoguzona, mitoxantrona, mopidanmol, nitraerina, pentostatina, fenamet, pirarrubicina, losoxantrona, ácido podofilínico, 2-etil hidrazida, procarbazona, razoxano, rizoxina, esquizofilano, espirogermanio, ácido tenuazónico, triaziquona, roridina A, anguidina, uretano, vindesina, dacarbazina, manomustina, mitobronitol, mitolactol, pipobromano, gacitosina, docetaxel, clorambucilo, gemcitabina, 6-tioguanina, mercaptopurina, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, vinblastina, etopósido, ifosfamida, mitoxantrona, vincristina, vinorelbina, novantrona, tenipósido, edatrexato, daunomicina, aminopterina, xeloda, ibandronato, irinotecano, inhibidor de topoisomerasa, difluorometilornitina (DMFO), ácido retinoico, capecitabina, y sales (conocidas) o derivados (conocidos) farmacéuticamente aceptables de los mismos. De los ejemplos anteriores, preferiblemente se usan particularmente ciclofosfamida, paclitaxel, docetaxel, y vinorelbina.

Como alternativa, puede unirse un radioisótopo conocido como en documentos de la técnica anterior o similares, tales como ^{211}At , ^{131}I , ^{125}I , ^{90}Y , ^{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 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 muestra actividad citotóxica celular contra el cáncer o el efecto de suprimir el crecimiento tumoral. El anticuerpo debe tener una estructura de modo que el rechazo se evite casi o completamente en un sujeto animal al cual se administra el anticuerpo. Ejemplos de dicho anticuerpo incluyen, cuando un animal en cuestión es un ser humano, un anticuerpo humano, anticuerpo humanizado, anticuerpo quimérico (por ejemplo, anticuerpo quimérico humano-de ratón), anticuerpo de cadena sencilla, y anticuerpo biespecífico. Estos anticuerpos son: anticuerpos recombinantes en que las regiones constantes y regiones variables de cadena pesada y cadena ligera son ambas de un anticuerpo humano; anticuerpos recombinantes en que las regiones determinantes de complementariedad (CDR) (CDR1, CDR2 y CDR3) de las regiones variable de cadena pesada y cadena ligera son de un anticuerpo de un animal no humano y, las regiones flanqueantes y las regiones constantes de cadena pesada y cadena ligera son de un anticuerpo humano; o anticuerpos recombinantes en que las regiones variables de cadena pesada y cadena ligera son de un anticuerpo de un animal no humano y, las regiones constantes de cadena pesada y cadena ligera son de un anticuerpo humano. Los anticuerpos preferibles son los dos anticuerpos anteriores.

Estos anticuerpos recombinantes pueden prepararse del siguiente modo clonando el ADN que codifica un anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 humana (por ejemplo, un anticuerpo monoclonal humano, un anticuerpo monoclonal de ratón, un anticuerpo monoclonal de rata, un anticuerpo monoclonal de conejo, un anticuerpo monoclonal de pollo) a partir de una célula productora de anticuerpos tal como un hibridoma, preparando el ADN que codifica una región variable de cadena ligera y una región variable de cadena pesada del anticuerpo por un método de RT-PCR usándolo como molde, y después determinando la secuencia de cada región variable de cadena ligera y cadena pesada o cada secuencia de CDR1, CDR2, y CDR3 basándose en un sistema de numeración de Kabat EU (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 una de las CDR se prepara usando técnicas de ADN recombinante (Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989)) o un sintetizador de ADN. Aquí, el hibridoma que produce anticuerpos monoclonales humanos anterior puede prepararse inmunizando un animal productor de anticuerpos humanos (por ejemplo, un ratón) con CAPRIN-1 humana y después fusionando los esplenocitos escindidos del animal inmunizado con células de mieloma. Como alternativa, los ADN que codifican la región variable de cadena ligera o cadena pesada y una región constante de un anticuerpo humano se preparan según lo necesario usando técnicas de recombinación génica o un sintetizador de ADN.

En el caso de un anticuerpo humanizado, el ADN se prepara sustituyendo una secuencia codificante de CDR en ADN que codifica una región variable de cadena ligera o cadena pesada obtenida de un anticuerpo humano, con una secuencia codificante de CDR correspondiente a la misma de un anticuerpo obtenido de un animal no humano (por ejemplo, un ratón, una rata, o un pollo) y después ligando el ADN así obtenido con ADN que codifica una región constante de cadena ligera o cadena pesada obtenida de un anticuerpo humano. Por tanto, puede prepararse el ADN que codifica el anticuerpo humanizado.

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

En el caso de un anticuerpo de cadena sencilla, este anticuerpo es un anticuerpo preparado por ligamiento lineal de una región variable de cadena pesada con una región variable de cadena ligera mediante un enlazador. Por tanto, el ADN que codifica un anticuerpo de cadena sencilla puede prepararse uniendo el ADN que codifica una región variable de cadena pesada, el ADN que codifica un enlazador, y el ADN que codifica una región variable de cadena ligera. En este documento, una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera son ambas de un anticuerpo humano, o solamente las CDR se sustituyen con CDR de un anticuerpo de un animal no humano (por ejemplo, un ratón, una rata, y un pollo) aunque las otras regiones son de un anticuerpo humano. Además, un enlazador comprende de 12 a 19 aminoácidos, tal como $(G_4S)_3$ 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, puede prepararse un ADN que codifica un anticuerpo biespecífico ligando el ADN que codifica una región variable de cadena pesada A, el ADN que codifica una región variable de cadena ligera B, el ADN que codifica una región variable de cadena pesada B, y el ADN que codifica una región variable de cadena ligera A en este orden (aquí, el ADN que codifica una región variable de cadena ligera B se une al ADN que codifica una región variable de cadena pesada B mediante al ADN que codifica el enlazador anterior). Aquí, una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera son ambas de un anticuerpo humano, o solamente las CDR se sustituyen con CDR de un anticuerpo de un animal no humano (por ejemplo, un ratón, una rata, o un pollo) aunque las otras regiones son de un anticuerpo humano.

El ADN recombinante preparado anteriormente se incorpora en uno o una pluralidad de vectores apropiados, se introducen en células hospedadoras (por ejemplo, células de mamífero, células de levadura, o células de insecto), y después se causa la (co)expresión de modo que pueda prepararse un anticuerpo recombinante (P. J. Delves., *ANTIBODY PRODUCTION ESSENTIAL TECHNIQUES.*, 1997 WILEY, P. Shepherd y C. Dean., *Monoclonal Antibodies.*, 2000 OXFORD UNIVERSITY PRESS; J. W. Goding., *Monoclonal Antibodies: principles and practice.*, 1993 ACADEMIC PRESS).

Ejemplos del anticuerpo de la presente invención preparado por el método anterior incluyen los siguientes anticuerpos (a) o (b):

(a) un anticuerpo (por ejemplo, el anticuerpo compuesto de la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 43 y región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 47) que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las SEQ ID NO: 40, 41, y 42 y una región variable de cadena ligera que comprende las SEQ ID NO: 44, 45, y 46; y

(b) un anticuerpo (por ejemplo, el anticuerpo compuesto por la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 43 y la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 53) que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las SEQ ID NO: 40, 41, y 42 y una región variable de cadena ligera que comprende las SEQ ID NO: 50, 51, y 52.

Las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NO: 40, 41, y 42 son las CDR1, CDR2, y CDR3 de una región variable de cadena pesada de anticuerpo de pollo. Además, las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NO: 44, 45, y 46, y las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NO: 50, 51, y 52 son las CDR1, CDR2, y CDR3 de una región variable de cadena ligera de anticuerpo de pollo, respectivamente.

Además, el anticuerpo humanizado, el anticuerpo quimérico, el anticuerpo de cadena sencilla, o el anticuerpo biespecífico de la presente invención es el siguiente anticuerpo (ejemplificado como "anticuerpo (a)"), por ejemplo:

(i) un anticuerpo donde la región variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 40, 41, y 42 y las secuencias de aminoácidos de las regiones flanqueantes de un anticuerpo humano, y una región variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 44, 45, y 46 y las secuencias de aminoácidos de las regiones flanqueantes de un anticuerpo humano (por ejemplo, el anticuerpo donde la región variable de cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 43, y la región variable de cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 47).

(ii) un anticuerpo donde una región variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 40, 41, y 42 y las secuencias de aminoácidos de las regiones flanqueantes de un anticuerpo humano, y una región constante de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos de un anticuerpo humano, y una región variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 44, 45, y 46 y las secuencias de aminoácidos de las regiones flanqueantes de un anticuerpo humano, y una región constante de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos de un anticuerpo humano (por ejemplo, el anticuerpo donde una región variable de cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 43, y una región constante de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos de un anticuerpo humano, así como una región variable de cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 47, y una región constante de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos de un anticuerpo humano).

Además, las secuencias de las regiones constantes y regiones variables de cadena pesada y cadena ligera de anticuerpo humano pueden obtenerse del NCBI (por ejemplo, EE.UU.: GenBank, UniGene), por ejemplo. Por ejemplo, la secuencia de N.º de acceso J00228 puede mencionarse para la región constante de cadena pesada de IgG1 humana, la secuencia de N.º de acceso J00230 puede mencionarse para una región constante de cadena pesada de IgG2 humana, la secuencia de N.º de acceso X03604 puede mencionarse para una región constante de cadena pesada de IgG3 humana, la secuencia de N.º de acceso K01316 puede mencionarse para una región constante de cadena pesada de IgG4 humana, las secuencias de N.º de acceso V00557, X64135, X64133, y similares pueden mencionarse para regiones constantes κ de cadena ligera humana, y las secuencias de N.º de acceso X64132, X64134, y similares pueden mencionarse para regiones constantes λ de cadena ligera humana.

Los anticuerpos anteriores tienen preferiblemente actividad citotóxica celular y por tanto pueden mostrar efectos antitumorales.

Además, las secuencias específicas de regiones variables de cadena pesada y cadena ligera o CDR en los anticuerpos anteriores se dan simplemente con fines ilustrativos, y por tanto no están limitadas claramente a dichas secuencias específicas. Se prepara un hibridoma capaz de producir otro anticuerpo humano o anticuerpo animal no humano (por ejemplo, un anticuerpo de ratón) contra CAPRIN-1 humana, se recoge un anticuerpo monoclonal que se produce por el hibridoma, y después se determina si es un anticuerpo diana o no mediante la propiedad de unión inmunológica con CAPRIN-1 humana y la actividad citotóxica celular como indicadores. Después de la identificación de un hibridoma que produce el anticuerpo monoclonal diana de este modo, se prepara el ADN que codifica las regiones variables de cadena pesada y cadena ligera del anticuerpo diana a partir del hibridoma como se ha descrito anteriormente, se realiza la secuenciación, y después se usa el ADN para la preparación de otro anticuerpo.

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

La descripción proporciona adicionalmente ADN que codifica el anticuerpo anterior de la presente invención, o ADN que codifica la cadena pesada o cadena ligera del anticuerpo anterior, o ADN que codifica la región variable de cadena pesada o cadena ligera del anticuerpo anterior. Ejemplos de dicho ADN incluyen, en el caso del anticuerpo (a), ADN que codifica una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias de nucleótidos que codifican las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 40, 41, y 42 y ADN que codifica una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias de nucleótidos que codifican las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 44, 45, y 46.

Las regiones determinantes de complementariedad (CDR) codificadas por las secuencias de ADN son regiones para determinar la especificidad de un anticuerpo. Por tanto, las secuencias que codifican regiones en un anticuerpo diferentes a las CDR (específicamente, una región constante y una región flanqueante) pueden ser de otros anticuerpos. Aquí, ejemplos de dichos "otros anticuerpos" incluyen anticuerpos de organismos no humanos y son preferiblemente de un ser humano en vista de la reducción de los efectos secundarios. Por tanto, en el caso del ADN anterior, las regiones que codifican cada región flanqueante y cada región de contacto de cadenas pesadas y cadenas ligeras preferiblemente comprenden secuencias de nucleótidos que codifican secuencias de aminoácidos

correspondientes de un anticuerpo humano.

Ejemplos alternativos adicionales de ADN que codifica el anticuerpo de la presente invención incluyen, en el caso del anticuerpo (a), ADN que codifica una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de nucleótidos que codifica que secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 43 y ADN que codifica una región variable de 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 SEQ ID NO: 43 es la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 57. Además, 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: 58. En estos ADN, las regiones que codifican cada región constante de cadenas pesadas y cadenas ligeras preferiblemente comprenden secuencias de nucleótidos que codifican las secuencias correspondientes de aminoácidos de un anticuerpo humano.

El ADN de la descripción puede obtenerse por los métodos anteriores o el siguiente método, por ejemplo. En primer lugar, se prepara el ARN total de un hibridoma relacionado con el anticuerpo de la presente descripción usando un kit de extracción de ADN disponible en el mercado, y después se sintetiza el ADNc con transcriptasa inversa usando cebadores aleatorios, y similares. Posteriormente, se amplifica el ADNc que codifica un anticuerpo por un método de PCR usando como cebadores los oligonucleótidos de secuencias conservadas en cada región variable de genes conocidos de cadena pesada y cadena ligera de anticuerpo de ratón. La secuencia que codifica una región constante puede obtenerse amplificando una secuencia conocida por un método de PCR. La secuencia de nucleótidos de ADN puede determinarse por un método convencional tal como inserción del mismo en un plásmido o un fago para secuenciación.

Se considera que un anticuerpo anti-CAPRIN-1 a usarse en la presente invención muestra los efectos antitumorales contra células cancerosas que expresan CAPRIN-1 debido a citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) de células efectoras contra células que expresan CAPRIN-1, o la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) contra células que expresan CAPRIN-1.

Por lo tanto, la actividad de un anticuerpo anti-CAPRIN-1 a usarse en la presente invención puede evaluarse por, como se describe específicamente en los siguientes Ejemplos, medición *ex vivo* de la actividad ADCC o actividad CDC anterior contra células cancerosas que expresan CAPRIN-1.

Un anticuerpo anti-CAPRIN-1 a usarse en la presente invención se une a una proteína CAPRIN-1 en una célula cancerosa y muestra efectos antitumorales debido a la actividad anterior, y por tanto es útil para tratar o prevenir el cáncer. Específicamente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para tratar y/o prevenir el cáncer, que comprende un anticuerpo anti-CAPRIN-1 como principio activo. Cuando el anticuerpo anti-CAPRIN-1 se usa para administración del mismo a un organismo humano (terapia de anticuerpos), es preferiblemente un anticuerpo humano o anticuerpo humanizado para disminuir la inmunogenicidad.

Además, cuanto mayor es la afinidad de unión entre un anticuerpo anti-CAPRIN-1 y una proteína CAPRIN-1 sobre las superficies de células cancerosas, más fuerte será la actividad antitumoral del anticuerpo anti-CAPRIN-1 que puede obtenerse. Por lo tanto, cuando puede adquirirse un anticuerpo anti-CAPRIN-1 que tiene alta afinidad de unión con una proteína CAPRIN-1, pueden esperarse efectos antitumorales más fuertes y dicha aplicación del anticuerpo como composición farmacéutica con la finalidad de efectuar un tratamiento y/o prevención del cáncer, se hace posible. Dicha alta afinidad de unión es deseablemente la siguiente. Como se ha descrito anteriormente, la constante de unión (constante de afinidad) K_a (k_{on}/k_{off}) es preferiblemente al menos $10^7 M^{-1}$, al menos $10^8 M^{-1}$, al menos $5 \times 10^8 M^{-1}$, al menos $10^9 M^{-1}$, al menos $5 \times 10^9 M^{-1}$, al menos $10^{10} M^{-1}$, al menos $5 \times 10^{10} M^{-1}$, al menos $10^{11} M^{-1}$, al menos $5 \times 10^{11} M^{-1}$, al menos $10^{12} M^{-1}$, o al menos $10^{13} M^{-1}$.

<Unión a célula que expresa antígeno>

La capacidad de un anticuerpo de unirse a CAPRIN-1 puede especificarse por ensayo de unión usando ELISA, un método de transferencia de Western, inmunofluorescencia y análisis citométrico de flujo, o similares como se describe en los Ejemplos.

<Tinción inmunohistoquímica>

Un anticuerpo que reconoce CAPRIN-1 puede ensayarse para la reactividad a CAPRIN-1 por un método de inmunohistoquímica conocido por los expertos en la materia usando secciones congeladas fijadas en paraformaldehído o acetona o secciones tisulares incrustadas en parafina fijadas en paraformaldehído, que se preparan a partir de muestras tisulares obtenidas de un paciente durante cirugía, o muestra tisulares obtenidas de un animal que tiene tejido de heterotrasplante inoculado con una línea celular que expresa CAPRIN-1, de forma natural o después de transfección.

Un anticuerpo reactivo a CAPRIN-1 puede teñirse por diversos métodos para tinción inmunohistoquímica. Por ejemplo, se causa que un anticuerpo de cabra anti-ratón o de cabra anti-pollo conjugado con peroxidasa de rábano

rusticano experimente reacción, y puede visualizarse un anticuerpo diana.

<Composición farmacéutica>

5 La presente invención proporciona adicionalmente una composición farmacéutica para tratar y/o prevenir el cáncer, que se caracteriza porque contiene el anticuerpo anterior o un fragmento del mismo como principio activo que se une a polipéptidos parciales de CAPRIN-1 representados por las SEQ ID NO: 2 a 30, con numeración par, donde el polipéptido tiene 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: 37.

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

15 El término "tumor" y "cáncer", como se usa en este documento, se refiere a neoplasia maligna y se usa de forma intercambiable.

El cáncer a someter a la presente invención es cáncer que expresa genes que codifican proteínas CAPRIN-1 que tienen secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 2 a 30 de numeración par. Ejemplos de dicho cáncer incluyen, preferiblemente, cáncer de mama, cáncer cerebral, leucemia, cáncer pulmonar, linfoma, mastocitoma, cáncer renal, 20 cáncer de cuello de útero, cáncer de vejiga, cáncer esofágico, cáncer gástrico y cáncer colorrectal.

Ejemplos de dicho cáncer específico incluyen, aunque sin limitación, adenocarcinoma de mama, adenocarcinoma de mama de tipo compuesto, tumor mixto maligno de glándula mamaria, adenocarcinoma papilar intraductal, adenocarcinoma pulmonar, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células pequeñas, carcinoma de células grandes, glioma que es tumor de tejido epitelial neural, ependimoma, neurocitoma, tumor neuroectodérmico fetal, schwannoma, neurofibroma, meningioma, leucemia linfocítica crónica, linfoma, linfoma gastrointestinal, linfoma digestivo, linfoma de células pequeñas a células medianas, cáncer del ciego, cáncer del colon ascendente, cáncer del colon descendente, cáncer del colon transverso, cáncer del colon sigmoide, y cáncer rectal.

30 Además, los sujetos preferibles son mamíferos incluyendo primates, animales de compañía, animales domésticos, animales de carreras, y similares, y particularmente son preferiblemente seres humanos, perros y gatos.

35 Cuando un anticuerpo a usarse en la presente invención se usa como una composición farmacéutica, puede formularse por un método conocido por los expertos en la materia. Por ejemplo, el anticuerpo puede usarse de forma parenteral en forma de una preparación de inyección tal como una solución aséptica o una suspensión preparada con agua o una solución farmacológicamente aceptable diferente al agua. Por ejemplo, puede formularse mediante mezcla en una forma unitaria de dosificación requerida por la práctica farmacéutica generalmente aceptada en combinación apropiada con un vehículo o medio farmacológicamente aceptable, específicamente, agua estéril o 40 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 modo que pueda obtenerse una dosis apropiada dentro del intervalo indicado.

45 Una composición aséptica para inyección puede prescribirse de acuerdo con la práctica farmacéutica general usando un vehículo tal como agua destilada para inyección.

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 pueden usarse en combinación con un agente solubilizante apropiado tal como alcohol, específicamente etanol y polialcohol (por ejemplo, propilenglicol y polietilenglicol), y tensioactivo no iónico (por ejemplo, polisorbato 80 (TM) y HCO-60).

55 Ejemplos del aceite incluyen aceite de sésamo y aceite de soja, que pueden usarse en combinación con un agente solubilizante tal como benzoato de bencilo o alcohol bencilico. Además, puede combinarse un agente tamponante tal como tampón fosfato o tampón acetato sódico, un agente calmante tal como clorhidrato de procaína, un estabilizante tal como alcohol bencilico o fenol, y un antioxidante con los mismos. Una ampolla apropiada generalmente se rellena con la solución de inyección así preparada.

60 La administración es administración peroral o parenteral, y es preferiblemente administración parenteral. Ejemplos específicos de la vía de administración incluyen inyección, administración transnasal, administración pulmonar, y administración transdérmica. Ejemplos de inyección incluyen inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, e inyección subcutánea, de modo que sea posible la administración sistémica o local.

