

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 173**

51 Int. Cl.:

**A61K 39/395** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 35/02** (2006.01)

**C07K 16/30** (2006.01)

**C07K 16/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.02.2011 PCT/JP2011/052412**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.08.2011 WO11096533**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2011 E 11739881 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2016 EP 2532366**

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

30 Prioridad:

**04.02.2010 JP 2010023453**

**18.08.2010 JP 2010183161**

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

**23.03.2017**

73 Titular/es:

**TORAY INDUSTRIES, INC. (100.0%)**

**1-1, Nihonbashi-Muromachi 2-chome**

**Chuo-ku, Tokyo 103-8666, JP**

72 Inventor/es:

**KOBAYASHI, SHINICHI;**

**OKANO, FUMIYOSHI y**

**SAITO, TAKANORI**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 606 173 T3

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

## DESCRIPCIÓN

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

5 **Campo técnico**

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

10 **Antecedentes de la técnica**

El cáncer es una importante causa de muerte. Las terapias que se realizan actualmente comprenden principalmente una terapia quirúrgica junto con una radioterapia y una quimioterapia. A pesar del desarrollo de nuevos procedimientos operativos y del descubrimiento de nuevos agentes antineoplásicos en los últimos años, los resultados de los tratamientos oncológicos no han mejorado mucho últimamente, con la explosión de algunos tipos de cáncer. Los recientes avances en biología molecular o en inmunología oncológica dan lugar a la identificación de anticuerpos que reaccionan específicamente con el cáncer, con antígenos tumorales que son reconocidos por los linfocitos T citotóxicos, los genes que codifican para los antígenos tumorales, y similares. La demanda de terapias oncológicas específicas dirigidas a antígenos tumorales está aumentando (Bibliografía no Patente 1).

En la terapia oncológica es deseable que los péptidos, los polipéptidos o las proteínas reconocidas como antígenos estén prácticamente ausentes en las células normales, pero que estén presentes específicamente en las células cancerosas, con objeto de aliviar los efectos secundarios. En 1991, Boon et al., (Ludwig Institute for Cancer Research, Bélgica) aislaron el antígeno de melanoma humano MAGE1 reconocido por los linfocitos T CD8 positivos mediante el método de clonación de la expresión del ADNc mediante el uso de líneas celulares cancerosas autónomas y de linfocitos T reactivos al cáncer (Bibliografía no Patente 2). A continuación, se notificó el método SEREX (la identificación serológica de los antígenos mediante la clonación de la expresión recombinante), que comprende la identificación de los antígenos tumorales reconocidos por anticuerpos que son producidos *in vivo* en respuesta a un cáncer autólogo de un paciente oncológico mediante técnicas de clonación de la expresión génica (Bibliografía no Patente 3 y Bibliografía Patente 1). Con el uso de este método se aislaron algunos antígenos tumorales, que no son expresados prácticamente nunca en las células normales pero que son expresados específicamente en las células cancerosas (Bibliografías no Patente 4-9). Adicionalmente se llevaron a cabo ensayos clínicos con terapias celulares dirigidas a ciertos antígenos tumorales mediante el uso de inmunocitos que reaccionan específicamente con los antígenos tumorales, o inmunoterapias específicas oncológicas mediante el uso de vacunas o similares que contienen antígenos tumorales.

Mientras tanto, en los últimos años han aparecido en todo el mundo varios medicamentos de anticuerpos que se dirigen a proteínas antigénicas de las células cancerosas para el tratamiento del cáncer. Los medicamentos de anticuerpos muestran algunos efectos farmacológicos como agentes terapéuticos específicos para el cáncer, y por lo tanto están atrayendo la atención. Sin embargo, la mayoría de las proteínas antigénicas a las que se van a dirigir también son expresadas en las células normales, por lo que no solo las células cancerosas, sino también las células normales que expresan los antígenos, son dañadas como resultado de la administración del anticuerpo. Los efectos secundarios resultantes causan preocupación. Por lo tanto, se espera que la identificación de los antígenos tumorales que son expresados específicamente en la superficie de una célula cancerosa, y el uso de anticuerpos dirigidos a los antígenos tumorales como productos farmacéuticos haga realidad el tratamiento con medicamentos de anticuerpos con menores efectos secundarios.

La proteína citoplasmática y asociada a la proliferación 1 (CAPRIN-1) es expresada cuando las células normales que están en fase de reposo son activadas o experimentan una división celular, y se sabe que es una proteína intracelular que forma gránulos de estrés intracelulares con el ARN en el interior de las células, por lo que está implicada en el transporte y en la regulación de la traducción del ARNm. Por su parte, pueden existir otros muchos nombres que representan a la CAPRIN-1, tales como la proteína de membrana anclada a GPI 1 o la proteína del marcador de superficie del componente de la membrana 1 (M11S1), como si se hubiera sabido que dichas proteínas fueran proteínas de la membrana celular. Estos nombres surgieron a partir de un informe sobre que la secuencia génica de la CAPRIN-1 es una proteína de membrana que tiene una región de unión a GPI y es expresada en las células de cáncer colorrectal (Bibliografía no Patente 10). Sin embargo, posteriormente se reveló que la secuencia génica de la CAPRIN-1 proporcionada en este informe era errónea. Recientemente se ha notificado lo siguiente; es decir, la delección de un único nucleótido en la secuencia génica de la CAPRIN-1 registrado en el GenBank o similares provoca un desplazamiento en el marco de lectura, de forma que se pierden 80 aminoácidos del C terminal, dando como resultado la generación de un artefacto (74 aminoácidos) que se corresponde con la porción de unión a GPI del informe previo, y adicionalmente también hay presente otro error en 5' de la secuencia génica, por lo que se perdieron 53 aminoácidos del N terminal (Bibliografía no Patente 11). Recientemente también se ha notificado que la proteína codificada por la secuencia génica de la CAPRIN-1 registrada en el GenBank o similares no es una proteína de la membrana celular (Bibliografía no Patente 11).

Además, sobre la base del informe de la Bibliografía no Patente 10 de que la CAPRIN-1 es una proteína de la

membrana celular, las Bibliografías Patente 2 y 3 describen que puede usarse la CAPRIN-1 (como proteína de la membrana celular) con el nombre de M11S1 como objetivo de un medicamento de anticuerpo en la terapia oncológica, aunque los ejemplos de trabajo no describen el tratamiento mediante el uso de un anticuerpo contra la proteína. Sin embargo, según se notifica en la Bibliografía no Patente 11, habitualmente se creía desde el momento de presentación de la Bibliografía Patente 2 hasta la fecha, que la CAPRIN-1 no era expresada en la superficie de una célula. El contenido de las Bibliografías Patente 2 y 3, que se basan únicamente en la información incorrecta de que la CAPRIN-1 es una proteína de la membrana celular, no debería ser entendido claramente como un conocimiento general habitual por las personas expertas en la materia.

10 **Bibliografía de la técnica anterior**

**Bibliografía Patente**

15 Bibliografía de Patente 1: Patente de EE.UU. n° 5698396  
 Bibliografía de Patente 2: documento US2008/0075722  
 Bibliografía de Patente 3: documento WO2005/100998

**Bibliografía no Patente**

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

Además, el documento WO 02/078524 identifica mediante HLA-A2 la unión a un fragmento peptídico de la M11S1 que consiste en la secuencia de aminoácidos SLLDEFYKL (los aminoácidos 184-192 de la CAPRIN-1 humana).

35 Kolobova et al. (2009) Exp. Cell. Res., 315 (3): 542-555 usan un anticuerpo policlonal anti-CAPRIN-1 de conejo para identificar una interacción con la proteína de soporte multifuncional AKAP350A.

**Sumario de la invención**

40 **Problema que va a ser resuelto por la invención**

Los objetivos de la presente invención son la identificación de una proteína de un antígeno tumoral que se expresa específicamente en la superficie de una célula cancerosa y proporcionar el uso de un anticuerpo dirigido a la proteína del antígeno tumoral como un agente para el tratamiento y/o la prevención del cáncer.

**Medio para resolver el problema**

50 Como resultado de estudios intensivos, los presentes inventores han obtenido ahora un ADNc que codifica una proteína que se une a un anticuerpo existente en el suero de perros con cáncer de mama mediante el método SEREX mediante el uso de tanto de colecciones de ADNc preparadas a partir de tejidos de testículos de perro como de sueros de perros con cáncer de mama. Los presentes inventores han preparado ahora adicionalmente proteínas CAPRIN-1 que tienen las secuencias de aminoácidos pares de las SEQ ID NOS: 2 hasta 30 y anticuerpos contra dichas proteínas CAPRIN-1 basados en los genes de perro obtenidos y los correspondientes genes homólogos de seres humanos, de reses, de caballos, de ratón y de pollo. Por lo tanto, los presentes inventores han averiguado ahora que la CAPRIN-1 es expresada específicamente en el cáncer de mama, en tumores cerebrales, en la leucemia, en el linfoma, en el cáncer de pulmón, en el cáncer de cuello de útero, en el cáncer de vejiga, en el cáncer de esófago, en el cáncer colorrectal, en el cáncer gástrico, en el cáncer renal, en el cáncer de ovario, en el cáncer de próstata y en el fibrosarcoma, y que una porción de la proteína CAPRIN-1 es expresada en la superficie de cada célula cancerosa. Los presentes inventores han averiguado ahora por lo tanto que un anticuerpo o anticuerpos contra la porción de la CAPRIN-1 expresada en la superficie de cada célula cancerosa es/son citotóxico(s) para las células cancerosas que expresan la CAPRIN-1. Sobre la base de estos hallazgos, se completó la presente invención como se describe a continuación.

65 La presente invención proporciona: un anticuerpo o un fragmento del mismo, una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o un fragmento del mismo, una combinación farmacéutica y agentes para su uso en un

método para el tratamiento y la prevención del cáncer, todo según se define en las reivindicaciones.

En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que puede ser de utilidad en un método para el tratamiento y/o la prevención del cáncer, que comprende un anticuerpo o a un fragmento del mismo como un principio activo que se une a un polipéptido parcial de la CAPRIN-1, en el que la CAPRIN-1 está representada por cualquiera de las secuencias pares de las SEQ ID NOS: 2 hasta 30 y en el que el polipéptido parcial comprende la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 37.

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

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, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo de cadena única o un anticuerpo biespecífico.

### Efectos de la invención

El anticuerpo contra la CAPRIN-1 usado en la presente invención es citotóxico para las células cancerosas. Como tal, el anticuerpo contra la CAPRIN-1 es útil para el tratamiento o la prevención de cánceres.

### Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra los patrones de expresión de los genes que codifican para las proteínas CAPRIN-1 en tejidos normales y en líneas celulares tumorales. La referencia nº 1 indica los patrones de expresión de los genes que codifican para las proteínas CAPRIN-1, y la referencia nº 2 indica los patrones de expresión de los genes de GAPDH.

La Fig. 2 muestra la citotoxicidad hacia la línea celular de cáncer de mama MDA-MB-157 que expresa la CAPRIN-1 por parte de anticuerpos policlonales anti-CAPRIN-1 que son reactivos con las superficies de las células cancerosas. La referencia nº 3 indica la actividad mostrada cuando se añadió el anticuerpo policlonal #1 anti-CAPRIN-1. La referencia nº 4 indica la actividad mostrada cuando se añadió un anticuerpo de control de un conejo no inmunizado con un antígeno. La referencia nº 5 indica la actividad mostrada cuando se añadió PBS en lugar de los anticuerpos.

### Modo para llevar a cabo la invención

La actividad antitumoral de un anticuerpo contra un polipéptido representado por cualquiera de las secuencias pares de las SEQ ID NOS: 2 hasta 30 usadas en la presente invención puede ser evaluada mediante el análisis *in vivo* de la supresión del crecimiento de un tumor en animales con cáncer, o mediante el análisis de si el anticuerpo muestra o no una citotoxicidad a través de inmunocitos o complementos hacia las células tumorales que expresan el polipéptido *in vitro*, según se describe posteriormente.

En el contexto, las secuencias de nucleótidos de los polinucleótidos que codifican para las proteínas que comprenden las secuencias de aminoácidos pares (es decir, las SEQ ID NOS: 2, 4, 6, ..., 28, 30) de las SEQ ID NOS: 2 hasta 30 están representadas por las secuencias impares (es decir, las SEQ ID NOS: 1, 3, 5, ..., 27, 29) de las SEQ ID NOS: 1 hasta 29.

Las secuencias de aminoácidos que están representadas por las SEQ ID NOS: 6, 8, 10, 12 y 14 en la Lista de Secuencias divulgada en el presente documento son las secuencias de aminoácidos de la CAPRIN-1 aisladas en forma de polipéptidos, que se unen a los anticuerpos que existen específicamente en el suero de un perro con cáncer, a través del método SEREX mediante el uso de una colección de ADNc procedente de tejido testicular de perro y del suero de un perro con cáncer de mama. Las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 2 y 4 son las secuencias de aminoácidos de la CAPRIN-1 aisladas en forma de homólogos humanos. La secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 16 es la secuencia de aminoácidos de la CAPRIN-1 aislada en forma de un homólogo de res. La secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 18 es la secuencia de aminoácidos de la CAPRIN-1 aislada en forma de un homólogo de caballo. Las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 20 hasta 28 son las secuencias de aminoácidos de la CAPRIN-1 aisladas en forma de homólogos de ratón. La secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 30 es la secuencia de aminoácidos de la CAPRIN-1 aislada en forma de un homólogo de pollo (véase el Ejemplo 1 descrito posteriormente). Se sabe que la CAPRIN-1 es expresada cuando las células normales en la fase de reposo son activadas o dan lugar a una división celular.

Se sabía que la CAPRIN-1 no era expresada en las superficies celulares. Sin embargo, como resultado del análisis de los presentes inventores, ahora se ha revelado que una porción de la proteína CAPRIN-1 es expresada en las superficies de diversas células cancerosas. Por lo tanto, ahora se ha revelado que un anticuerpo que reconozca un

polipéptido parcial de la proteína CAPRIN-1, que consiste en la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 37 o una secuencia de aminoácidos que tiene un 80 % o más, preferentemente un 85 % o más, más preferentemente un 90 % o más, adicionalmente preferentemente un 95 % o más de identidad en la secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 37, muestra una actividad antitumoral. Algunos ejemplos del anticuerpo de la presente invención incluyen todos los anticuerpos que se unen a un fragmento de la anterior proteína CAPRIN-1 y que mostraron una actividad antitumoral.

El anteriormente descrito anticuerpo anti-CAPRIN-1 usado en la presente invención puede ser cualquier tipo de anticuerpo siempre que muestre una actividad antitumoral. Algunos 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 única (scFv), anticuerpos humanos y fragmentos de los mismos, tales como Fab, F(ab')<sub>2</sub> y Fv. Estos anticuerpos y los fragmentos de los mismos pueden ser preparados mediante métodos conocidos por las personas expertas en la materia. En la presente invención, se desean los anticuerpos que tienen una reactividad inmunológica con las proteínas CAPRIN-1 o con polipéptidos parciales de las mismas (es decir, que se unen a las proteínas CAPRIN-1 a través de una reacción antígeno-anticuerpo) y preferentemente los anticuerpos que son capaces de unirse específicamente a las proteínas CAPRIN-1. Preferiblemente, son anticuerpos monoclonales. También pueden usarse anticuerpos policlonales siempre que puedan producirse de forma estable anticuerpos homogéneos. También, cuando el sujeto es un ser humano, se desean anticuerpos humanos o anticuerpos humanizados con objeto de evitar o de suprimir el rechazo. El término "unión específica a la proteína CAPRIN-1" según se usa en el presente documento significa que el anticuerpo se une específicamente a la proteína CAPRIN-1, pero no se une sustancialmente a otras proteínas distintas a la proteína CAPRIN-1.

La actividad antitumoral de un anticuerpo que puede usarse en la presente invención puede ser evaluada como se describe a continuación mediante el análisis *in vivo* de la supresión del crecimiento tumoral en animales con cáncer, o mediante el análisis de si muestra o no una actividad citotóxica *in vitro*, que está mediada por inmunocitos o complementos, contra las células tumorales que expresan el polipéptido.

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

A continuación, se describe la preparación de los antígenos y de los anticuerpos, y de las composiciones farmacéuticas relacionadas con la presente invención.

< Preparación de los antígenos para la preparación del anticuerpo >

Las proteínas o los fragmentos de las mismas que se van a usar como antígenos sensibilizantes para la obtención de los anticuerpos anti-CAPRIN-1 usados en la presente invención pueden derivar de cualquier especie animal sin ninguna limitación en particular, tal como de seres humanos, de perros, de reses, de caballos, de ratones, de ratas y de pollos. Sin embargo, las proteínas o los fragmentos de las mismas se seleccionan preferentemente teniendo en consideración la compatibilidad con las células parentales usadas para la fusión celular. En general, se prefieren proteínas derivadas de mamíferos, y en particular, se prefiere la proteína humana. Por ejemplo, cuando la CAPRIN-1 es la CAPRIN-1 humana, la proteína CAPRIN-1 humana, puede usarse un péptido parcial de la misma o células que expresan la CAPRIN-1 humana.

Las secuencias de nucleótidos y las secuencias de aminoácidos de la CAPRIN-1 humana y los homólogos de las mismas pueden obtenerse accediendo al GenBank (NCBI, EE.UU.) y mediante el uso de un algoritmo tal como BLAST o FASTA (Karlin y Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 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 la CAPRIN-1 humana, un ácido nucleico objetivo o una proteína objetivo comprende una secuencia que tiene entre un 70 % y un 100 %, preferentemente entre un 80 % y un 100 %, más preferentemente entre un 90 % y un 100 %, incluso más preferentemente entre un 95 % y un 100 % (por ejemplo, entre un 97 % y un 100 %, entre un 98 % y un 100 %, entre un 99 % y un 100 %, o entre un 99,5 % y un 100 %) de identidad en la secuencia con la secuencia de nucleótidos o con la secuencia de aminoácidos del ORF o de la porción madura de la CAPRIN-1 humana. Según se usa en el presente documento, el término "% de identidad en la secuencia" se refiere a un porcentaje (%) de aminoácidos (o de nucleótidos) idéntico con respecto al número total de aminoácidos (o de nucleótidos), cuando se alinean dos secuencias para conseguir la mayor similitud con o sin la introducción de huecos.

La longitud de un fragmento de la proteína CAPRIN-1 varía desde la longitud de aminoácidos de un epítipo (determinante antigénico), que es la unidad mínima reconocida por un anticuerpo, hasta una longitud menor de la longitud completa de la proteína. El término "epítipo" se refiere a un fragmento de un polipéptido que tiene antigenicidad o inmunogenicidad en mamíferos, preferentemente en seres humanos, y la unidad mínima del epítipo

- consiste en entre aproximadamente 7 y 12 aminoácidos, por ejemplo, entre 8 y 11 aminoácidos. Por lo tanto, el anticuerpo de la presente invención se caracteriza por reconocer un fragmento que contiene al menos un epítipo que consiste en entre aproximadamente 7 y 12 aminoácidos continuos (por ejemplo, entre 8 y 11 aminoácidos continuos) de la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 37 o de una secuencia de aminoácidos que tiene un 80 % o más, preferentemente un 85 % o más, más preferentemente un 90 % o más, aún más preferentemente un 95 % o más de identidad en la secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 37. Como tal, el anticuerpo se caracteriza porque se une (preferentemente, se une específicamente) a dicha secuencia parcial (fragmento).
- Los polipéptidos que comprenden la anteriormente mencionada proteína CAPRIN-1 humana o péptidos parciales de la proteína, pueden ser sintetizados mediante un método de síntesis química, tal como el método del Fmoc (el método del fluorenilmetiloxicarbonilo) o el método del tBoc (el método del t-butiloxicarbonilo) (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).
- Alternativamente, los polipéptidos mencionados anteriormente también pueden ser sintetizados mediante métodos convencionales mediante el uso de diversos sintetizadores peptídicos disponibles comercialmente. Adicionalmente, con el uso de las técnicas de ingeniería genética conocidas (por ejemplo, Sambrook et al., Molecular Cloning, 2ª Edición, Current Protocols in Molecular Biology (1989), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Ausubel et al., Short Protocols in Molecular Biology, 3ª Edición, A compendium de 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 es introducido en una célula hospedadora con objeto de producir un polipéptido de interés en la célula hospedadora y recuperarlo después.
- Los polinucleótidos que codifican para los anteriores polipéptidos pueden ser preparados fácilmente mediante técnicas de ingeniería genética conocidas o mediante técnicas convencionales mediante el uso de un sintetizador de ácidos nucleicos disponible comercialmente. Por ejemplo, el ADN que comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1 puede prepararse mediante una PCR mediante el uso de una colección de ADN o de ADNc cromosómico humano, 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 la PCR puede ser determinadas apropiadamente. Por ejemplo, las condiciones de la PCR comprenden la realización de 30 ciclos del ciclo de reacción de: desnaturalización a 94 °C durante 30 segundos; hibridación a 55 °C durante entre 30 segundos y 1 minuto; y extensión a 72 °C durante 2 minutos, mediante el uso de una polimerasa de ADN termostable (por ejemplo, la polimerasa Taq o la polimerasa Ufp) y un tampón de PCR que contiene Mg<sup>2+</sup>, seguido de la reacción a 72 °C durante 7 minutos. Sin embargo, las condiciones de la PCR no están limitadas al ejemplo anterior. Algunas técnicas, condiciones y similares de la PCR se describen en Ausubel et al., Short Protocols in Molecular Biology, 3ª Edición, A compendium de Methods from Current Protocols in Molecular Biology (1995), John Wiley & Sons (particularmente en el capítulo 15).
- También, sobre la base de la información de la secuencia de nucleótidos y de la secuencia de aminoácidos representada por las SEQ ID NOS: 1 hasta 30 en la Lista de Secuencias descrita en el presente documento, se preparan las apropiadas sondas o cebadores, y después se criba una colección de ADNc humano o similar mediante el uso de los mismos, de forma que pueda aislarse el ADN deseado. Una colección de ADNc se construye preferentemente a partir de células, órganos o tejidos que expresan las proteínas que tienen las secuencias pares de las SEQ ID NOS: 2 hasta 30. Algunos ejemplos de dichas células o tejidos incluyen células o tejidos derivados de testículos y de cánceres o tumores, tales como leucemia, cáncer de mama, linfoma, tumor cerebral, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, y similares. Los procedimientos tales como la preparación de sondas o cebadores, la construcción de una colección de ADNc, el cribado de una colección de ADNc y la clonación de los genes objetivo, son conocidos por la persona experta en la materia y pueden llevarse a cabo mediante los métodos descritos en Sambrook et al., Molecular Cloning, 2ª Edición, Current Protocols in Molecular Biology (1989), Ausubel et al., (más arriba), y similares. El ADN que codifica la proteína CAPRIN-1 humana o para un péptido parcial de la misma puede obtenerse a partir del ADN así obtenido.
- La célula hospedadora puede ser cualquier célula siempre que pueda expresar el polipéptido mencionado anteriormente. Algunos ejemplos de células procariotas incluyen, pero no se limitan a, *Escherichia coli* y similares. Algunos ejemplos de células eucariotas incluyen, pero no se limitan a, células de mamífero, tales como células de riñón de mono (COS1) y células de ovario de hámster chino (CHO), una línea celular renal fetal humana (HEK293), una línea celular cutánea de ratón fetal (NIH3T3), células de levadura tales como de *Saccharomyces cerevisiae* y de *Schizosaccharomyces pombe*, células de gusano de seda y ovocitos de *Xenopus*.
- Cuando se usan células procariotas como células hospedadoras, un vector de expresión usado en el presente documento contiene un origen replicable en las células procariotas, un promotor, un sitio de unión a ribosomas, un sitio de clonación múltiple, un terminador, un gen de resistencia a fármacos, un gen complementario auxótrofo y similares. Algunos ejemplos de vectores 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 es incorporado en dicho vector de expresión, las células hospedadoras procariotas son transformadas con el vector, las células transformadas así obtenidas son cultivadas y, por lo tanto, el polipéptido codificado por el ADN

puede ser expresado en las células hospedadoras procariotas. En ese momento, el polipéptido también puede ser expresado en forma de una proteína de fusión con otra proteína.