65 Además, los métodos de administración pueden seleccionarse apropiadamente dependiendo de la edad, peso corporal, género, síntomas, y similares del paciente. La dosificación por administración de una composición farmacéutica que contiene un anticuerpo o un polinucleótido que codifica el anticuerpo, puede seleccionarse del intervalo entre 0,0001 mg y 1000 mg por kilo de peso corporal, por ejemplo. Como alternativa, por ejemplo, la

dosificación puede seleccionarse del intervalo entre 0,001 mg/organismo y 100000 mg/organismo por paciente. Sin embargo, el intervalo de dosificación no siempre está limitado a estos valores numéricos. La dosificación y método de administración se varían dependiendo del peso corporal, edad, género, síntomas y similares del paciente, pero puede seleccionarse apropiadamente por los expertos en la materia.

La composición farmacéutica anterior que contiene el anticuerpo o un fragmento del mismo de la presente invención se administra a un sujeto, de modo que pueda tratarse y/o prevenirse el cáncer, preferiblemente, cáncer de mama, tumor cerebral, leucemia, cáncer pulmonar, linfoma, mastocitoma, cáncer renal, cáncer de cuello de útero, cáncer de vejiga, cáncer esofágico, cáncer gástrico, y cáncer colorrectal.

Un método de tratamiento y/o prevención del cáncer comprende administrar a un sujeto la composición farmacéutica de la presente invención en combinación con el agente antitumoral ejemplificado anteriormente composición farmacéutica que contiene dicho agente antitumoral. El anticuerpo o un fragmento del mismo de la presente invención y un agente antitumoral pueden administrarse de forma simultánea o por separado a un sujeto. Pueden administrarse por separado independientemente del orden de administración. Los intervalos de administración, dosificación, la vía de administración, y la frecuencia de administración pueden seleccionarse apropiadamente por un especialista. Ejemplos de la otra formulación farmacéutica a administrarse simultáneamente incluyen composiciones farmacéuticas obtenidas por mezcla del anticuerpo o un fragmento el mismo de la presente invención con un agente antitumoral en un vehículo farmacológicamente aceptable (o un medio) seguido por formulación. Además, en cuanto a cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores que contienen un agente antitumoral y formulación, son aplicables las explicaciones referentes a la prescripción, formulación, la vía de administración, dosis, cáncer, y similares para administrar una composición farmacéutica que contiene el anticuerpo de la presente invención y formulación. Por lo tanto, la presente invención también proporciona una combinación farmacéutica para tratar y/o prevenir el cáncer, que comprende la composición farmacéutica de la presente invención, y la composición farmacéutica ejemplificada anteriormente que contiene un agente antitumoral. Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para tratar y/o prevenir el cáncer, que comprende el anticuerpo o un fragmento del mismo de la presente invención y un agente antitumoral junto con un vehículo farmacológicamente aceptable.

<Polipéptido y ADN>

La presente descripción proporciona adicionalmente los siguientes polipéptidos y ADN relacionados con los anticuerpos anteriores (a) y (b).

- (i) Una combinación farmacéutica polipeptídica de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 43, y el ADN que codifica el polipéptido.
- (ii) Un polipéptido que comprende las secuencias de aminoácido de las SEQ ID NO: 47 y 53, y ADN que codifica el polipéptido.
- (iii) Un polipéptido de la CDR de cadena pesada seleccionado del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NO: 40, 41, y 42 y ADN que codifica el polipéptido.
- (iv) Un polipéptido de la CDR de cadena ligera seleccionado del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NO: 44, 45, y 46, y las SEQ ID NO: 50, 51, y 52, y ADN que codifica el polipéptido.

Estos polipéptidos y ADN pueden prepararse usando técnicas de ADN recombinante como se ha descrito anteriormente.

<Sumario de la presente invención>

La presente invención explicada anteriormente es como se resume a continuación.

- (1) Una composición farmacéutica para tratar y/o prevenir un cáncer, que comprende un anticuerpo o un fragmento del mismo como principio activo que se une a un polipéptido parcial de CAPRIN-1, donde CAPRIN-1 está representada por cualquiera de las secuencias de número par de las SEQ ID NO: 2 a 30, y donde el polipéptido parcial consiste 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: 37.
- (2) La composición farmacéutica de acuerdo con (1) anterior, donde el cáncer es cáncer de mama, tumor cerebral, leucemia, linfoma, cáncer pulmonar, mastocitoma, cáncer renal, cáncer de cuello de útero, cáncer de vejiga, cáncer esofágico, cáncer gástrico, o cáncer colorrectal.
- (3) La composición farmacéutica de acuerdo con (1) o (2) anteriores, donde el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal o un anticuerpo policlonal.
- (4) La composición farmacéutica de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (3) anteriores, donde el anticuerpo es un anticuerpo humano, anticuerpo humanizado, anticuerpo quimérico, anticuerpo de cadena sencilla, o un anticuerpo biespecífico.
- (5) Un anticuerpo como se define en (1) anterior.

(6) El anticuerpo de acuerdo con (5) anterior, que tiene actividad citotóxica contra una célula cancerosa que expresa una proteína CAPRIN-1.

(7) Un anticuerpo, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las SEQ ID NO: 40, 41, y 42 y una región variable de cadena ligera que comprende las SEQ ID NO: 44, 45, y 46, y se une a una proteína CAPRIN-1.

(8) Un anticuerpo, que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las SEQ ID NO: 40, 41, y 42 y una región variable de cadena ligera que comprende las SEQ ID NO: 50, 51, y 52, y se une a una proteína CAPRIN-1.

(9) El anticuerpo de acuerdo con uno cualquiera de (5) a (8) anteriores, que es un anticuerpo humano (excepto en el caso del anticuerpo de acuerdo con (7) u (8)), anticuerpo humanizado, anticuerpo quimérico, anticuerpo de cadena sencilla, o anticuerpo biespecífico.

(10) Una composición farmacéutica para tratar y/o prevenir un cáncer, que comprende el anticuerpo o un fragmento del mismo de uno cualquiera de (5) a (9) anteriores como principio activo.

(11) La composición farmacéutica de acuerdo con (10) anterior, donde el cáncer es cáncer de mama, tumor cerebral, leucemia, linfoma, cáncer pulmonar, mastocitoma, cáncer renal, cáncer de cuello de útero, cáncer de vejiga, cáncer esofágico, cáncer gástrico, o cáncer colorrectal.

(12) Una combinación farmacéutica para tratar y/o prevenir un cáncer, que comprende la composición farmacéutica de uno cualquiera de (1) a (4) anteriores o la composición farmacéutica de (10) u (11) anteriores, y una composición farmacéutica que contiene un agente antitumoral.

(13) El anticuerpo o un fragmento del mismo de uno cualquier de (5) a (9) anteriores o la composición farmacéutica de acuerdo con (10) u (11) anteriores, para su uso en un método de tratamiento y/o prevención de un cáncer.

(14) Composiciones farmacéuticas de la combinación farmacéutica de (12) anterior para su uso en combinación en un sujeto, en un método para tratar y/o prevenir un cáncer.

Ejemplos

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

Ejemplo 1

Identificación de una novedosa proteína antigénica de cáncer por el método SEREX.

(1) Preparación de biblioteca de ADNc

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

Se sintetizó una biblioteca en fagos de ADNc de testículo de perro usando el ARNm así obtenido (5 µg). Para la preparación de la biblioteca en fago de ADNc, se usó un kit de síntesis de ADNc, un kit de síntesis ZAP-cDNA, y un kit de clonación ZAP-cDNA gigapack III gold (STRATAGENE) y la biblioteca se preparó de acuerdo con protocolos incluidos con el kit. El tamaño de la biblioteca en fago de ADNc así preparada fue de $7,73 \times 10^5$ pfu/ml.

(2) Exploración de biblioteca de ADNc usando suero

Se realizó inmunoexploración usando la biblioteca en fago de ADNc de testículo de perro preparada anteriormente. Específicamente, se infectó el hospedador *Escherichia coli* (XL1-Blue MRF⁺) con el fago de modo que hubiera 2210 clones presentes en una placa de agarosa NZY de $\phi 90 \times 15$ mm. Las células se cultivaron a 42 °C durante 3 a 4 horas, de modo que se causara formación de placas. La paca se cubrió con una membrana de nitrocelulosa (Hybond C Extra: GE Healthcare Bio-Science) impregnada con IPTG (isopropil- β -D-tiogalactósido) a 37 °C durante 4 horas. Se indujeron las proteínas, se expresaron, y después se transfirieron a la membrana. Posteriormente, se recuperó la membrana, 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 una noche, de modo que se suprimieran las reacciones no específicas. Se causó que el filtro reaccionara con suero de perros con cáncer, diluido en factor 500 a temperatura ambiente durante 2 a 3 horas.

En cuanto a los anteriores sueros de perros con cáncer, se usaron sueros recogidos de perros con cáncer de mama. Los sueros se almacenaron a -80 °C y después se sometieron a pretratamiento inmediatamente antes de su uso. El pretratamiento para los sueros se realizó por el siguiente método. Específicamente, se infectó el hospedador *Escherichia coli* (XL1-Blue MRF⁺) con fago λ ZAP Express en que no se había insertado gen foráneo, y después se cultivó en medio de placa NZY a 37 °C durante una noche. Posteriormente, se añadió un tampón NaHCO₃ 0,2 M (pH 8,3) que contenía NaCl 0,5 M a la placa y después la placa se dejó reposar 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-Science), para inmovilizar la proteína

derivada de *Escherichia coli*-fago. Se pasó el suero de un perro con cáncer a través de la columna a la cual se había inmovilizado la proteína para la reacción, retirando de ese modo *Escherichia coli* y los anticuerpos adsorbidos al fago 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 inmunoexploración.

5 Una membrana, a la que se había transferido el suero así tratado y la proteína de fusión, se lavó 4 veces con TBS-T Tween20 al 0,05 %/TBS). La membrana se hizo reaccionar con anticuerpo de cabra anti-IgG de perro (conjugado de cabra con HRP anti IgG-h+i de perro: BETHYL Laboratories) diluido 5000 veces como anticuerpo secundario con TBS que contenía leche desnatada en polvo al 0,5 % a temperatura ambiente durante 1 hora. La detección se
10 realizó por reacción de color enzimática usando una solución de reacción NBT/BCIP (Roche). Se recogieron las colonias correspondientes al sitio positivo de la reacción de color de la placa de agarosa NZY de $\phi 90 \times 15$ mm, y después se disolvió en 500 μ l de tampón SM (NaCl 100 mM, $MgCl_2$ 100 mM, Tris-HCl 50 mM, gelatina al 0,01 %, pH 7,5). Hasta la unificación de las colonias positivas en la reacción de color, se repitió la exploración secundaria y exploración terciaria por un método similar al anterior. Por tanto, se exploraron 30940 clones fágicos que habían
15 reaccionado con IgG de suero de modo que se aislaron 5 clones positivos.

(3) Búsqueda de homologías para el gen antigénico aislado

Se realizó un procedimiento para la conversión de los vectores fágicos en vectores plasmídicos para los 5 clones
20 positivos aislados por el método anterior con el fin de someter los clones a análisis de secuencia de nucleótidos. Específicamente, se mezclaron 200 μ l de una solución del hospedador *Escherichia coli* (XL1-Blue MRF') preparado para dar una absorbancia de DO_{600} de 1,0, 250 μ l de una solución purificada de fagos, y 1 μ l de fago auxiliar ExAssist (STRATAGENE) y se dejó que reaccionara a 37 °C durante 15 minutos. Después de eso, se añadieron 3 ml de medio LB, las células se cultivaron a 37 °C durante 2,5 a 3 horas, y después el resultante se puso
25 inmediatamente en baño de agua a 70 °C para su incubación durante 20 minutos. Se realizó centrifugación a 4 °C, 1000 x g durante 15 minutos, y después se recogió el sobrenadante como una solución de fagómido. Posteriormente, se mezclaron 200 μ l de una solución preparada a partir del fagómido de hospedador *Escherichia coli* SOLR para dar una absorbancia de DO_{600} de 1,0 y 10 μ l de la solución purificada de fagos, seguido por 15 minutos de reacción a 37 °C. Se sembraron 50 μ l del resultante en medio de agar LB que contenía ampicilina (a concentración final de 50 μ g/ml) y después se cultivaron durante una noche a 37 °C. Se recogió una única colonia de
30 SOLR transformado y después se cultivó en medio LB que contenía ampicilina (a concentración final de 50 μ g/ml) a 37 °C. Después del cultivo, se purificó el ADN plasmídico que portaba un inserto de interés usando un kit QIAGEN plasmid Miniprep (QIAGEN).

35 El plásmido purificado se sometió al análisis de la secuencia completa del inserto por el método de paseo con cebador usando el cebador T3 de la SEQ ID NO: 31 y el cebador T7 de la SEQ ID NO: 32. Las secuencias génicas de las SEQ ID NO: 5, 7, 9, 11, y 13 se obtuvieron por el análisis de secuencia. Con el uso de las secuencias de nucleótidos de los genes y las secuencias de aminoácidos de las mismas (SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12, y 14), se realizó una búsqueda con el programa de búsqueda de homología BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>) para la
40 búsqueda de homología con genes conocidos. Como resultado, se reveló que los 5 genes obtenidos eran genes que codifican CAPRIN-1. Las identidades de secuencia entre los 5 genes fueron del 100 % a nivel de secuencia de nucleótidos y el 99 % a nivel de secuencia de aminoácidos en las regiones a traducirse en proteínas. Las identidades de secuencia de estos genes y el gen que codifica el homólogo humano fueron del 94 % a nivel de secuencia de nucleótidos y del 98 % a nivel de secuencia de aminoácidos en las regiones a traducirse en proteínas.
45 Las secuencias de nucleótidos de los homólogos humanos están representadas por las SEQ ID NO: 1 y 3 y las secuencias de aminoácidos de las mismas están representadas por las SEQ ID NO: 2 y 4. Además, las identidades de secuencia de los genes de perro obtenidos y el gen que codifica el homólogo de ganado bovino fueron del 94 % a nivel de secuencia de nucleótidos y del 97 % a nivel de secuencia de aminoácidos en las regiones a traducirse en proteínas. La secuencia de nucleótidos del homólogo de ganado bovino 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 secuencia de los genes que codifican el homólogo humano y el gen que codifica el homólogo de ganado bovino fueron del 94 % a nivel de secuencia de nucleótidos y del 93 % al 97 % a nivel de secuencia de aminoácidos en las regiones a traducirse en proteínas. Además, las identidades de secuencia de los genes de perro obtenidos y el gen que codifica el homólogo de caballo fueron del 93 % a nivel de secuencia de nucleótidos y del 97 % a nivel de secuencia de aminoácidos en las regiones a traducirse 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 secuencia de los genes que codifican el homólogo humano y el gen que codifica el homólogo de caballo fueron del 93 % a nivel de secuencia de nucleótidos y del 96 % a nivel de secuencia de aminoácidos en las regiones a traducirse en proteínas. Además, las identidades de secuencia de los genes de perro obtenidos y los genes que codifican el homólogo de ratón fueron del 87 % al 89 % a nivel de secuencia de nucleótidos y del 95 % al 97 % a nivel de secuencia de aminoácidos en las regiones a traducirse en proteínas. La secuencia de nucleótidos de los homólogos de ratón está representada por las SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25, y 27 y las secuencias de aminoácidos de las mismas está representada por las SEQ ID NO: 20, 22, 24, 26, y 28. Además, las identidades de secuencia de los genes que codifican el homólogo humano y los genes que codifican el homólogo de ratón fueron del 89 % al 91 % a nivel de secuencia de nucleótidos y fueron del 95 % al 96 % a nivel de secuencia de aminoácidos en las regiones a traducirse en proteínas. Además, las identidades de

secuencia de los genes de perro obtenidos y el gen que codifica el homólogo de pollo fueron del 82 % a nivel de secuencia de nucleótidos y del 87 % a nivel de secuencia de aminoácidos en las regiones a traducirse 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 secuencia de los genes que codifican el homólogo humano y el gen que codifica el homólogo de pollo fueron del 81 % al 82 % a nivel de secuencia de nucleótidos y del 86 % a nivel de secuencia de aminoácidos en las regiones a traducirse en proteínas.

(4) Análisis de expresión génica en cada tejido

La expresión de los genes obtenidos por el método anterior se examinó en tejidos normales de perro y de ser humano y diversas líneas celulares por un método de RT-PCR. Se realizó reacción de transcripción inversa del siguiente modo. Específicamente, se extrajo el ARN total de 50 mg a 100 mg del tejido o de 5 a 10 x 10⁶ células de la línea celular usando un reactivo TRIZOL (Invitrogen) de acuerdo con los protocolos adjuntos. Se sintetizó el ADNc con el ARN total usando un sistema de síntesis de primera hebra Superscript para RT-PCR (Invitrogen) de acuerdo con los protocolos adjuntos. Se realizó PCR del siguiente modo usando los cebadores de las SEQ ID NO: 33 y 34 específicos para los genes obtenidos. Específicamente, se añadieron reactivos y un tampón adjunto a 0,25 µl de la muestra preparada por la reacción de transcripción inversa a un volumen total de 25 µl, de modo que el resultante contuviera los cebadores anteriores de 2 mM cada uno, dNTP de 0,2 mM cada uno, y 0,65 U de ExTaq polimerasa (Takara Shuzo Co., Ltd.). Se realizó 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 termociclador (BIO RAD). Los cebadores específicos de gen 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 de CAPRIN-1 de perro) y la región que varía de los nucleótidos 698 a 1124 en la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1 (gen de CAPRIN-1 humana). Como control para comparaciones, también se usaron de forma concurrente cebadores específicos de GAPDH de las SEQ ID NO: 35 y 36. Como resultado, como se muestra en la Fig. 1, se observó fuerte expresión en testículo entre tejidos normales de perro, mientras que se observó expresión en tejido de cáncer de mama y adenocarcinoma de perro. Además, también se realizó la observación de la expresión de los homólogos humanos a partir de los genes obtenidos. Como resultado, de forma similar al caso del gen de CAPRIN-1 de perro, pudo observarse expresión en solamente testículo entre los tejidos normales. Sin embargo, en el caso de células cancerosas, se detectó expresión en muchos tipos de líneas celulares cancerosas, incluyendo líneas celulares de cáncer de mama, tumor cerebral, leucemia, cáncer pulmonar, y cáncer esofágico. Se observó particularmente expresión en muchas líneas celulares de cáncer de mama. Se confirmó por los resultados que la expresión de CAPRIN-1 no se observa en tejidos normales diferentes a testículo, mientras que CAPRIN-1 se expresaba en muchas células cancerosas y principalmente en líneas celulares de cáncer de mama.

En la Fig. 1, el número de referencia 1 en cada eje vertical indica los patrones de expresión de genes identificados anteriormente y el número de referencia 2 indica los patrones de expresión del gen de GAPDH como control.

(5) Tinción inmunohistoquímica

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

Se exanguinaron ratones (Balb/c, hembra) y perros (beagle, hembra) bajo anestesia con éter y anestesia con quetamina/isoflurano. Después de 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 suprarrenal, ovario, páncreas, bazo, y vejiga) a una placa de 10 cm que contenía PBS. Cada órgano se cortó abierto en PBS y después se sometió a fijación por perfusión durante una noche en tampón fosfato 0,1 M (pH 7,4) que contenía paraformaldehído (PFA) al 4 %. La solución de perfusión se desechó, se aclaró la superficie tisular 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 después el tubo se agitó usando un rotor a 4 °C durante 2 horas. La solución se reemplazó por una solución de PBS que contenía sacarosa al 20 %, y después se dejó reposar a 4 °C hasta que el tejido se redujo. La solución se reemplazó por una solución de PBS que contenía sacarosa al 30 % y después se dejó reposar a 4 °C hasta que el tejido se redujo. El tejido se retiró y después se escindieron las partes necesarias con un escalpelo quirúrgico. A continuación, se añadió un compuesto OCT (Tissue Tek) al tejido de modo que se aplicara completamente a la superficie tisular, y después el tejido se colocó en un criomolde. El criomolde se colocó en hielo seco para su rápida congelación. Después de ello, el tejido se cortó hasta 10 µm a 20 µm usando un criostato (LEICA). Los cortes se secaron al aire en portaobjetos de vidrio usando un secador de pelo durante 30 minutos, para preparar el tejido cortado montado en un portaobjetos de vidrio. A continuación, cada muestra se colocó en un frasco de tinción llenado con PBS-T (solución salina que contenía Tween20 al 0,05 %) y después se sometió a remplazo con PBS-T, que se repitió 3 veces cada 5 minutos. Se retiró el exceso de agua alrededor de las secciones con Kimwipes, y después las secciones se rodearon usando un DAKOPEN (DAKO). Como soluciones de bloqueo, se sobrepuso un reactivo de bloqueo de IgG de ratón MOM (VECTASTAIN) y una solución de PBS-T que contenía FBS al 10 % sobre el tejido de ratón y el tejido de perro, respectivamente, y después se dejaron reposar en una cámara húmeda a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se puso una solución de anticuerpo monoclonal contra CAPRIN-1 (anticuerpo monoclonal n.º 1) de 10

5 $\mu\text{g/ml}$ ajustado con una solución de bloqueo, que reacciona con superficies de células cancerosas y tiene la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 43 y la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 47, que se había preparado en el Ejemplo 4, y se dejó reposar durante una noche en una cámara húmeda a 4 °C. Se realizó lavado de 10 minutos con PBS-T 3 veces, y después se colocó un anticuerpo anti-IgG marcado con biotina MOM (VECTASTAIN) diluido 250 veces con la solución de bloqueo y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora en una cámara húmeda. Después se realizó un lavado de diez (10) minutos con PBS-T 3 veces, se colocó encima un reactivo de avidina-biotina ABC (VECTASTAIN), y después la muestra se dejó reposar en una cámara húmeda a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después se realizó lavado de diez (10) minutos con PBS-T 3 veces, se colocó encima una solución colorante DAB (DAB 10 mg + H₂O₂ al 30 % 10 μl / Tris-HCl 0,05 M (pH 7,6) 50 ml), y después la muestra se dejó reposar en una cámara húmeda a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de aclarar con agua destilada, se colocó encima un reactivo de hematoxilina (DAKO), la muestra se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 minuto, y después se aclaró con agua destilada. El portaobjetos de vidrio se sumergió en soluciones de etanol al 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, y después 100 % en dicho orden durante 1 minuto cada uno y después se dejó reposar durante una noche en xileno. El portaobjetos de vidrio se retiró, se selló en medio de montaje Glycergel (DAKO), y después se observó. Como resultado, se observó ligera expresión de CAPRIN-1 en células de cada tejido de glándula salivar, riñón, colon, y estómago, pero no se observó la expresión de la misma en superficies celulares. Además, no se observó expresión en tejidos de otros órganos. Además, se obtuvieron resultados similares en el caso de usar un anticuerpo monoclonal contra CAPRIN-1 (anticuerpo monoclonal n.º 2) que tenía la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 43 y la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 53.

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

25 Se prepararon portaobjetos de secciones congeladas por un método similar al anterior usando 108 muestras de tejido de cáncer de mama congelado de perros patológicamente diagnosticados como que tienen cáncer de mama maligno, y se realizó tinción inmunohistoquímica usando el anticuerpo monoclonal n.º 1 preparado en el Ejemplo 4. Como resultado, se observó la expresión de CAPRIN-1 en 100 de 108 muestras (92,5 %) y se expresó fuertemente CAPRIN-1 sobre las superficies de células cancerosas con un grado particularmente alto de atipia. Además, se obtuvieron resultados similares cuando se había usado el anticuerpo monoclonal n.º 2.

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

35 Se realizó tinción inmunohistoquímica usando 188 muestras de tejido de cáncer de mama en una serie de tejido de cáncer de mama humano incrustado en parafina (BIOMAX). Después de 3 horas de tratamiento de la serie de tejido de cáncer de mama humano a 60 °C, la serie se colocó en un frasco de tinción llenado con xileno, seguido por remplazo de xileno que se repitió 3 veces cada 5 minutos. A continuación, se realizó un procedimiento similar con etanol y PBS-T en lugar de xileno. La serie de tejido de cáncer de mama humano se colocó en un frasco de tinción llenado con tampón citrato 10 mM (pH 6,0) que contenía Tween20 al 0,05 %. Después de 5 minutos de tratamiento a 125 °C, la serie se dejó reposar a temperatura ambiente durante 40 minutos o más. El exceso de agua alrededor de las secciones se retiró con Kimwipes, las secciones se rodearon con un DAKOPEN, y se añadió peroxidasa Block (DAKO) gota a gota en cantidades apropiadas. Después de dejar reposar a temperatura ambiente durante 5 minutos, la serie se colocó en un frasco de tinción llenado con PBS-T, seguido por remplazo de PBS-T que se repitió 3 veces cada 5 minutos. Como solución de bloqueo, se colocó una solución de PBS-T que contenía FBS al 10 % en sobre la serie, y después la serie se dejó reposar en una cámara húmeda a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se colocó encima una solución del anticuerpo monoclonal n.º 1 de 10 $\mu\text{g/ml}$ ajustado con una solución de PBS-T que contenía FBS al 5 %, que reacciona con superficies de células cancerosas y se había preparado en el Ejemplo 9, y la serie se dejó reposar durante una noche en una cámara húmeda a 4 °C. Después se realizó un lavado de diez (10) minutos con PBS-T 3 veces, se añadió conjugado de polímero marcado de peroxidasa (DAKO) gota a gota en cantidades apropiadas y después la serie se dejó reposar en una cámara húmeda a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se realizó lavado de diez (10) minutos con PBS-T 3 veces, se colocó encima una solución colorante DAB (DAKO) y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos. La solución colorante se desechó, se realizó lavado de 10 minutos con PBS-T 3 veces, y después se aclaró con agua destilada. La serie se sumergió en soluciones de etanol al 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, después al 100 % en dicho orden durante 1 minuto cada una, y después se dejó reposar en xileno durante una noche. El portaobjetos de vidrio se retiró, se selló en medio de montaje Glycergel (DAKO), y después se observó. Como resultado, se observó la fuerte expresión de CAPRIN-1 en 138 de un total de 188 muestras de tejido de cáncer de mama (73 %). Además, se obtuvieron resultados similares cuando se había usado el anticuerpo monoclonal n.º 2.

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

60 Se realizó tinción inmunohistoquímica de acuerdo con un método similar al usado en (5)-3 anterior con 247 muestras de tejido de tumor cerebral maligno sobre una serie de tejido tumoral cerebral maligno humano incrustado en parafina (BIOMAX), usando el anticuerpo monoclonal n.º 1 preparado en el Ejemplo 4. Como resultado, se observó la fuerte expresión de CAPRIN-1 en 227 de un total de 247 muestras de tejido de tumor cerebral maligno (92 %). Además, se obtuvieron resultados similares cuando se había usado el anticuerpo monoclonal n.º 2.

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

Se realizó tinción inmunohistoquímica de acuerdo con un método similar al de (5)-3 anterior con 150 muestras de tejido de ganglio linfático metastatizado de cáncer de mama en una serie de tejido de ganglio linfático metastatizado de cáncer de mama humana incrustado en parafina (BIOMAX), usando el anticuerpo monoclonal n.º 1 preparado en el Ejemplo 4. Como resultado, se observó la fuerte expresión de CAPRIN-1 en 136 de un total de 150 muestras de tejido de ganglio linfático metastatizado de cáncer de mama (90 %). Específicamente, se reveló que CAPRIN-1 se expresaba fuertemente también en tejidos cancerosos que habían metastatizado desde cáncer de mama. Además, se obtuvieron resultados similares cuando se había usado el anticuerpo monoclonal n.º 2.

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

Se realizó tinción inmunohistoquímica de acuerdo con un método similar al anterior con muestras sobre diversas series de tejido canceroso humano incrustado en parafina (BIOMAX), usando el anticuerpo monoclonal n.º 1 preparado en el Ejemplo 4. Como resultado, se observó la fuerte expresión de CAPRIN-1 en cáncer esofágico, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer pulmonar, cáncer renal, cáncer de vejiga y cáncer de cuello de útero. Además, se obtuvieron resultados similares cuando se había usado el anticuerpo monoclonal n.º 2.

Ejemplo 2

Preparación de la novedosa proteína antigénica de cáncer humano

(1) Preparación de proteína recombinante

Basándose en el gen de SEQ ID NO: 1 obtenido en el Ejemplo 1, se preparó una proteína recombinante a partir del gen homólogo humano por el siguiente método. Se realizó PCR en un volumen total de 50 µl con 1 µl de ADNc, dos cebadores ((SEQ ID NO: 38 y 39 que comprenden las secuencias de escisión con enzima de restricción *Sac* I y *Xho* I), de 0,4 µM cada uno, dNTP 0,2 mM, y 1,25 U de polimerasa PrimeSTAR HS (Takara Shuzo Co., Ltd.), preparado añadiendo los reactivos y un tampón adjunto. La expresión se había confirmado por un método de RT-PCR para el ADNc usado en este documento a partir de diversos ADNc derivados de tejido o célula preparados en el Ejemplo 1. Se realizó PCR repitiendo un ciclo de 98 °C durante 10 segundos y 68 °C durante 2,5 minutos 30 veces usando un termociclador (BIO RAD). Los dos cebadores anteriores son capaces de amplificar una región que codifica la secuencia completa de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2. Después de la PCR, el ADN así amplificado se sometió a electroforesis en gel de agarosa al 1 %, y después se purificó un fragmento de ADN de aproximadamente 2,1 kpb usando un kit de extracción de gel QIAquick (QIAGEN).

El fragmento de ADN así obtenido se ligó a un vector de clonación PCR-Blunt (Invitrogen). Después de la transformación de *Escherichia coli* con el mismo, se recogió el plásmido. Se verificó por secuenciación que el fragmento génico así obtenido tiene la secuencia de interés. El plásmido que tiene una secuencia coincidente con la secuencia de interés se trató con enzimas de restricción *Sac* I y *Xho* I y después se purificó con un kit de extracción de gel QIAquick. La secuencia génica de interés se insertó en un vector de expresión de *Escherichia coli* pET30a (Novagen) tratado con las enzimas de restricción *Sac* I y *Xho* I. Puede producirse una proteína recombinante fusionada a marca His usando el vector. El plásmido se transformó en *Escherichia coli* para expresión recombinante, BL21(DE3), y después se indujo la expresión con IPTG 1 mM, de modo que la proteína de interés se expresara en *Escherichia coli*.

(2) Purificación de proteína recombinante

La *Escherichia coli* recombinante obtenida anteriormente 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 alcanzara aproximadamente 0,7, se añadió isopropil-β-D-1-tiogalactopiranosido a una concentración final de 1 mM, y las células se cultivaron a 37 °C durante cuatro horas. Posteriormente, se realizó centrifugación a 4800 r.p.m. durante 10 minutos y después se recogieron las células. El sedimento celular resultante se suspendió en solución salina tamponada con fosfato y se centrifugó a 4822 r.p.m. durante 10 minutos, y se lavaron las células.

Las células se suspendieron en solución salina tamponada con fosfato y después se alteraron por ultrasonificación en hielo. El lisado resultante de *Escherichia coli* ultrasonificada se sometió a centrifugación a 6000 r.p.m. durante 20 minutos, y después 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 ajustada de acuerdo con un método convencional (vehículo: Chelating Sepharose™ Fast Flow (GE HealthCare); capacidad de columna de 5 ml; y tampón de equilibrado: tampón clorhidrato 50 mM (pH 8,0)). Las fracciones no adsorbidas se retiraron 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 tampón fosfato 20 mM (pH 8,0) que contenía imidazol 100 mM. La elución de la proteína de interés se confirmó por tinción con Coomassie

sobre la fracción de elución con tampón fosfato 20 mM (pH 8,0) que contenía imidazol 100 mM, y después la fracción de elución se añadió a una columna de intercambio aniónico fuerte (vehículo: Q Sepharose™ Fast Flow (GE HealthCare); capacidad de columna de 5 ml; y tampón fosfato 20 mM (pH 8,0) como tampón de equilibrado). Una fracción no adsorbida se retiró por lavado con tampón fosfato 20 mM (pH 7,0) en una cantidad 10 veces la capacidad de la columna y tampón fosfato 20 mM (pH 7,0) que contenía cloruro sódico 200 mM. Inmediatamente después del lavado se eluyeron 5 lechos con tampón fosfato 20 mM (pH 7,0) que contenía cloruro sódico 400 mM, y, por tanto, se obtuvo la fracción purificada de la proteína que tiene la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 2.

Se distribuyeron 200 µl de cada muestra purificada obtenida por el método anterior en 1 ml de tampón de reacción (Tris-HCl 20 mM, NaCl 50 mM, CaCl₂ 2 mM, pH 7,4), seguido por adición de 2 µl de enteroquinasa (Novagen). Después de eso, lo resultante se dejó reposar durante una noche a temperatura ambiente para reacción, de modo que se eliminara por escisión la marca His, y después se realizó purificación usando un kit de captura de escisión con enteroquinasa (Novagen) de acuerdo con los protocolos adjuntos. A continuación, se sometieron 1,2 ml de la muestra purificada obtenida por el método anterior a remplazo de tampón con tampón fosfato fisiológico (Nissui Pharmaceutical Co., Ltd.) usando una ultrafiltración NANOSEP 10K OMEGA (PALL). Además, se realizó filtración a esterilidad usando HT Tuffryn Acrodisc 0,22 µm (PALL) y después lo resultante se usó para el siguiente experimento.

20 Ejemplo 3

Preparación de anticuerpo monoclonal de pollo contra CAPRIN-1

Se mezclaron 300 µg de la proteína antigénica (CAPRIN-1 humana) (mostrada por la SEQ ID NO: 2 preparada en el Ejemplo 2) con una cantidad equivalente de adyuvante completo de Freund, y después esto se usó como solución antigénica para un pollo. La solución antigénica se administró por vía intraperitoneal a pollos de 7 semanas de edad, y después se realizó la administración 7 veces cada 4 semanas, y por tanto se completó la inmunización. Cada bazo se escindió en el día 4 después de la inmunización final, y se emparedó entre dos portaobjetos de vidrio esterilizados y después se trituró. Lo resultante se lavó con PBS (-) (Nissui) y después se centrifugó a 1500 r.p.m. durante 10 minutos para retirar el sobrenadante. Este procedimiento se repitió 3 veces, de modo que se obtuvieron esplenocitos. Los esplenocitos así obtenidos y las células de mieloma de pollo deficientes en cadena ligera se mezclaron a una relación de 5:1. Las células de mieloma de pollo usadas se habían establecido a partir de un pollo por transformación usando un virus de la reticuloendoteliosis aviar. Se añadió una solución de PEG preparada por mezcla de 200 µl de medio IMDM que contenía FBS al 10 % calentado a 37 °C y 800 µl de PEG1500 (Boehringer) a la mezcla, se dejó reposar durante 5 minutos para la fusión celular, y después se sometió a centrifugación a 1700 r.p.m. durante 5 minutos. Después de la retirada del sobrenadante, las células se suspendieron en 300 ml de medio IMDM que contenía FBS al 10 %, suplementado con una solución HAT (Gibco) (2 % equivalente) (medio selectivo HAT), y después la suspensión celular se sembró en treinta placas de 96 pocillos (Nunc) a 100 µl por pocillo. Las células se cultivaron en condiciones de 7 días, a 37 °C, en CO₂ al 5 %, de modo que se obtuviera el hibridoma preparado por fusión de esplenocitos y células de mieloma de pollo.

Se seleccionaron hibridomas usando como marcador la afinidad de unión del anticuerpo producido por los hibridomas preparados a la proteína CAPRIN-1. La solución de 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 después se dejó reposar a 4 °C durante 18 horas. Cada pocillo se lavó 3 veces con PBS-T, se añadieron 400 µl de una solución (Sigma) de albúmina sérica bovina (BSA) al 0,5 % por pocillo, y después la placa se dejó reposar a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se retiró, y después los pocillos se lavaron tres veces con 400 µl de PBS-T por pocillo. El sobrenadante de cultivo de los hibridomas obtenidos anteriormente se añadió a 100 µl por pocillo, y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de lavar cada pocillo tres veces con PBS-T, se añadió un anticuerpo marcado con HRP anti-IgY de pollo (SIGMA) diluido 5000 veces con PBS-T a 100 µl por pocillo y lo resultante después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de lavar los pocillos tres veces con PBS-T, se añadieron 100 µl de una solución de sustrato TMB (Thermo) por pocillo y después se dejó reposar durante 15 a 30 minutos para la reacción de color. Después del desarrollo del color, se añadieron 100 µl de ácido sulfúrico 1 N por pocillo para detener la reacción, y después se midieron las absorbancias a 450 nm y 595 nm usando un espectrómetro de absorción. Como resultado, se seleccionaron varios hibridomas que producen anticuerpos con altos valores de absorbancia.

Los hibridomas así seleccionados se añadieron a una placa de 96 pocillos a 0,5 células por pocillo y después se cultivaron. Después de una semana, se observaron hibridomas que habían formado colonias individuales en los pocillos. Estas células en los pocillos se cultivaron adicionalmente, y después se seleccionaron hibridomas usando como marcador la afinidad de unión de los anticuerpos producidos por los hibridomas clonados a la proteína CAPRIN-1. La solución de 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 después se dejó reposar a 4 °C durante 18 horas. Cada pocillo se lavó con PBS-T tres veces, se añadieron 400 µl de solución BSA al 0,5 % por pocillo y después lo resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 3 horas. Se retiró la solución, y después los pocillos se lavaron tres veces con 400 µl de PBS-T por pocillo. Se añadieron 100 µl de cada sobrenadante de cultivo de los hibridomas obtenidos anteriores

- por pocillo, y después la placa se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de lavar cada pocillo tres veces con PBS-T, se añadieron 100 µl de un anticuerpo marcado con HRP anti-IgY de pollo (SIGMA) diluido 5000 veces con PBS-T por pocillo y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora.
- 5 Después de lavar los pocillos tres veces con PBS-T, se añadieron 100 µl de una solución de sustrato TMB (Thermo) por pocillo, y después se dejó reposar durante 15 a 30 minutos para la reacción de color. Después del desarrollo del color, se añadieron 100 µl de ácido sulfúrico 1 N por pocillo para detener la reacción y después se midieron las absorbancias a 450 nm y 595 nm usando un espectrómetro de absorción. Como resultado, se obtuvieron varias líneas celulares de hibridoma que producen anticuerpos monoclonales reactivos para la proteína CAPRIN-1.
- 10 A continuación, de esos anticuerpos monoclonales, se seleccionaron los anticuerpos reactivos para las superficies celulares de células de cáncer de mama que expresan CAPRIN-1. Específicamente, se sometieron 5×10^5 células de la línea celular de cáncer de mama humano MDA-MB-231V a centrifugación con un tubo de centrifugado de 1,5 ml, y se añadieron 100 µl del sobrenadante de cultivo de cada uno de los hibridomas anteriores al tubo, y después el tubo se dejó reposar en hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, se añadió un anticuerpo (SouthernBiotech)
- 15 de cabra marcado con FITC anti-IgG de pollo (H+L) diluido 30 veces con PBS que contenía FBS al 0,1 %, y después lo resultante se dejó reposar en hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, se midió la intensidad de fluorescencia usando un FACS Calibur (Becton, Dickinson and Company). Mientras tanto, se realizaron procedimientos similares a los anteriores para el medio para cultivar hibridomas, de modo que se obtuviera una muestra de control. Como resultado, se seleccionaron dos anticuerpos monoclonales (anticuerpos monoclonales n.º
- 20 1 y n.º 2) que habían mostrado intensidad de fluorescencia más fuerte que la del control, y es decir, que reaccionó con las superficies celulares de células de cáncer de mama que expresa CAPRIN-1.

Ejemplo 4

- 25 Caracterización de anticuerpos seleccionados

(1) Clonación del gen de la región variable de anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1

- 30 Se extrajo el ARNm de cada línea celular de hibridoma que produce uno de los dos anticuerpos monoclonales seleccionados en el Ejemplo 3. Se realizó para ello un método de RT-PCR usando cebadores específicos para la secuencia obtenida de FR1 de pollo y la secuencia obtenida de FR4 de pollo, y se obtuvo el gen de la región variable de cadena pesada (VH) y el gen de la región variable de cadena ligera (VL) de cada anticuerpo. Para la secuenciación se clonaron estos genes en un vector pCR2.1 (Invitrogen).

- 35 (1)-1 RT-PCR

Después de la extracción del ARN total de 10^6 células de cada línea celular de hibridoma usando un kit de aislamiento de ARN High Pure (Roche), se sintetizó el ADNc usando un kit de síntesis de ADNc de 1ª hebra PrimeScriptII (Takara). Estos procedimientos se realizaron de acuerdo con protocolos adjuntos a cada kit.

- 40 El gen de la región variable de cadena pesada de anticuerpo de pollo y el gen de la región variable de cadena ligera de anticuerpo de pollo se amplificaron por un método de PCR de acuerdo con un método convencional usando el ADNc así sintetizado como molde y la ADN polimerasa KOD-Plus (TOYOBO).