5 Cuando se usan células eucariotas como células hospedadoras, un vector de expresión usado en el presente documento es un vector de expresión para células eucariotas, que contiene un promotor, una región de corte y empalme, un sitio de adición de poli(A), y similares. Algunos ejemplos de dicho vector de expresión incluyen pKA1, pCDM8, pSVK3, pMSG, pSVL, pBK-CMV, pBK-RSV, el vector EBV, pRS, pDNAC3 y pYES2. De una forma similar a lo anterior, el ADN que codifica el polipéptido anterior es incorporado en dicho vector de expresión, las células hospedadoras eucariotas son transformadas con el vector, las células transformadas así obtenidas son cultivadas, y por lo tanto el polipéptido codificado por el ADN puede ser expresado en las células hospedadoras eucariotas. Cuando se usa pIND/V5-His, pFLAG-CMV-2, pEGFP-N1, pEGFP-C1, o similar, como vector de expresión, el polipéptido anterior puede ser expresado en forma de una proteína de fusión a la cual se ha añadido una etiqueta de entre diversas etiquetas, tales como una etiqueta de His (por ejemplo, (His)<sub>6</sub> - (His)<sub>10</sub>), una etiqueta de FLAG, una etiqueta de myc, una etiqueta de HA y GFP.

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

20 El polipéptido de interés puede ser aislado y purificado a partir de las células hospedadoras mediante una combinación de procedimientos de separación conocidos. Algunos ejemplos de dichos procedimientos incluyen, pero no se limitan a, el tratamiento con un agente desnaturizante tal como urea o un tensioactivo, la aplicación de ultrasonidos, una digestión enzimática, una precipitación salina o un fraccionamiento y precipitación con disolvente, una diálisis, una centrifugación, una ultrafiltración, una filtración en gel, una SDS-PAGE, un isoelectroenfoco, una cromatografía de intercambio iónico, una cromatografía hidrófoba, una cromatografía de afinidad y una cromatografía en fase inversa.

#### 30 < Estructura del anticuerpo >

Un anticuerpo es una glicoproteína heteromultimérica que contiene generalmente al menos dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras. Los anticuerpos distintos a la IgM, un anticuerpo es una glicoproteína heterotetramérica de aproximadamente 150 kDa formada por dos cadenas ligeras idénticas (L) y dos cadenas pesadas idénticas (H). Normalmente, cada cadena ligera está conectada con una cadena pesada a través de un puente covalente de disulfuro, sin embargo, el número de puentes de disulfuro entre las cadenas pesadas de varios isotipos de inmunoglobulina varía. Cada cadena pesada o cada cadena ligera también tiene un puente de disulfuro intracatenario. Cada cadena pesada tiene un dominio variable (región VH) en un extremo, seguido de varias regiones constantes. Cada cadena ligera tiene un dominio variable (región VL) y tiene una región constante en un extremo opuesto en el otro lado. La región constante de una cadena ligera está alineada con la primera región constante de una cadena pesada y un dominio variable de una cadena ligera está alineado con un dominio variable de una cadena pesada. Una región específica del dominio variable de un anticuerpo muestra una variabilidad específica que se denomina región determinante de la complementariedad (CDR), de forma que imparte una especificidad de unión al anticuerpo. Una porción de una región variable, que esté relativamente conservada, se denomina región en marco (FR). Los dominios variables completos de la cadena pesada y de la cadena ligera contienen por separado cuatro FR unidas a través de tres CDR. Las tres CDR de una cadena pesada se denominan CDRH1, CDRH2 y CDRH3, por este orden desde el N terminal. De forma análoga, en el caso de una cadena ligera, las CDRL se denominan CDRL1, CDRL2 y CDRL3. La CDRH3 es la más importante para la especificidad de unión de un anticuerpo a un antígeno. También, las CDR de cada cadena se mantienen juntas en un estado adyacente entre sí debido a las regiones FR, contribuyendo a la formación del sitio de unión al 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 la implicación en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC), la fagocitosis a través de la unión a un receptor Fc $\gamma$ , el índice de semivida/aclaramiento a través de un receptor Fc neonato (FcRn) y la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) a través de un constituyente C1q de la cascada del complemento.

#### 55 < Preparación del anticuerpo >

60 El término "anticuerpo anti-CAPRIN-1", según se usa en el presente documento, se refiere a un anticuerpo que tiene reactividad inmunológica con la proteína CAPRIN-1 completa o con un fragmento de la misma.

Según se usa en el presente documento, el término "reactividad inmunológica" se refiere a la propiedad de unión *in vivo* de un anticuerpo a un antígeno CAPRIN-1. A través de dicha unión *in vivo*, se muestra la función de dañar a un 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 la proteína CAPRIN-1 de forma que sea capaz de dañar al tumor, tal como leucemia, linfoma, cáncer de mama, tumor cerebral, cáncer de pulmón, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer renal, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de próstata o fibrosarcoma.

Algunos 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 única y un fragmento de anticuerpo (por ejemplo, Fab y F(ab')<sub>2</sub>). También, un anticuerpo puede ser una molécula de una 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 estar adicionalmente modificado, además de mediante glicosilación, acetilación, formilación, amidación, fosforilación, PEGilación (PEG), o similares.

Varios ejemplos de preparaciones de anticuerpos son como se describe a continuación.

Cuando el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal, por ejemplo, se administra la línea celular de cáncer de mama SK-BR-3 que expresa la CAPRIN-1 a un ratón para la inmunización, se extrae el bazo del ratón, se separan las células y después se fusionan las células con las células de mieloma del ratón. De entre las células de fusión así obtenidas (hibridomas), se selecciona un clon que produce un anticuerpo que tiene el efecto de suprimir la proliferación de la célula cancerosa. Un hibridoma que produce un anticuerpo monoclonal que tiene el efecto de suprimir la proliferación de la célula cancerosa se aísla, el hibridoma se cultiva y después se purifica un anticuerpo a partir del sobrenadante del cultivo mediante una purificación por afinidad general, de forma que puede prepararse el anticuerpo.

El hibridoma que produce un anticuerpo monoclonal también puede ser preparado como se describe a continuación, por ejemplo. En primer lugar, se inmuniza un animal con un antígeno sensibilizante según un método conocido. Se lleva a cabo un método general mediante la inyección de un antígeno sensibilizante a un mamífero por vía intraperitoneal o subcutánea. Específicamente, se diluye un antígeno sensibilizante con PBS (solución salina tamponada con fosfato), suero salino, o similares, en una cantidad apropiada, seguido de una suspensión. El resultante se mezcla después con una cantidad apropiada de un adyuvante general según sea necesario, tal como adyuvante completo de Freund. Después de una emulsificación, la solución se administra a un mamífero varias veces cada entre 4 y 21 días. Adicionalmente también puede usarse un portador apropiado para la inmunización con un antígeno sensibilizante.

Un mamífero es inmunizado como se ha descrito anteriormente. Después de la confirmación de un aumento en el nivel de un anticuerpo deseado en suero, se recogen las células inmunizadas del mamífero y después se someten a una fusión celular. Las células inmunizadas preferibles son particularmente esplenocitos.

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

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

Más específicamente, la anterior fusión celular se lleva a cabo, por ejemplo, en presencia de un acelerador de la fusión celular en un medio de cultivo nutriente habitual. Como este acelerador de la fusión se usa polietilenglicol (PEG), virus Sendai (HVJ), o similares. Si se desea, puede añadirse un agente auxiliar tal como dimetilsulfóxido, y usarse con objeto de mejorar la eficacia de la fusión.

La proporción entre las células inmunizadas y las células de mieloma que se van a usar en el presente documento puede ser establecida de forma arbitraria. Por ejemplo, el número de células inmunizadas que se usa preferentemente es de entre una y diez veces el número de células de mieloma. Como medio de cultivo que se va a usar 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 usado habitualmente para el cultivo de este tipo de células. Además, junto con el mismo puede usarse un líquido que sea complementario del suero, tal como suero bovino fetal (FCS).

La fusión celular puede llevarse a cabo mediante la concienzuda mezcla de unas cantidades predeterminadas de las células inmunizadas anteriores y de las células de mieloma en el medio de cultivo anterior, y habitualmente se añade una solución de PEG (por ejemplo, que tenga un peso molecular medio que varíe entre aproximadamente 1.000 y 6.000) precalentada a aproximadamente 37 °C a una concentración del 30 % - 60 % (p/v) y se mezcla, formando así un cultivo que contiene los hibridomas de interés. Después, se añade sucesivamente un medio de cultivo adecuado al cultivo así obtenido, que después se centrifuga para eliminar el sobrenadante, y este procedimiento se repite para eliminar el agente de fusión celular, o similares, que no es preferible para el crecimiento de los hibridomas.



Los hibridomas así obtenidos se cultivan para su selección 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 periodo de tiempo suficiente (habitualmente entre varios días y varias semanas) de forma que las células (las células no fusionadas) distintas a los hibridomas objetivo mueran. Posteriormente se  
 5 lleva a cabo el cribado y la clonación individual del hibridoma que produce un anticuerpo de interés mediante el uso del método general de dilución limitante.

Los hibridomas anteriores se obtienen mediante la inmunización de un animal no humano con un antígeno. Además de este método, los hibridomas que producen un anticuerpo humano que tiene la actividad deseada (por ejemplo, la actividad de suprimir la proliferación celular) también pueden ser obtenidos mediante la sensibilización *in vitro* de  
 10 linfocitos humanos, tales como linfocitos humanos que han sido infectados con el virus de EB, con una proteína, con una célula que expresa una proteína o con un lisado de las mismas, seguido de la fusión de los linfocitos así sensibilizados con células de mieloma humanas que tienen la capacidad de dividirse permanentemente, tales como U266 (nº de registro TIB 196).

15 El hibridoma así preparado que produce un anticuerpo monoclonal de interés puede pasarse en un medio de cultivo general y puede ser almacenado en nitrógeno líquido durante un largo periodo de tiempo.

20 Específicamente, un hibridoma puede ser preparado mediante una inmunización mediante un método general de inmunización mediante el uso, como anticuerpo sensibilizante, de un antígeno deseado o de una célula que expresa el antígeno deseado, fusionando la célula inmunizada así obtenida con una célula parental conocida mediante un método general de fusión celular, y cribando después para la célula que produce un anticuerpo monoclonal (es decir, un hibridoma) mediante un método de cribado general.

25 Otro ejemplo del anticuerpo que puede ser usado en la presente invención es un anticuerpo policlonal. Un anticuerpo policlonal puede obtenerse como se describe a continuación, por ejemplo.

30 Se inmuniza un animal pequeño, tal como un ratón, un ratón o un conejo que produce un anticuerpo humano, con la 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 mediante una precipitación con sulfato de amonio, una columna de proteína A, una columna de proteína G, una cromatografía de intercambio iónico DEAE, una columna de afinidad a la cual se ha acoplado la proteína CAPRIN-1 o un péptido sintético, o similares, de forma que puede prepararse un anticuerpo policlonal.

35 Como ratón productor de un anticuerpo humano se conoce un ratón KM (Kirin Pharma/Medarex) y un ratón Xeno (Amgen) (por ejemplo, las Solicitudes de Patente Internacionales WO02/43478 y WO02/092812), por ejemplo. Cuando dicho ratón es inmunizado con la proteína CAPRIN-1 o con un fragmento de la misma, puede obtenerse a partir de la sangre un anticuerpo policlonal humano completo. También se recogen los esplenocitos del ratón  
 40 inmunizado y después puede prepararse un anticuerpo monoclonal de tipo humano mediante un método de fusión con células de mieloma.

45 Un antígeno puede ser preparado según un método mediante el uso de células animales (Publicación de Patente JP (Kohyo) Nº 2007-530068) o de baculovirus (por ejemplo, Publicación de Patente Internacional WO98/46777), por ejemplo. Cuando un antígeno tiene una inmunogenicidad baja, el antígeno puede ser unido a una macromolécula que tenga inmunogenicidad, tal como albúmina, y después se lleva a cabo la inmunización.

50 Adicionalmente se clona el gen de un anticuerpo a partir de dicho hibridoma y después se incorpora en un vector apropiado. Después se introduce el vector en un hospedador y puede usarse el anticuerpo recombinante producido genéticamente mediante el uso de técnicas de recombinación génica (por ejemplo, véase Carl, A. K. Borrebaeck, James, W. Larrick, THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTIBODIES, publicado en el Reino Unido por MACMILLAN PUBLISHERS LTD, 1990). Específicamente, se sintetiza el ADNc de una región variable (región V) de un anticuerpo a partir del ARNm del hibridoma mediante el uso de una transcriptasa inversa. Cuando puede obtenerse el ADN que codifica la región V de un anticuerpo de interés, este ADN se liga con el ADN que codifica la región constante (región C) de un anticuerpo deseado, y después el producto de fusión resultante es incorporado en un vector de expresión.  
 55 Alternativamente, el ADN que codifica la región V de un anticuerpo puede ser incorporado en un vector de expresión que contiene el ADN para la región C de un anticuerpo. En ese momento, el ADN puede ser incorporado en un vector de expresión de forma que sea expresado bajo el control de regiones de control de la expresión, tales como un potenciador y un promotor. Después, las células hospedadoras son transformadas con el vector de expresión, de  
 60 forma que pueda expresarse el anticuerpo.

El anticuerpo anti-CAPRIN-1 de la presente invención es preferentemente 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.

65

Algunos 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. Un anticuerpo monoclonal puede ser preparado mediante el cultivo de un hibridoma obtenido mediante la fusión celular de un esplenocito procedente de un mamífero no humano (por ejemplo, de un ratón, de un ratón productor de un anticuerpo humano, de un pollo o de un conejo) inmunizado con la proteína CAPRIN-1, con una célula de mieloma. Un anticuerpo quimérico se prepara mediante la combinación de las secuencias de los diferentes animales, tales como un anticuerpo que comprende las regiones variables de la cadena pesada y de la cadena ligera de un anticuerpo de ratón y las regiones constantes de la cadena pesada y de la cadena ligera de un anticuerpo humano. Un anticuerpo quimérico puede ser preparado mediante el uso de un método conocido. Por ejemplo, un anticuerpo quimérico puede ser obtenido mediante la ligación del ADN que codifica la región V de un anticuerpo con el ADN que codifica la región C de un anticuerpo humano, incorporando el producto de fusión resultante en un vector de expresión e introduciendo después el vector en un hospedador para la producción del anticuerpo quimérico.

En los Ejemplos descritos más tarde se prepararon los anticuerpos monoclonales que tienen una reactividad inmunológica con un polipéptido parcial de la CAPRIN-1, en los que la CAPRIN-1 está representada por cualquiera de las secuencias pares de las SEQ ID NOS: 2 hasta 30 y en los que el polipéptido parcial comprende la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 37 o una secuencia de aminoácidos que tiene un 80 % o más de identidad en la secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 37. Se confirmaron los efectos antitumorales de los anticuerpos monoclonales. Estos anticuerpos monoclonales comprenden una región variable de la cadena pesada (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 43, 47 o 63 y una región variable de la cadena ligera (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 51 o 67, en las que: la región VH comprende la CDR1 representada por la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 40, 44 o 60, la CDR2 representada por la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 41,45 o 61, y la CDR3 representada por la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 42, 46 o 62; y la región VL comprende la CDR1 representada por la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 48 o 64, la CDR2 representada por la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 49 o 65, y la CDR3 representada por la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 50 o 66.

Algunos ejemplos de un anticuerpo policlonal incluyen un anticuerpo obtenido mediante la inmunización de un animal que produce un anticuerpo humano (por ejemplo, de un ratón) con una proteína CAPRIN-1.

Un anticuerpo humanizado es un anticuerpo modificado, que también se denomina anticuerpo humano reformado. Un anticuerpo humanizado puede ser construido mediante el trasplante de las CDR de un anticuerpo procedente de un animal inmunizado en las regiones determinantes de la complementariedad de un anticuerpo humano. Las técnicas de recombinación génica generales para ello también son conocidas.

Específicamente, las secuencias de ADN diseñadas para que tengan cada una de las CDR de un anticuerpo de ratón o de pollo ligadas a cada una de las regiones en marco (FR) de un anticuerpo humano son sintetizadas mediante el método de la PCR a partir de varios oligonucleótidos, que se preparan de forma que tengan porciones solapantes en sus porciones terminales, por ejemplo. Un anticuerpo humanizado puede ser obtenido mediante la ligación del ADN así obtenido al ADN que codifica la región constante de un anticuerpo humano, incorporando el producto de fusión resultante en un vector de expresión, introduciendo el vector en un hospedador y causando así que el hospedador produzca el producto génico (véase la Publicación de Patente Europea nº 239400 y la Publicación de Patente Internacional WO96/02576). Como las FR de un anticuerpo humano, que se ligan a través de las CDR, se seleccionan las FR que permitan la formación de un sitio de unión al antígeno con unas buenas regiones determinantes de la complementariedad. Si fuera necesario, para la formación de un sitio de unión al antígeno que tiene las regiones determinantes de la complementariedad apropiadas de un anticuerpo humano reformado, pueden sustituirse los aminoácidos de las regiones en marco de la región variable de un anticuerpo (Sato, K. et al., Cancer Research, 1993, 53: 851-856). También pueden sustituirse los aminoácidos de las FR por los de las regiones en marco de varios anticuerpos humanos (véase la Publicación de Patente Internacional WO99/51743).

Como las regiones en marco (FR) de un anticuerpo humano, que se ligan a través de las CDR, se seleccionan las FR que permitan la formación de un sitio de unión al antígeno con unas buenas regiones determinantes de la complementariedad. Si fuera necesario, para la formación de un sitio de unión al antígeno que tiene las regiones determinantes de la complementariedad apropiadas de un anticuerpo humano reformado, pueden sustituirse los aminoácidos de las regiones en marco de la región variable de un anticuerpo (Sato K. et al., Cancer Research 1993, 53: 851-856).

Después de la preparación de un anticuerpo quimérico o de un anticuerpo humanizado, los aminoácidos de una región variable (por ejemplo, de una FR) o de una región constante pueden ser sustituidos por 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 preferentemente es una

sustitución de entre 1 y 5 aminoácidos, y más preferentemente de 1 o 2 aminoácidos. Un anticuerpo sustituido debería ser funcionalmente equivalente a un anticuerpo no sustituido. La sustitución es deseablemente una sustitución de aminoácido(s) conservativo(s) entre aminoácidos que tienen unas propiedades análogas, tales como la carga eléctrica, la cadena lateral, la polaridad y la aromaticidad. Los aminoácidos que tienen unas propiedades análogas pueden ser clasificados en aminoácidos básicos (arginina, lisina e histidina), aminoácidos ácidos (ácido aspártico y ácido glutámico), aminoácidos polares sin carga (glicina, asparragina, 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.

Algunos ejemplos de un producto de anticuerpo modificado incluyen anticuerpos unidos a diversas moléculas tales como polietilenglicol (PEG). Las sustancias que se van a unir al producto de anticuerpo modificado de la presente invención no están limitadas. Dicho producto de anticuerpo modificado puede ser obtenido sometiendo el anticuerpo así obtenido a una modificación química. Los métodos para la misma ya se han establecido en la materia.