- 45 Para obtener el gen de la región VH, se usó un cebador específico para la secuencia FR1 de cadena pesada de pollo y un cebador específico para la secuencia FR4 de cadena pesada de pollo. Además, para obtener el gen de la región VL, se usó un cebador específico para la secuencia FR1 de cadena ligera de pollo y un cebador específico para la secuencia FR4 de cadena ligera de pollo.

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

(1)-2 Determinación de secuencia

- 60 Se analizaron las secuencias génicas de la región VH y la región VL en cada plásmido obtenido anteriormente con un cebador directo M13 (SEQ ID NO: 48) y un cebador inverso M13 (SEQ ID NO: 49) en un secuenciador de fluorescencia (secuenciador de ADN 3130XL; ABI), usando un kit de secuenciación en ciclo Big Dye Terminator Ver3.1 (ABI) de acuerdo con los protocolos adjuntos. Como resultado, se determinó cada secuencia génica. Las secuencias eran idénticas entre los 10 clones.

- 65

La secuencia de aminoácidos así obtenida de la región variable de cadena pesada del anticuerpo monoclonal está representada por la SEQ ID NO: 43 y las secuencias de aminoácidos así obtenidas de las regiones variables de cadena ligera están representada por la SEQ ID NO: 47 y SEQ ID NO: 53.

5 Específicamente, se reveló que el anticuerpo monoclonal n.º 1 comprende la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 43 y la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 47, donde la CDR1, CDR2, y CDR3 en la región variable de cadena pesada consisten en las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 40, 41, y 42, respectivamente, y la CDR1, CDR2, y CDR3 en la región variable de cadena ligera consisten en las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 44, 45, y 46, respectivamente. También se reveló que el anticuerpo monoclonal n.º 2 comprende la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 43 y la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 53, donde la CDR1, CDR2, y CDR3 en la región variable de cadena pesada consisten en las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 40, 41, y 42, respectivamente, y la CDR1, CDR2, y CDR3 en la región variable de cadena ligera consisten en las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 50, 51, y 52, respectivamente.

15 (2) Preparación de anticuerpo recombinante quimérico humano-de pollo

Se trató un fragmento de amplificación del gen de la región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 43) de los anticuerpos monoclonales de pollo n.º 1 y n.º 2 obtenidos en (1) anterior en ambos extremos con enzimas de restricción y después se purificaron. El fragmento resultante se insertó en un vector pcDNA4/myc-His (Invitrogen) de acuerdo con un método convencional, en que ya se había insertado una secuencia líder derivada de anticuerpo humano que comprende la SEQ ID NO: 54 y una región constante de cadena H de IgG1 humana que comprende la SEQ ID NO: 55. Además, se trató un fragmento de amplificación del gen de la región variable de cadena ligera del anticuerpo monoclonal de pollo n.º 1 (SEQ ID NO: 47) en ambos extremos con enzimas de restricción y después se purificaron. El fragmento resultante se insertó en un vector pcDNA3.1/myc-His (Invitrogen) de acuerdo con un método convencional, en que ya se había insertado una secuencia líder obtenida de anticuerpo de pollo que comprende la SEQ ID NO: 54 y una región constante de cadena L de IgG1 humana que comprende la SEQ ID NO: 56. Asimismo, se trató un fragmento de amplificación del gen de la región variable de cadena ligera del anticuerpo monoclonal de pollo n.º 2 (SEQ ID NO: 53) en ambos extremos con enzimas de restricción y después se purificó. El fragmento resultante se insertó en un vector pcDNA3.1/myc-His de acuerdo con un método convencional, en que ya se había insertado la secuencia líder obtenida de anticuerpo de pollo y la región constante de cadena L de IgG1 humana.

A continuación, el vector recombinante anterior que se había insertado en la región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 43) de los anticuerpos monoclonales de pollo n.º 1 y n.º 2, y el vector recombinante anterior en que se había insertado la región variable de 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, se lavaron 2×10^5 células CHO-K1 cultivadas en 1 ml de medio F12 de Ham (Invitrogen) que contenía FBS al 10 % por pocillo de una placa de cultivo de 12 pocillos con PBS(-). Adicionalmente se añadió 1 ml de medio F12 de Ham que contenía FBS al 10 % por pocillo y después se añadió una mezcla de 250 ng de cada uno de los vectores anteriores disueltos en 30 μ l de OptiMEM (Invitrogen) y 30 μ l de un reactivo de transfección Polyfect (QIAGEN) a cada pocillo. Las células CHO-K1 en que se había introducido el vector recombinante anterior se cultivaron en medio F12 de Ham que contenía FBS al 10 %, suplementado con 200 μ g/ml de Zeocina (Invitrogen) y 200 μ g/ml de geneticina (Roche). Las células CHO-K1 en que se había introducido el vector recombinante anterior se sembraron en una placa de 96 pocillos a 0,5 células por pocillo. Por tanto, se preparó una línea celular que producía de forma estable un anticuerpo quimérico humano-de pollo n.º 1 (también mencionado 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 matraz de 150 cm² que contenía 30 ml de medio OptiCHO sin suero (Invitrogen) a 5×10^5 células/ml durante 5 días. Después, se obtuvo un sobrenadante de cultivo que contenía n.º 1.

Con un método similar al anterior, se introdujo el vector recombinante anterior en que se había insertado la variable de cadena pesada representada por la SEQ ID NO: 43, y el vector recombinante anterior en que se había insertado la región variable de cadena ligera del anticuerpo monoclonal de pollo n.º 2 representada por la SEQ ID NO: 53, en células CHO-K1. Por tanto, se preparó una línea celular que producía de forma estable un anticuerpo quimérico humano-de pollo n.º 2 (también mencionado como n.º 2) que tenía las regiones variables derivadas del anticuerpo monoclonal de pollo n.º 2. La línea celular así preparada se cultivó en un matraz de 150 cm² que contenía un medio OptiCHO sin suero (Invitrogen) durante 5 días, y después se obtuvo un sobrenadante de cultivo que contenía n.º 2.

(3) Expresión de CAPRIN-1 en diversas superficies de células cancerosas usando los anticuerpos n.º 1 y n.º 2 anti-CAPRIN-1

A continuación, se examinaron 7 líneas celulares de cáncer de mama (MDA-MB-157, T47D, MRK-nu-1, MDA-MB-231V, BT20, SK-BR-3, y DA-MB-231T) para las que se había observado expresión del gen de CAPRIN-1, y las otras 3 líneas celulares de cáncer de mama (MDA-MB-231C, 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 colorrectal (HT29, LoVo, Caco2, SW480, y HCT116), 3 líneas celulares de cáncer pulmonar (A549, QG56, y PC8), 4 líneas celulares de leucemia

(AML5, Namalwa, BDCM, RPI1788), una línea celular de cáncer de cuello del útero (SW756), una línea celular de cáncer de vejiga (T24), una línea celular de cáncer esofágico (KYSE180), y una línea celular de linfoma (Ramos) para la expresión de la proteína CAPRIN-1 sobre las superficies celulares usando los sobrenadantes de cultivo (obtenidos en (2) anterior) de células CHO-K1 que contenían n.º 1 y n.º 2. Se centrifugaron 10^6 células de cada línea celular en un tubo de microcentrifuga de 1,5 ml. Cada sobrenadante de cultivo celular (10 μ l) que contenían n.º 1 o n.º 2 obtenido en (2) anterior se añadió y se dejó reposar en hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, se añadió anticuerpo anti-IgG (H+L) humano marcado con FITC (SouthernBiotech) diluido 500 veces con PBS que contenía FBS al 0,1 % y después lo resultante se dejó reposar en hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, se midió la intensidad de fluorescencia usando un FACS Calibur (Becton, Dickinson and Company). Mientras tanto, como control negativo, se realizaron procedimientos similares a los anteriores usando un sobrenadante de cultivo de células CHO-K1 en que no se había introducido gen de anticuerpo, en lugar del sobrenadante de cultivo de células CHO-K1 que contenía n.º 1 y n.º 2. Como resultado, las células a las que se habían añadido los anticuerpos quiméricos humanos-de pollo n.º 1 y n.º 2, mostraron intensidad de fluorescencia más fuerte en un 20 % o más que la del control. Específicamente, cuando se usó el anticuerpo n.º 1, se potenció la intensidad de fluorescencia hasta un 217 % en el caso de MDA-MB-157, un 326 % en el caso de T47D, un 125 % en el caso de MRK-nu-1, un 527 % en el caso de MDA-MB- 231V, un 200 % en el caso de BT20, y un 327 % en el caso de MDA-MB-231T. Además, cuando se usó el anticuerpo n.º 2, se potenció la intensidad de fluorescencia hasta niveles casi equivalentes a los niveles cuando se usó el anticuerpo n.º 1. Se reveló por estos resultados que la proteína CAPRIN-1 se expresaba sobre las superficies de membrana celular de las diversas líneas celulares anteriores de cáncer humano. El porcentaje de potenciación en la intensidad de fluorescencia anterior se expresó como el porcentaje del aumento en la intensidad de fluorescencia media (nivel MFI) en cada tipo de célula y se calculó por la siguiente fórmula.

Porcentaje de aumento en la intensidad de fluorescencia media (porcentaje de potenciación en la intensidad de fluorescencia) (%) = ((nivel MFI en células que han reaccionado con anticuerpo anti-CAPRIN-1 humano) - (nivel MFI del control)) / (nivel MFI del control) x 100.

(4) Efectos antitumorales (actividad ADCC) de los anticuerpos n.º 1 y n.º 2 anti-CAPRIN-1 sobre células cancerosas

A continuación, se evaluaron los anticuerpos n.º 1 y n.º 2 anti-CAPRIN-1 para su citotoxicidad celular contra células cancerosas. Cada sobrenadante de cultivo celular que producía n.º 1 o n.º 2 obtenido en (2) anterior se purificó usando Hitrap ProteinA Sepharose FF (GE HEALTHCARE), se sometió a remplazo de tampón con PBS(-), y después se filtró con un filtro de 0,22 μ m (Millipore). Los resultantes se usaron como anticuerpos para la medición de la actividad. Se recogieron 10^6 células de la línea celular de cáncer de mama humano MDA-MB-157 en un tubo de centrifuga de 50 ml, se añadieron 100 μ Ci de cromo-51, y después se realizó incubación a 37 °C durante 2 horas. Posteriormente, lo resultante se lavó 3 veces con medio RPMI 1640 que contenía FBS al 10 %. Se añadieron las células a una placa con fondo en V de 96 pocillos a 10^3 células por pocillo para su uso como células diana. Los anticuerpos purificados anteriores (1 μ g) se añadieron a las células. Se añadieron adicionalmente 10^5 células de linfocitos separados de sangre periférica humana de acuerdo con un método convencional y después se cultivaron en condiciones de 37 °C y CO₂ al 5 % durante 4 horas. Después del cultivo, se midió la cantidad de cromo-51 liberado de las células tumorales dañadas en un sobrenadante de cultivo, y se calculó la actividad citotóxica de cada anticuerpo anti-CAPRIN-1 contra las células cancerosas. Como muestras de control negativo, se usaron una muestra preparada añadiendo PBS en lugar de los anticuerpos anti-CAPRIN-1 y una muestra preparada añadiendo un anticuerpo de control de isotipo en lugar de anticuerpos anti-CAPRIN-1. Como resultado, los anticuerpos n.º 1 y n.º 2 mostraron un 25,3 % de actividad y un 31 % de actividad, respectivamente, contra MDA-MB-157 (véase la Fig. 2). En contraste, la actividad en la muestra preparada añadiendo PBS como control negativo y la actividad en la muestra preparada añadiendo el anticuerpo de control de isotipo como control negativo, fue del 1,6 % y un 3,3 %, respectivamente. Asimismo, los anticuerpos n.º 1 y n.º 2 se examinaron para su actividad citotóxica contra otras células cancerosas incluyendo líneas celulares de glioma T98G y U373, líneas celulares de cáncer pulmonar A549 y QG56, líneas celulares de cáncer renal Caki-1 y ACHN, una línea celular 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 MKN28 y MKN45, una línea celular de cáncer de colorrectal SW480, una línea celular de leucemia AML5, y una línea celular de linfoma Ramos. Como resultado, el anticuerpo n.º 1 mostró un 10,5 % de actividad contra T98G (1,3 % en el caso del isotipo control), un 10,9 % contra U373 (3 % en el caso del isotipo control), un 14,0 % contra A549 (2,6 % en el caso del isotipo control), un 15,9 % contra QG56 (0,2 % en el caso del isotipo control), un 10,9 % contra Caki-1 (3,0 % en el caso del isotipo control), un 12,6 % contra ACHN (1,5 % en el caso del isotipo control), un 11,8 % contra SW756 (2,5 % en el caso del isotipo control), un 12,3 % contra T24 (2,1 % en el caso del isotipo control), un 17,7 % contra KYSE180 (3,0 % en el caso del isotipo control), un 10,1 % contra MKN28 (1,7 % en el caso del isotipo control), un 9,4 % contra MKN45 (2,3 % en el caso del isotipo control), un 10,3 % contra SW480 (1,3 % en el caso del isotipo control), un 8,3 % contra AML5 (2,1 % en el caso del isotipo control), y un 9,5 % contra Ramos (3,8 % en el caso del isotipo control). Además, se mostraron resultados similares en el caso del anticuerpo n.º 2. Se demostró por los resultados anteriores que los anticuerpos n.º 1 y n.º 2 anti-CAPRIN-1 así obtenidos dañan diversas células cancerosas humanas que expresan CAPRIN-1.

(5) Efectos antitumorales (actividad CDC) de anticuerpos n.º 1 y n.º 2 anti-CAPRIN-1 contra células cancerosas

A continuación, se evaluaron los anticuerpos n.º 1 y n.º 2 anti-CAPRIN-1 para su actividad citotóxica (actividad CDC) contra células cancerosas. Se añadió sangre recogida de un conejo a un tubo Eppendorf, se dejó reposar a temperatura ambiente durante 60 minutos, y después se sometió a 5 minutos de centrifugación a 3000 rpm. Por tanto, se preparó suero para la medición de la actividad CDC. Se recogieron 10⁵ células de células de cáncer de mama humano MDA-MB-231V en un de centrifuga de 50 ml, se añadieron 100 µCi de cromo-51, y después se realizó la incubación a 37 °C durante 2 horas. Lo resultante se lavó 3 veces con medio RPMI que contenía FBS al 10 %. Posteriormente, las células se suspendieron en medio RPMI que contenía el suero de conejo preparado anteriormente (50 %), y después se añadió a una placa con fondo en V de 96 pocillos a 10³ células por pocillo. Se añadió por separado 1 µg de n.º 1 y n.º 2 obtenidos en (4) anterior a las células y las células se cultivaron en condiciones de 37 °C y CO₂ al 5 % durante 4 horas. Después del cultivo, se midió la cantidad de cromo-51 liberado de las células tumorales dañadas en un sobrenadante de cultivo, y después se calculó la actividad CDC de cada anticuerpo contra MDA-MB-231V. Como resultado, los anticuerpos n.º 1 y n.º 2 mostraron ambos al menos un 30 % de actividad CDC. Por lo tanto, se reveló que n.º 1 y n.º 2 pueden dañar las células tumorales que expresan CAPRIN-1 también por actividad CDC.

Ejemplo 5

20 Efectos antitumorales *in vivo* de anticuerpos n.º 1 y n.º 2 anti-CAPRIN-1 en ratones

A continuación, se evaluaron los anticuerpos n.º 1 y n.º 2 anti-CAPRIN-1 así obtenidos para sus efectos antitumorales *in vivo* en ratones que albergan tumor. Los anticuerpos usados en este documento se prepararon por purificación en columna del sobrenadante de cultivo de cada célula que producía n.º 1 o n.º 2 del mismo modo que el descrito anteriormente.

Se examinaron los efectos antitumorales de los anticuerpos n.º 1 y n.º 2 usando ratones que albergaban tumor en que se había trasplantado una línea celular cancerosa derivada de ratón que expresaba CAPRIN-1. Se trasplantaron células 4T1 (adquiridas de la ATCC) por vía subcutánea en la región dorsal de 30 ratones Balb/c (Japan SLC Inc.) a 10⁶ células por ratón. Se permitió que el tumor creciera hasta alcanzar un tamaño de aproximadamente 5 mm de diámetro. Los anticuerpos n.º 1 y n.º 2 se administraron cada uno por vía intraperitoneal a 10 ratones entre los 30 ratones que albergaban tumor en una cantidad de 300 µg (en 300 µl) por ratón. Posteriormente, se administró la misma cantidad del anticuerpo por vía intraperitoneal a cada ratón que albergaba tumor 3 veces en total en 2 días. Se midieron los tamaños de los tumores cada día y se examinaron los efectos antitumorales por observación. Mientras tanto, como grupo de control, se administró PBS(-) en lugar de los anticuerpos a los 10 ratones restantes que albergaban tumor. Como resultado de la observación de los efectos antitumorales, en el grupo de ensayo al que se había administrado el anticuerpo n.º 1 o n.º 2 anti-CAPRIN-1, se descubrió que los tumores habían sufrido regresión hasta un 70 % y un 80 %, respectivamente, en el día 11 y un 8 % y un 26 %, respectivamente, en el día 15, en comparación con el volumen del tumor al inicio de la administración de anticuerpos que era del 100 % (véase la Fig. 3). En el grupo de control al que se había administrado PBS(-), el tamaño del tumor aumentó hasta aproximadamente un 230 %, un 340 %, un 550 %, y un 840 % en los días 4, 6, 8, y 11, respectivamente (véase la Fig. 3). Se demostró por los resultados que los anticuerpos n.º 1 y n.º 2 obtenidos muestran fuertes efectos antitumorales *in vivo* contra células cancerosas que expresan CAPRIN-1. Se calculó el tamaño del tumor como un volumen usando la fórmula: longitud del eje mayor x longitud del eje menor x longitud del eje menor x 0,5.

Ejemplo 6

Identificación de epítipo en proteína CAPRIN-1, a la que se unen los anticuerpos n.º 1 y n.º 2 anti-CAPRIN-1

Con el uso de los anticuerpos n.º 1 y n.º 2 anti-CAPRIN-1 obtenidos en el Ejemplo 4 (2) que reaccionan con las superficies celulares de células cancerosas, se identificó un péptido epitépico en una proteína CAPRIN-1 a reconocer por los anticuerpos. Se sintetizaron 93 péptidos candidatos, que consistían cada uno en 12 a 16 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de la proteína CAPRIN-1 humana. Cada péptido se disolvió en DMSO a una concentración de 1 mg/ml.

Cada péptido se disolvió en tampón carbonato sódico 0,1 M (pH 9,6) a una concentración de 30 µg/ml, se añadió a una placa de 96 pocillos (Nunc, N.º de producto 436006) a 100 µl por pocillo, y después se dejó reposar a 4 °C durante una noche. Se desechó la solución, se añadieron etanolamina 10 mM/tampón carbonato sódico 0,1 M (pH 9,6) a 200 µl por pocillo, y después la placa se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Se desechó la solución, se lavó la placa 2 veces con PBS (PBS-T) que contenía Tween20 al 0,5 %, de modo que se preparó la placa con cada péptido inmovilizado en la misma.

Se añadió un sobrenadante de cultivo celular que contenía el anticuerpo monoclonal quimérico humano/de pollo obtenido en el Ejemplo 4 (2) a la placa a 50 µl por pocillo. Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, se retiró la solución, y después la placa se lavó 3 veces con PBS-T. A continuación, se añadió un anticuerpo anti-IgG humana marcado con HRP (Invitrogen, N.º de catálogo 62-7120) diluido 3000 a 4000 veces con PBST (una solución

de anticuerpo secundario) a 50 µl por pocillo y después se retiró la solución, seguido por lavado 6 veces con PBS-T.

5 Se añadió una solución de sustrato TMB (Thermo) a 100 µl por pocillo, y la placa se dejó reposar durante 15 a 30 minutos para la reacción de color. Después del desarrollo de color, se añadió ácido sulfúrico 1 N a 100 µl por pocillo para detener la reacción y después se midieron las absorbancias a 450 nm y 595 nm usando un espectrómetro de absorción. Como resultado, se reveló que los anticuerpos tanto n.º 1 como n.º 2 reconocen el polipéptido de la SEQ ID NO: 37, que es un péptido de secuencia parcial en la proteína CAPRIN-1, y por tanto este polipéptido contiene una región epitópica para los anticuerpos n.º 1 y n.º 2 anti-CAPRIN-1.

10 Aplicabilidad industrial

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

15 Texto libre del listado de secuencias

SEQ ID NO: 31 a 36, 38, 39, 48 y 49: cebador

LISTADO DE SECUENCIAS

20 <110> Toray Industries, Inc.

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

25 <130> PH-4600-PCT

<150> JP 2010-023450

<151> 04-02-2010

30 <160> 58

<170> PatentIn versión 3.1

35 <210> 1

<211> 5562

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

40 <220>

<221> CDS

<222> (190)..(2319)

<223>

<400> 1

ES 2 583 777 T3

cagagggctg ctggctggct aagtccctcc cgctcccggc tctcgctca ctaggagcgg	60
ctctcggtgc agcgggacag ggcgaagcgg cctgcgccca cggagcgcgc gacactgccc	120
ggaagggacc gccacccttg cccctcagc tgcccactcg tgatttcag cggcctccgc	180
gcgcgcacg atg ccc tcg gcc acc agc cac agc ggg agc ggc agc aag tcg	231
Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser	
1 5 10	
tcc gga ccg cca ccg ccg tcg ggt tcc tcc ggg agt gag gcg gcc gcg	279
Ser Gly Pro Pro Pro 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 2 583 777 T3

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

ES 2 583 777 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					510	
gct	cca	ttc	caa	tcc	atg	caa	acg	gtg	ttc	aat	atg	aat	gcc	cca	gtt	1767
Ala	Pro	Phe	Gln	Ser	Met	Gln	Thr	Val	Phe	Asn	Met	Asn	Ala	Pro	Val	
				515					520					525		
cct	cct	gtt	aat	gaa	cca	gaa	act	tta	aaa	cag	caa	aat	cag	tac	cag	1815
Pro	Pro	Val	Asn	Glu	Pro	Glu	Thr	Leu	Lys	Gln	Gln	Asn	Gln	Tyr	Gln	
			530					535					540			
gcc	agt	tat	aac	cag	agc	ttt	tct	agt	cag	cct	cac	caa	gta	gaa	caa	1863
Ala	Ser	Tyr	Asn	Gln	Ser	Phe	Ser	Ser	Gln	Pro	His	Gln	Val	Glu	Gln	
		545					550					555				
aca	gag	ctt	cag	caa	gaa	cag	ctt	caa	aca	gtg	gtt	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

ES 2 583 777 T3

Asn	Gly	Tyr	Arg	Gly	Pro	Ala	Asn	Gly	Phe	Arg	Gly	Gly	Tyr	Asp	Gly		
	625						630					635					
tac	cgc	cct	tca	ttc	tct	aac	act	cca	aac	agt	ggt	tat	aca	cag	tct		2151
Tyr	Arg	Pro	Ser	Phe	Ser	Asn	Thr	Pro	Asn	Ser	Gly	Tyr	Thr	Gln	Ser		
	640					645					650						
cag	ttc	agt	gct	ccc	cgg	gat	tac	tct	ggc	tat	caa	cgg	gat	gga	tat		2199
Gln	Phe	Ser	Ala	Pro	Arg	Asp	Tyr	Ser	Gly	Tyr	Gln	Arg	Asp	Gly	Tyr		
	655				660					665					670		
cag	cag	aat	ttc	aag	cga	ggc	tct	ggg	cag	agt	gga	cca	cgg	gga	gcc		2247
Gln	Gln	Asn	Phe	Lys	Arg	Gly	Ser	Gly	Gln	Ser	Gly	Pro	Arg	Gly	Ala		
				675					680						685		
cca	cga	ggt	cgt	gga	ggg	ccc	cca	aga	ccc	aac	aga	ggg	atg	ccg	caa		2295
Pro	Arg	Gly	Arg	Gly	Gly	Pro	Pro	Arg	Pro	Asn	Arg	Gly	Met	Pro	Gln		
			690						695					700			
atg	aac	act	cag	caa	gtg	aat	taa	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	gaaactatgt	ttactctgca	tgttctgtcc												2529
taagcgtcat	cttgagcctt	gcacatgata	ctcagattcc	tcacccttgc	ttaggagtaa												2589
aacaatatac	tttacagggt	gataataatc	tccatagtta	tttgaagtgg	cttgaaaaag												2649
gcaagattga	cttttatgac	attggataaa	atctacaaat	cagccctcga	gttattcaat												2709
gataactgac	aaactaaatt	atttccttag	aaaggaagat	gaaaggagtg	gagtgtgggt												2769
tggcagaaca	actgcatttc	acagcttttc	cagttaaatt	ggagcactga	acgttcagat												2829
gcataccaaa	ttatgcatgg	gtcctaatac	cacatataag	gctggctacc	agctttgaca												2889
cagcactggt	catctggcca	aacaactgtg	gttaaaaaaca	catgtaaaat	gctttttaac												2949
agctgatact	gtataagaca	aagccaagat	gcaaaattag	gctttgattg	gcactttttg												3009
aaaaatatgc	aacaaatatg	ggatgtaatc	cggatggccg	cttctgtact	taatgtgaaa												3069
tatttagata	cctttttgaa	cacttaacag	tttctttgag	acaatgactt	ttgtaaggat												3129
tggactatc	tatcattcct	tatgacatgt	acattgtctg	tcactaatcc	ttggattttg												3189
ctgtattgtc	acctaaattg	gtacaggtac	tgatgaaaat	ctctagtgga	taatcataac												3249
actctcggtc	acatgttttt	ccttcagctt	gaaagctttt	ttttaaagg	aaaagatacc												3309
aatgcctgc	tgctaccacc	cttttcaatt	gctatctttt	gaaaggcacc	agtatgtgtt												3369
ttagattgat	ttccctgttt	cagggaaatc	acggacagta	gtttcagttc	tgatggtata												3429
agcaaaacaa	ataaaacggt	tataaaagtt	gtatcttgaa	acactggtgt	tcaacagcta												3489
gcagcttatg	tgattcacc	catgccacgt	tagtgtcaca	aattttatgg	tttatctcca												3549

ES 2 583 777 T3

gcaacatttc tctagtactt gcacttatta tcttttgtct aatttaacct taactgaatt 3609
ctccgtttct cctggaggca tttatattca gtgataattc cttcccttag atgcataggg 3669
agagtctcta aatttgatgg aatggacac ttgagtagtg acttagcctt atgtactctg 3729
ttggaatttg tgctagcagt ttgagcacta gttctgtgtg cctaggaagt taatgctgct 3789
tattgtctca ttctgacttc atggagaatt aatcccacct ttaagcaaag gctactaagt 3849
taatggtatt ttctgtgcag aaattaaatt ttattttcag catttagccc aggaattcct 3909
ccagtaggtg ctcagctatt taaaaacaaa actattctca aacattcatc attagacaac 3969
tggagttttt gctggttttg taacctacca aatggatag gctggtgaac attccacatt 4029
caaaagtttt gtagggtggt gggaaatggg ggatcttcaa tgtttatttt aaaataaaat 4089
aaaataagtt cttgactttt ctcatgtgtg gttgtggtac atcatattgg aagggttaac 4149
ctgttacttt ggcaaatgag ttttttttg ctagcacctc cccttgctg ctttaaatga 4209
catctgcctg ggatgtacca caaccatag ttacctgat cttaggggaa tggataaaat 4269
atgtgtggtt tactgggtaa tccctagatg atgtatgctt gcagtcctat ataaaactaa 4329
atgtgtatc tgtgtagaaa ataatttcat gacatttaca atcaggactg aagtaagttc 4389
ttcacacagt gacctctgaa tcagtttcag agaagggatg ggggagaaaa tgccttctag 4449
gttttgaact tctatgcatt agtgcagatg ttgtgaatgt gtaaagggtg tcatagtttg 4509
actgtttcta tgtatgtttt ttcaagaat tgttcctttt tttgaactat aatttttctt 4569
tttttggtta tttaccatc acagtttaa tgtatatctt ttatgtctct actcagacca 4629
tatttttaaa ggggtgcctc attatggggc agagaacttt tcaataagtc tcatlaagat 4689
ctgaatcttg gttctaagca ttctgtataa tatgtgattg cttgtcctag ctgcagaagg 4749
ccttttgttt ggtcaaatgc atattttagc agagtttcaa ggaaatgatt gtcacacatg 4809
tcaactgtagc ctcttggtgt agcaagctca catacaaat acttttgtat atgcataata 4869
taaatcatct catgtggata tgaaacttct tttttaaac ttaaaaagggt agaagttat 4929
tgattacctt gattagggca gttttatttc cagatcctaa taattcctaa aaaatatgga 4989
aaagtttttt ttcaatcatt gtacctgat attaaaacaa atatccttta agtatttota 5049
atcagtttagc ttctacagtt cttttgtctc ctttttatatg cagctcttac gtgggagact 5109
tttccactta aaggagacat agaatgtgtg cttattctca gaaggttcat taactgaggt 5169
gatgagttaa caactagttg agcagtcagc ttccctaagtg ttttaggaca tttgttcatt 5229
atattttccg tcatataact agaggaagtg gaatgcagat aagtgccgaa ttcaaacctt 5289
tcattttatg ttaagctcc tgaatctgca ttccacttg gttgttttta agcattctaa 5349
attttagttg attataagtt agatttcaca gaatcagtat tgccttgat cttgtccttt 5409
ttatggagtt aacggggagg aagaccctc aggaaaacga aagtaaattg ttaaggctca 5469

ES 2 583 777 T3

tcttcataacc tttttccatt ttgaatccta caaaaataact gcaaaagact agtgaatggt 5529

taaaattaca ctagattaa taatatgaaa gtc 5562

<210> 2

<211> 709

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

5

<400> 2

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

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

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

Val Gln Thr Glu Ala Met Lys 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 2 583 777 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 2 583 777 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 cgtccccggc tctcgctca ctaggagcgg      60
ctctcgggtgc agcgggacag ggcgaagcgg cctgcgcca cggagcgcgc gacactgcc      120
ggaagggacc gccacccttg cccctcagc tgcccactcg tgatttcag cggcctccgc      180
gcgcgcacg atg ccc tcg gcc acc agc cac agc ggg agc ggc agc aag tcg      231
      Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser
      1          5          10

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

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

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

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

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

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

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

ata aag aag aca gca cgt 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 2 583 777 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 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

ES 2 583 777 T3

Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Pro	Asn	Gln	Val	Pro	Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	
415					420					425					430	
cag	ggt	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	ggt	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 2 583 777 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 tcctagctcc taagtggagc 2294
 Pro Arg Gly Asn Ile Leu Trp Trp
 690

ttctgttctg gccttggaag agctgttaat agtctgcatg ttaggaatac atttatcctt 2354

tccagacttg ttgctagggg ttaaatgaaa tgctctgttt ctaaaactta atcttggacc 2414

caaattttaa tttttgaatg atttaatttt cctgttact 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 ccttttgac ctctattagt 2774

gatataaata tcaagttatt tctgactttt aaacaaaact cccaaattcc taacttattg 2834

agctatactt aaaaaaatt acaggtttag agagtttttt gtttttcttt tactgttgga 2894

aaactacttc ccattttggc aggaagttaa cctatttaac aattagagct agcatttcat 2954

gtagtctgaa attctaaatg gttctctgat ttgagggagg ttaaacaatca aacaggtttc 3014

ctctattggc cataacatgt ataaaatgtg tgttaaggag gaattacaac gtactttgat 3074

ttgaatacta gtgaaaactg gccaggaaaa aggtacattt ttctaaaaat taatggatca 3134

cttggaatt actgacttga ctagaagtat caaaggatgt ttgcatgtga atgtgggtta 3194

tgttctttcc cacctttag catattcgat gaaagttgag ttaactgata gctaaaaatc 3254

tgttttaaca gcattgtaaaa agttatttta tctgttaaaa gtcattatac agttttgaat 3314

gttatgtagt ttctttttaa cagtttaggt aataaggtct gttttcattc tggtgctttt 3374

attaattttg atagtatgat gttacttact actgaaatgt aagctagagt gtacactaga 3434

atgtaagctc catgagagca ggtaccttgc ctgtcttctc tgctgtatct attccaacg 3494

cttgatgatg gtgcctggca catagtaggc actcaataaa tttttgttga 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 2 583 777 T3

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

ES 2 583 777 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

ES 2 583 777 T3

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

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

ES 2 583 777 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 oga gtc cag	777
Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln	
230 235 240	
gac ctt atg gcg cag atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca	825
Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser	
245 250 255 260	
atg ctg gat ttt gaa aac cag aca ctc gat cct gcc att gta tct gca	873
Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala	

ES 2 583 777 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 tot agt cag			1353
	Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln			
	425	430	435	
	cct cac caa gta gaa caa aca gag gga tgc cgc aaa tga acactcagca			1402
	Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Gly Cys Arg Lys			
	440	445		
	agtgaattaa tctgattcac aggattatgt ttaaacgccca aaaacacact ggccagtga			1462
	ccataaatatg ttaccagaag agttattatc tatttgttct ccocttcagg aaacttattg			1522
	taaagggact gttttcatcc cataaagaca ggactacaat tgtcagcttt atattacctg			1582
	gaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaa			1605

<210> 6
 <211> 48
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

<400> 6

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

ES 2 583 777 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 2 583 777 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*

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

<400> 7

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

5

10

15

ES 2 583 777 T3

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 2 583 777 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 2 583 777 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	640
aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac			1968
Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn			
	645	650	655
agt ggt tat aca cag tct cag ttc agt gct ccc cgg gac tac tct ggc			2016
Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly			
	660	665	670
tat cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag			2064
Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln			
	675	680	685
agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga ccc			2112
Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro			
	690	695	700
aac aga ggg atg ccg caa atg aac act cag caa gtg aat taa			2154
Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn			
	705	710	715
tctgattcac aggattatgt ttaaacgccca aaaacacact ggccagtgta ccataatag			2214
ttaccagaag agttattatc tatttgttct ccctttcagg aaacttattg taaagggact			2274
gttttcatcc cataaagaca ggactacaat tgtcagcttt atattacctg gatatggaag			2334
gaaactatgt ttattctgca tgtttcttct aagegtcctc ttgagccttg cacatgatac			2394
tcagattcct cacccttget taggagtaaa acataataca ctttacaggg tgatatctcc			2454
atagttatgt gaagtggctt ggaaaaagca agattaactt ctgacattgg ataaaaatca			2514
acaaatcagc cctagagtta ttcaaagtgt aattgacaaa aactaaaata tttcccttcg			2574

ES 2 583 777 T3

agaaggagtg gaatgtggtt tggcagaaca actgcatttc acagcttttc cggttaaatt 2634
 ggagcactaa acgttttagat gcataccaaa ttatgcatgg gcccttaata taaaaggctg 2694
 gctaccagct ttgacacage 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 tacaggtagt gatgaaaata 3054
 tctaattgat aatcataaca ctcttggtca catgtttttc ctgcagcctg aaggttttta 3114
 aaagaaaaag atatcaaag cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat cttttgaaaa 3174
 gcaccagtat gtgttttaga ttgatttccc tatttttaggg aaatgacaga cagtagtttc 3234
 agttctgatg gtataagcaa aacaaataaa acatgtttat aaaagttgta tcttgaaaca 3294
 ctggtgttca acagctagca gcttatgtgg ttcaccccat gcattgtagt tgtttcagat 3354
 tttatggtta tctocagcag ctgtttctgt agtacttgca tttatctttt gtctaaccct 3414
 aatattctca cggaggcatt tatattcaaa gtggtgatcc cttcacttag acgcataggg 3474
 agagtcacaa gtttgatgaa gaggacagtg tagtaattta tatgctgttg gaatttgtgc 3534
 tagcagtttg agcactagtt ctgtgtgcoct atgaacttaa tgctgcttgt catattccac 3594
 tttgacttca tggagaatta atcccatcta ctcagcaaag gctatactaa tactaagtta 3654
 atggtatttt ctgtgcagaa attgaatfff gttttattag catttagcta aggaatfff 3714
 ccagtaggtg ctcagctact aaagaaaaac aaaaacaaga cacaaaacta ttctcaaaca 3774
 ttcattgta gacaactgga gtttttgctg gttttgtaac ctactaaaat ggataggctg 3834
 ttgaacattc cacattcaaa agttttttgt aggggtggtg ggaagggggg gtgtcttcaa 3894
 tgtttatfff aaaataaaat aagttcttga cttttctcat gtgtggttgt ggtacatcat 3954
 attggaaggg ttatctgttt acttttgcaa atgagtattt ctcttgctag cacctcccg 4014
 tgtgcgcttt aaatgacatc tgccctgggat gtaccacaac catatgtagt ctgtatffta 4074
 tggggaatag ataaaatatt cgtggtttat tgggtaatcc ctagatgtgt atgcttacia 4134
 tcctatatat aaaactaaat 4154

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

5

<400>8

ES 2 583 777 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 2 583 777 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

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>
- <221> CDS
- 10 <222> (1) .. (2109)
- <223>
- <400> 9

ES 2 583 777 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 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

ES 2 583 777 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 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	

ES 2 583 777 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 agtcctaaa acctgctaaa tgttttttagg aagtacttac 2409

tgaacacatt ttgtaagaca tttttggaat gagattgaac atttatataa atttattatt 2469

ES 2 583 777 T3

attcctcttt catttttgaa catgcatatt atatttttagg gtcagaaatc ctttaatggc 2529
 caaataagcc atagttacat ttagagaacc atttagaagt gatagaacta actgaaattt 2589
 caatgccttt ggatcattaa tagcgatata aatttcaaat tgtttctgac ttttaataa 2649
 aacatccaaa atcctaacta acttctgaa ctatatttaa aaattacagg ttttaaggagt 2709
 ttctggtttt ttttctctta ccataggaaa actgtttcct gtttggccag gaagtcaacc 2769
 tgtgtaataa ttagaagtag catttcatat gatctgaagt tctaaatggg tctctgattt 2829
 aagggaggtt aaattgaata ggtttcctct agttattggc cataacatgt ataaaatgta 2889
 tattaaggag gaatacaaag tactttgatt tcaatgctag tagaaactgg ccagcaaaaa 2949
 ggtgcatttt atttttaaat taatggatca cttgggaatt actgacttga agtatcaaag 3009
 gatatttgca tgtgaatgtg ggttatgttc tttctcacct tgtagcatat tctatgaaag 3069
 ttgagttgac tggtagctaa aatctgttt taacagcatg taaaaagtta ttttatctgt 3129
 tacaagtcac tatacaattt tgaatgttat gtagtttctt tttaacagtt taggtaacaa 3189
 ggtctgtttt tcattctggt gcttttatta attttgatag tatgatgtta cttactactg 3249
 aatgtaagc tagagtgtac actagaatgt aagctccatg agagcaggta ccttgtctgt 3309
 cttcactgct gtatctattt ccaacgcctg atgacagtgc ctgacacata gtaggcactc 3369
 aataaatact tgttgaatga atgaatgaat gagtactggg ggaatactcc attagctcta 3429
 ctcttctttt agctagagaa catgagcaaa tttgcgcatg acaacttcca ggacaggtga 3489
 aactgaaga attgacctct taaacctaat aatgtggtga caagctgcc acatgcttct 3549
 tgacttcaga tgaaaatctg cttgaaggca aagcaaataa tatttgaaag aaaaaccaa 3609
 tgccattttt gtcttctagg tegtggaggg cccccaagac ccaacagagg gatgccgcaa 3669
 atgaacactc agcaagtga ttaatctgat tcacaggatt atgtttaaac gccaaaaaca 3729
 cactggccag tgtaccataa tatgttacca gaagagttat tatctatttg ttctcccttt 3789
 caggaaactt attgtaaagg gactgttttc atcccataaa gacaggacta caattgtcag 3849
 ctttatatta cctggatatg gaaggaaact atttttattc tgcattgttct tcctaagcgt 3909
 catcttgagc cttgcacatg atactcagat tcctcaccct tgcttaggag taaaacataa 3969
 tacactttac agggtgatat ctccatagtt atttgaagtg gcttggaaaa agcaagatta 4029
 acttctgaca ttggataaaa atcaacaaat cagccctaga gttattcaaa tggtaattga 4089
 caaaaactaa aatatttccc ttcgagaagg agtggaatgt ggtttggcag aacaactgca 4149
 tttcacagct tttccggtta aattggagca ctaaactgtt agatgcatac caaattatgc 4209
 atgggccctt aatataaaaag gctggctacc agctttgaca cagcactatt catcctctgg 4269
 ccaaacact gtggttaaac aacacatgta aattgctttt taacagctga tactataata 4329

ES 2 583 777 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 gtcacatgtt 4629
tttcctgcag cctgaagggt tttaaaagaa aaagatatca aatgctgct gctaccaccc 4689
ttttaaattg ctatcttttg aaaagcacca gtatgtgttt tagattgatt tcctatttt 4749
agggaaatga cagacagtag tttcagttct gatggtataa gcaaaaacaaa 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 2 583 777 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 2 583 777 T3