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

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

Un anticuerpo que reconoce un epítipo de una proteína CAPRIN-1 reconocido por el anterior anticuerpo anti-CAPRIN-1 puede ser obtenido mediante un método conocido por las personas expertas en la materia. Por ejemplo, dicho anticuerpo puede ser obtenido mediante un método que implica la determinación de un epítipo de una proteína CAPRIN-1 reconocido por un anticuerpo anti-CAPRIN-1, mediante un método general (por ejemplo, un cartografiado del epítipo) y preparando a continuación un anticuerpo mediante el uso de un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos contenida en el epítipo como un inmunógeno, o un método que implica la determinación de un epítipo de dicho anticuerpo preparado mediante un método general, y seleccionando después un anticuerpo que tiene el epítipo idéntico al de un anticuerpo anti-CAPRIN-1. Según se usa en el presente documento, el término "epítipo" se refiere, en un mamífero, y preferentemente en un ser humano, a un fragmento de un polipéptido que tiene antigenicidad o inmunogenicidad. El tamaño unitario mínimo del mismo consiste en entre aproximadamente 7 y 12 aminoácidos, y preferentemente en entre 8 y 11 aminoácidos.

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

El anticuerpo de la presente invención puede ser conjugado con un agente antitumoral. La conjugación del anticuerpo con un agente antitumoral puede llevarse a cabo a través de un separador que tiene un grupo reactivo con un grupo amino, con un grupo carboxilo, con un grupo hidroxilo, con 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).

Algunos ejemplos del agente antitumoral incluyen los siguientes agentes antitumorales conocidos en las bibliografías de la técnica anterior y similares, tales como paclitaxel, doxorubicina, daunorubicina, ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo, tiotepa, busulfano, improsulfano, pipsulfano, benzodopa, carboquona, meturedopa, uredopa, alretamina, trietilenomelamina, trietilenofosforamida, trietilenotiofosforamida, trimetilolomelamina, bulatacina, bulatacinona, camptotecina, briostatina, calistatina, criptoficina 1, criptoficina 8, dolastatina, duocarmicina, eleuterrobina, pancratistatina, sarcodictina, espongiostatina, clorambucilo, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalano, 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, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina, denopterina,

5 pteropterina, trimetrexato, fludarabina, 6-mercaptapurina, tiamiprina, tioguanina, ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxiluridina, enocitabina, floxuridina, andrógenos (por ejemplo, calusterona, propionato de dromostanolona, epitostanol, mepitostano y testolactona), aminoglutetimida, mitotano, trilostano, ácido frolínico, aceglatona, glucósido de aldofosfamida, ácido aminolevulínico, eniluracilo, amsacrina, bestrabucilo, bisantreno, edatraxato, desfofamina, desmecolcina, diaziquona, elfornitina, acetato de ellptinio, eptilona, etoglucida, lentinano, lonidamina, maitansina, ansamitocina, mitoguazona, mitoxantrona, mopidanmol, nitraerina, pentostatino, fenamet, pirarrubicina, losoxantrona, ácido podofilínico, 2-etil hidrazida, procarbazona, razoxano, rizoxina, esquizofilano, espirogermanio, ácido tenuazonico, triaziuona, 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, irinotecan, inhibidor de la topoisomerasa, difluorometilolnitina (DMFO), ácido retinoico, capecitabina, y sales o derivados de los mismos farmacéuticamente aceptables.

15 A través de la administración del anticuerpo de la presente invención junto con un agente antitumoral, pueden obtenerse unos efectos terapéuticos incluso mayores. Esta técnica es aplicable tanto antes como después de la cirugía de un paciente oncológico con la expresión de la CAPRIN-1. Particularmente, después de la cirugía puede obtenerse una prevención de la reaparición del cáncer o una prolongación en el periodo de supervivencia contra el cáncer más eficaz con la expresión de la CAPRIN-1, que ha sido convenientemente tratado con un agente antitumoral solo.

25 Algunos ejemplos del agente antitumoral que se va a administrar junto con el anticuerpo de la presente invención incluyen los siguientes agentes antitumorales conocidos en las bibliografías de la técnica anterior o similares, tales como paclitaxel, doxorubicina, daunorubicina, ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo, tiotepa, busulfano, improsulfano, pipsulfano, benzodopa, carboquona, meturedopa, uredopa, altretamina, trietilenomelamina, trietilenofosforamida, trietilenotiofosforamida, trimetilolmelamina, bulatacina, bulatacinona, camptotecina, briostatina, calistatina, criptoficina 1, criptoficina 8, dolastatina, duocarmicina, eleuterobina, pancratistatina, sarcodictina, espongiatina, clorambucilo, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalano, 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, potfiromicina, puomicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina, denopterina, pteropterina, trimetrexato, fludarabina, 6-mercaptapurina, tiamiprina, tioguanina, ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxiluridina, enocitabina, floxuridina, calusterona, propionato de dromostanolona, epitostanol, mepitostano, testolactona, aminoglutetimida, mitotano, trilostano, ácido frolínico, aceglatona, glucósido de aldofosfamida, ácido aminolevulínico, enil-uracilo, amsacrina, bestrabucilo, bisantreno, edatraxato, desfofamina, desmecolcina, diaziquona, elfornitina, acetato de eliptinio, eptilona, etoglucida, lentinano, lonidamina, maitansina, ansamitocina, mitoguazona, mitoxantrona, mopidanmol, nitraerina, pentostatina, fenamet, pirarrubicina, losoxantrona, ácido podofilínico, 2-etil hidrazida, procarbazona, razoxano, rizoxina, esquizofilano, espirogermanio, ácido tenuazónico, triaziuona, 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, irinotecan, inhibidor de la topoisomerasa, difluorometilolnitina (DMFO), ácido retinoico, capecitabina y sales (conocidas) o derivados (conocidos) de los mismos farmacéuticamente aceptables. De los ejemplos anteriores, se usan preferentemente particularmente ciclofosfamida, paclitaxel, docetaxel y vinorelbina.

50 Alternativamente, puede unirse un isótopo radioactivo conocido, como en las bibliografías de la técnica anterior o similares, tal como  $^{211}\text{At}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{212}\text{Bi}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{175}\text{Lu}$  o  $^{176}\text{Lu}$  al anticuerpo de la presente invención. Un isótopo radioactivo deseado es eficaz para el tratamiento o el diagnóstico de un tumor.

55 El anticuerpo de la presente invención es un anticuerpo que tiene reactividad inmunológica con la CAPRIN-1, un anticuerpo que reconoce específicamente la CAPRIN-1 o un anticuerpo que se une específicamente a la CAPRIN-1, que muestra una actividad citotoxicidad frente al cáncer o el efecto de suprimir el crecimiento tumoral. El anticuerpo debería tener una estructura tal que se evite casi prácticamente o totalmente el rechazo en un sujeto animal al que se le administra el anticuerpo. Algunos ejemplos de dicho anticuerpo incluyen, cuando el sujeto animal es un ser humano, un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo quimérico (por ejemplo, un anticuerpo quimérico humano-ratón), un anticuerpo de cadena única y un anticuerpo biespecífico. Estos anticuerpos son: anticuerpos recombinantes que tienen regiones variables de la cadena pesada y de la cadena ligera de un anticuerpo humano; anticuerpos recombinantes que tienen regiones variables de la cadena pesada y de la cadena ligera formadas por regiones determinantes de la complementariedad (CDR) (CDR1, CDR2 y CDR3) de un anticuerpo de un animal no humano y regiones en marco de un anticuerpo humano; o anticuerpos recombinantes que tienen regiones variables de la cadena pesada y de la cadena ligera de un anticuerpo de un animal no humano;

dichos anticuerpos recombinantes también tienen regiones constantes de la cadena pesada y de la cadena ligera de un anticuerpo humano. Los anticuerpos preferibles son los dos primeros anticuerpos.

5 Estos anticuerpos recombinantes pueden ser preparados como sigue mediante la clonación de un 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 o un anticuerpo monoclonal de pollo) de una célula productora de un anticuerpo tal como un hibridoma, la preparación del ADN que codifica una región variable de la cadena ligera y una región variable de la cadena pesada del anticuerpo mediante un método de RT-PCR mediante su uso como molde, y determinando después la secuencia de cada región variable de la cadena ligera y de la cadena pesada o cada secuencia de CDR1, CDR2 y CDR3 basándose en un sistema de numeración Kabat EU (Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5ª Ed. Public Health Service, National Institute of Health, Bethesda, Md. (1991)).

15 Adicionalmente, el ADN que codifica cada una de estas regiones variables o el ADN que codifica cada CDR se prepara mediante el uso de técnicas de recombinación génica (Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989)) o un sintetizador de ADN. Aquí, el anterior hibridoma productor del anticuerpo monoclonal humano puede ser preparado mediante la inmunización de un animal productor de un anticuerpo humano (por ejemplo, de un ratón) con la CAPRIN-1 humana, y fusionando después los esplenocitos extraídos del animal inmunizado con las células de mieloma. Alternativamente, los ADN que codifican para la región variable de una cadena ligera o de una cadena pesada y para la región constante de un anticuerpo humano se preparan según sea necesario mediante el uso de técnicas de recombinación génica o de un sintetizador de ADN.

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

30 En el caso de un anticuerpo quimérico, el ADN que codifica un anticuerpo quimérico puede ser preparado mediante la ligación del ADN que codifica una región variable de la cadena ligera y de la cadena pesada de un anticuerpo de un animal no humano (por ejemplo, de un ratón, de una rata o de un pollo) al ADN que codifica una región constante de la cadena ligera y de la cadena pesada de un anticuerpo humano.

35 En el caso de un anticuerpo de cadena única, este anticuerpo es un anticuerpo preparado mediante la ligación lineal de una región variable de la cadena pesada a una región variable de la cadena ligera a través de un conector. Por lo tanto, el ADN que codifica un anticuerpo de cadena única puede ser preparado mediante la unión del ADN que codifica una región variable de la cadena pesada, el ADN que codifica un conector y el ADN que codifica una región variable de la cadena ligera. En el presente documento, una región variable de la cadena pesada y una región variable de la cadena ligera son, ambas, de un anticuerpo humano, o únicamente se han sustituido las CDR por las CDR de un anticuerpo de un animal no humano (por ejemplo, de un ratón, de una rata y de un pollo) aunque las otras regiones son de un anticuerpo humano. También, un conector comprende entre 12 y 19 aminoácidos, tal como (G4S)<sub>3</sub> de 15 aminoácidos (G.-B. Kim et al., *Protein Engineering Design and Selection* 2007, 20 (9): 425-432).

45 En el caso de un anticuerpo biespecífico (diacuerpo), este anticuerpo es capaz de unirse específicamente a dos epítopos diferentes. Por ejemplo, el ADN que codifica un anticuerpo biespecífico puede ser preparado mediante la unión de un ADN que codifica una región variable de la cadena pesada A, un ADN que codifica una región variable de la cadena ligera B, un ADN que codifica una región variable de la cadena pesada B y un ADN que codifica una región variable de la cadena ligera A por este orden (aquí, el ADN que codifica una región variable de la cadena ligera B está unido al ADN que codifica una región variable de la cadena pesada B a través del ADN que codifica el conector anterior). Aquí, una región variable de la cadena pesada y una región variable de la cadena ligera son, ambas, de un anticuerpo humano, o de un anticuerpo humano en el que solo se han sustituido las CDR por las CDR de un anticuerpo de un animal no humano (por ejemplo, de un ratón, de una rata o de un pollo).

50 El ADN recombinante preparado anteriormente es incorporado en una o en una pluralidad de vectores apropiados, éstos son introducidos en células hospedadoras (por ejemplo, en células de mamífero, en células de levadura o en células de insecto) y después se provoca la (co)expresión, de forma que puede 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).

60 Algunos ejemplos del anticuerpo de la presente invención preparado mediante el método anterior incluyen los siguientes anticuerpos (a), (b) o (c) obtenidos en los siguientes Ejemplos:

65 (a) un anticuerpo (por ejemplo, el anticuerpo formado por la región variable de la cadena pesada de la SEQ ID

NO: 43 y la región variable de la cadena ligera de la SEQ ID NO: 51) que comprende una región variable de la cadena pesada que comprende las SEQ ID NOS: 40, 41 y 42 y una región variable de la cadena ligera que comprende las SEQ ID NOS: 48, 49 y 50; y

5 (b) un anticuerpo (por ejemplo, el anticuerpo formado por la región variable de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 47 y la región variable de la cadena ligera de la SEQ ID NO: 51) que comprende una región variable de la cadena pesada que comprende las SEQ ID NOS: 44, 45 y 46 y una región variable de la cadena ligera que comprende las SEQ ID NOS: 48, 49 y 50.

10 (c) un anticuerpo (por ejemplo, el anticuerpo formado por la región variable de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 63 y la región variable de la cadena ligera de la SEQ ID NO: 67) que comprende una región variable de la cadena pesada que comprende las SEQ ID NOS: 60, 61 y 62 y una región variable de la cadena ligera que comprende las SEQ ID NOS: 64, 65 y 66.

15 Las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 40, 41 y 42, las SEQ ID NOS: 44, 45 y 46 y las SEQ ID NO: 60, 61 y 62 son la CDR1, la CDR2 y la CDR3, respectivamente, de las regiones variables de la cadena pesada del anticuerpo de ratón. También, las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 48, 49 y 50 y las SEQ ID NOS: 64, 65 y 66 son la CDR1, la CDR2 y la CDR3, respectivamente, de las regiones variables de la cadena ligera del anticuerpo de ratón.

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

25 (i) un anticuerpo en el que la región variable de la cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOS: 40, 41 y 42 y las secuencias de aminoácidos de las regiones en marco de un anticuerpo humano, y una región variable de la cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOS: 48, 49 y 50 y las secuencias de aminoácidos de las regiones en marco de un anticuerpo humano (preferentemente, el anticuerpo en el que la región variable de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 43, y la región variable de la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 51); y

30 (ii) un anticuerpo en el que una región variable de la cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOS: 40, 41 y 42 y las secuencias de aminoácidos de las regiones en marco de un anticuerpo humano, y una región constante de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos de un anticuerpo humano, y una región variable de la cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOS: 48, 49 y 50 y las secuencias de aminoácidos de las regiones en marco de un anticuerpo humano, y una región constante de la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos de un anticuerpo humano (preferentemente, el anticuerpo en el que una región variable de la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 43, y una región constante de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos de un anticuerpo humano, así como una región variable de la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 51, y una región constante de la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos de un anticuerpo humano).

40 Además, las secuencias de las regiones variables y de las regiones constantes de la cadena pesada y de la cadena ligera de un anticuerpo humano pueden obtenerse en el NCBI (por ejemplo, en los EE.UU.: GenBank, UniGene), por ejemplo. Por ejemplo, puede consultarse la secuencia del nº de registro J00228 para una región constante de la cadena pesada de la IgG1 humana, puede consultarse la secuencia del nº de registro J00230 para una región constante de la cadena pesada de la IgG2 humana, puede consultarse la secuencia del nº de registro X03604 para una región constante de la cadena pesada de la IgG3 humana, puede consultarse la secuencia del nº de registro K01316 para una región constante de la cadena pesada de la IgG4 humana, pueden consultarse las secuencias de los nº de registro V00557, X64135, X64133, y similares, para las regiones constantes de la cadena ligera  $\kappa$  humana, y pueden consultarse las secuencias de los nº de registro X64132, X64134, y similares, para las regiones constantes de la cadena ligera  $\lambda$  humana.

Los anticuerpos anteriores tienen preferentemente una actividad citotóxica, y por lo tanto pueden mostrar efectos antitumorales.

55 También, las secuencias específicas de las regiones variables de la cadena pesada y de la cadena ligera, o las CDR de los anteriores anticuerpos, se proporcionan simplemente con fines ilustrativos y por lo tanto claramente no se limitan a dichas secuencias específicas. Se prepara un hibridoma capaz de producir otro anticuerpo humano o anticuerpo de un animal no humano (por ejemplo, un anticuerpo de ratón) contra la CAPRIN-1 humana, se recoge un anticuerpo monoclonal que es producido por el hibridoma y después se determina si es o no un anticuerpo objetivo mediante las propiedades inmunológicas de unión a la CAPRIN-1 humana y la actividad citotóxica como indicadores. Después de identificar de esta forma un hibridoma que produce el anticuerpo monoclonal objetivo, se prepara el ADN que codifica las regiones variables de la cadena pesada y de la cadena ligera del anticuerpo objetivo a partir del hibridoma como se ha descrito anteriormente, se lleva a cabo la secuenciación y después se usa el ADN para la preparación de otro anticuerpo.

65 Adicionalmente, con respecto al anterior anticuerpo, la secuencia de cada uno de los anteriores anticuerpos (a)

hasta (c), y particularmente la secuencia de la región en marco y/o la secuencia de la región constante de cada uno de los anticuerpos, puede tener una sustitución, una delección o una adición de uno o de varios aminoácidos, siempre que tenga especificidad para el reconocimiento específico de la CAPRIN-1. Aquí, el término "varios" se refiere preferentemente a entre 2 y 5, y más preferentemente a 2 o 3.

5 La presente invención también proporciona un ADN que codifica el anterior anticuerpo de la presente invención, o un ADN que codifica la cadena pesada o la cadena ligera del anterior anticuerpo, o un ADN que codifica la región variable de la cadena pesada o de la cadena ligera del anterior anticuerpo. Algunos ejemplos de dicho ADN incluyen, en el caso del anticuerpo (a), un ADN que codifica una región variable de la cadena pesada que  
10 comprende las secuencias de nucleótidos que codifican para las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOS: 40, 41 y 42, y un ADN que codifica una región variable de la cadena ligera que comprende las secuencias de nucleótidos que codifican para las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOS: 48, 49 y 50.

15 Las regiones determinantes de la complementariedad (CDR) codificadas por las secuencias de ADN son regiones para la determinación de la especificidad de un anticuerpo. Por lo tanto, las secuencias codificantes de regiones de un anticuerpo distintas a las CDR (específicamente, una región constante y una región en marco) pueden ser de otros anticuerpos. Aquí, algunos ejemplos de dichos "otros anticuerpos" incluyen anticuerpos de organismos no humanos, y preferentemente son de un ser humano con objeto de reducir los efectos secundarios. Por lo tanto, en el caso del ADN anterior, las regiones que codifican para cada región en marco y cada región de contacto de las  
20 cadenas pesadas y de las cadenas ligeras comprenden preferentemente secuencias de nucleótidos que codifican para las correspondientes secuencias de aminoácidos de un anticuerpo humano.

Algunos ejemplos alternativos adicionales de un ADN que codifica el anticuerpo de la presente invención incluyen, en el caso de anticuerpo (a), un ADN que codifica una región variable de la cadena pesada que comprende la  
25 secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 43 y un ADN que codifica una región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 51. 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: 52. También, un ejemplo de la secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 51 es la secuencia de  
30 nucleótidos de la SEQ ID NO: 53. En estos ADN, las regiones que codifican para cada región constante de las cadenas pesadas y de las cadenas ligeras comprenden preferentemente secuencias de nucleótidos que codifican para las correspondientes secuencias de aminoácidos de un anticuerpo humano.

Los ADN de estos anticuerpos pueden obtenerse mediante los métodos anteriores o mediante el siguiente método, por ejemplo. En primer lugar, se prepara el ARN total a partir de un hibridoma relacionado con el anticuerpo de la presente invención mediante el uso de un kit de extracción de ARN disponible comercialmente, y después se sintetiza el ADNc con una transcriptasa inversa mediante el uso de cebadores aleatorios, y similares. Posteriormente, el ADNc que codifica un anticuerpo es amplificado mediante un método de PCR mediante el uso, como cebadores, de los oligonucleótidos de las secuencias conservadas en cada región variable de los genes  
40 conocidos de la cadena pesada y de la cadena ligera del anticuerpo de ratón. La secuencia que codifica una región constante puede ser obtenida mediante la aplicación de una secuencia conocida mediante un método de PCR. La secuencia de nucleótidos del ADN puede ser determinada mediante un método convencional, tal como la inserción de la misma en un plásmido o en un fago para su secuenciación.

45 Se considera que un anticuerpo anti-CAPRIN-1 que se va a usar en la presente invención muestra los efectos antitumorales contra las células cancerosas que expresan la CAPRIN-1 a través del siguiente mecanismo:

la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) de las células que expresan la CAPRIN-1 y la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) de las células que expresan la CAPRIN-1.

50 Por lo tanto, la actividad de un anticuerpo anti-CAPRIN-1 que se va a usar en la presente invención puede ser evaluada, según se describe específicamente a continuación en los Ejemplos, mediante la medición *ex vivo* de la anterior actividad de ADCC o de la actividad de CDC contra las células cancerosas que expresan la CAPRIN-1.

55 Un anticuerpo anti-CAPRIN-1 que se va a usar en la presente invención se une a la proteína CAPRIN-1 de una célula cancerosa y muestra efectos antitumorales debido a la actividad anterior, y por lo tanto es útil para el tratamiento o la prevención del cáncer. Específicamente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención del cáncer, que comprende un anticuerpo anti-CAPRIN-1 como principio activo. Cuando el anticuerpo anti-CAPRIN-1 se usa para la administración del mismo en un cuerpo humano (terapia con anticuerpos), preferentemente es un anticuerpo humano o un anticuerpo humanizado con objeto de  
60 reducir la inmunogenicidad.