130																			
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 2 583 777 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

ES 2 583 777 T3

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	

ES 2 583 777 T3

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

ES 2 583 777 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 ttaaagccca aaaacacact ggccagtgta ccataatatg ttaccagaag	2130
agttattatc tatttgttct ccctttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc	2190
cataagaca ggactacaat tgtcagcttt atattacctg gatatggaag gaaactatct	2250
ttattctgca tgttcttct aagcgtcatc ttgagccttg cacatgatac tcagattcct	2310
cacccttgct taggagtaaa acataataca ctttacaggg tgatatctcc atagttatct	2370
gaagtggcct ggaaaaagca agattaactt ctgacattgg ataaaaatca acaaatcagc	2430
cctagagtta ttcaaatggt aattgacaaa aactaaaata tttcccttcg agaaggagtg	2490
gaatgtgggt tggcagaaca actgcatttc acagcttttc cggttaaatt ggagcactaa	2550
acgttttagat gcataccaaa ttatgcatgg gcccttaata taaaaggctg gctaccagct	2610
ttgacacagc actattcatc ctctggccaa acaactgtgg ttaaacaaca catgtaaat	2670
gctttttaac agctgatact ataataagac aaagccaaaa tgcaaaaatt gggctttgat	2730
tggcactttt tgaaaaatat gcaacaaata tgggatgtaa tctggatggc cgcttctgta	2790
cttaatgtga agtattttaga tacctttttg aacacttaac agtttcttct gacaatgact	2850
tttgtaagga ttggtactat ctatcattcc ttataatgta cattgtctgt cactaatcct	2910
cagatcttgc tgtattgtca cctaaattgg tacaggact gatgaaaata tctaattgat	2970
aatcataaca ctcttgggtca catgtttttc ctgcagcctg aaggttttta aaagaaaag	3030
atatcaaatg cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat cttttgaaaa gcaccagtat	3090
gtgttttaga ttgatttccc tattttaggg aaatgacaga cagtagtttc agttctgatg	3150
gtataagcaa aacaaataaa acatgtttat aaaagttgta tcttgaaaca ctggtgttca	3210
acagctagca gcttatgtgg ttcaccccat gcattgtag 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 2 583 777 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 2 583 777 T3

				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											300
Arg	Gln	Phe	Met	Ala	Glu	Thr	Gln	Phe	Ser	Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln
							310								320
Val	Asp	Glu	Trp	Thr	Val	Glu	Thr	Val	Glu	Val	Val	Asn	Ser	Leu	Gln
							325								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
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
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 2 583 777 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

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

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

<400> 13

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

15

ES 2 583 777 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 2 583 777 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 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 2 583 777 T3

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 ttaaacgccca aaaacacact ggccagtgta ccataatag			2214
ttaccagaag agttattatc tatttggact gttttcatcc cataaagaca ggactacaat			2274
tgtcagc			2281

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

<400> 14

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

ES 2 583 777 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 2 583 777 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					605						
	Ser	Gln	Pro	Tyr	Tyr	Asn	Ser	Arg	Gly	Val	Ser	Arg	Gly	Gly	Ser	Arg			
		610					615					620							
	Gly	Ala	Arg	Gly	Leu	Met	Asn	Gly	Tyr	Arg	Gly	Pro	Ala	Asn	Gly	Phe			
	625					630					635					640			
	Arg	Gly	Gly	Tyr	Asp	Gly	Tyr	Arg	Pro	Ser	Phe	Ser	Asn	Thr	Pro	Asn			
					645					650					655				
	Ser	Gly	Tyr	Thr	Gln	Ser	Gln	Phe	Ser	Ala	Pro	Arg	Asp	Tyr	Ser	Gly			
				660					665					670					
	Tyr	Gln	Arg	Asp	Gly	Tyr	Gln	Gln	Asn	Phe	Lys	Arg	Gly	Ser	Gly	Gln			
			675					680					685						
	Ser	Gly	Pro	Arg	Gly	Ala	Pro	Arg	Gly	Arg	Gly	Gly	Pro	Pro	Arg	Pro			
		690					695					700							
	Asn	Arg	Gly	Met	Pro	Gln	Met	Asn	Thr	Gln	Gln	Val	Asn						
	705					710						715							

- 5 <210> 15
- <211> 3386
- <212> ADN
- <213> *Bos taurus*
- <220>
- <221> CDS
- 10 <222> (82)..(2208)
- <223>
- <400> 15

ES 2 583 777 T3

cgcgctctgc cccgtccacc gattgactcg ccgctcttgt ccttctctcc gctctttctt 60

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 583 777 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 2 583 777 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	ggt	tct	cag	gac	cag	ccc	cat	caa	gtg	act	ggt	aac	cac	cag	1839
Tyr	His	Gly	Ser	Gln	Asp	Gln	Pro	His	Gln	Val	Thr	Gly	Asn	His	Gln	
				575					580					585		
cag	cct	cct	cag	cag	aac	act	gga	ttt	cca	cgt	agc	aat	cag	ccc	tat	1887
Gln	Pro	Pro	Gln	Gln	Asn	Thr	Gly	Phe	Pro	Arg	Ser	Asn	Gln	Pro	Tyr	
			590					595					600			
tac	aac	agt	cgt	ggt	gtg	tct	cgt	gga	ggt	tcc	cgt	ggt	gct	aga	ggc	1935
Tyr	Asn	Ser	Arg	Gly	Val	Ser	Arg	Gly	Gly	Ser	Arg	Gly	Ala	Arg	Gly	
		605					610					615				
ttg	atg	aat	gga	tac	aga	gga	cct	gct	aat	gga	ttc	aga	gga	gga	tat	1983
Leu	Met	Asn	Gly	Tyr	Arg	Gly	Pro	Ala	Asn	Gly	Phe	Arg	Gly	Gly	Tyr	
	620					625					630					
gat	ggt	tac	cgc	cct	tca	ttc	tct	act	aac	act	cca	aac	agt	ggt	tat	2031
Asp	Gly	Tyr	Arg	Pro	Ser	Phe	Ser	Thr	Asn	Thr	Pro	Asn	Ser	Gly	Tyr	
	635				640					645					650	
aca	caa	tct	caa	ttc	agt	gct	ccc	cgg	gac	tac	tct	ggc	tat	cag	cgg	2079
Thr	Gln	Ser	Gln	Phe	Ser	Ala	Pro	Arg	Asp	Tyr	Ser	Gly	Tyr	Gln	Arg	
				655					660					665		
gat	gga	tat	cag	cag	aat	ttc	aag	cga	ggc	tct	ggg	cag	agt	gga	cca	2127
Asp	Gly	Tyr	Gln	Gln	Asn	Phe	Lys	Arg	Gly	Ser	Gly	Gln	Ser	Gly	Pro	
			670					675					680			
cgg	gga	gcc	cca	cga	ggt	cgt	gga	ggg	ccc	cca	aga	ccc	aac	aga	ggg	2175
Arg	Gly	Ala	Pro	Arg	Gly	Arg	Gly	Gly	Pro	Pro	Arg	Pro	Asn	Arg	Gly	
		685					690					695				
atg	ccg	caa	atg	aac	act	cag	caa	gtg	aat	taa	tctgattcac	aggattatgt				2228
Met	Pro	Gln	Met	Asn	Thr	Gln	Gln	Val	Asn							
	700					705										
ttaatcgcca	aaaacacact	ggccagtgt	ccataatatg	ttaccagaag	agttattatc											2288
tattgtttct	cccttcagg	aaacttattg	taaagggact	gttttcatcc	cataaagaca											2348
ggactacaat	tgtcagcttt	atattacctg	gatatggaag	gaaactattt	ttactctgca											2408
tgttctgtcc	taagcgtcat	cttgagcett	gcacatgata	ctcagattcc	tcaccettgc											2468

ES 2 583 777 T3

```

ttaggagtaa aacataatat actttaatgg ggtgatatct ccatagttat ttgaagtggc 2528
ttggataaag caagactgac ttctgacatt ggataaaatc tacaaatcag ccctagagtc 2588
attcagtggc aactgacaaa actaaaatat ttcccttgaa aggaagatgg aaggagtgga 2648
gtgtggtttg gcagaacaac tgcatttcac agcttttcca cttaaattgg agcactgaac 2708
atttagatgc 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 tcaaactctt aacagtttct ttgacaatga 3008
gttttgtaag gattggtagt aaatatcatt ccttatgacg tacattgtct gtcactaatc 3068
cttgatctt gctgtattgt cacctaaatt ggtacaggta ctgatgaaaa tctaattgat 3128
aatcataaca ctcttggtta catgttttct 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

```

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

```

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

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

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

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

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

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

```

10

ES 2 583 777 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 2 583 777 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 2 583 777 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
- <212> ADN
- <213> *Equus caballus*

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

- <400> 17

ES 2 583 777 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 2 583 777 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	egg	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		
				150						155					160		
aaa	gct	ctg	agg	gaa	att	gtt	gag	cgt	gtt	ttc	cag	tcc	aac	tac	ttt		528
Lys	Ala	Leu	Arg	Glu	Ile	Val	Glu	Arg	Val	Phe	Gln	Ser	Asn	Tyr	Phe		
				165					170					175			
gac	agc	acc	cac	aac	cac	cag	aat	ggg	ctc	tgt	gag	gag	gaa	gag	gct		576
Asp	Ser	Thr	His	Asn	His	Gln	Asn	Gly	Leu	Cys	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala		
			180					185					190				
acc	tca	gct	cca	aca	gct	gaa	gac	cag	gga	gct	gaa	gct	gaa	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	gtt	gaa	tca	aca	gag	tat		672
Pro	Ala	Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Gln	Ser	Glu	Val	Glu	Ser	Thr	Glu	Tyr		
			210			215					220						
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		
					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		
					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 2 583 777 T3

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

ES 2 583 777 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 atttgttctc cctttcagga aacttattgt aaagggactg	2037
ttttcatccc ataaagacag gactacagtt gtcagcttta tattacctgg atatggaagg	2097
aaactatfff tactctgcat gttctgtcct aagcgtcatc ttgagccttg cacatgatac	2157
tcagattcct ttcccttgct taggagtaaa acataatata ctttatgggg tgataatatic	2217
tccatagtta tttgaagtgg cttggaaaaa gcaagattga cttttgacat tggataaaat	2277
ctacaaatca gccttagagt ttcattggtca ttcacaaaac taaaatattt cccttgaaag	2337
gaagatggaa ggactggagt gtggtttggc agaacaactg catttcacag cttttcctat	2397
taaattggag cactgaatgt taaatgcata ccaaattatg catgggacct taatcacaca	2457
tacatggcta ccagctttga cacagcacta ttcattcctc ggccaaaaga ctgtgggttaa	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 cettatgaca tacattgtct	2757
gttgctaate cttggatctt gctgtattgt cacctaaatt ggtacaggta ctgatgaaaa	2817
tctctcatgg ataaacctaa cactcttctg cacatgtttt tcctgcagcc tgaaggtttt	2877
taaaaggaaa agatatcaaa tgcoctgctgc taccaccctt ttaaattgct atcttttgaa	2937
aagcaccagt atgtgttttt agattgattt ccctatttta gggaaatgac agtcagtagt	2997
ttcagttctg atggtataag caaagcaaat aaaacgtgtt tataaaaagtt 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 2 583 777 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 2 583 777 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 2 583 777 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*

5

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

10

<400> 19

gctggctggc taagtcctc cgcgcgcgc tcttgtocca ctaggagcag ctacagagcog 60

cggggacagg gccaagcggc ctgcgcaccac ggagcgcacg tctctgttct caacgcagca 120

ccacccttgc cccctcggc tgcccactcc agacgtccag cggctccgcg cgcgcacg 178

atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc agc aaa tcg tcg gga 226
 Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly
 1 5 10 15

cag 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 2 583 777 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 Gln Lys Arg Leu	
130 135 140	
aaa act gta ctt gag tta cag tat gta ttg gat aag ctg gga gat gat	658
Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp	
145 150 155 160	
gat gtg aga aca gat ctg aaa caa ggt ttg agt gga gtg cca ata ttg	706
Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser Gly Val Pro Ile Leu	
165 170 175	
tct gag gag gag ttg tca ttg ctg gat gag ttc tac aag ctc gta gat	754
Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Asp	
180 185 190	
cct gag cgt gac atg agt tta agg tta aat gag cag tat gaa cat gcc	802
Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala	
195 200 205	
tca att cac ttg tgg gat ttg ctg gaa ggg aaa gaa aag cct gtg tgt	850
Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys	
210 215 220	
gga aca acc tat aaa gct cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag	898
Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln	
225 230 235 240	
tca aac tac ttt gat agc act cac aat cat caa aat ggg ttg tgt gag	946
Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu	
245 250 255	
gag gaa gag gcg gct tca gcg ccc aca gtg gag gac cag gta gct gaa	994
Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu	
260 265 270	
gct gaa cct gag cca gcg gaa gaa tac aca gag caa agt gag gtt gaa	1042
Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu	
275 280 285	
tca aca gag tat gtc aat agg cag ttc atg gca gaa aca cag ttc agc	1090
Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser	
290 295 300	

ES 2 583 777 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 2 583 777 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	
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 Gln 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 ttaatogcca aaaacacact							2342
Gln Val Asn							
	705						
ggccagtgta ccataatatg ttaccagaag agttattatc tatttgttct ccctttcag							2402
aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca ggactgcaat tgtcagcttt							2462
acattacctg gatatggaag gaaactatct ttattctgca tgttctgtcc taagcgtcat							2522
cttgagcctt gcacacaata caatactcag attcctcacc cttgcttagg agtaaaacat							2582
tatatactta tggggtgata atatctccat agttagtga agtggcttgg aaaaaaatg							2642
caagattgaa tttttgacct tggataaaat ctacaatcag ccctagaact attcagtgg							2702
aattgacaaa gttaaagcat tttctttgaa aggaagatgg aaggagtgga gtgtggttta							2762
gcaaaactgc atttcatagc tttcccatta aattggagca ccgacagatt aaaagcatac							2822
caaattatgc atgggtcctt actcacacaa gtgaggctgg ctaccagcct tgacatagca							2882
ctcactagtc ttctggccaa acgactgtga ttaaacaca tgtaaattgc tctttagtag							2942
tggatactgt gtaagacaaa gccaaattgc aatcaggct ttgattggct cttctgaaa							3002

ES 2 583 777 T3

atatgcatca aatatggggg ataatctgga tgggctgctg ctgtgctcaa tgtgaactat 3062
 ttagatacct ttggaacact taacagtttc tctgaacaat gacttacatg gggattggtc 3122
 ctgtttgca ttcctcacca taattgcatt gtcacacta atccttgat ctgctgtat 3182
 tgttactcaa attgtaata ggtactgatg gaaatcgcta atggatggat aatcataaca 3242
 cttttggtca catgttttct cctgcagcct gaaagtctt aaagaaaaag atatcaaatg 3302
 cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat ctttagaaaa gcaccggat gtgttttaga 3362
 ttcatttccc tgttttaggg aatgacagg cagtagtttc agttctgatg gcaaaacaaa 3422
 taaaaacatg tttctaaaag ttgtatcttg aaacactggt gttcaacagc tagcagctaa 3482
 agtaattcaa cccatgcatt gctagtgtca cagcctttgg ttatgtctag tagctgttct 3542
 tgaagtattt tcatttatct tttgtcaaat ttaacctgt ttgaattctc tcttttctc 3602
 aaggagacac ttatgttcaa agtgttgatt ctttgcccta ggtgcataga gagtagacag 3662
 tttggagatg gaaaggtag cagtgactta gccatagtgt ctgtgttgga atttgtgcta 3722
 gcagtttgag cactagctct gcgtgcctat gaactgaatg ctgctgtcc cattccattt 3782
 tatgtcatgg agaaataatt ccacttggtt acacaaaggc taagttaatg ttattttctg 3842
 tacagaaatt aaattttact tttagccttt tgtaaacttt tttttttttt ttccaagccg 3902
 gtatcagcta ctcaaaacaa ttctcagata ttcacatta gacaactgga gtttttgctg 3962
 gttttgtagc ctactaaaac tgctgaggct gttgaacatt ccacattcaa aagttttgta 4022
 ggggtggtgga taatggggaa gcttcaatgt ttatttttaa ataaataaaa taagttcttg 4082
 acttttctca tgtgtggtta tggtagatca tattggaagg gttatctgtt tacttttgcc 4142
 aagactattt tgccagcacc tacacttggt tgctttaaaa gacaactacc tgggatgtac 4202
 cacaaccata tgttaattgt attttattgg gatggataaa atgtttgtgg tttattggat 4262
 aatccctaga tgggtgtgta cgtgtgtaga atataatttt atgatagtaa gaaagcaaaa 4322
 ttgaagaaaa taagtttagt attgaatttg agttctgaag tgaattcagg gaatgtctca 4382
 cgtttcgggc ttctacccaa agtgtagggc agaagggtga aaagttggtt gtagtttgac 4442
 ttgtttattt ttttaagttgc ttattccttt caacagcaac atatcattag ctgtcattct 4502
 accattgcag ttctagttag ttttaacgtc tgcatccaag actgttttaa aagcaacctc 4562
 actggacaga gaactgctaa agtcttttcc ttaagatctg agtctttggt actcagatc 4622
 ttctataata tgcaaatgct tgtctagagg cagaagacct tttgtttggt caagtgtgta 4682
 ttttaccaga gtacagggaa ctgatggtcc tacatgtctc ttagttagt aagactataa 4742
 aatcttttgt acatgcacaa ttcacagtat gtttagatac cacgtgtata atgcccccc 4802
 ctccccagc tagcatgcca ttgatgactt tttgcttagg gccattttat taccagggcc 4862

```

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

```

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

5

<400> 20

```

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 2 583 777 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 2 583 777 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 2 583 777 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	ccg	gct	tct	cag	cat	ccg	gca	acc	ggc		267
Ala	Ala	Ala	Gly	Ala	Ala	Ala	Pro	Ala	Ser	Gln	His	Pro	Ala	Thr	Gly		
		30					35					40					
acc	ggc	gcc	gtc	cag	acc	gag	gcc	atg	aag	cag	att	ctc	ggc	gta	atc		315
Thr	Gly	Ala	Val	Gln	Thr	Glu	Ala	Met	Lys	Gln	Ile	Leu	Gly	Val	Ile		
	45					50					55						
gac	aag	aaa	ctt	cgg	aac	ctg	gag	aag	aaa	aag	ggt	aaa	ctt	gat	gat		363
Asp	Lys	Lys	Leu	Arg	Asn	Leu	Glu	Lys	Lys	Lys	Gly	Lys	Leu	Asp	Asp		
60					65					70				75			
tac	cag	gaa	cga	atg	aat	aaa	ggg	gaa	agg	ctc	aat	caa	gac	cag	ctg		411
Tyr	Gln	Glu	Arg	Met	Asn	Lys	Gly	Glu	Arg	Leu	Asn	Gln	Asp	Gln	Leu		
				80					85					90			
gat	gcc	gta	tct	aag	tac	cag	gaa	gtc	aca	aat	aat	ttg	gag	ttt	gca		459
Asp	Ala	Val	Ser	Lys	Tyr	Gln	Glu	Val	Thr	Asn	Asn	Leu	Glu	Phe	Ala		
			95					100					105				
aag	gaa	tta	cag	agg	agt	ttc	atg	gca	tta	agt	caa	gat	att	cag	aaa		507
Lys	Glu	Leu	Gln	Arg	Ser	Phe	Met	Ala	Leu	Ser	Gln	Asp	Ile	Gln	Lys		
		110					115					120					
aca	ata	aag	aag	aca	gca	cgt	cgg	gaa	cag	ctt	atg	aga	gaa	gaa	gca		555
Thr	Ile	Lys	Lys	Thr	Ala	Arg	Arg	Glu	Gln	Leu	Met	Arg	Glu	Glu	Ala		
	125					130					135						
gaa	cag	aag	cgc	tta	aaa	act	gta	ctt	gag	tta	cag	tat	gta	ttg	gat		603
Glu	Gln	Lys	Arg	Leu	Lys	Thr	Val	Leu	Glu	Leu	Gln	Tyr	Val	Leu	Asp		
140					145					150					155		
aag	ctg	gga	gat	gat	gat	gtg	aga	aca	gat	ctg	aaa	caa	ggt	ttg	agt		651
Lys	Leu	Gly	Asp	Asp	Asp	Val	Arg	Thr	Asp	Leu	Lys	Gln	Gly	Leu	Ser		
			160						165					170			
gga	gtg	cca	ata	ttg	tct	gag	gag	gag	ttg	tca	ttg	ctg	gat	gag	ttc		699
Gly	Val	Pro	Ile	Leu	Ser	Glu	Glu	Glu	Leu	Ser	Leu	Leu	Asp	Glu	Phe		
			175					180					185				
tac	aag	ctc	gta	gat	cct	gag	cgt	gac	atg	agt	tta	agg	tta	aat	gag		747
Tyr	Lys	Leu	Val	Asp	Pro	Glu	Arg	Asp	Met	Ser	Leu	Arg	Leu	Asn	Glu		
		190					195					200					
cag	tat	gaa	cat	gcc	tca	att	cac	ttg	tgg	gat	ttg	ctg	gaa	ggg	aaa		795
Gln	Tyr	Glu	His	Ala	Ser	Ile	His	Leu	Trp	Asp	Leu	Leu	Glu	Gly	Lys		
	205					210					215						
gaa	aag	cct	gtg	tgt	gga	aca	acc	tat	aaa	gct	cta	aag	gaa	att	gtt		843
Glu	Lys	Pro	Val	Cys	Gly	Thr	Thr	Tyr	Lys	Ala	Leu	Lys	Glu	Ile	Val		
220					225					230					235		
gag	cgt	gtt	ttc	cag	tca	aac	tac	ttt	gat	agc	act	cac	aat	cat	caa		891
Glu	Arg	Val	Phe	Gln	Ser	Asn	Tyr	Phe	Asp	Ser	Thr	His	Asn	His	Gln		
			240						245					250			
aat	ggg	ttg	tgt	gag	gag	gaa	gag	gcg	gct	tca	gcg	ccc	aca	gtg	gag		939
Asn	Gly	Leu	Cys	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser	Ala	Pro	Thr	Val	Glu		
			255					260					265				

ES 2 583 777 T3

gac cag gta gct gaa gct gaa cct gag cca gcg gaa gaa tac aca gag 987
 Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu
 270 275 280

caa agt gag gtt gaa tca aca gag tat gtc aat agg cag ttc atg gca 1035
 Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala
 285 290 295

gaa aca cag ttc agc agt ggt gag aag gag caa gtg gat gag tgg aca 1083
 Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr
 300 305 310 315

gtt gaa aca gtt gag gtt gta aac tca ctc cag cag caa cct cag gct 1131
 Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala
 320 325 330

gcg tcc cct tca gtc cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag 1179
 Ala Ser Pro Val 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 tot aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcc 1419
 Glu Ser Arg Leu Ala Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala
 415 420 425

aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag ggg tat aca gca tct 1467
 Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser
 430 435 440

cag ccc ttg tac cag cca tct cat gct acg gag cag cgg ccg cag aaa 1515
 Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys
 445 450 455

gag cca atg gat cag att cag gca aca ata tct ttg aat aca gac cag 1563
 Glu Pro Met Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln
 460 465 470 475

act aca gca tcc tca tcc ctt cct gct gct tct cag cct caa gtg ttc 1611
 Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe
 480 485 490

cag gct ggg aca agt aaa cct ttg cac agc agt gga atc aat gta aat 1659
 Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn
 495 500 505

gca gct cca ttc cag tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gct cca 1707
 Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro
 510 515 520

ES 2 583 777 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 Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro
 685 690 695

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

ttaatgccca aaaacacact ggccagtgtta ccataatatg ttaccagaag agttattatc 2342

tatttgttct ccctttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca 2402

ggactgcaat tgtcagcttt acattacctg gatatggaag gaaactatth ttattctgca 2462

tgttctgtcc taagcgtcat cttgagcctt gcacacaata caatactcag attcctcacc 2522

ctgcttagg agtaaaacat tatatactta tggggtgata atatctccat agttagtga 2582

agtggcttgg aaaaaaatg caagattgaa tttttgacct tggataaaat ctacaatcag 2642

ccctagaact attcagtggt aattgacaaa gttaaagcat tttctttgaa aggaagatgg 2702

ES 2 583 777 T3

aaggagtgga gtgtggttta gcaaaactgc atttcatagc tttcccatta aattggagca 2762
ccgacagatt aaaagcatac caaattatgc atgggtcctt actcacacaa gtgaggctgg 2822
ctaccagcct tgacatagca ctactagtc ttctggccaa acgactgtga ttaaaacaca 2882
tgtaaattgc tcttttagtag tggatactgt gtaagacaaa gccaaattgc aaatcaggct 2942
ttgattggct cttctggaaa atatgcatca aatatggggg ataatctgga tgggctgctg 3002
ctgtgctcaa tgtgaactat ttagatacct ttggaacact taacagtctt tctgaacaat 3062
gacttacatg gggattggtc ctgtttgc ttcctcacca taattgcatt gtcatcacta 3122
atccttggat cttgctgtat tgttactcaa attggaata ggtactgatg gaaatcgcta 3182
atggatggat aatcataaca cttttgggtca catgttttct cctgcagcct gaaagtctt 3242
aaagaaaaag atatcaaatg cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat ctttagaaaa 3302
gcaccggat gtgttttaga ttcatttccc tgttttaggg aaatgacagg cagtagtctt 3362
agttctgatg gcaaaacaaa taaaacatg tttctaaaag ttgtatcttg aaacactggt 3422
gttcaacagc tagcagctaa agtaattcaa cccatgcatt gctagtgtca cagcctttgg 3482
ttatgtctag tagctgtttc tgaagtattt tcatttatct tttgtcaaat ttaaccctgt 3542
ttgaattctc tcctttcctc aaggagacac ttatgttcaa agtgttgatt ctttgcctta 3602
ggtgcataga gagtagacag tttgggatg gaaaggtag cagtgactta gccatatggt 3662
ctgtgttggga atttgtgcta gcagtttgag cactagctct gcgtgcctat gaactgaatg 3722
ctgcttgtcc cattccattt tatgtcatgg agaaataatt ccacttggta acacaaaggc 3782
taagttaatg ttattttctg tacagaaatt aaattttact tttagccttt tgtaaacttt 3842
tttttttttt ttccaagccg gtatcagcta ctcaaaacaa ttctcagata ttcatcatta 3902
gacaactgga gtttttctg gttttgtagc ctactaaaac tgctgaggct gttgaacatt 3962
ccacattcaa aagttttgta ggggtggtgga taatggggaa gcttcaatgt ttattttaaa 4022
ataaataaaa taagttcttg acttttctca tgtgtggtta tggtagatca tattggaagg 4082
gttatctggt taactttgcc aagactattt tgccagcacc tacacttgtg tgctttaaaa 4142
gacaactacc tgggatgtac cacaaccata tgttaattgt attttattgg gatggataaa 4202
atgtttgtgg tttattggat aatccctaga tgggtgtgta cgtgtgtaga atataatfff 4262
atgatagtaa gaaagcaaaa ttgaagaaaa taagtttagt attgaatttg agttctgaag 4322
tgaattcagg gaatgtctca cgtttcgggc ttctaccaa agtgtagggc agaaggtgta 4382
aaagttgttt gtagtttgac ttgtttattt ttttaagttgc ttattccttt caacagcaac 4442
atatcattag ctgtcattct accattgcag ttctagttag ttttaacgtc tgcatcraag 4502
actgttttaa aagcaacctc actggacaga gaactgctaa agtcttttcc ttaagatctg 4562
agtctttggt actcagtatc ttctataata tgcaaatgct tgtctagagg cagaagacct 4622

ES 2 583 777 T3

```

tttgtttggt caagtgtgta ttttaaccaga gtacagggaa ctgatggtcc tacatgtctc 4682
ttagtgtagt aagactataa aatcttttgt acatgcacaa ttcacagtat gtttagatac 4742
cacgtgtata atgccccccc ctccccaggg tagcatgcca ttgatgactt tttgcttagg 4802
gccatthtat taccagggcc ttaatattcc taaaaagatg atthtttttc atcctthtctc 4862
ctctthtgat cattgtatct tgatattaaa aacatgacct tccaatgatt gtagtaaatt 4922
aacttctata gttctthtgt ctctatatgt attcatatat atgctattgt atagagactt 4982
caaggagaca tggagatgca tgcttattct caggttcatt cactaagggtg cttggcagac 5042
aaccagthtc taagtgcaga atgtagthaa gcagcttcat atatgtgcca ggcaatthgt 5102
ttgtthaaat thtcatctac ttaaggaaat aggttattgt agcttaggct gatcataccc 5162
thcattthca cottaagctc tcaacctgca tccatccgac ttgagctatt aagtaactth 5222
gthttatcga gtataagth  acagaaaaag taaatthaac thtgctthta ctatthtgaa 5282
thtatataca thctggaaaa acttagaaac thgtgtatat thcattagat thaaattatat 5342
gaaaatgtga thgtthtatag caaagctgtg gagthgcata caccctaagg aaaactcctt 5402
aagtgtctct tgaagagaga agaaacaatt ctgggtctgg tctththtaag aacaaagcta 5462
gactactgta thgttagcact gtacattaat agtctgtthgt gaagctthgag cagththctg 5522
catagccttg atcctthcacc thtggcattg aaaatagcag tatccctgat gtactthaaa 5582
ctthaaagtca gthththtgta ththththtg taagtctthaa thtctctthaa atactatath 5642
tctthtagcga gacaacctga aaththattag cacaththggg thctctctthc thggcattat 5702
ggccagthgt aactathcag thgtgaaaaa thtaccctc aagacactgg agthgaccca 5762
gatgtgtgta gthaaagthca thgttcaact thgtgtgthaa thgataaatat atgactthagt 5822
cggthtgatc thgaaagact thgattgaaag thaatthcagc thgacataagg atgagthgagg 5882
agthggcaaac thgataaaaag agthcaagaga cctgtattcc agthgactcct gthththgth 5942
agcattagca agatctgtct ggggaaactg gatagggcag ththctthcca thgtthagtht 6002
thgtctcaac atththgaagc thththgaaggt ththaaaatgg thgtgtattgt thththththgg 6062
gggggggggtg gccagaatag thgggtcatct aataaaaactg ccattthaaa gatcaaaaaa 6122
aaaaaaaaa 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 2 583 777 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 2 583 777 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