Además, cuanto mayor sea la mayor de unión entre un anticuerpo anti-CAPRIN-1 y la proteína CAPRIN-1 de la superficie de las células cancerosas, más fuerte será la actividad antitumoral del anticuerpo anti-CAPRIN-1 que puede obtenerse. Por lo tanto, cuando se puede adquirir un anticuerpo anti-CAPRIN-1 que tiene una elevada afinidad de unión por la proteína CAPRIN-1, pueden esperarse unos efectos antitumorales más fuertes, y la  
65

aplicación de dicho anticuerpo en forma de una composición farmacéutica con el fin de que se haga posible el tratamiento y/o la prevención del cáncer. Dicha elevada afinidad de unión es deseable como sigue. Según se ha descrito anteriormente, la constante de unión (constante de afinidad)  $K_a$  ( $k_{on} / k_{off}$ ) es preferentemente de al menos  $10^7 M^{-1}$ , de al menos  $10^8 M^{-1}$ , de al menos  $5 \times 10^8 M^{-1}$ , de al menos  $10^9 M^{-1}$ , de al menos  $5 \times 10^9 M^{-1}$ , de al menos  $10^{10} M^{-1}$ , de al menos  $5 \times 10^{10} M^{-1}$  de al menos  $10^{11} M^{-1}$ , de al menos  $5 \times 10^{11} M^{-1}$ , de al menos  $10^{12} M^{-1}$  o de al menos  $10^{13} M^{-1}$ .

< Unión a la célula que expresa el antígeno >

10 La capacidad de un anticuerpo para unirse a la CAPRIN-1 puede ser especificada mediante un ensayo de unión mediante el uso de un ELISA, de un método por inmunotransferencia Western, de una inmunofluorescencia y de un análisis por citometría de flujo, o similares, según se describe en los Ejemplos.

< Tinción inmunohistoquímica >

15 Puede ensayarse la reactividad de un anticuerpo que reconoce la CAPRIN-1 frente a la CAPRIN-1 mediante un método por inmunohistoquímica conocido por las personas expertas en la materia, mediante el uso de secciones congeladas fijadas en paraformaldehído o en acetona o de secciones de tejido incluidas en parafina y fijadas en paraformaldehído, que se preparan a partir de muestras de tejidos obtenidas de un paciente durante una cirugía, o de muestras de tejidos obtenidas de un animal que tiene un heterotransplante de un tejido inoculado con una línea celular que expresa la CAPRIN-1, de forma natural o después de una transfección.

20 Un anticuerpo reactivo frente a la CAPRIN-1 para la tinción inmunohistoquímica puede teñirse mediante diversos métodos. Por ejemplo, se provoca que un anticuerpo anti-ratón de cabra conjugado con peroxidasa de rábano picante o un anticuerpo anti-pollo de cabra experimente una reacción, puede visualizarse un anticuerpo objetivo.

< Composición farmacéutica >

30 Un objetivo de la composición farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención del cáncer de la presente invención no está particularmente limitado siempre que sea un cáncer (células) que expresa un gen de la CAPRIN-1.

El término "tumor" y "cáncer", según se usa en el presente documento, se refiere a un neoplasma maligno y se usa de forma intercambiable.

35 El cáncer que va a ser sometido a la presente invención es un cáncer que expresa los genes que codifican para las proteínas CAPRIN-1 que tienen las secuencias de aminoácidos pares de las SEQ ID NOS: 2 hasta 30. Algunos ejemplos de dicho cáncer incluyen preferentemente cáncer de mama, tumor cerebral, leucemia, cáncer de pulmón, linfoma, mastocitoma, cáncer renal, cáncer de cuello de útero, cáncer de vejiga, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de próstata y fibrosarcoma.

40 Algunos ejemplos de dicho cáncer específico incluyen, pero no se limitan a, adenocarcinoma de mama, material compuesto de tipo adenocarcinoma de mama, tumor maligno mixto de la glándula mamaria, adenocarcinoma papilar intraductal, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma microcítico, carcinoma de células grandes, glioma que es un tumor del tejido epitelial neural, ependimoma, neurocitoma, tumor fetal neuroectodérmico, schwannoma, neurofibroma, meningioma, leucemia linfocítica crónica, linfoma, linfoma gastrointestinal, linfoma digestivo, linfoma de células pequeñas hasta células medianas, cáncer del ciego, cáncer del colon ascendente, cáncer del colon descendente, cáncer del colon transversal, cáncer del colon sigmoide, cáncer rectal, cáncer epitelial de ovario, tumor de las células germinativas y tumor de las células intersticiales.

50 Además, los sujetos preferibles son mamíferos, incluyendo primates, mascotas, animales domésticos, animales para carreras, y similares, y particularmente preferentemente son seres humanos, perros y gatos.

55 Cuando un anticuerpo que se va a usar en la presente invención se usa en forma de una composición farmacéutica, puede ser formulado mediante un método conocido por las personas expertas en la materia. Por ejemplo, el anticuerpo puede usarse por vía parenteral en forma de una preparación para inyección tal como una solución o una suspensión aséptica preparada con agua o con una solución farmacológicamente aceptable distinta al agua. Por ejemplo, puede ser formulada mediante la mezcla en una forma de dosificación unitaria requerida por la práctica farmacéutica aceptada de forma general en una combinación apropiada con un portador o un medio farmacológicamente aceptable, específicamente, agua o solución salina estéril, un aceite vegetal, un emulsionante, una suspensión, un tensioactivo, un estabilizante, un compuesto saborizante, un excipiente, un vehículo, un antiséptico, un aglutinante, y similares. Las cantidades de los principios activos en estas preparaciones se determinan de forma que puedan obtenerse unas dosis apropiadas en el intervalo indicado.

65 Una composición aséptica para inyección puede ser prescrita según la práctica farmacéutica general mediante el uso de un vehículo tal como agua destilada para inyección.



Algunos 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 de sodio. Estos ejemplos pueden usarse junto con un agente solubilizante apropiado, tal como alcohol, específicamente etanol y un polialcohol (por ejemplo, propilenglicol y polietilenglicol) y un tensioactivo no iónico (por ejemplo, polisorbato 80 (TM) y HCO-60).

Algunos ejemplos del aceite incluyen aceite de sésamo y aceite de soja, que pueden usarse junto con un agente solubilizante tal como benzoato de bencilo o alcohol bencílico. También puede combinarse con los mismos un agente tamponante tal como tampón de fosfato o tampón de acetato de sodio, un agente calmante tal como clorhidrato de procaína, un estabilizante tal como alcohol bencílico o fenol y un antioxidante. Generalmente se rellena una ampolla apropiada con la solución para inyección así preparada.

La administración es una administración peroral o parenteral, y preferentemente es una administración parenteral. Algunos ejemplos específicos de la vía de administración incluyen una inyección, una administración transnasal, una administración pulmonar y una administración transdérmica. Algunos ejemplos de inyección incluyen una inyección intravenosa, una inyección intramuscular, una inyección intraperitoneal y una inyección subcutánea, de forma que es posible una administración sistémica o local.

También, los métodos de administración pueden seleccionarse apropiadamente dependiendo de la edad del paciente, del peso corporal, del género, de los síntomas, y similares. La dosis por administración de una composición farmacéutica que contiene un anticuerpo o un polinucleótido que codifica el anticuerpo puede seleccionarse en el intervalo de entre 0,0001 mg y 1.000 mg por kg de peso corporal, por ejemplo. Alternativamente, por ejemplo, la dosis puede seleccionarse en el intervalo de entre 0,001 mg/cuerpo y 100.000 mg/cuerpo por paciente. Sin embargo, el intervalo de dosificación no está limitado siempre a estos valores numéricos. La dosis y el método de administración variarán dependiendo del peso corporal del paciente, de la edad, del género, de los síntomas, y similares, pero pueden ser seleccionados apropiadamente por las personas expertas en la materia.

La anterior composición farmacéutica que contiene el anticuerpo o un fragmento del mismo de la presente invención es administrada a un sujeto, de forma que puede tratarse y/o prevenirse un cáncer, preferentemente, cáncer de mama, tumor cerebral, leucemia, cáncer de pulmón, linfoma, mastocitoma, cáncer renal, cáncer de cuello de útero, cáncer de vejiga, cáncer de esófago, cáncer gástrico y cáncer colorrectal.

La presente invención engloba adicionalmente medios para el tratamiento y/o la prevención del cáncer, mediante la administración a un sujeto de la composición farmacéutica de la presente invención junto con el anteriormente ejemplificado agente antitumoral o una composición farmacéutica que contenga dicho agente antitumoral. El anticuerpo o un fragmento del mismo de la presente invención y un agente antitumoral pueden ser administrados a un sujeto simultáneamente o por separado. Pueden ser administrados por separado independientemente del orden de administración. Los intervalos de administración, la dosis, la vía de administración y la frecuencia de administración pueden ser seleccionados apropiadamente por un especialista. Algunos ejemplos de la otra formulación farmacéutica que se va a administrar simultáneamente incluyen composiciones farmacéuticas obtenidas mediante la mezcla del anticuerpo o de un fragmento del mismo de la presente invención con un agente antitumoral en un portador (o un medio) farmacológicamente aceptable, seguido de una formulación. Adicionalmente, a cualquiera de la anterior composición farmacéutica o formulación que contiene un agente antitumoral, son aplicables las explicaciones relativas a la prescripción, la formulación, la vía de administración, la dosis, el cáncer, y similares para la administración de una composición farmacéutica que contiene el anticuerpo de la presente invención y la formulación.

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

< Polipéptido y ADN >

La presente divulgación también proporciona los siguientes polipéptidos y ADN relativos al anterior anticuerpo (a), (b) o (c).

- (i) Un polipéptido que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOS: 43, 47 y 63 y un ADN que codifica el polipéptido, en el que el ADN comprende las secuencias de nucleótidos de las SEQ ID NOS: 52, 70 y 68.
- (ii) Un polipéptido que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NOS: 51 y 67 y un ADN que codifica el polipéptido, en el que el ADN comprende las secuencias de nucleótidos de las SEQ ID NOS: 53 y 69.
- (iii) Un polipéptido de la CDR de la cadena pesada seleccionado entre el grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 40, 41 y 42, las SEQ ID NOS: 44, 45 y 46, y las SEQ ID

NOS: 60, 61 y 62 y un ADN que codifica el polipéptido.

(iv) Un polipéptido de la CDR de la cadena ligera seleccionado entre las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NOS: 48, 49 y 50, y las SEQ ID NOS: 64, 65 y 66 y un ADN que codifica el polipéptido.

5 Estos polipéptidos y ADN pueden ser preparados mediante el uso de técnicas de recombinación génica como se ha descrito anteriormente.

### Ejemplos

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

#### Ejemplo 1

15 Identificación de la nueva proteína de antígeno tumoral mediante el método SEREX

(1) Preparación de la colección de ADNc

20 Se extrajo ARN total de tejido testicular de un perro sano mediante un método con guanidinio ácido-fenol-cloroformo. El ARN PoliA se purificó según los protocolos incluidos con un kit de purificación de ARNm Oligotex-dT30 (Takara Shuzo Co., Ltd.) mediante el uso del kit.

25 Se sintetizó una colección de fagos de ADNc de testículos de perro mediante el uso del ARNm así obtenido (5 µg). Para la preparación de la colección de fagos de ADNc, se usó un kit de síntesis de ADNc, un kit de síntesis de ZAP-ADNc y un kit de clonación ZAP-ADNc gigapack III gold (STRATAGENE) y la colección se preparó según los protocolos incluidos con el kit. El tamaño de la colección de fagos de ADNc así preparada era de  $7,73 \times 10^5$  ufp/ml.

(2) Cribado de la colección de ADNc mediante el uso de suero

30 El inmunocribado se llevó a cabo mediante el uso de la colección de fagos de ADNc de testículos de perro preparada anteriormente. Específicamente, se infectó el hospedador *Escherichia coli* (XL1-Blue MRF') con el fago, de forma que había presentes 2.210 clones en una placa de agarosa de Ø 90 x 15 mm NZY. Las células se cultivaron a 42 °C durante entre 3 y 4 horas, de forma que se provocara la formación de placas. La placa se cubrió con una membrana de nitrocelulosa (Hybond C Extra: GE HealthCare Bio-Sciences) impregnada con IPTG (isopropil-β-D-tiogalactósido) a 37 °C durante 4 horas. Las proteínas fueron inducidas, expresadas y después transferidas a la membrana. Posteriormente, se recuperó la membrana, se sumergió y se agitó en TBS (Tris-HCl 10 mM, NaCl 150 mM a pH 7,5) que contenía un 0,5 % de leche desnatada en polvo a 4 °C durante una noche, de forma que se suprimiera la reacción no específica. Se provocó que el filtro reaccionara con sueros diluidos 500 veces de perros con cáncer a la temperatura ambiente durante entre 2 y 3 horas.

45 Como los anteriores sueros de perros con cáncer, se usaron los sueros recogidos de perros con cáncer de mama. Los sueros se almacenaron a -80 °C y después se sometieron a un pretratamiento inmediatamente antes de su uso. El pretratamiento de los sueros se llevó a cabo mediante el siguiente método. Específicamente, se infectó el hospedador *Escherichia coli* (XL1-Blue MRF') con el fago λ ZAP Express en el que no se había insertado ningún gen foráneo, y después se cultivó en una placa con medio NZY a 37 °C durante una noche. Posteriormente, a la placa se añadió un tampón de NaHCO<sub>3</sub> 0,2 M (a pH 8,3) que contiene NaCl 0,5 M y después la placa se dejó en reposo a 4 °C durante 15 horas. Los sobrenadantes se recogieron en forma de extractos de *Escherichia coli*/fago. Después, el extracto recogido de *Escherichia coli*/fago se pasó a través de una columna NHS (GE HealthCare Bio-Sciences), de forma que se inmovilizara la proteína derivada de *Escherichia coli* fago. Se pasó el suero de un perro con cáncer a través de la columna en la cual se había inmovilizado la proteína para la reacción, eliminando así la *Escherichia coli* y los anticuerpos adsorbidos al fago del suero. Cada fracción de suero que había pasado a través de la columna se diluyó 500 veces con TBS que contiene un 0,5 % de leche desnatada en polvo, y se usó el resultante como un material de inmunocribado.

55 Una membrana, en la que se había punteado el suero así tratado y la proteína de fusión, se lavó 4 veces con TBS-T (Tween 20 al 0,05 % / TBS). La membrana se hizo reaccionar con IgG anti-perro de cabra (IgG-h anti-perro de cabra + I conjugado de HRP:BETHYL Laboratories) diluida 5.000 veces, como anticuerpo secundario, con TBS que contiene un 0,5 % de leche desnatada en polvo a la temperatura ambiente durante 1 hora. La detección se llevó a cabo mediante una reacción colorimétrica enzimática mediante el uso de una solución de reacción de NBT/BCIP (Roche). Las colonias correspondientes a los sitios positivos para la reacción colorimétrica se recogieron de la placa de agarosa de Ø 90 x 15 mm NZY y después se disolvieron en 500 µl de tampón SM (NaCl 100 mM, MgClSO<sub>4</sub> 10 mM, Tris-HCl 50 mM, gelatina al 0,01 %, a pH 7,5). Hasta la unificación de las colonias positivas para la reacción colorimétrica, se repitieron el cribado secundario y el cribado terciario mediante un método similar al anterior. Por lo tanto, se criaron 30.940 clones de fago que habían reaccionado con la IgG sérica, de forma que se aislaron 5 clones positivos.

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

Se llevó a cabo un procedimiento para la conversión de los vectores de fago en vectores de plásmido para los 5 clones positivos aislados mediante el método anterior, con el fin de someter los clones a un análisis de la secuencia de nucleótidos. Específicamente, se prepararon 200 µl de una solución del hospedador *Escherichia coli* (XL1-Blue MRF') para dar una absorbancia DO<sub>600</sub> de 1,0, se mezclaron 250 µl de una solución purificada del fago y 1 µl del fago ExAssist helper (STRATAGEM) y se dejaron reaccionar a 37 °C durante 15 minutos. Después de eso, se añadieron 3 ml de medio LB, las células se cultivaron a 37 °C durante entre 2,5 y 3 horas y después el resultante se puso inmediatamente en un baño de agua a 70 °C para una incubación durante 20 minutos. La centrifugación se llevó a cabo a 4 °C, 1.000 x g durante 15 minutos y después se recogió el sobrenadante en forma de una solución de fagémido. Posteriormente, se mezclaron 200 µl de una solución preparada a partir del hospedador fagémido *Escherichia coli* SOLR para dar una absorbancia DO<sub>600</sub> de 1,0 y 10 µl de la solución del fago purificado, seguido de 15 minutos de reacción a 37 °C. Se colocaron en placas 50 µl del resultante en medio de agar LB que contiene ampicilina (a una concentración final de 50 µg/ml) y después se cultivaron durante una noche a 37 °C. Se recogió una única colonia de SOLR transformada y después se cultivó en el medio LB que contiene ampicilina (a una concentración final de 50 µg/ml) a 37 °C. Después del cultivo, el plásmido DMA portador de un inserto de interés se purificó mediante el uso de un Kit QIAGEN plasmid Miniprep (QIAGEN).

El plásmido purificado se sometió al análisis de la secuencia completa del inserto mediante el método del desplazamiento del cebador mediante el uso del cebador T3 de la SEQ ID NO: 31 y del cebador T7 de la SEQ ID NO: 32. Las secuencias génicas de las SEQ ID NOS: 5, 7, 9, 11 y 13 se obtuvieron mediante un análisis de la secuencia. Con el uso de las secuencias de nucleótidos de los genes y de las secuencias de aminoácidos de los mismos (las SEQ ID NOS: 6, 8, 10, 12 y 14), se llevó a cabo una investigación con el programa de búsqueda de homología BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>) para la búsqueda de homologías con genes conocidos. Como resultado, se reveló que los cinco genes obtenidos eran genes que codifican para la CAPRIN-1. Las identidades en la secuencia entre los cinco genes eran del 100 % a nivel de la secuencia de nucleótidos y de un 99 % a nivel de la secuencia de aminoácidos en las regiones que van a ser traducidas en proteínas. Las identidades entre la secuencia de estos genes y el gen codificante homólogo humano eran de un 94 % a nivel de la secuencia de nucleótidos y de un 98 % a nivel de la secuencia de aminoácidos en las regiones que van a ser traducidas en proteínas. Las secuencias de nucleótidos de los homólogos humanos están representadas por las SEQ ID NOS: 1 y 3, y las secuencias de aminoácidos de los mismos están representadas por las SEQ ID NOS: 2 y 4. También, las identidades en la secuencia entre los genes de perro obtenidos y el gen codificante homólogo vacuno era de un 94 % a nivel de la secuencia de nucleótidos y de un 97 % a nivel de la secuencia de aminoácidos en las regiones que van a ser traducidas en proteínas. La secuencia de nucleótidos del homólogo vacuno 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 entre los genes codificantes homólogos humanos y el gen codificante homólogo vacuno eran de un 94 % a nivel de la secuencia de nucleótidos y de entre un 93 % y un 97 % a nivel de la secuencia de aminoácidos en las regiones que van a ser traducidas en proteínas. También, las identidades de secuencia entre los genes de perro obtenidos y el gen codificante homólogo de caballo eran de un 93 % a nivel de la secuencia de nucleótidos y de un 97 % a nivel de la secuencia de aminoácidos en las regiones que van a ser traducidas 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 entre el gen codificante homólogo humano y el gen codificante homólogo de caballo eran de un 93 % a nivel de la secuencia de nucleótidos y de un 96 % a nivel de la secuencia de aminoácidos en las regiones que van a ser traducidas en proteínas. También, las identidades de secuencia entre los genes de perro obtenidos y los genes codificantes homólogos de ratón eran de entre un 87 % y un 89 % a nivel de la secuencia de nucleótidos y de entre un 95 % y un 97 % a nivel de la secuencia de aminoácidos en las regiones que van a ser traducidas en proteínas. Las secuencias de nucleótidos de los homólogos de ratón están representadas por las SEQ ID NOS: 19, 21, 23, 25 y 27, y las secuencias de aminoácidos de la misma están representadas por las SEQ ID NOS: 20, 22, 24, 26 y 28. Además, las identidades de secuencia entre los genes codificantes homólogos humanos y los genes codificantes homólogos de ratón eran de entre un 89 % y un 91 % a nivel de la secuencia de nucleótidos y de entre un 95 % y un 96 % a nivel de la secuencia de aminoácidos en las regiones que van a ser traducidas en proteínas. También, las identidades de secuencia entre los genes de perro obtenidos y el gen codificante homólogo de pollo eran de un 82 % a nivel de la secuencia de nucleótidos y de un 87 % a nivel de la secuencia de aminoácidos en las regiones que van a ser traducidas 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 entre los genes codificantes homólogos humanos y el gen codificante homólogo de pollo eran de entre un 81 % y un 82 % a nivel de la secuencia de nucleótidos y de un 86 % a nivel de la secuencia de aminoácidos en las regiones que van a ser traducidas en proteínas.