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

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

<400> 23

```

cccaccgcgc gcgcgctag ccgcctgcc gcccgcccgc tgcgcgtttt gtcccgcgtc      60
tctccccgtc cgtctcctga cttgctggtc ttgtccttcc ctcccgcttt tttcctctcc      120
tctcttctcg gtctaaag atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc      171
                Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly
                1                    5                    10
agc aaa tcg tcg gga ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag      219
Ser Lys Ser Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu
                15                    20                    25
gcg gcg gcc ggg gca gct gcg ccg gct tct cag cat ccg gca acc 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 oca 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 2 583 777 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 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 2 583 777 T3

480				485				490					
agc agt gga atc aat gta aat gca gct cca ttc cag tcc atg caa acg													1659
Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr													
			495				500					505	
gtg ttc aat atg aat gct cca gtc cct cct gct aat gaa cca gaa acg													1707
Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Ala Asn Glu Pro Glu Thr							515					520	
			510										
tta aaa caa cag agt cag tac cag gcc act tat aac cag agt ttt tcc													1755
Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn Gln Ser Phe Ser							530					535	
			525										
agt cag cct cac caa gtg gaa caa aca gag ctt caa caa gac caa ctg													1803
Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln Gln Asp Gln Leu							545					550	555
caa acg gtg gtt ggc act tac cat gga tcc cag gac cag cct cat caa													1851
Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln													
			560									565	570
gtg cct ggt aac cac cag caa ccc cca cag cag aac act ggc ttt cca													1899
Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro													
			575									580	585
cgt agc agt cag cct tat tac aac agt cgt ggg gta tct cga gga ggg													1947
Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly													
			590									600	
tct cgt ggt gcc aga ggc ttg atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat													1995
Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn													
			605									610	615
gga ttt aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca ttc tcg aac act													2043
Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr													
			620									625	630
cca aac agt ggt tat tca cag tct cag ttc act gct ccc cgg gac tac													2091
Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala Pro Arg Asp Tyr													
			640									645	650
tct ggt tac cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct													2139
Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser													
			655									660	665
ggg cag agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca													2187
Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro													
			670									675	680
aga ccc aac aga ggg atg ccg caa atg aac act cag caa gtg aat taa													2235
Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn													
			685									690	695
tgtgatacac aggattatgt ttaatcgcca aaaacacact ggccagtgtgta ccataatgt													2295
ttaccagaag agttattatc tatttgttct ccctttcagg aaacttattg taaagggact													2355
gttttcacoc cataaagaca ggactgcaat tgtcagcttt acattacctg gatatggaag													2415
gaaactattt ttattctgca tgttctgtcc taagcgtcat cttgagcctt gcacacaata													2475
caatactcag attcctcacc cttgottagg agtaaaacat tatatactta tgggggtgata													2535

ES 2 583 777 T3

atatctccat agttagttga agtggcttgg aaaaaaatg caagattgaa tttttgacct 2595
 tggataaaat ctacaatcag ccctagaact attcagtggt aattgacaaa gttaaagcat 2655
 tttctttgaa aggaagatgg aaggagtgga gtgtggttta gcaaaactgc atttcatagc 2715
 tttcccatta aattggagca ccgacagatt aaaagcatac caaattatgc atgggtcctt 2775
 actcacacaa gtgaggctgg ctaccagcct tgacatagca ctactagtc ttctggccaa 2835
 acgactgtga ttaaaacaca tgtaaattgc tctttagtag tggatactgt gtaagacaaa 2895
 gccaaattgc aatcaggct ttgattggct cttctggaaa atatgcatca aatattggggg 2955
 ataattctgga tgggctgctg ctgtgctcaa tgtgaactat ttagatacct ttggaacact 3015
 taacagtttc tctgaacaat gacttacatg gggattggtc ctgtttgtca ttctcacca 3075
 taattgcatt gtcactacta atccttggat cttgctgtat tgttactcaa attggttaata 3135
 ggtactgatg gaaatcgcta atggatggat aatcataaca cttttggcca catgttttct 3195
 cctgcagcct gaaagtctt aaagaaaag atatcaaatg cctgctgcta ccaccctttt 3255
 aaattgctat ctttagaaaa gcaccggtat gtgttttaga ttcatttccc tgttttaggg 3315
 aatgacagg cagtagttc agttctgatg gcaaaacaaa taaaaacatg tttctaaaag 3375
 ttgtatcttg aaactctgt gttcaacagc tagcagctaa agtaattcaa cccatgcatt 3435
 gctagtgtca cagccttgg ttatgtctag tagctgttcc tgaagtattt tcatattct 3495
 tttgtcaaat ttaacctgt ttgaattctc tcctttcctc aaggagacac ttatgttcaa 3555
 agtgttgatt ctttgcctta ggtgcataga gagtagacag tttggagatg gaaaggttag 3615
 cagtgactta gccatatgtt ctgtgttggg atttgtgcta gcagtttgag cactagctct 3675
 gcgtgcctat gaactgaatg ctgcttgcct cattccattt tatgtcatgg agaaataatt 3735
 ccacttggtg acacaaaggc taagttaatg ttattttctg tacagaaatt aaattttact 3795
 tttagccttt tgtaaaacttt tttttttttt ttccaagccg gtatcagcta ctcaaaacaa 3855
 ttctcagata ttcatcatta gacaactgga gtttttgctg gttttgtagc ctactaaaac 3915
 tgctgaggct gttgaacatt ccacattcaa aagttttgta ggggtgggga taatggggaa 3975
 gcttcaatgt ttattttaa ataaataaaa taagttcttg acttttctca tgtgtggtta 4035
 tggatcatca tattggaagg gttatctgtt tacttttgcc aagactattt tgccagcacc 4095
 tacacttggtg tgctttaaaa gacaactacc tgggatgtac cacaaccata tgtaattgt 4155
 attttattgg gatggataaa atgtttgtgg tttattggat aatccctaga tgggtgtgta 4215
 cgtgtgtaga atataatttt atgatagtaa gaaagcaaaa ttgaagaaaa taagtttagt 4275
 attgaatttg agttctgaag tgaattcagg gaatgtctca cgtttcgggc ttctacccaa 4335
 agttaggggc agaaggtgta aaagttgttt gtagtttgac ttgtttattt ttttaagttgc 4395

ES 2 583 777 T3

ttattccttt caacagcaac atatcattag ctgtcattct accattgcag ttctagtgag 4455
 ttttaacgtc tgcattcaag actgttttaa aagcaacctc actggacaga gaactgctaa 4515
 agtcttttcc ttaagatctg agtctttggt actcagtatc ttctataata tgcaaatgct 4575
 tgtctagagg cagaagacct tttgtttggt caagtgtgta ttttaccaga gtacagggaa 4635
 ctgatggtcc tacatgtctc ttagttagt 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
 atgtatttgt atagagactt caaggagaca tggagatgca tgcttattct caggttcatt 4995
 cactaagggtg cttggcagac aaccagtttc taagtgcaga atgtagttaa gcagcttcat 5055
 atatgtgcca ggcaatttgt tttgttaaat tttcatctac ttaaggaaat aggttattgt 5115
 agcttaggct gatcataccc ttcatttcaa ccttaagctc tcaacctgca tccatccgac 5175
 ttgagctatt aagtaactta gttttatcga gtataagtta acagaaaaag taaattaagc 5235
 tttgccttta ctattttgaa tttatataca ttctggaaaa acttagaaac tgttgtatat 5295
 ttcattagat taaattatat gaaaatgtga ttgtttatag caaagcctgt gaggttgcata 5355
 caccctaagg aaaactcctt aagtgtcctc tgaagagaga agaaacaatt ctgggtctgg 5415
 tctttttaag aacaaagcta gactactgta tgttagcact gtacattaat agtctgttgt 5475
 gaagcttgag cagtttctcg catagccttg atccttcacc gttggcattg aaaaatagcag 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 cggatgatc tggaaagact tgattgaaag ataattcagc 5835
 tgacataagg atgagtgagg agtggcaaac tggataaaaag agtcaagaga cctgtattcc 5895
 agtgactcct gttttgttta agcattagca agatctgtct ggggaaactg gatagggcag 5955
 ttttctcca tgtttagttt ttgtctcaac atttggaagc tattgaaggt tttaaaatgg 6015
 tgtgtattgt ttttttttg ggggggggtg gccagaatag tgggtcatct aataaaactg 6075
 ccatttaaaa gatcaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 6114

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

 <400> 24

5

ES 2 583 777 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 2 583 777 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 2 583 777 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*

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

5

10

ES 2 583 777 T3

<400> 25

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

ES 2 583 777 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 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 2 583 777 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 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 gccttggag	2297
Ile Leu Trp Trp	
690	
aactgttcat agtccgcatg taggttacat gtttaggaata catttatctt ttccagactt	2357
gttgctaaag attaaatgaa atgctctgtt tctaaaattt catcttgaat ccaaatttta	2417
atcttttgaat gactttccct gctgttctct tcaaaatcag aacattttct ctgcctcaga	2477

ES 2 583 777 T3

aaagcgtttt tccaactgga aatttatattt tcaggtctta aaacctgcta aatgttttta 2537
 ggaagtaoct actgaaactt tttgtaagac atttttggaa cgagcttgaa catttatata 2597
 aatttattac cctctttgat ttttgaaca tgcatattat atttaggctg agaagccctt 2657
 caaatggcca gataagccac agtttttagct agagaacctat ttagaattga cataactaat 2717
 ctaaacttga acacttttag gaccaatgtt agtgttctaa ataccaacat atttctgatg 2777
 tttaaacaga tctcccaaat tcttaggacc ttgatgtcat taaaatttag aatgacaagc 2837
 ttaagaggct ttagtttcat ttgtttttca agtaatgaaa aataatttct tacatgggca 2897
 gatagttaat ttgttgaaca attacaggta gcatttcatg taatctgatg ttctaaatgg 2957
 ttctcttatt gaaggagggtt aaagaattag gtttcttaca gtttttggct ggccatgaca 3017
 tgtataaaat gtatattaag gaggaattat aaagtacttt aatttgaatg ctagtggcaa 3077
 ttgatcatta agaaagtact ttaaagcaaa aggttaatgg gtcactctggg aaaaatactg 3137
 aagtatcaaa ggtatttgca tgtgaatgtg ggttatgttc ttctatccca cctttagtagca 3197
 tattctatga aagttgagtt aatgatagc taaaatatct gtttcaacag 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 gtgcttgcca 3497
 catagtaggc actcaataaa tacttgttga 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 2 583 777 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 2 583 777 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

	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
Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala	645		650		655
Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe	660		665		670
Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Asn	675		680		685
Ile Leu Trp Trp	690				

5 <210> 27
 <211> 3508
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

10 <220>
 <221> CDS
 <222> (139)..(2217)
 <223>

<400> 27

cccaccgcgc gcgcgcgtag ccgcctgcc gccgcgccgc tgcgcgtttt gtcccgcgtc	60
tctcccgcgtc cgtctcctga cttgctggtc ttgtccttcc ctcccgcttt tttcctctcc	120
tctcttctcgt 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 Ser 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

ES 2 583 777 T3

Asp 60	Lys	Lys	Leu	Arg	Asn 65	Leu	Glu	Lys	Lys	Lys 70	Gly	Lys	Leu	Asp 75	Asp	
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	Leu	Asn	Gln	Asp	Gln	Leu	90
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	Thr	Asn	Asn	Leu	Glu	Phe	Ala	100 105
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 125	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 140	Leu	Lys 145	Thr	Val	Leu	Glu	Leu	Gln 150	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	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	Leu	Ser	Leu	Leu	Asp	Glu	Phe 185	
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 215	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 225	Thr	Thr	Tyr	Lys	Ala 230	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	Glu	Ala	Ala 260	Ser	Ala	Pro	Thr	Val	Glu 265	
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 280	
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	Glu 290	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 2 583 777 T3

ggt 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 2 583 777 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 Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp	
620 625 630 635	
ggg 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 gccttggaag aactgttcat agtccgcatg taggttacat gtttaggaata	2297
catttatctt ttccagactt gttgctaaag attaaatgaa atgctctggt tctaaaattt	2357
catcttgaat ccaaatttta atttttgaat gactttccct gctgttgtct tcaaaatcag	2417
aacattttct ctgcctcaga aaagcgtttt tccaactgga aatttatttt tcaggtctta	2477
aaacctgcta aatgttttta ggaagtacct actgaaactt tttgtaagac atttttgaa	2537
cgagcttgaa cttttatata aatttattac cctotttgat ttttgaacaa tgcattattat	2597
athtagctg agaagccctt 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 ttggtgaaca attacaggta gcatttcatg	2897
taatctgatg ttctaaatgg ttctcttatt gaaggaggtt aaagaattag gtttcttaca	2957
gtttttggct ggocatgaca tgtataaaat gtatattaag gaggaattat aaagtacttt	3017
aatttgaatg ctagtggcaa ttgatcatta agaaagtact ttaaagcaaa aggttaatgg	3077
gtcatctggg aaaaatactg aagtatcaaa ggtatttgca tgtgaatgtg ggttatgttc	3137

ES 2 583 777 T3

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

5

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

<400> 28

ES 2 583 777 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 2 583 777 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 2 583 777 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 2 583 777 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

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

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

<400> 29

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

15

ES 2 583 777 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 2 583 777 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 Glu Ser Ile Asp Gln Ile Gln Ala Ser Met			
450	455	460	
tca ctg aat gca gac cag acc ccg tca tca tca tca ctt ccc act gca			1440
Ser Leu Asn Ala Asp Gln Thr Pro Ser Ser Ser Ser Leu Pro Thr Ala			
465	470	475	480
tcc cag ccg caa gtt ttc caa gct gga tct agc aaa cct ttg cat agc			1488
Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Ser Ser Lys Pro Leu His Ser			
485	490	495	
agc gga atc aat gtt aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa aca gta			1536
Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val			
500	505	510	
ttc aac atg aat gca cct gtt cct cct gtt aat gag cca gaa gcc ctt			1584
Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Ala Leu			
515	520	525	
aag caa caa aat cag tac cag gcc agt tac aac cag agt ttc tcc aat			1632
Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Asn			
530	535	540	
cag cca cac caa gta gaa caa tca gat ctt cag caa gaa cag ctc cag			1680
Gln Pro His Gln Val Glu Gln Ser Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln			
545	550	555	560
aca gtg gtt ggt act tac cat ggt tct ccg gac cag acc cat caa gtg			1728
Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Pro Asp Gln Thr His Gln Val			
565	570	575	
gca gga aac cac cag caa cct ccc cag cag aat act gga ttt cca cgc			1776
Ala Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg			
580	585	590	
aac agt cag cct tat tac aac agt cgg gga gtg tct cgt ggt gga tca			1824
Asn Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser			
595	600	605	
cgt ggg act cgt gga ttg atg aat ggt tac agg gga cct gca aat gga			1872
Arg Gly Thr Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly			
610	615	620	
ttt aga gga gga tat gat ggc tac cgt cct tca ttt tcc aac act ccg			1920
Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro			
625	630	635	640
aac agt ggt tac acg cag ccc caa ttt aat gct cct cga gat tat tca			1968
Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Pro Gln Phe Asn Ala Pro Arg Asp Tyr Ser			
645	650	655	
aac tac cag cgg gat gga tat cag cag aac ttc aaa cgt ggt tct gga			2016
Asn Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly			
660	665	670	
caa agt ggg cct cgg gga gct cct cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga			2064

ES 2 583 777 T3

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

5
 <210> 30
 <211> 702
 <212> PRT
 <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 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

10

ES 2 583 777 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 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 2 583 777 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 2 583 777 T3

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

<210> 37
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial
 5
 <220>
 <223> Péptidos
 10
 <400> 37
 Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln
 1 5 10 15
 Ala Ser
 <210> 38
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Artificial
 15
 <220>
 <223> Cebador
 20
 <400> 38
 aggtsharct gcagsagtcw gg 22
 <210> 39
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Artificial
 25
 <220>
 <223> Cebador
 30
 <400> 39
 ctcgagtaa ttcactgct gag 23
 <210> 40
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Gallus gallus*
 35
 <400> 40
 40
 Gly Tyr Asp Met Leu
 1 5
 <210>41
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Gallus gallus*
 45
 <400>41
 Gly Ile Gly Ser Thr Gly Gly Gly Thr Asp Tyr Gly Ala Ala Val Lys
 1 5 10 15
 50
 Gly
 <210> 42

ES 2 583 777 T3

<211> 19
 <212> PRT
 <213> *Gallus gallus*

5 <400> 42

Val Ala Gly Gly Cys Asn Ser Gly Tyr Cys Arg Asp Ser Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ile Asp Ala

10 <210> 43
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> *Gallus gallus*

15 <400> 43

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

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

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

Ala Gly Ile Gly Ser Thr Gly Gly Gly Thr Asp Tyr Gly Ala Ala Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Ala 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 Thr Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Lys Val Ala Gly Gly Cys Asn Ser Gly Tyr Cys Arg Asp Ser Pro
 100 105 110

Gly Ser Ile Asp Ala Trp Gly His Gly Thr Glu Val Ile Val Ser
 115 120 125

20 <210> 44
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Gallus gallus*

25 <400> 44

Ser Gly Gly Gly Ser Arg Asn Tyr Tyr Gly
 1 5 10

ES 2 583 777 T3

5
 <210> 45
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Gallus gallus*
 <400> 45

Asp Asp Gln Arg Pro Ser Asn
 1 5

10
 <210> 46
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Gallus gallus*
 <400> 46

Ser Ala Asp Ser Asn Thr Tyr Glu Gly Ser Phe
 1 5 10

15
 <210> 47
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> *Gallus gallus*
 <400> 47

Ala Val Thr Gln Gln Pro Ala Ser Val Ser Ala Asn Pro Gly Glu Thr
 1 5 10 15

Val Lys Ile Thr Cys Ser Gly Gly Gly Ser Arg Asn Tyr Tyr Gly Trp
 20 25 30

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

Asp Asp Gln Arg Pro Ser Asn Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ala Leu
 50 55 60

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

Glu Ala Val Tyr Phe Cys Gly Ser Ala Asp Ser Asn Thr Tyr Glu Gly
 85 90 95

25
 Ser Phe Gly Ala Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu
 100 105

30
 <210> 48
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Cebador
 35
 <400> 48

ES 2 583 777 T3

agtcacgacg ttgta 15
 <210> 49
 <211> 17
 5 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Cebador
 10
 <400> 49
 caggaaacag ctatgac 17
 <210> 50
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Gallus gallus*
 15
 <400> 50
 20
 Ser Gly Gly Gly Ser Arg Asn Tyr Tyr Gly
 1 5 10
 <210> 51
 <211> 7
 <212> PRT
 25 <213> *Gallus gallus*
 <400> 51
 Asp Asp Gln Arg Pro Ser Asn
 1 5
 30 <210> 52
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Gallus gallus*
 35 <400> 52
 Ser Ala Asp Ser Asn Thr Tyr Glu Gly Ser Phe
 1 5 10
 <210> 53
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> *Gallus gallus*
 40 <400> 53

ES 2 583 777 T3

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

5 <210> 54
 <211> 240
 <212> ADN
 <213> *Gallus gallus*
 <400> 54

10 accatgagcc cactcgtctc ctccctcctg ctcttgcccg ccctgccagg tgagggcgct 60
 gtggggctct atggggctct atgggtctc agcggggctc tgcgggctca atgggggcca 120
 aagggggggt ctgcgggctc tatggggggg tcaacggggg gtctcacggg gggccggctc 180
 cgcgaggccg tgtggcgggc gctccgtcag cgtttctgt cttcccccac agggcgcgcc 240

15 <210> 55
 <211> 1807
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 55

ctttctgggg caggccaggc ctgaccttgg ctttggggca gggagggggc taaggtgagg 60

ES 2 583 777 T3

caggtggcgc cagccaggtg cacacccaat gcccatgagc ccagacactg gacgctgaac 120
 ctogcgggaca gttaagaacc caggggcctc tgcgccctgg gccagctct gtcccacacc 180
 gcggtcacat ggcaccacct ctcttgagc ctccaccaag ggcccatcgg tcttcccct 240
 ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tggtaagga 300
 ctacttcccc gaaccgggtga cgggtgctg gaactcaggc gccctgacca gcggcgtgca 360
 caccttcccg gctgtcctac agtctcagg actctactcc ctcagcagcg tggtgaccgt 420
 gccctccagc agcttgggca cccagacct catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa 480
 caccaaggtg gacaagaaag ttggtgagag gccagcacag ggagggaggg tgtctgctgg 540
 aagccaggtc cagcgtcct gccctggagc atcccggcta tgcagcccca gtccagggca 600
 gcaaggcagg ccccgctctgc ctcttcccc ggaggectct gcccgcccca ctcatgctca 660
 gggagagggt ctctctgctt ttccccagg ctctgggcag gcacaggcta ggtgcccta 720
 acccaggccc tgcacacaaa ggggcaggtg ctgggctcag acctgccaag agccatatcc 780
 gggaggacc tgcacctgac ctaagccac cccaaaggcc aaactctcca ctccctcagc 840
 toggacacct tctctcctcc cagattccag taactccca tcttctctct gcagagccca 900
 aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgccagc taagccagcc caggcctcgc 960
 cctccagctc aaggcgggac aggtgcccta gaggtagctc catccaggga caggccccag 1020
 ccgggtgctg acacgtccac ctccatctct tctcagcac ctgaactcct ggggggaccg 1080
 tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctccc gaccctgag 1140
 gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 1200
 gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 1260
 acgtaccgtg tggtcagcgt cctcacgctc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 1320
 tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa 1380
 gccaaaggtg ggaccctgg ggtgcgaggg ccacatggac agaggccggc tcggcccacc 1440
 ctctgccctg agagtgaccg ctgtaccaac ctctgtccct acagggcagc cccgagaacc 1500
 acaggtgtac accctgcccc catcccggga tgagctgacc aagaaccagg tcagcctgac 1560
 ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg gagggggaga gcaatgggca 1620
 gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac tccgacggct ctttcttct 1680
 ctacagcaag ctcacogtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc 1740
 cgtgatgcat gaggtctctgc acaaccacta cacgcagaag agcctctccc tgtctccggg 1800
 taaatga 1807

<210> 56
 <211> 567
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 56

ES 2 583 777 T3

cagaatggct gcaaagagct ccaacaaaac aatttagaac tttattaagg aataggggga 60
 agctaggaag aaactcaaaa catcaagatt ttaaatacgc ttcttggctc ccttgctata 120
 attatctggg ataagcatgc tgttttctgt ctgtccctaa catgccctgt gattatccgc 180
 aaacaacaca cccaagggca gaactttggt acttaaacac catcctgttt gcttctttcc 240
 tcaggaactg tggctgcacc atctgtcttc atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa 300
 tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg aataacttct atcccagaga ggccaaagta 360
 cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag 420
 gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc agcaccctga cgctgagcaa agcagactac 480
 gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc acctatcagg gcctgagctc gcccgtcaca 540
 aagagcttca acaggggaga gtgttag 567

5 <210> 57
 <211> 384
 <212> ADN
 <213> *Gallus gallus*

<400> 57

gccgccgtga cgttggacga gtccgggggc ggccctccaga cgcccggagg agcgcctcagc 60
 ctctgtctga aggcctccgg gttcaccttc agtggttatg acatgctctg ggtgcgacag 120
 gcgcccggca aggggctgga gtgggtcgct ggtattggca gcactggtgg tggcacagac 180
 tatggggcgg cggatgaagg ccgtgccacc atctcgaggg acaacgggca gagcacagtg 240
 aggtctgagc tgaacaacct cagggctgag gacaccgcca cctactactg cgccaaagtt 300
 gctggtggtt gtaatagtgg ttattgtcgg gactctcccg gtagcatcga cgcattggggc 360
 cacgggaccg aagtcacgt gtcg 384

10

15 <210> 58
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> *Gallus gallus*

<400> 58

gcagtgactc agcagccgc ctccggtgtca gcaaaccag gagaaaccgt caagatcacc 60
 tgctccgggg gtggtagtag gaactactat ggctggtacc agcagaagtc tcctggcagt 120
 gtccctgtca ctgtgatcta ctatgatgat cagagaccct cgaacatccc ttcaogattc 180
 tccggtgcc tatccggctc cacaagcaca ttaaccatca ctgggggtcca agccgacgac 240
 gaggtgtct atttctgtgg gagtgcagac agcaaacct atgagggtag ctttggggcc 300
 gggacaacc tgaccgtcct a 321

20

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un anticuerpo o un fragmento del mismo que se unen a un polipéptido parcial de CAPRIN-1, en donde CAPRIN-1 está representada por cualquiera de las secuencias de número par de las SEQ ID NO: 2 a 30 y en donde el polipéptido parcial consiste 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: 37.
- 10 2. El anticuerpo o el fragmento del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene una actividad citotóxica contra una célula cancerosa que expresa una proteína CAPRIN-1.
- 15 3. El anticuerpo o el fragmento del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprenden una región variable de cadena pesada que comprende las SEQ ID NO: 40, 41 y 42 y una región variable de cadena ligera que comprende las SEQ ID NO: 44, 45 y 46, y se unen a una proteína CAPRIN-1.
- 20 4. El anticuerpo o el fragmento del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprenden una región variable de cadena pesada que comprende las SEQ ID NO: 40, 41 y 42 y una región variable de cadena ligera que comprende las SEQ ID NO: 50, 51 y 52, y se unen a una proteína CAPRIN-1.
- 25 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.
- 30 6. El anticuerpo o el fragmento del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el anticuerpo o el fragmento del mismo son policlonales.
- 35 7. El anticuerpo o el fragmento del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que son un anticuerpo humanizado, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo de cadena sencilla o un anticuerpo biespecífico.
- 40 8. El anticuerpo o el fragmento del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o la reivindicación 5 dependiente de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, que son un anticuerpo humano.
- 45 9. Una composición farmacéutica que comprende como principio activo el anticuerpo o el fragmento del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
- 50 10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, que comprende adicionalmente un agente antitumoral.
- 55 11. Una combinación farmacéutica, que comprende la composición farmacéutica de la reivindicación 9 y una composición farmacéutica que contiene un agente antitumoral.
12. El anticuerpo o el fragmento del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, la composición farmacéutica de la reivindicación 9 o la reivindicación 10 o la combinación farmacéutica de la reivindicación 11, para su uso como medicamento.
13. El anticuerpo o el fragmento del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, la composición farmacéutica de la reivindicación 9 o la reivindicación 10 o la combinación farmacéutica de la reivindicación 11, para su uso en un método para tratar y/o prevenir un cáncer.
14. El anticuerpo, el fragmento o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el método comprende administrar a un sujeto el anticuerpo o un fragmento del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o la composición farmacéutica de la reivindicación 9 y un agente antitumoral.
15. El anticuerpo, el fragmento, la composición farmacéutica, la combinación farmacéutica o el agente antitumoral para su uso de acuerdo con la reivindicación 13 o la reivindicación 14, en donde el cáncer es cáncer de mama, tumor cerebral, leucemia, linfoma, cáncer pulmonar, mastocitoma, cáncer renal, cáncer de cuello de útero, cáncer de vejiga, cáncer esofágico, cáncer gástrico o cáncer colorrectal.

Fig. 1

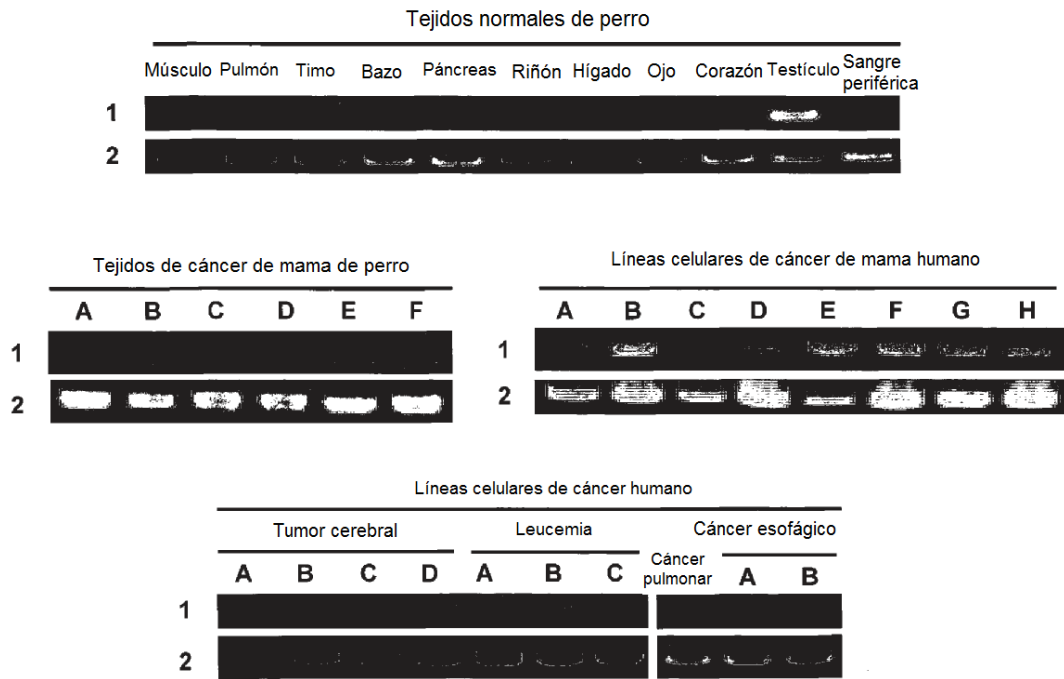


Fig. 2

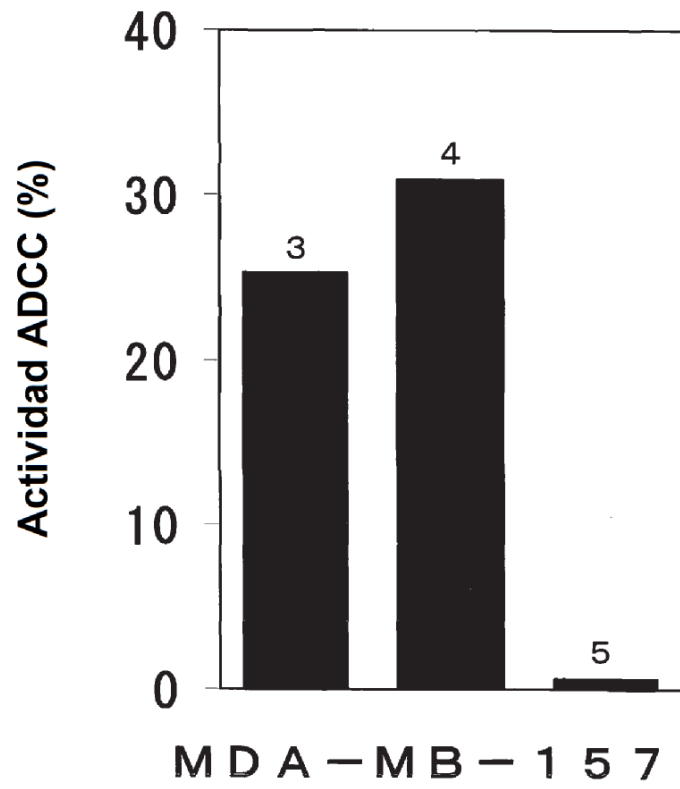


Fig. 3