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

Se analiza la expresión de los genes obtenidos mediante el método anterior en tejidos normales de perro y humanos y en diversas líneas celulares mediante un método de RT-PCR. La reacción de transcripción inversa se llevó a cabo como sigue. Específicamente, se extrajo el ARN total a partir de entre 50 mg y 100 mg del tejido o de entre 5 y 10 x 10<sup>6</sup> células de la línea celular mediante el uso de un reactivo TRIZOL (Invitrogen) según los protocolos anexos. El

ADNc se sintetizó con el ARN total mediante el uso de un sistema de síntesis Superscript First-Strand Synthesis para la RT-PCR (Invitrogen) según los protocolos anexos. La PCR se llevó a cabo como sigue mediante el uso de los cebadores de las SEQ ID NOS: 33 y 34 específicos para los genes obtenidos. Específicamente, se añadieron los reactivos y un tampón acompañante a 0,25 µl de la muestra preparada mediante la reacción de transcripción inversa hasta un volumen total de 25 µl, de forma que el resultante contenía los cebadores anteriores a 2 µM cada uno, dNTP a 0,2 mM cada uno y 0,65 U de polimerasa ExTaq (Takara Shuzo Co., Ltd.). La PCR se llevó a cabo mediante la repetición de un ciclo de 94 °C durante 30 segundos, de 60 °C durante 30 segundos y de 72 °C durante 30 segundos 30 veces mediante el uso de un ciclador térmico (BIO RAD). Los anteriores cebadores específicos de gen eran capaces de amplificar la región que abarca los nucleótidos 206 hasta 632 de la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 5 (gen de la CAPRIN-1 de perro) y la región que abarca los nucleótidos 698 hasta 1124 de la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1 (gen de la CAPRIN-1 humana). Como control para comparar también se usaron simultáneamente los cebadores específicos para GAPDH de las SEQ ID NOS: 35 y 36. Como resultado, según se muestra en la Fig. 1, se observó una fuerte expresión en los testículos en los tejidos de perros normales, mientras que se observó una expresión en los tejidos de cáncer de mama y de adenocarcinoma de perro. Además, también se llevó a cabo 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 la CAPRIN-1 de perro, pudo observarse una expresión únicamente en los tejidos normales de los testículos. Sin embargo, en el caso de las células cancerosas, se detectó expresión en muchos tipos de líneas celulares cancerosas, incluyendo líneas celulares de cáncer de mama, de tumor cerebral, de leucemia, de cáncer de pulmón y de cáncer de esófago. Particularmente se observó expresión en muchas líneas celulares de cáncer de mama. Los resultados confirmaron que no se observa expresión de la CAPRIN-1 en los tejidos normales distintos a los testículos, mientras que la CAPRIN-1 era expresada en muchas células cancerosas, y particularmente en líneas celulares de cáncer de mama.

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

#### (5) Preparación de un anticuerpo policlonal contra el péptido derivado de la CAPRIN-1

Para obtener un anticuerpo que se une a la CAPRIN-1, se sintetizó un péptido derivado de la CAPRIN-1 representado por la SEQ ID NO: 37. Se mezcló 1 mg del péptido, como antígeno, con una cantidad equivalente de una solución de adyuvante incompleto de Freund (IFA). La mezcla se administró por vía subcutánea a conejos 4 veces cada 2 semanas. Después se recogió sangre y se obtuvo el antisero que contiene los anticuerpos policlonales. Adicionalmente, el antisero se purificó mediante el uso de un portador de la proteína G (GE HealthCare Bio-Sciences), de forma que se obtuvieron los anticuerpos policlonales contra el péptido derivado de la CAPRIN-1. También se purificó el suero de un conejo al cual no se le había administrado antígeno mediante el uso de un portador de la proteína G de una forma similar a la anterior, y el resultante se usó como anticuerpo de control.

#### (6) Análisis de la expresión de la proteína antigénica en una célula cancerosa

Después se analizaron 7 líneas celulares de cáncer de mama (MDA-MB-157, T47D, MRK-nu-1, MDA-MB-231V, BT20, SK-BR-3 y MDA-MB-231T) en las que se había observado la expresión del gen de la CAPRIN-1 a unos elevados niveles para evaluar la expresión de la proteína CAPRIN-1 en las superficies de las células. Se centrifugaron  $10^6$  células de cada línea celular de cáncer de mama humano para el cual se había observado la expresión del gen anterior en un tubo de microcentrífuga de 1,5 ml. Al mismo se añadieron 2 µg (5 µl) de los anticuerpos policlonales contra el péptido derivado de la CAPRIN-1 preparado en (5) anterior. Después de una suspensión con 95 µl de PBS que contiene un 0,1 % de suero bovino fetal, se dejó en reposo en hielo durante 1 hora. Después de un lavado con PBS, el resultante se suspendió en PBS que contiene 5 µl de anticuerpo IgG anti-conejo de cabra marcado con FITC (SantaCruz) y 95 µl de suero bovino fetal al 0,1 % (FBS) y el resultante se dejó en reposo en hielo durante 1 hora. Después de un lavado con PBS, se midió la intensidad de la fluorescencia mediante el uso de un FACS Calibur (Becton, Dickinson and Company). Mientras tanto, se llevaron a cabo unos procedimientos similares a los anteriores mediante el uso del anticuerpo de control preparado en (5) anterior en lugar de los anticuerpos policlonales contra el péptido derivado de la CAPRIN-1, de forma que se preparó un control. Como resultado, todas las células a las que se les había añadido el anticuerpo anti-CAPRIN-1 humana mostraron una intensidad de fluorescencia más fuerte en un 30 % o más que la del control. Específicamente, la intensidad de la fluorescencia aumentó en un 187 % en el caso de la MDA-MB-231V y en un 124 % en el caso de la SK-BR-3. Estos resultados revelaron que la proteína CAPRIN-1 era expresada en las superficies de las membranas celulares de las anteriores líneas celulares de cáncer humano. El porcentaje de aumento en la intensidad de la fluorescencia anterior se expresó en forma del porcentaje de aumento en la intensidad de fluorescencia media (nivel de la IFM) en cada tipo de célula, y se calculó mediante la siguiente fórmula.

$$\text{porcentaje de aumento en la intensidad de fluorescencia media (porcentaje de aumento en la intensidad de fluorescencia) (\%)} = \left( \frac{\text{nivel de la IFM en las células que han reaccionado con el anticuerpo anti-CAPRIN-1 humana}}{\text{nivel de la IFM del control}} \right) / \left( \frac{\text{nivel de la IFM del control}}{\text{nivel de la IFM del control}} \right) \times 100.$$

Con una técnica similar a la anterior, se analizó la expresión de la CAPRIN-1 en 3 líneas celulares de cáncer renal

(Caki-1, Caki-2 y A498), en una línea celular de cáncer de ovario (SKOV3), en una línea celular de cáncer de pulmón (QG56), en una línea celular de cáncer de próstata (PC3), en una línea celular de cáncer de cuello de útero (Hela), en una línea celular de fibrosarcoma (HT1080), en 2 líneas celulares de tumor cerebral (T98G y U87MG), en 2 líneas celulares de cáncer colorrectal de ratón (CT26 y colon 26), en una línea celular de cáncer de mama de ratón (4T1), en una línea celular de melanoma de ratón (BI 6) y en 2 líneas celulares de neuroblastoma de ratón (N1E-115 y Neuro2a). Como resultado se confirmó la expresión de la CAPRIN-1 en todas las líneas celulares. Además, se obtuvieron unos resultados similares en el caso del uso del anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 (el anticuerpo monoclonal #1) que comprende la región variable de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 43 y la región variable de la cadena ligera de la SEQ ID NO: 51, o el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 (el anticuerpo monoclonal #2) que comprende la región variable de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 47 y la región variable de la cadena ligera de la SEQ ID NO: 51, o el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 (el anticuerpo monoclonal #3) que comprende la región variable de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 63 y la región variable de la cadena ligera de la SEQ ID NO: 67 (obtenido en el Ejemplo 3).

## 15 (7) Tinción inmunohistoquímica

### (7)-1 Expresión de la CAPRIN-1 en tejidos normales de ratón y de perro

Se exsanguinaron ratones (Balb/c, hembra) y perros (beagles, hembra) bajo anestesia con éter y anestesia con ketamina/isoflurano. Después de una laparotomía, se transfirió cada órgano (estómago, hígado, globo ocular, timo, músculo, médula ósea, útero, intestino delgado, esófago, corazón, riñón, glándula salivar, intestino grueso, glándula mamaria, cerebro, pulmón, piel, glándula adrenal, ovario, páncreas, bazo y vejiga) a una placa de 10 cm que contiene PBS. Cada órgano se abrió mediante incisión en el PBS y después se sometió a una fijación por perfusión durante una noche en tampón de fosfato 0,1 M (a pH 7,4) que contiene paraformaldehído (PFA) al 4 %. La solución de perfusión se desechó, la superficie tisular de cada órgano se aclaró con PBS, se añadió una solución de PBS que contiene un 10 % de sacarosa a un tubo de centrifuga de 50 ml, se añadió cada tejido al tubo, y después el tubo se agitó mediante el uso de un rotor a 4 °C durante 2 horas. La solución fue sustituida por una solución de PBS que contiene un 20 % de sacarosa y después se dejó en reposo a 4 °C hasta que el tejido se hundió. La solución fue sustituida por una solución de PBS que contiene un 30 % de sacarosa y después se dejó en reposo a 4 °C hasta que el tejido se hundió. Se retiró el tejido y se extrajeron las porciones necesarias con un escalpelo quirúrgico. Después, se añadió al tejido un compuesto OCT (Tissue Tek) de forma que se aplicara concienzudamente en la superficie del tejido, y después se puso el tejido en un criomolde. El criomolde se puso en hielo seco para una rápida congelación. A continuación, el tejido se cortó en rebanadas de entre 10 µm y 20 µm mediante el uso de un criostato (LEICA). Las rebanadas se secaron al aire en portaobjetos de vidrio mediante el uso de un secador de pelo durante 30 minutos, para preparar el tejido rebanado montado en un portaobjetos de vidrio. Después se puso cada muestra en un frasco de tinción lleno de PBS-T (solución salina que contiene un 0,05 % de Tween 20) y después se sometió a la sustitución con PBS-T, que se repitió tres veces cada 5 minutos. El exceso de agua alrededor de las secciones se eliminó con toallitas limpiadoras, y después las secciones se circularizaron mediante el uso de un DAKOPEN (DAKO). Como soluciones de bloqueo, el tejido de ratón y el tejido de perro se recubrieron con reactivo de bloqueo de Ig MOM de ratón (VECTASTAIN) y una solución de PBS-T que contiene un 10 % de FBS, respectivamente, y después se dejaron reposar en una cámara humidificada a la temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se puso una solución de los anticuerpos policlonales (reactiva con las superficies de las células cancerosas y preparada en (5) anterior) contra el péptido derivado de la CAPRIN-1 (la SEQ ID NO: 37) a 10 µg/ml ajustada con una solución de bloqueo, y después se dejó en reposo durante una noche en una cámara humidificada a 4 °C. Se llevó a cabo un lavado de 10 minutos con PBS-T 3 veces y después se puso un anticuerpo anti-IgG MOM marcado con biotina (VECTASTAIN) diluido 250 veces con la solución de bloqueo, y después se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 1 hora en una cámara humidificada. Después de llevar a cabo un lavado de diez (10) minutos con PBS-T 3 veces, se puso un reactivo ABC de avidina-biotina (VECTASTAIN) y después la muestra se dejó en reposo en una cámara humidificada a la temperatura ambiente durante 5 minutos. Después de llevar a cabo un lavado de diez (10) minutos con PBS-T 3 veces, se puso una solución colorante de DAB (10 mg de DAB + 10 µl de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30 % / 50 ml de Tris-HCl 0,05 M (a pH 7,6)) y después la muestra se dejó en reposo en una cámara humidificada a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de aclarar con agua destilada, se puso un reactivo de hematoxilina (DAKO), la muestra se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 1 minuto y después se aclaró con agua destilada. El portaobjetos de vidrio se sumergió en soluciones de etanol al 70 %, al 80 %, al 90 %, al 95 % y después al 100 % en dicho orden durante 1 minuto cada vez, y después se dejó en reposo durante una noche en xileno. El portaobjetos de vidrio se retiró, se precintó con medio de montaje Glycergel (DAKO) y después se observó. Como resultado, se observó ligeramente la expresión de la CAPRIN-1 en el interior de las células de cada tejido de la glándula salivar, del riñón, del colon y del estómago, pero no se observó la expresión de la misma en las superficies celulares. Adicionalmente no se observó expresión en los tejidos de otros órganos. Además, se obtuvieron unos resultados similares en el caso del uso del anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 (el anticuerpo monoclonal #1) que comprende la región variable de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 43 y la región variable de la cadena ligera de la SEQ ID NO: 51, el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 (el anticuerpo monoclonal #2) que comprende la región variable de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 47 y la región variable de la cadena ligera de la SEQ ID NO: 51, o el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 (el anticuerpo monoclonal #3) que comprende la región variable de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 63 y la región variable de la cadena ligera de la SEQ ID NO: 67 (obtenidos en el Ejemplo 3).

(7)-2 Expresión de la CAPRIN-1 en tejido de cáncer de mama de perro

Se prepararon portaobjetos con secciones congeladas mediante un método similar al anterior mediante el uso de 108 muestras de tejido de cáncer de mama congeladas de perros diagnosticados patológicamente de un cáncer de mama maligno, y se llevó a cabo una tinción inmunohistoquímica mediante el uso de los anticuerpos policlonales (preparados en (5) anterior) contra el péptido derivado de la CAPRIN-1 (la SEQ ID NO: 37). Como resultado se observó la expresión de la CAPRIN-1 en 100 de las 108 muestras (un 92,5 %) y la CAPRIN-1 estaba fuertemente expresada en las superficies de las células cancerosas con un grado particularmente alto de atipia. Además, se obtuvieron unos resultados similares en el caso del uso del anticuerpo monoclonal #1, #2 o #3 obtenido en el Ejemplo 3.

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

Se llevó a cabo una tinción inmunohistoquímica mediante el uso de 188 muestras de tejido de cáncer de mama en una matriz tisular de cáncer de mama humano incluida en parafina (BIOMAX). Después de 3 horas de tratamiento de la matriz tisular de cáncer de mama humano a 60 °C, la matriz se puso en un frasco de tinción lleno de xileno, seguido de la sustitución del xileno, que se repite tres veces cada 5 minutos. Después se llevó a cabo un procedimiento similar con etanol y PBS-T en lugar de xileno. La matriz tisular de cáncer de mama humano se puso en un frasco de tinción lleno de tampón de citrato 10 mM (a pH 6,0) que contiene un 0,05 % de Tween 20. Después de 5 minutos de tratamiento a 125 °C, la matriz se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 40 minutos o más. El exceso de agua alrededor de las secciones se eliminó con toallitas limpiadoras, y después las secciones se circularizaron con DAKOPEN y se añadió gota a gota un bloqueo de peroxidasa (DAKO) en las cantidades apropiadas. Después de dejar reposar a la temperatura ambiente durante 5 minutos, la matriz se puso en un frasco de tinción lleno de PBS-T, seguido de la sustitución del PBS-T, que se repite tres veces cada 5 minutos. Como solución de bloqueo se puso una solución de PBS-T que contiene un 10 % de FBS en la matriz, y después la matriz se dejó en reposo en una cámara humidificada a la temperatura ambiente durante 1 hora. Después se puso una solución de los anticuerpos policlonales contra el péptido derivado de la CAPRIN-1 (la SEQ ID NO: 37) preparado en (5) anterior que tiene una concentración de 10 µg/ml ajustada con una solución de PBS-T que contiene un 5 % de FBS, y la matriz se dejó en reposo durante una noche en una cámara humidificada a 4 °C. Después se llevó a cabo un lavado de diez (10) minutos con PBS-T 3 veces, se añadió gota a gota un conjugado polimérico marcado con peroxidasa (DAKO) en las cantidades apropiadas, y después la matriz se dejó en reposo en una cámara humidificada a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se llevó a cabo un lavado de diez (10) minutos con PBS-T 3 veces, se puso una solución colorante de DAB (DAKO) y después se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos. La solución colorante se desechó, se llevó a cabo un lavado de 10 minutos con PBS-T 3 veces y después se aclaró con agua destilada. La matriz se sumergió en soluciones de etanol al 70 %, al 80 %, al 90 %, al 95 % y después al 100 % en dicho orden durante 1 minuto cada una, y después se dejó en reposo en xileno durante una noche. El portaobjetos de vidrio se retiró, se precintó con medio de montaje Glycergel (DAKO) y después se observó. Como resultado, se observó la fuerte expresión de la CAPRIN-1 en 138 (73 %) de un total de 188 muestras de tejido de cáncer de mama. Además, se obtuvieron unos resultados similares en el caso del uso del anticuerpo monoclonal #1, #2 o #3 obtenido en el Ejemplo 3.

(7)-4 Expresión de la CAPRIN-1 en un tumor cerebral humano maligno

Se llevó a cabo una tinción inmunohistoquímica según un método similar al usado en (7)-3 anterior con 247 muestras de tejido de tumor cerebral maligno en una matriz tisular de tumor cerebral maligno humano incluida en parafina (BIOMAX), mediante el uso de los anticuerpos policlonales (preparados en (5) anterior) contra el péptido derivado de la CAPRIN-1 (la SEQ ID NO: 37). Como resultado se observó la fuerte expresión de la CAPRIN-1 en 227 (92 %) de un total de 247 muestras de tejido de tumor cerebral maligno. Además, se obtuvieron unos resultados similares en el caso del uso del anticuerpo monoclonal #1, #2 o #3 obtenido en el Ejemplo 3.

(7)-5 Expresión de la CAPRIN-1 en un nódulo linfático metastatizado por cáncer de mama humano

Se llevó a cabo una tinción inmunohistoquímica según un método similar al de (7)-3 anterior con 150 muestras de tejido de nódulo linfático metastatizado por cáncer de mama en una matriz tisular de nódulo linfático metastatizado por cáncer de mama incluida en parafina (BIOMAX), mediante el uso de los anticuerpos policlonales contra el péptido derivado de la CAPRIN-1 (la SEQ ID NO: 37) preparado en (5) anterior. Como resultado se observó la fuerte expresión de la CAPRIN-1 en 136 de un total de 150 muestras de tejido de nódulo linfático metastatizado por cáncer de mama (un 90 %). Específicamente, se reveló que la CAPRIN-1 estaba fuertemente expresaba también en los tejidos cancerosos que habían metastatizado desde el cáncer de mama. Además, se obtuvieron unos resultados similares en el caso del uso del anticuerpo monoclonal #1, #2 o #3 obtenido en el Ejemplo 3.

(7)-6 Expresión de la CAPRIN-1 en varios tejidos cancerosos humanos

Se llevó a cabo una tinción inmunohistoquímica según un método similar al anterior con muestras de varias matrices de tejido canceroso humano incluidas en parafina (BIOMAX), mediante el uso de los anticuerpos policlonales contra el péptido derivado de la CAPRIN-1 (la SEQ ID NO: 37) preparado en (5) anterior. Como resultado se observó la

fuerte expresión de la CAPRIN-1 en cáncer de esófago, en cáncer de colon, en cáncer rectal, en cáncer de pulmón, en cáncer renal, en cáncer de vejiga y en cáncer de cuello de útero. Además, se obtuvieron unos resultados similares en el caso del uso del anticuerpo monoclonal #1, #2 o #3 obtenido en el Ejemplo 3.

## 5 Ejemplo 2 Preparación de la CAPRIN-1 humana

### (1) Preparación de la proteína recombinante

Tomando como base el gen de la SEQ ID NO: 1 obtenido en el Ejemplo 1, se preparó una proteína recombinante a partir del gen homólogo humano mediante el siguiente método. Se llevó a cabo una PCR en un volumen total de 50 µl con 1 µl de ADNc, dos cebadores (las SEQ ID NOS: 38 y 39 que comprenden las secuencias de escisión de las enzimas de restricción *Sac* I y *Xho* I) a 0,4 µM cada uno, dNTP 0,2 mM y 1,25 U de polimerasa PrimeSTAR HS (Takara Shuzo Co., Ltd.), preparada mediante la adición de los reactivos y de un tampón acompañante. La expresión se había confirmado mediante un método de RT-PCR para el ADNc usado en el presente documento a partir de varios ADNc derivados de tejidos o de células preparados en el Ejemplo 1. Se llevó a cabo una PCR mediante la repetición de un ciclo a 98 °C durante 10 segundos y uno a 68 °C durante 2,5 minutos 30 veces mediante el uso de un ciclador térmico (BIO RAD). Los dos anteriores cebadores son capaces de amplificar una región que codifica la totalidad de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2. Después de la PCR, el ADN así amplificado se sometió a una electroforesis en gel agarosa al 1 % y después se purificó un fragmento de ADN de aproximadamente 2,1 kpb mediante el uso de un kit extracción en gel QIAquick (QIAGEN).

El fragmento de ADN así purificado se ligó a un vector de clonación PCR-Blunt (Invitrogen). Después de la transformación de *Escherichia coli* con el mismo, se recogió el plásmido. Mediante una secuenciación se verificó que el fragmento de gen así amplificado tiene la secuencia de interés. El plásmido que tiene la secuencia complementaria de la secuencia de interés se trató con las enzimas de restricción *Sac* I y *Xho* I y después se purificó con un kit extracción en gel QIAquick. La secuencia génica de interés se insertó en un vector de expresión pET30a de *Escherichia coli* (Novagen) tratado con las enzimas de restricción *Sac* I y *Xho* I. Mediante el uso del vector puede producirse una proteína recombinante fusionada con una etiqueta de His. El plásmido fue transformado en *Escherichia coli* para la expresión recombinante, BL21(DE3) y después se indujo la expresión con IPTG 1 mM, de forma que la proteína de interés se expresara en *Escherichia coli*.

### (2) Purificación de la proteína recombinante

La anteriormente obtenida *Escherichia coli* recombinante que expresa el gen de la SEQ ID NO: 1 se cultivó en medio LB que contiene 30 µg/ml de kanamicina a 37 °C hasta que la absorbancia a 600 nm alcanzó aproximadamente 0,7, se añadió isopropil-β-D-1-tiogalactopiranosido a una concentración final de 1 mM y después las células se cultivaron a 37 °C durante 4 horas. Posteriormente, se llevó a cabo una centrifugación a 4.800 rpm 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 4.800 rpm durante 10 minutos y después se lavaron las células.

Las células se suspendieron en solución salina tamponada con fosfato y después se rompieron mediante la aplicación de ultrasonidos en hielo. El lisado resultante de la aplicación de ultrasonidos a *Escherichia coli* se sometió a una centrifugación a 6.000 rpm durante 20 minutos y después el sobrenadante resultante se consideró una fracción soluble y el precipitado se consideró una fracción insoluble.

La fracción soluble se añadió a una columna de quelato de níquel ajustada según un método convencional (portador: Chelating Sepharose™ Fast Flow (GE HealthCare); capacidad de la columna de 5 ml; y tampón de equilibrado: tampón de clorhidrato 50 mM (a pH 8,0)). Las fracciones no adsorbidas se eliminaron mediante un lavado con tampón de clorhidrato 50 mM (a pH 8,0) en una cantidad de 10 veces la capacidad de la columna y tampón de fosfato 20 mM (a pH 8,0) que contiene imidazol 20 mM. Inmediatamente después del lavado, se eluyeron 6 lechos con tampón de fosfato 20 mM (a pH 8,0) que contiene imidazol 100 mM. La elución de la proteína de interés se confirmó mediante una tinción de Coomassie de la fracción de elución con tampón de fosfato 20 mM (a pH 8,0) que contiene imidazol 100 mM, y después la fracción de elución se añadió a una columna de intercambio iónico fuerte (portador: Q Sepharose™ Fast Flow (GE HealthCare); capacidad de la columna de 5 ml; y tampón de fosfato 20 mM (a pH 8,0) como tampón de equilibrado). Una fracción no adsorbida se eliminó mediante un lavado con tampón de fosfato 20 mM (pH 7,0) en una cantidad de 10 veces la capacidad de la columna y tampón de fosfato 20 mM (pH 7,0) que contiene cloruro de sodio 200 mM. Inmediatamente después del lavado, se eluyeron 5 lechos con tampón de fosfato 20 mM (pH 7,0) que contiene cloruro de sodio 400 mM y así se obtuvo la fracción purificada de la proteína que tiene la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 2.

Se dispensaron 200 µl de cada muestra purificada obtenida mediante el método anterior en 1 ml de tampón de reacción (Tris-HCl 20 mM, NaCl 50 mM, CaCl<sub>2</sub> 2 mM, a pH 7,4), seguido de la adición de 2 µl de enterocinasa (Novagen). Después de eso, el resultante se dejó en reposo durante una noche a la temperatura ambiente durante la reacción, de forma que se escindiera la etiqueta de His, y después se llevó a cabo una purificación mediante el uso de un kit Enterocinasa Cleavage Capture (Novagen) según los protocolos anexos. Después, se sometieron 1,2 ml de la muestra purificada obtenida mediante el método anterior a la sustitución del tampón por tampón de

fosfato fisiológico (Nissui Pharmaceutical Co., Ltd.) mediante el uso de una ultrafiltración NANOSEP 10K OMEGA (PALL). Además, se llevó a cabo una filtración estéril mediante el uso de un HT Tuffryn Acrodisc de 0,22 µm (PALL), y después el resultante se usó para el siguiente experimento.

### 5 Ejemplo 3 Preparación de un anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 de ratón

- Se mezclaron 100 µg de la proteína antigénica (la CAPRIN-1 humana) representada por la SEQ ID NO: 2 preparada en el Ejemplo 2, con una cantidad equivalente de adyuvante MPL + TDM (Sigma), y después esto se usó como una solución de antígeno para un ratón. La solución de antígeno se administró por vía intraperitoneal a ratones Balb/cc de 6 semanas de edad (Japan SLC Inc.) y después se llevó a cabo la administración 7 veces cada semana, y así se completó la inmunización. Cada bazo se extirpó 3 días después de la inmunización final y se colocó entre dos portaobjetos de vidrio esterilizados, y después se trituró. El resultante se lavó con PBS (-) (Nissui) y después se centrifugó a 1.500 rpm durante 10 minutos para eliminar el sobrenadante. Este procedimiento se repitió 3 veces, de forma que se obtuvieron los esplenocitos. Los esplenocitos así obtenidos se mezclaron con células de mieloma de ratón SP2/0 (adquiridas en la ATCC) en una proporción de 10:1. A la mezcla se añadió una solución de PEG preparada mediante la mezcla de 200 µl de medio RPMI1640 que contiene un 10 % de FBS calentado a 37 °C y 800 µl de PEG1500 (Boehringer), se dejó en reposo durante 5 minutos para la fusión celular y después se sometió a una centrifugación a 1.700 rpm durante 5 minutos. Después de la eliminación del sobrenadante, las células se suspendieron en 150 ml de medio RPMI1640 que contiene un 15 % de FBS, complementado con una solución de HAT (Gibco) (2 % equivalente) (medio selectivo HAT) y después la suspensión celular se colocó en quince placas de 96 pocillos (Nunc) a 100 µl por pocillo. Las células se cultivaron durante 7 días a 37 °C en unas condiciones de un 5 % de CO<sub>2</sub>, de forma que se obtuvieron los hibridomas preparados mediante la fusión de los esplenocitos y las células de mieloma.
- Los hibridomas se seleccionaron mediante el uso como marcador de la afinidad de unión por el anticuerpo producido por los hibridomas preparados contra la proteína CAPRIN-1. La solución de la proteína CAPRIN-1 (1 µg/ml) preparada en el Ejemplo 2 se añadió a una placa de 96 pocillos a 100 µl por pocillo y después se dejó en reposo a 4 °C durante 18 horas. Cada pocillo se lavó 3 veces con PBS-T, se añadieron 400 µl de una solución de albúmina sérica bovina (BSA) al 0,5 % (SIGMA) por pocillo y después la placa se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se eliminó y después los pocillos se lavaron tres veces con 400 µl de PBS-T por pocillo. El sobrenadante del cultivo de los hibridomas obtenidos anteriormente se añadió a 100 µl por pocillo y después se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 2 horas. Después de lavar cada pocillo tres veces con PBS-T, se añadió un anticuerpo IgG (H + L) anti-ratón marcado con HRP (Invitrogen) diluido 5.000 veces con PBS a 100 µl por pocillo y el resultante se dejó después en reposo a la 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 en reposo durante entre 15 y 30 minutos para la reacción colorimétrica. 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 a 595 nm mediante el uso de un espectrómetro de absorción. Como resultado se seleccionaron varios hibridomas productores de anticuerpos con unos elevados 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 1 semana, se observaron los hibridomas que habían formado colonias individuales en los pocillos. Estas células de los pocillos se cultivaron adicionalmente, y después los hibridomas se seleccionaron mediante el uso como marcador de la afinidad de unión de los anticuerpos producidos por los hibridomas clonados por la proteína CAPRIN-1. La solución de la proteína CAPRIN-1 (1 µg/ml) preparada en el Ejemplo 2 se añadió a una placa de 96 pocillos a 100 µl por pocillo y después se dejó en reposo a 4 °C durante 18 horas. Cada pocillo se lavó con PBS-T tres veces, se añadieron 400 µl de una solución de BSA al 0,5 % por pocillo y después el resultante se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se eliminó y después los pocillos se lavaron tres veces con 400 µl de PBS-T por pocillo. Se añadieron 100 µl de cada sobrenadante del cultivo a los hibridomas obtenidos anteriormente por pocillo y después la placa se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 2 horas. Después de lavar cada pocillo tres veces con PBS-T, se añadieron 100 µl de un anticuerpo IgG (H + L) anti-ratón marcado con HRP (Invitrogen) diluido 5.000 veces con PBS por pocillo, y después se dejó en reposo a la 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 en reposo durante entre 15 y 30 minutos para la reacción colorimétrica. 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 a 595 nm mediante el uso de un espectrómetro de absorción. Como resultado se obtuvieron 50 líneas celulares de hibridoma productoras de los anticuerpos monoclonales reactivos con la proteína CAPRIN-1.
- Después, de entre esos anticuerpos monoclonales, se seleccionaron los anticuerpos reactivos contra las superficies celulares de las células de cáncer de mama que expresan la CAPRIN-1. Específicamente, se sometieron 10<sup>5</sup> células de la línea celular de cáncer de mama humano MDA-MB-231V a una centrifugación en un tubo de microcentrífuga de 1,5 ml y al tubo se añadieron 100 µl del sobrenadante del cultivo de cada uno de los anteriores, y después el tubo se dejó en reposo en hielo durante 1 hora. Después de un lavado con PBS, se añadió un anticuerpo IgG anti-ratón de cabra marcado con FITC (Invitrogen) diluido 500 veces con PBS que contiene un 0,1 % de FBS, y después el resultante se dejó en reposo en hielo durante 1 hora. Después de un lavado con PBS, se midió la intensidad de la



fluorescencia mediante el uso de un calibre FACS (Becton, Dickinson and Company). Mientras tanto se llevaron a cabo unos procedimientos similares a los anteriores mediante el uso del suero de un ratón Balb/c de 6 semanas de edad que no había sido tratado con los anticuerpos, y se había diluido 500 veces con el medio para el cultivo de los hibridomas, de forma que se obtuvo una muestra de control. Como resultado, se seleccionaron tres anticuerpos monoclonales (dos anticuerpos monoclonales #1, #2 y #3) que habían mostrado la intensidad de fluorescencia más fuerte que la del control, es decir, que habían reaccionado con las superficies celulares de las células de cáncer de mama.

#### Ejemplo 4 Caracterización de los anticuerpos seleccionados

##### (1) Clonación de los genes de las regiones variables del anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 de ratón

Se extrajo el ARNm de cada línea celular de hibridoma que producía uno cualquiera de los tres anticuerpos monoclonales seleccionados en el Ejemplo 3. Se llevó a cabo un método de RT-PCR mediante el uso de los cebadores específicos para la secuencia derivada de la FR1 de ratón y la secuencia derivada de la FR4 de ratón para la misma, y se obtuvieron los genes de las regiones variables de la cadena pesada (VH) y los genes de las regiones variables de la cadena ligera (VL) de todos los anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN-1. Para la determinación de la secuencia, estos genes se clonaron en un vector pCR2.1 (Invitrogen).

##### (2) RT-PCR

Se preparó ARNm a partir de  $10^6$  células de cada línea celular de hibridoma mediante el uso de un kit de micropurificación de ARNm (GE HealthCare). El ARNm así obtenido se sometió a una transcripción inversa y después se sintetizó del ADNc mediante el uso de un kit de síntesis SuperScriptII 1 st strand (Invitrogen). Estos procedimientos se llevaron a cabo según los protocolos adjuntos en cada kit.

La aplicación de los genes del anticuerpo se llevó a cabo mediante un método de PCR mediante el uso del ADNc así obtenido. Para obtener el gen de la región VH se usó un cebador (la SEQ ID NO: 54) específico para la secuencia de la cadena pesada de la FR1 de ratón, y un cebador (la SEQ ID NO: 55) específico para la secuencia de la cadena pesada de la FR4 de ratón. Adicionalmente, para obtener el gen de la región VL, se usó un cebador (la SEQ ID NO: 56) específico para la secuencia de la cadena ligera de la FR1 de ratón, y un cebador (la SEQ ID NO: 57) específico para la secuencia de la cadena ligera de la FR4 de ratón. Estos cebadores se diseñaron mediante referencia a Jones, S. T. y Bending, M. M. *Bio/Technology* 9, 88-89 (1991). Se usó Ex-taq (Takara Bio Inc.) para la PCR. Se añadió una muestra de ADNc a 5 µl de 10 x de tampón EX Taq, 4 µl de una mezcla de dNTP (2,5 mM), los cebadores (1,0 µM) (2 µl de cada uno) y 0,25 µl de Ex Taq (5 U/µl) y después, la cantidad total de los mismos se ajustó con agua estéril hasta 50 µl. La PCR se llevó a cabo en las condiciones: 2 minutos de tratamiento a 94 °C, seguido de 30 ciclos de 1 minuto de desnaturalización a 94 °C, 30 segundos de hibridación a 58 °C y 1 minuto de reacción de extensión a 72 °C.

##### (3) Clonación

Los productos de la PCR así obtenidos se sometieron cada uno a una electroforesis en gel de agarosa y se extrajeron las bandas de ADN de la región VH y de la región VL. Los fragmentos de ADN se purificaron mediante el uso de un kit de purificación en gel QIAquick (QIAGEN) según los protocolos anexos. El ADN purificado se clonó en un vector pCR2.1 mediante el uso de un kit de clonación TA (Invitrogen). El vector ligado fue transformado en células DH5a competentes (TOYOBO) según un método convencional. Se cultivaron 10 clones de cada transformante durante una noche en medio (100 µg/ml de ampicilina) a 37 °C y después se purificó el ADN del plásmido mediante el uso de un kit Qiaspin Miniprep (QIAGEN).

##### (4) Determinación de la secuencia

Las secuencias génicas de la región VH y de la región VL de cada plásmido obtenido anteriormente se analizaron con un cebador directo M13 (la SEQ ID NO: 58) y con un cebador inverso M13 (la SEQ ID NO: 59) en un secuenciador de fluorescencia (DNA sequencer 3130XL; ABI), mediante el uso de un kit de secuenciación Big Dye Terminator Ver3.1 Cycle (ABI) según los protocolos anexos. Como resultado se determinó cada secuencia génica. Las secuencias eran idénticas para los 10 clones.

Las secuencias génicas así obtenidas que codifican para las regiones variables la cadena pesada del anticuerpo monoclonal se muestran en las SEQ ID NOS: 52, 70 y 68, y las secuencias de aminoácidos de las mismas se muestran en las SEQ ID NOS: 43, 47 y 51; y las secuencias génicas que codifican para las regiones variables de la cadena ligera se muestran en las SEQ ID NOS: 53 y 69, y las secuencias de aminoácidos de las mismas se muestran en las SEQ ID NOS: 51 y 67. Específicamente, se reveló que el anticuerpo monoclonal #1 comprende la región variable de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 43 y la región variable de la cadena ligera de la SEQ ID NO: 51, el anticuerpo monoclonal #2 comprende la región variable de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 47 y la región variable de la cadena ligera de la SEQ ID NO: 51 y el anticuerpo monoclonal #3 comprende la región variable de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 63 y la región variable de la cadena ligera de la SEQ ID NO: 67.

**Ejemplo 5** Identificación de los epítomos de la CAPRIN-1 que van a ser reconocidos por los anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN-1 #1, #2 y #3

Con el uso de los anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN-1 #1 y #2 (obtenidos en el Ejemplo 3) reactivos con las superficies de las células cancerosas, se identificaron las regiones de epítomo de la CAPRIN-1 que van a ser reconocidas por los anticuerpos.

Se sintetizaron 93 péptidos candidatos, que consisten cada uno en entre 12 y 16 aminoácidos de la secuencia de aminoácidos de la proteína CAPRIN-1 humana, y después cada péptido se disolvió en DMSO a una concentración de 1 mg/ml. Cada péptido se disolvió en tampón de carbonato de sodio 0,1 M (a pH 9,6) a una concentración de 30 µg/ml, se añadió a una placa de 96 pocillos (Nunc, Producto nº 436006) a 100 µl por pocillo y después se dejó en reposo durante una noche a 4 °C. La solución se desechó, se añadió etanolamina 10 mM / tampón de carbonato de sodio 0,1 M (a pH 9,6) a 200 µl por pocillo y después el resultante se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se desechó, y después la placa se lavó dos veces con PBS que contiene un 0,5 % de Tween 20 (PBST), de forma que se preparó una placa en la cual se había inmovilizado cada péptido.

Se añadió el sobrenadante del cultivo celular que contiene los anticuerpos monoclonales (#1, #2 y #3) de ratón obtenidos en el Ejemplo 3 a 50 µl por pocillo, y después se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se eliminó, seguido de tres lavados con PBST. Después, se añadió una solución de anticuerpo secundario preparada mediante la dilución de un anticuerpo IgG anti-ratón marcada con HRP (Invitrogen) a entre 3.000 y 4.000 veces con PBST (50 µl de cada uno) a los anticuerpos monoclonales de ratón. La solución se eliminó, seguido de seis lavados con PBST.

Se añadió una solución de sustrato TMB (Thermo) a 100 µl por pocillo y después se dejó en reposo durante entre 15 y 30 minutos para la reacción colorimétrica. Después del desarrollo del 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 a 595 nm mediante el uso de un espectrómetro de absorción. Como resultado se identificó un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 37 como una secuencia parcial de la CAPRIN-1 reconocida por todos los anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN-1 #1, #2 y #3.

Por lo tanto, se reveló que el polipéptido de la SEQ ID NO: 37 contiene regiones de epítomo para los anticuerpos anti-CAPRIN-1 #1, #2 y #3.

**Ejemplo 6** Expresión de la CAPRIN-1 en las superficies de varias células cancerosas mediante el uso de los anticuerpos anti-CAPRIN-1 #1, #2 y #3

Después, se analizaron 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) en las cuales se había observado la expresión del gen de la 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 de pulmón (A549, QG56 y PC8), 4 líneas celulares de leucemia (AML5, Namalwa, BDCM, RPI1788), una línea celular de cáncer de cuello de útero (SW756), una línea celular de cáncer de vejiga (T24), una línea celular de cáncer de esófago (KYSE180) y una línea celular de linfoma (Ramos) para evaluar la expresión de la proteína CAPRIN-1 en las superficies celulares de cada línea celular mediante el uso de los sobrenadantes del cultivo que contienen los #1, #2 y #3 obtenidos en el Ejemplo 3. Se centrifugaron  $10^6$  células de cada línea celular en un tubo de microcentrífuga de 1,5 ml. Se añadió cada sobrenadante del cultivo celular (100 µl) que contiene #1, #2 o #3 y después se dejó en reposo en hielo durante 1 hora. Después de un lavado con PBS, se añadió un anticuerpo IgG (H + L) anti-ratón de cabra marcado con FITC (SouthernBiotech) diluido 500 veces con PBS que contiene un 0,1 % de FBS, y después se dejó en reposo en hielo durante 1 hora. Después de un lavado con PBS, se midió la intensidad de la fluorescencia mediante el uso de un FACS Calibur (Becton, Dickinson and Company). Una muestra que se sometió a una reacción únicamente con un anticuerpo secundario se usó como control negativo. Como resultado, las células a las que se les habían añadido los anticuerpos #1, #2 o #3 mostraron una intensidad de fluorescencia más fuerte en un 20 % o más que la del control negativo. Estos resultados revelaron que la proteína CAPRIN-1 era expresada en las superficies de las membranas celulares de las anteriores líneas celulares de cáncer humano. El porcentaje de aumento en la intensidad de la fluorescencia anterior fue expresado en forma del porcentaje de aumento en la intensidad de fluorescencia media (nivel de la IFM) en cada tipo de célula, y se calculó mediante la siguiente fórmula.

porcentaje de aumento en la intensidad de fluorescencia media (porcentaje de aumento en la intensidad de la fluorescencia) (%) =  $\frac{(\text{nivel de la IFM en las células que han reaccionado con el anticuerpo anti-CAPRIN-1 humana}) - (\text{nivel de la IFM del control})}{(\text{nivel de la IFM del control})} \times 100$ .

**Ejemplo 7** Efectos antitumorales (actividad de ADCC y actividad de CDC) de los anticuerpos anti-CAPRIN-1 en las células cancerosas

En primer lugar, analizó si los anticuerpos anti-CAPRIN-1 podrían dañar a las células cancerosas que expresan la CAPRIN-1 mediante la medición de la actividad de ADCC. La evaluación se llevó a cabo mediante el uso de un anticuerpo policlonal contra el péptido derivado de la CAPRIN-1 humana (la SEQ ID NO: 37) preparado en el Ejemplo 1. Se recogieron  $10^6$  células de la línea celular cáncer de mama humano MDA-MB-157 para las que se había confirmado la expresión de la CAPRIN-1 en un tubo de centrifuga de 50 ml, se añadieron 100  $\mu$ Ci de cromo-51 y después se llevó a cabo una incubación a 37 °C durante 2 horas. Posteriormente, el resultante se lavó tres veces con medio RPMI1640 que contiene un 10 % de suero bovino fetal. Las células se añadieron a una placa con fondo en V de 96 pocillos a  $10^3$  células por pocillo. Se añadió 1  $\mu$ g del anticuerpo policlonal contra el anterior péptido derivado de la CAPRIN-1 humana a los pocillos y después se añadieron los linfocitos ( $2 \times 10^5$  de cada uno) separados a partir de la sangre periférica de conejo, seguido de 4 horas de cultivo a 37 °C en unas condiciones de un 5 % de CO<sub>2</sub>. Después del cultivo, se midió la cantidad de cromo (Cr)-51 liberado de las células cancerosas dañadas en el sobrenadante del cultivo, de forma que se calculó la actividad de ADCC de los anticuerpos policlonales contra el péptido derivado de la CAPRIN-1 contra las células cancerosas. Como resultado se observó una actividad citotóxica del 17,8 % contra la MDA-MB-157 (véase la Fig. 2). Por otro lado, cuando se llevaron a cabo unos procedimientos similares mediante el uso de un anticuerpo de control (Ejemplo 1 (5)) preparado a partir de sangre periférica de un conejo no inmunizado con el antígeno y cuando no se añadió anticuerpo, no se observó prácticamente ninguna actividad (véase la Fig. 2). Por lo tanto, se reveló que los anticuerpos anti-CAPRIN-1 pueden dañar a las células cancerosas que expresan la CAPRIN-1.

En el presente documento se determinó la actividad citotóxica en forma de una actividad citotóxica contra una línea celular de cáncer. Específicamente, como se ha descrito anteriormente, el resultado se obtuvo mediante la mezcla de un anticuerpo anti-CAPRIN-1 que se va a usar en la presente invención, un linfocito de conejo y  $10^3$  células de cada línea celular de cáncer que habían incorporado cromo-51, el cultivo de las células durante 4 horas, la medición de la cantidad de cromo-51 liberado en el medio después del cultivo, y calculando después la actividad citotóxica contra la línea celular de cáncer mediante la siguiente fórmula \*.

\* Fórmula: actividad citotóxica (%) = (la cantidad de cromo-51 liberado de las células cancerosas tras la adición de un anticuerpo anti-CAPRIN-1 y un linfocito de conejo) / (la cantidad de cromo-51 liberado de las células objetivo a las cuales se había añadido ácido clorhídrico 1 N) x 100.

Después, se evaluó la actividad citotóxica de los anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN-1 de ratón #1, #2 y #3 (obtenidos en el Ejemplo 3) contra las células cancerosas. Cada sobrenadante del cultivo celular que producía #1, #2 o #3 se purificó mediante el uso de Hitrap ProteinA Sepharose FF (GE HealthCare), se sometió a la sustitución del tampón por PBS (-) y después se filtró con un filtro de 0,22  $\mu$ m (Millipore). Los resultantes se usaron como anticuerpos para la medición de la actividad. Se recogieron  $10^6$  células de la línea celular cáncer de mama humano MDA-MB-157 en un tubo de centrifuga de 50 ml, se añadieron 100  $\mu$ Ci de cromo-51 y después se llevó a cabo una incubación a 37 °C durante 2 horas. Posteriormente, el resultante se lavó tres veces con medio RPMI1640 que contiene un 10 % de FBS. Las células se añadieron a una placa con fondo en V de 96 pocillos a  $10^3$  células por pocillo para su uso como células objetivo. Los anteriores anticuerpos purificados (1  $\mu$ g de cada uno) se añadieron a las células. Adicionalmente se añadieron  $5 \times 10^4$  células de esplenocitos de ratón aislados del bazo de un ratón BALB/C de 6 semanas de edad (Japan SLC Inc.) según un método convencional, y después se cultivaron durante 4 horas a 37 °C en unas condiciones de un 5 % de CO<sub>2</sub>. Después del cultivo, se midió la cantidad de cromo-51 liberada de las células tumorales dañadas en el sobrenadante del 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 mediante la adición de PBS en lugar de los anticuerpos y una muestra preparada mediante la adición de un anticuerpo de control de isotipo en lugar de los anticuerpos. Como resultado, los anticuerpos #1, #2 y #3 mostraron más de un 26 % de actividad citotóxica contra la MDA-MB-157. Por el contrario, la actividad en la muestra preparada mediante la adición de PBS como control negativo, y la actividad en la muestra preparada mediante la adición del anticuerpo de control de isotipo como control negativo fueron de un 2,0 % y de un 2,8 %, respectivamente. De forma análoga, se analizó la actividad citotóxica de los anticuerpos #1, #2 y #3 contra las otras células cancerosas, incluyendo las líneas celulares de glioma T98G y U373, las líneas celulares de cáncer de pulmón A549 y QG56, las líneas celulares de cáncer renal Caki-1 y ACHN, la línea celular de cáncer de cuello de útero SW756, la línea celular de cáncer de vejiga T24, la línea celular de cáncer de esófago KYSE180, las líneas celulares de cáncer gástrico MKN28 y MKN45, la línea celular de cáncer colorrectal SW480, la línea celular de leucemia AML5 y la línea celular de linfoma Ramos. Como resultado, el anticuerpo #1 mostró un 11,2 % de actividad contra la T98G (un 2,5 % en el caso del control de isotipo), un 13,3 % de actividad contra la U373 (un 4,3 % en el caso del control de isotipo), un 20,8 % de actividad contra la A549 (un 4,5 % en el caso del control de isotipo), un 21,3 % de actividad contra la QG56 (un 5,3 % en el caso del control de isotipo), un 15,9 % de actividad contra la Caki-1 (un 4,5 % en el caso del control de isotipo), un 14,7 % de actividad contra la ACHN (un 3,8 % en el caso del control de isotipo), un 13,5 % de actividad contra la SW756 (un 5,1 % en el caso del control de isotipo), un 11,6 % de actividad contra la T24 (un 3,8 % en el caso del control de isotipo), un 16,2 % de actividad contra la KYSE180 (un 3,7 % en el caso del control de isotipo), un 12,8 % de actividad contra la MKN28 (un 4,2 % en el caso del control de isotipo), un 13,4 % de actividad contra la MKN45 (un 4,6 % en el caso del control de isotipo), un 12,4 % de actividad contra la SW480 (un 6,4 % en el caso del control de isotipo), un 10,3 % de actividad contra la AML5 (un 4,7 % en el caso del control de isotipo) y un 7,8 % de actividad contra la Ramos (un 2,6 % en el caso del control de isotipo). También los anticuerpos #2 y #3 mostraron unos resultados similares. Los anteriores resultados demostraron que

los anticuerpos así obtenidos anti-CAPRIN-1 #1, #2 y #3 dañan las células cancerosas que expresan la CAPRIN-1 mediante una actividad de ADCC.

5 Los anteriores resultados demostraron que los anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN-1 de ratón así obtenidos #1, #2 y #3 dañan las células cancerosas que expresan la CAPRIN-1 mediante una actividad de ADCC.

10 En el presente documento se determinó la actividad citotóxica en forma de una actividad citotóxica contra una línea celular de cáncer. Específicamente, como se ha descrito anteriormente, el resultado se obtuvo mediante la mezcla de un anticuerpo anti-CAPRIN-1 que se va a usar en la presente invención, un esplenocito de ratón y  $10^3$  células de cada línea celular de cáncer que habían incorporado cromo-51, el cultivo de las células durante 4 horas, la medición de la cantidad de cromo-51 liberado en el medio después del cultivo, y calculando después la actividad citotóxica contra la línea celular de cáncer mediante la siguiente fórmula\*.

15 \* Fórmula: actividad citotóxica (%) = (la cantidad de cromo-51 liberado de las células cancerosas tras la adición de un anticuerpo anti-CAPRIN-1 y un esplenocito de ratón) / (la cantidad de cromo-51 liberado de las células objetivo a las cuales se había añadido ácido clorhídrico 1 N) x 100.

20 Después, se evaluó la actividad citotóxica (la actividad de CDC) de los anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN-1 de ratón #1 y #2 obtenidos contra las células cancerosas. Se añadió la sangre recogida de un conejo a un tubo de Eppendorf, se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 60 minutos y después se sometió a 5 minutos de centrifugación a 3.000 rpm. Por lo tanto, se preparó un suero para la medición de la actividad de CDC. Se recogieron  $10^5$  células de la línea celular de cáncer de mama humano MDA-MB-231V en un tubo de centrifuga de 50 ml, se añadieron 100  $\mu$ Ci de cromo-51 y después se llevó a cabo una incubación a 37 °C durante 2 horas. El resultante se lavó tres veces con medio RPMI que contiene un 10 % de FBS. Posteriormente, las células se suspendieron en medio RPMI que contiene el suero de conejo preparado anteriormente (50 %) y después se añadieron a una placa con fondo en V de 96 pocillos a  $10^3$  células por pocillo. A las células se añadió 1  $\mu$ g de cada uno de los anticuerpos monoclonales de ratón #1 y #2 y después las células se cultivaron durante 4 horas a 37 °C en unas condiciones de un 5 % de CO<sub>2</sub>. Después del cultivo, se midió la cantidad de cromo-51 liberado de las células tumorales dañadas en el sobrenadante del cultivo, y después se calculó la actividad de CDC de cada anticuerpo contra la MDA-MB-231V. Como resultado, ambos anticuerpos #1 y #2 mostraron más de un 21 % de actividad de CDC. También, no se observó ninguna en un grupo de control negativo al que no se había añadido ningún anticuerpo. Por lo tanto, se reveló que los anticuerpos #1 y #2 pueden dañar las células tumorales que expresan la CAPRIN-1 también mediante una actividad de CDC.

35 En el presente documento se determinó la actividad citotóxica en forma de una actividad citotóxica contra una línea celular de cáncer. Específicamente, como se ha descrito anteriormente, el resultado se obtuvo mediante la mezcla de un anticuerpo anti-CAPRIN-1 que se va a usar en la presente invención, suero y  $10^3$  células de cada línea celular de cáncer que habían incorporado cromo-51, el cultivo de las células durante 4 horas, la medición de la cantidad de cromo-51 liberado en el medio después del cultivo, y calculando después la actividad citotóxica contra la línea celular de cáncer mediante la siguiente fórmula\*.

40 \* Fórmula: actividad citotóxica (%) = (la cantidad de cromo-51 liberado de las células cancerosas tras la adición de un anticuerpo anti-CAPRIN-1 y de suero) / (la cantidad de cromo-51 liberado de las células objetivo a las cuales se había añadido ácido clorhídrico 1 N) x 100.

45 Después, se evaluaron *in vivo* los efectos antitumorales de los anticuerpos monoclonales #1 y #2 de ratón anti-CAPRIN-1 así obtenidos en ratones portadores de tumores. Los anticuerpos usados en el presente documento se prepararon mediante una purificación en columna del sobrenadante del cultivo de cada célula productora de #1 o #2 de la misma forma a la descrita anteriormente.

50 Los efectos antitumorales de los anticuerpos #1 y #2 se analizaron mediante el uso de ratones portadores de tumores en los que se había trasplantado una línea celular de cáncer de ratón que expresa la CAPRIN-1. Se trasplantaron por vía subcutánea células 4T1 (adquiridas en la ATCC) en la región dorsal de 30 ratones Balb/c (Japan SLC Inc.) a  $5 \times 10^5$  células/ratón. Los tumores se dejaron crecer hasta que alcanzaron un tamaño de aproximadamente 5 mm de diámetro. Los anticuerpos #1 y #2 fueron administrados por vía intraperitoneal a 20 ratones portadores de tumores de los 30 ratones portadores de tumores en una cantidad de 200  $\mu$ g (200  $\mu$ l) / ratón (cada anticuerpo se administró a 10 ratones). Posteriormente, se administró por vía intraperitoneal la misma cantidad del anticuerpo a cada ratón portador de tumores 3 veces en un total de 2 días. Los tamaños de los tumores se midieron cada día y los efectos antitumorales se analizaron mediante una observación. Mientras tanto, como grupo de control, se administró PBS (-) en lugar de los anticuerpos al resto de los 10 ratones portadores de tumores. El tamaño del tumor se calculó en forma de volumen mediante el uso de la fórmula: longitud del eje mayor x longitud del eje menor x longitud del eje menor x 0,5.

65 Como resultado de la observación de los efectos antitumorales, en el grupo de análisis al que se les habían administrado los anticuerpos monoclonales #1 y #2 de ratón anti-CAPRIN-1, se encontró que los tumores habían desaparecido prácticamente en el día 16 después de la administración de los anticuerpos. Por otro lado, en el grupo

de control, al que se le había administrado PBS (-), se encontró que los tumores habían aumentado hasta aproximadamente un 820 % el día 12. Estos resultados demostraron que los anticuerpos monoclonales de ratón #1 y #2 anti-CAPRIN-1 obtenidos muestran unos fuertes efectos antitumorales *in vivo* en las células cancerosas que expresan la CAPRIN-1.

5 Aplicación industrial

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

10 Texto libre de la lista de secuencias

SEQ ID NO: 31: cebador T3  
SEQ ID NO: 32: cebador T7  
SEQ ID NOS: 33 y 34: cebadores  
15 SEQ ID NOS: 35 y 36: cebadores GAPDH  
SEQ ID NOS: 38 y 39: cebadores

LISTADO DE SECUENCIAS

20 <110> Toray Industries, Inc.

<120> Composición Farmacéutica para el Tratamiento y la Prevención del Cáncer

25 <130> PH-4603-PCT

<160> 70

<150> JP 2010-023453  
30 <151> 04-02-2010

<150> JP 2010-183161  
<151> 18-08-2010

35 <170> PatentIn versión 3.1

<210> 1  
<211> 5562  
<212> ADN  
<213> *Homo sapiens*

40 <220>  
<221> CDS  
<222> (190)..(2319)  
<223>

45 <400> 1

ES 2 606 173 T3

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

ES 2 606 173 T3

gaa tta cag agg agt ttc atg gca cta agt caa gat att cag aaa aca Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr	567
115 120 125	
ata aag aag aca gca cgt cgg gag cag ctt atg aga gaa gaa gct gaa Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu	615
130 135 140	
cag aaa cgt tta aaa act gta ctt gag cta cag tat gtt ttg gac aaa Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys	663
145 150 155	
ttg gga gat gat gaa gtg cgg act gac ctg aaa caa ggt ttg aat gga Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Asn Gly	711
160 165 170	
gtg cca ata ttg tcc gaa gag gag ttg tca ttg ttg gat gaa ttc tat Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr	759
175 180 185 190	
aag cta gta gac cct gaa cgg gac atg agc ttg agg ttg aat gaa cag Lys Leu Val Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln	807
195 200 205	
tat gaa cat gcc tcc att cac ctg tgg gac ctg ctg gaa ggg aag gaa Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu	855
210 215 220	
aaa cct gta tgt gga acc acc tat aaa gtt cta aag gaa att gtt gag Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Val Leu Lys Glu Ile Val Glu	903
225 230 235	
cgt gtt ttt cag tca aac tac ttt gac agc acc cac aac cac cag aat Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn	951
240 245 250	
ggg ctg tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca gca cct gca gtt gaa gac Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Val Glu Asp	999
255 260 265 270	
cag gta cct gaa gct gaa cct gag cca gca gaa gag tac act gag caa Gln Val Pro Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln	1047
275 280 285	
agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat aga cag ttc atg gca gaa Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu	1095
290 295 300	
aca cag ttc acc agt ggt gaa aag gag cag gta gat gag tgg aca gtt Thr Gln Phe Thr Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val	1143
305 310 315	
gaa acg gtt gag gtg gta aat tca ctc cag cag caa cct cag gct gca Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala	1191
320 325 330	
tcc cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag gca Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ala	1239
335 340 345 350	
gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gta caa gac ctt atg gca caa atg Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met	1287
355 360 365	

ES 2 606 173 T3

cag ggt ccc tat aat ttc ata cag gat tca atg ctg gat ttt gaa aat	1335
Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn	
370 375 380	
cag aca ctt gat cct gcc att gta tct gca cag cct atg aat cca aca	1383
Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr	
385 390 395	
caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc cct cca gtt cat tct gaa	1431
Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His Ser Glu	
400 405 410	
tct aga ctt gct cag cct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcg aca	1479
Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr	
415 420 425 430	
cag gtt cct ttg gta tca tcc aca agt gag ggg tac aca gca tct caa	1527
Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln	
435 440 445	
ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag caa cga cca cag aag gaa	1575
Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu	
450 455 460	
cca att gat cag att cag gca aca atc tct tta aat aca gac cag act	1623
Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr	
465 470 475	
aca gca tca tca tcc ctt cct gct gcg tct cag cct caa gta ttt cag	1671
Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln	
480 485 490	
gct ggg aca agc aaa cct tta cat agc agt gga atc aat gta aat gca	1719
Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala	
495 500 505 510	
gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gcc cca gtt	1767
Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val	
515 520 525	
cct cct gtt aat gaa cca gaa act tta aaa cag caa aat cag tac cag	1815
Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln	
530 535 540	
gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag cct cac caa gta gaa caa	1863
Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln	
545 550 555	
aca gag ctt cag caa gaa cag ctt caa aca gtg gtt 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	



ES 2 606 173 T3

610	615	620	
aat gga tac cgg ggc cct gcc aat gga ttc aga gga gga tat gat ggt			2103
Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly			
625	630	635	
tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac agt ggt tat aca cag tct			2151
Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser			
640	645	650	
cag ttc agt gct ccc cgg gat tac tct ggc tat caa cgg gat gga tat			2199
Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr			
655	660	665	670
cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga gcc			2247
Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala			
675	680	685	
cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga ccc aac aga ggg atg ccg caa			2295
Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln			
690	695	700	
atg aac act cag caa gtg aat taa tctgattcac aggattatgt ttaatcgcca			2349
Met Asn Thr Gln Gln Val Asn			
705			
aaaacacact ggccagtga ccataatatg ttaccagaag agttattatc tatttgttct			2409
ccctttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca ggactacaat			2469
tgtcagcttt ctattacctg gatatggaag gaaactatgt ttactctgca tgttctgtcc			2529
taagcgtcat cttgagcctt gcacatgata ctacagattcc tcacccttgc ttaggagtaa			2589
aacaatatac tttacaggggataataatc tccatagtta tttgaagtgg cttgaaaaag			2649
gcaagattga cttttatgac attggataaa atctacaaat cagccctoga gttattcaat			2709
gataactgac aaactaaatt atttccctag aaaggaagat gaaaggagtg gagtgtgggt			2769
tggcagaaca actgcatttc acagcttttc cagttaaatt ggagcactga acgttcagat			2829
gcataccaaa ttatgcatgg gtccctaatca cacatataag gctggctacc agctttgaca			2889
cagcactggt catctggcca aacaactgtg gttaaaaaca catgtaaaat gctttttaac			2949
agctgatact gtataagaca aagccaagat gcaaaattag gctttgattg gcactttttg			3009
aaaaatatgc acaaatatg ggatgtaatc cggatggccg cttctgtact taatgtgaaa			3069
tatttagata cctttttgaa cacttaacag tttctttgag acaatgactt ttgtaaggat			3129
tggctactatc tatcattoct tatgacatgt acattgtctg tcaactaatcc ttggattttg			3189
ctgtattgtc acctaaattg gtacaggtac tgatgaaaat ctctagtgga taatcataac			3249
actctcggtc acatgttttt ccttcagctt gaaagctttt ttttaaaagg aaaagatacc			3309
aatgcctgctc tgctaccacc cttttcaatt gctatctttt gaaaggcacc agtatgtggt			3369
ttagattgat ttcctgtttt cagggaaatc acggacagta gtttcagttc tgatggtata			3429
agcaaaaaca ataaaacggt tataaaagtt gtatcttgaa acactggtgt tcaacagcta			3489

ES 2 606 173 T3

gcagcttatg tgattcacco catgccacgt tagtgtcaca aatthtatgg tttatctcca 3549  
gcaacatttc tctagtactt gcacttatta tcttttgtct aatthaacct taactgaatt 3609  
ctcogtttct cctggaggca tttatattca gtgataattc cttcccttag atgcataggg 3669  
agagtctcta aatthgatgg aaatggacac ttgagtagtg acttagcctt atgtactctg 3729  
ttggaatttg tgctagcagt ttgagcacta gttctgtgtg cctaggaagt taatgctgct 3789  
tattgtctca ttctgacttc atggagaatt aatcccacct ttaagcaaag gctactaagt 3849  
taatggtatt ttctgtgcag aaattaaatt ttatthtcag catttagccc aggaattctt 3909  
ccagtaggtg ctcagctatt taaaaacaaa actattctca aacattcctc attagacaac 3969  
tggagthttt gctggthttg taacctacca aaatggatag gctgthgaac attccacatt 4029  
caaaagthtt gtagggtggg gggaaatggg ggatcttcaa tghththttt aaaataaaat 4089  
aaaataagtt cthgacttht ctcatgtgtg gthgtggtac atcatattgg aagggttaac 4149  
ctgthactth ggcaaatgag ththththtg ctagcacctc ccttgctgth cththaatga 4209  
catctgcctg ggatgtacca caaccatag ttacctgtat cthaggggaa tggataaaat 4269  
atthgtggtt tactgggtaa tccctagatg atgtatgctt gcagtcctat ataaaactaa 4329  
atthgctatc tgtgtagaaa ataathctat gacathtaca atcaggactg aagtaagthc 4389  
thcacacagt gacctctgaa tcagthtcag agaagggatg ggggagaaaa thcctthtag 4449  
gththgaact tctatgcatt agtgcagatg thgtgaatgt gtaaaggtht tcatagthth 4509  
actgththct tgtatgthth thcaaagaat ththccttht ththgaactat aathththct 4569  
thththgtht ththaccatc acagththaa thgtatctct ththgtctct actcagacca 4629  
ththththaa ggggtgcctc atthtggggc agagaactth tcaataagth tcatthagat 4689  
ctgaatctth gthctaaagca thctgtataa thgtgtgatt cthgtcctag ctgcagaagg 4749  
cctththgth ggtcaaatgc ataththtag agagththcaa ggaatgatt gtcacacatg 4809  
tcactgtagc ctcttggtgt agcaagctca catacaaaat actththgtat atgcataata 4869  
thaatcatct catgtggata tgaaacttht ththththaa ththaaaggth agaatgtht 4929  
tgattactth gattagggca gththththt cagatcctaa thattcctaa aaaatagga 4989  
aaagththth thcaatcatt gtacctgth atthaaacaa atatcctth agthththct 5049  
atcagthtagc thctacagth cththgtctc cththtatag cagctctthc thgggagact 5109  
ththcactth aaggagacat agaatgtgtg cthththctca gaaggthct thactgaggt 5169  
gatgagthta caactagth agcagthcagc thctaaagth ththtaggaca thththctth 5229  
ataththctg tcatataact agaggaagth gaatgcagat aagthccgaa thcaaacct 5289  
tcatththtag ththaaagctc thgaatctgca ththcactth gththththth agcaththct 5349

ES 2 606 173 T3

atatttagttg attataagtt agatttcaca gaatcagtat tggccttgat cttgtccttt 5409  
 ttatggagtt aacggggagg aagaccctc aggaaaacga aagtaaattg ttaaggctca 5469  
 tcttcataacc tttttccatt ttgaatccta caaaaatact gcaaaaagact agtgaatggt 5529  
 taaaattaca ctagattaaa taatatgaaa gtc 5562

5 <210> 2  
 <211> 709  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 2

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

10

ES 2 606 173 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 606 173 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn

ES 2 606 173 T3

690

695

700

Thr Gln Gln Val Asn  
705

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

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

<400> 3

```

cagagggctg ctggctggct aagtcctcc cgctcccggc tctgcctca ctaggagcgg      60
ctctcgggtgc agcgggacag ggogaagcgg 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 Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala
15          20          25          30

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

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

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

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

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

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

ata aag aag aca gca cgt ccg gag cag ctt atg aga gaa gaa gct gaa      615
Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu
          130          135          140

cag aaa cgt tta aaa act gta ctt gag cta cag tat gtt ttg gac aaa      663
Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys
          145          150          155

```

15

ES 2 606 173 T3

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 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 oct 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	





ES 2 606 173 T3

Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr	
655	660 665 670
cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga gcc	2247
Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala	
675	680 685
cca cga ggt aat att ttg tgg tgg tga tcctagctcc taagtggagc	2294
Pro Arg Gly Asn Ile Leu Trp Trp	
690	
ttctgttctg gccttgaag agctgttaat agtctgcatg ttaggaatac atttatcctt	2354
tccagacttg ttgctagggg ttaaatgaaa tgctctgttt ctaaaactta atcttggacc	2414
caaattttaa tttttgaatg atttaatttt ccctgttact atataaactg tcttgaaaac	2474
tagaacatat tctcttctca gaaaaagtgt tttccaact gaaaattatt ttcaggtcc	2534
taaaacctgc taaatgtttt taggaagtac ttactgaaac atttttgtaa gacatttttg	2594
gaatgagatt gaacatttat ataaatttat tattcctctt tcattttttt gaaacatgcc	2654
tattatattt tagggccaga cacccttaa tggccggata agccatagtt aacatttaga	2714
gaaccattta gaagtgatag aactaatgga atttgcaatg ccttttgac ctctattagt	2774
gatataaata tcaagttatt tctgactttt aaacaaaact cccaaattcc taacttattg	2834
agctatactt aaaaaaatt acaggtttag agagttttt gttttcttt tactgttggg	2894
aaactacttc ccattttggc aggaagttaa cctatttaac aattagagct agcatttcat	2954
gtagtctgaa attctaaatg gttctctgat ttgagggagg ttaaacaatca aacaggttcc	3014
ctctattggc cataacatgt ataaaatgtg tgttaaggag gaattacaac gtactttgat	3074
ttgaatacta gtagaaactg gccaggaaaa aggtacattt ttctaaaaat taatggatca	3134
cttggaatt actgacttga ctagaagtat caaaggatgt ttgcatgtga atgtgggtta	3194
tgttctttcc cacctgtag catattcgat gaaagttgag ttaactgata gctaaaaatc	3254
tgttttaaca gcatgtaaaa agttatttta tctgttaaaa gtcattatac agttttgaat	3314
gttatgtagt ttctttttaa cagtttaggt aataaggtct gttttcatcc tggtgctttt	3374
attaattttg atagtatgat gttacttact actgaaatgt aagctagagt gtacactaga	3434
atgtaagctc catgagagca ggtacctgt ctgtcttctc tgctgtatct attcccaacg	3494
cttgatgatg gtgcctggca catagtaggc actcaataaa tatttgttga atgaatgaa	3553

<210> 4  
 <211> 694  
 5 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 4

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

10

ES 2 606 173 T3

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

ES 2 606 173 T3

				260													
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				

ES 2 606 173 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Asn Ile Leu Trp Trp  
 690

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

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

<400> 5

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

15

ES 2 606 173 T3

caa gat att cag aaa aca ata aag aag act gca cgt cgg gag cag ctt	105
Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu	
5 10 15 20	
atg aga gag gaa gcg gaa caa aaa cgt tta aaa act gta ctt gag ctc	153
Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu	
25 30 35	
cag tat gtt ttg gac aaa ttg gga gat gat gaa gtg aga act gac ctg	201
Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu	
40 45 50	
aag caa ggt ttg aat gga gtg cca ata ttg tct gaa gaa gaa ttg tcg	249
Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser	
55 60 65	
ttg ttg gat gaa ttc tac aaa tta gca gac cct gaa cgg gac atg agc	297
Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser	
70 75 80	
ttg agg ttg aat gag cag tat gaa cat gct tcc att cac ctg tgg gac	345
Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp	
85 90 95 100	
ttg ctg gaa gga aag gaa aag tct gta tgt gga aca acc tat aaa gca	393
Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala	
105 110 115	
cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag tca aat tac ttt gac agc	441
Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser	
120 125 130	
act cac aac cac cag aat ggg cta tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca	489
Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Ala Ala Ser	
135 140 145	
gca cct aca gtt gaa gac cag gta gct gaa gct gag cct gag cca gca	537
Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala	
150 155 160	
gaa gaa tac act gaa caa agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat	585
Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn	
165 170 175 180	
aga caa ttt atg gca gaa aca cag ttc agc agt ggt gaa aag gag cag	633
Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln	
185 190 195	
gta gat gag tgg acg gtc gaa aca gtg gag gtg gtg aat tca ctc cag	681
Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln	
200 205 210	
cag caa cct cag gct gcg tct cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg	729
Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu	
215 220 225	
act ccg gtg gct cag gca gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gtc cag	777
Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln	
230 235 240	
gac ctt atg gcg cag atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca	825
Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser	
245 250 255 260	

ES 2 606 173 T3

atg ctg gat ttt gaa aac cag aca ctc gat cct gcc att gta tct gca	873
Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala	
265 270 275	
cag cct atg aat ccg aca caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc	921
Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys	
280 285 290	
cct oca 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 oga cca caa aag gaa cca att gac cag att cag gca aca atc tct	1113
Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser	
345 350 355	
tta aat aca gac cag act aca gcg tca tca tcc ctt ccg gct gct tct	1161
Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser	
360 365 370	
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 oca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc	1257
Gly Ile Asn Val Asn Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe	
390 395 400	
aat atg aat gcc cca gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act ttg aaa	1305
Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys	
405 410 415 420	
caa caa aat cag tac cag gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag	1353
Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln	
425 430 435	
cct cac caa gta gaa caa aca gag gga tgc cgc aaa tga acactcagca	1402
Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Gly Cys Arg Lys	
440 445	
agtgaattaa tctgattcac aggattatgt ttaaacgccca aaaacacact ggccagtgta	1462
ccataatatg ttaccagaag agttattatc tatttgttct ccctttcagg aaacttattg	1522
taaagggact gttttcatcc cataaagaca ggactacaat tgtcagcttt atattacctg	1582
gaaaaaaaa aaaaaaaaa aaa	1605

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

5

<400> 6

ES 2 606 173 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 606 173 T3

				245						250					255				
Ile	Gln	Asp	Ser	Met	Leu	Asp	Phe	Glu	Asn	Gln	Thr	Leu	Asp	Pro	Ala				
			260					265					270						
Ile	Val	Ser	Ala	Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Thr	Gln	Asn	Met	Asp	Met	Pro				
		275					280					285							
Gln	Leu	Val	Cys	Pro	Pro	Val	His	Ser	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Pro				
	290					295					300								
Asn	Gln	Val	Pro	Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu	Val	Ser				
305					310					315					320				
Ser	Thr	Ser	Glu	Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Tyr	Gln	Pro	Ser				
				325					330					335					
His	Ala	Thr	Glu	Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	Glu	Pro	Ile	Asp	Gln	Ile	Gln				
			340					345					350						
Ala	Thr	Ile	Ser	Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	Thr	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Leu				
		355					360					365							
Pro	Ala	Ala	Ser	Gln	Pro	Gln	Val	Phe	Gln	Ala	Gly	Thr	Ser	Lys	Pro				
	370					375					380								
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  
 5 <212> ADN  
 <213> *Canis familiaris*

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

<400> 7

15 atg ccg tcg gcc acc agc etc agc gga agc ggc agc aag tcg tcg gcc 48



ES 2 606 173 T3

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	gcg	gcg	96
Pro	Pro	Pro	Pro	Ser	Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Glu	Ala	Ala	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			

ES 2 606 173 T3

act cac aac cac cag aat ggg cta tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca	816
Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser	
260 265 270	
gca cct aca gtt gaa gac cag gta gct gaa gct gag cct gag cca gca	864
Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala	
275 280 285	
gaa gaa tac act gaa caa agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat	912
Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn	
290 295 300	
aga caa ttt atg gca gaa aca cag ttc agc agt ggt gaa aag gag cag	960
Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln	
305 310 315 320	
gta gat gag tgg acg gtc gaa aca gtg gag gtg gtg aat tca ctc cag	1008
Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val 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	



ES 2 606 173 T3

atagttatth gaagtggctt ggaaaaagca agattaactt ctgacattgg ataaaaatca 2514  
 acaaatcagc cctagagtta ttcaaatggt aattgacaaa aactaaaata tttccottcg 2574  
 agaaggagtg gaatgtggtt tggcagaaca actgcatttc acagcttttc cggttaaatt 2634  
 ggagcactaa acgttttagat gcataccaaa ttatgcatgg gcccttaata taaaaggctg 2694  
 gctaccagct ttgacacagc actattcacc ctctggccaa acaactgtgg ttaaacaaca 2754  
 catgtaaatt gctttttaac agctgatact ataataagac aaagccaaaa tgcaaaaatt 2814  
 gggctttgat tggcactttt tgaaaaatat gcaacaaata tgggatgtaa totggatggc 2874  
 cgcttctgta cttaatgtga agtatttaga tacctttttg aacacttaac agtttcttct 2934  
 gacaatgact tttgtaagga ttggtactat ctatcattcc ttataatgta cattgtctgt 2994  
 cactaatcct cagatcttgc tgtattgtca cctaaattgg tacaggtaact gatgaaaata 3054  
 tctaattgat aatcataaca ctcttggta catgtttttc ctgcagcctg aaggttttta 3114  
 aaagaaaaag atatcaaatg cctgctgcta ccacctttt aaattgctat cttttgaaaa 3174  
 gcaccagtat gtgttttaga ttgatttccc tattttaggg aatgacaga cagtagtttc 3234  
 agttctgatg gtataagcaa aacaaataaa acatgtttat aaaagttgta tottgaaaca 3294  
 ctggtgttca acagctagca gcttatgtgg ttcaccccat gcattgttag tgtttcagat 3354  
 tttatggta tctccagcag ctgtttctgt agtacttgca tttatctttt gtctaaccct 3414  
 aatattctca cggaggcatt tatattcaaa gtggtgatcc cttcacttag acgcataggg 3474  
 agagtcacaa gtttgatgaa gaggacagtg tagtaattta tatgctgttg gaatttgtgc 3534  
 tagcagtttg agcactagtt ctgtgtgcct atgaacttaa tgctgcttgt catattccac 3594  
 tttgacttca tggagaatta atoccatcta ctcagcaaag gctatactaa tactaagtta 3654  
 atggtattht ctgtgcagaa attgaattht gttttattag catttagcta aggaattht 3714  
 ccagtaggtg ctcagctact aaagaaaaac aaaaacaaga cacaaaacta ttctcaaaaa 3774  
 ttcattgtta gacaactgga gtttttgctg gttttgtaac ctactaaaat ggataggctg 3834  
 ttgaacattc cacattcaaa agttttttgt aggggtggtg ggaagggggg gtgtcttcaa 3894  
 tgtttattht aaaataaaat aagttcttga cttttctcat gtgtggttgt ggtacatcat 3954  
 attggaaggg ttatctgtht acttttgcaa atgagtatth ctcttgctag cacctccctg 4014  
 tgtgctctt aaatgacacc tgccctgggat gtaccacaac catatgttag ctgtattht 4074  
 tggggaatag ataaaatatt cgtggtht at tgggtaatcc ctagatgtgt atgcttacia 4134  
 tcctatatat aaaactaat 4154

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

5

<400> 8

ES 2 606 173 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

ES 2 606 173 T3

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

ES 2 606 173 T3

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

<400> 9

ES 2 606 173 T3

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



ES 2 606 173 T3

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

ES 2 606 173 T3

Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	Thr	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Leu	Pro	Ala	Ala	Ser		
				485					490					495			
cag	cct	cag	gta	ttc	cag	gct	ggg	aca	agc	aaa	cca	tta	cat	agc	agt	1536	
Gln	Pro	Gln	Val	Phe	Gln	Ala	Gly	Thr	Ser	Lys	Pro	Leu	His	Ser	Ser		
			500					505					510				
gga	atc	aat	gta	aat	gca	gct	cca	ttc	caa	tcc	atg	caa	acg	gtg	ttc	1584	
Gly	Ile	Asn	Val	Asn	Ala	Ala	Pro	Phe	Gln	Ser	Met	Gln	Thr	Val	Phe		
		515					520					525					
aat	atg	aat	gcc	cca	gtt	cct	cct	gtt	aat	gaa	cca	gaa	act	ttg	aaa	1632	
Asn	Met	Asn	Ala	Pro	Val	Pro	Pro	Val	Asn	Glu	Pro	Glu	Thr	Leu	Lys		
	530					535					540						
caa	caa	aat	cag	tac	cag	gcc	agt	tat	aac	cag	agc	ttt	tct	agt	cag	1680	
Gln	Gln	Asn	Gln	Tyr	Gln	Ala	Ser	Tyr	Asn	Gln	Ser	Phe	Ser	Ser	Gln		
545					550				555						560		
cct	cac	caa	gta	gaa	caa	aca	gac	ctt	cag	caa	gaa	cag	ctt	caa	aca	1728	
Pro	His	Gln	Val	Glu	Gln	Thr	Asp	Leu	Gln	Gln	Glu	Gln	Leu	Gln	Thr		
				565					570					575			
gtg	ggt	ggc	act	tac	cat	ggt	tcc	cag	gac	cag	ccc	cac	caa	gtg	act	1776	
Val	Val	Gly	Thr	Tyr	His	Gly	Ser	Gln	Asp	Gln	Pro	His	Gln	Val	Thr		
			580					585					590				
ggt	aac	cat	cag	cag	cct	ccc	cag	cag	aac	act	gga	ttt	cca	cgt	agc	1824	
Gly	Asn	His	Gln	Gln	Pro	Pro	Gln	Gln	Asn	Thr	Gly	Phe	Pro	Arg	Ser		
		595				600						605					
agt	cag	ccc	tat	tac	aat	agt	cgt	ggt	gtg	tct	cgt	ggt	ggt	tcc	cgt	1872	
Ser	Gln	Pro	Tyr	Tyr	Asn	Ser	Arg	Gly	Val	Ser	Arg	Gly	Gly	Ser	Arg		
	610					615					620						
ggt	gct	aga	ggc	tta	atg	aat	gga	tac	agg	ggc	cct	gcc	aat	gga	ttc	1920	
Gly	Ala	Arg	Gly	Leu	Met	Asn	Gly	Tyr	Arg	Gly	Pro	Ala	Asn	Gly	Phe		
625					630					635					640		
aga	gga	gga	tat	gat	ggt	tac	cgc	cct	tca	ttc	tct	aac	act	cca	aac	1968	
Arg	Gly	Gly	Tyr	Asp	Gly	Tyr	Arg	Pro	Ser	Phe	Ser	Asn	Thr	Pro	Asn		
				645					650					655			
agt	ggt	tat	aca	cag	tct	cag	ttc	agt	gct	ccc	cgg	gac	tac	tct	ggc	2016	
Ser	Gly	Tyr	Thr	Gln	Ser	Gln	Phe	Ser	Ala	Pro	Arg	Asp	Tyr	Ser	Gly		
			660				665						670				
tat	cag	cgg	gat	gga	tat	cag	cag	aat	ttc	aag	cga	ggc	tct	ggg	cag	2064	
Tyr	Gln	Arg	Asp	Gly	Tyr	Gln	Gln	Asn	Phe	Lys	Arg	Gly	Ser	Gly	Gln		
			675				680					685					
agt	gga	cca	cgg	gga	gcc	cca	cga	ggt	aat	att	ttg	tgg	tgg	tga		2109	
Ser	Gly	Pro	Arg	Gly	Ala	Pro	Arg	Gly	Asn	Ile	Leu	Trp	Trp				
	690					695					700						
tcctagctcc	taagtggagc	ttctgttctg	gccttgggaag	agctgttcca	tagtetgcat											2169	
gtaggttaca	tgtaggaat	acatttatca	ttaccagact	tgtagctagg	gattaaatga											2229	
aatgctctgt	ttctaaaact	tctcttgaac	ccaaatttaa	ttttttgaat	gactttccct											2289	
gttactatat	aaattgtctt	gaaaactaga	acatttctcc	tcctcagaaa	aagtgttttt											2349	

ES 2 606 173 T3

ccaactgcaa attatTTTTc aggtcctaaa acctgctaaa tgtTTTTtagg aagtacttac 2409  
 tgaaacattt ttgtaagaca tttttggaat gagattgaac atttatataa atttattatt 2469  
 attcctcttt catttttgaa catgcatatt atatTTTtagg gtcagaaatc ctttaatggc 2529  
 caaataagcc atagttacat ttagagaacc atttagaagt gatagaacta actgaaattt 2589  
 caatgccttt ggatcattaa tagcgatata aatttcaaat tgtttctgac ttttaaataa 2649  
 aacatccaaa atcctaacta acttctgaa ctatatTTa aaattacagg ttttaaggagt 2709  
 ttctggTTTT ttttctctta ccataggaaa actgTTTctt gtttgccag gaagtcaacc 2769  
 tgtgtaataa ttagaagtag catttcatat gatctgaagt tctaaatggg tctctgattt 2829  
 aaggaagtt aaattgaata ggttctctct agttattggc cataacatgt ataaaatgta 2889  
 tattaaggag gaatacaaaag tactttgatt tcaatgctag tagaaactgg ccagcaaaaa 2949  
 ggtgcatttt atTTTTaaat taatggatca cttgggaatt actgacttga agtatcaaag 3009  
 gatatttgca tgtgaatgtg ggttatgttc tttctcacct tgtagcatat tctatgaaag 3069  
 ttgagttgac tggtagctaa aaatctgttt taacagcatg taaaaagtta ttttatctgt 3129  
 tacaagtcac tatacaattt tgaatgttat gtagtttctt tttaacagtt taggtaacaa 3189  
 ggtctgTTTT tcattctggg gcttttatta atTTTgatag tatgatgta cttactactg 3249  
 aaatgtaagc tagagtgtac actagaatgt aagctccatg agagcaggtta ccttgtctgt 3309  
 cttcactgct gtatctattt ccaacgcctg atgacagtgct ctgacacata gtaggcactc 3369  
 aataaatact tgttgaatga atgaatgaat gactactggg ggaatactcc attagctcta 3429  
 ctcttctttt agctagagaa catgagcaaa ttgctgcatg acaacttcca ggacaggtga 3489  
 aactgaaga attgacctct taaacctaat aatgtggtga caagctgccc acatgcttct 3549  
 tgacttcaga tgaaaatctg cttgaaggca aagcaataa ttttgaaag aaaaaccaa 3609  
 tgccattttt gtcttctagg tctgaggagg ccccaagac ccaacagagg gatgccgcaa 3669  
 atgaacactc agcaagtgaa ttaatctgat tcacaggatt atgtttaaac gccaaaaaca 3729  
 cactggccag tgtaccataa tatgttacca gaagagttat tatctatttg ttctcccttt 3789  
 caggaaactt attgtaaagg gactgttttc atcccataa gacaggacta caattgtcag 3849  
 ctttatatta cctggatatg gaaggaaact atTTTTatc tgcatttct tctaaagcgt 3909  
 catcttgagc cttgcacatg atactcagat tcctcaccct tgcttaggag taaaacataa 3969  
 tacactttac aggggtgatat ctccatagtt atttgaagtg gcttggaaaa agcaagatta 4029  
 acttctgaca ttggataaaa atcaacaaat cagccctaga gttattcaa tggttaattga 4089  
 caaaaactaa aatatttccc ttcgagaagg agtggaatgt ggtttggcag aacaactgca 4149  
 tttcacagct tttccggta aattggagca ctaaacgttt agatgcatac caaattatgc 4209  
 atgggccctt aatataaaag gctggctacc agctttgaca cagcactatt catcctctgg 4269

ES 2 606 173 T3

ccaaacaact gtggttaaac aacacatgta aattgctttt taacagctga tactataata 4329  
 agacaaagcc aaaatgcaaa aattgggctt tgattggcac tttttgaaaa atatgcaaca 4389  
 aatatgggat gtaatctgga tggccgcttc tgtacttaat gtgaagtatt tagatacctt 4449  
 tttgaacact taacagtttc ttctgacaat gacttttcta aggattggta ctatctatca 4509  
 ttccttataa tgtacattgt ctgtcactaa tcctcagatc ttgctgtatt gtcacctaaa 4569  
 ttggtacagg tactgatgaa aatatctaata ggataatcat aacactcttg gtcacatggt 4629  
 tttcctgcag cctgaaggtt tttaaaagaa aaagatatca aatgcctgct gtcaccaccc 4689  
 ttttaaattg ctatcttttg aaaagcacca gtatgtgttt tagattgatt tccctatttt 4749  
 agggaaatga cagacagtag tttcagttct gatggtataa gcaaaacaaa taaaacatgt 4809  
 ttataaaagt tgtatcttga aacactgggtg ttcaacagct agcagcttat gtggttcacc 4869  
 ccatgcattg ttagtgtttc agattttatg gttatctcca gcagctgttt ctgtagtact 4929  
 tgcatttatac 4939

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

5

<400> 10

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

10

ES 2 606 173 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 606 173 T3

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

ES 2 606 173 T3

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

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

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

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

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

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

5

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

10

<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

15

ES 2 606 173 T3

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



ES 2 606 173 T3

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 Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser	
485 490 495	
cag cct cag gta ttc cag gct ggg aca agc aaa cca tta cat agc agt	1536
Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser	
500 505 510	
gga atc aat gta aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc	1584
Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe	
515 520 525	
aat atg aat gcc cca gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act ttg aaa	1632
Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys	
530 535 540	
caa caa aat cag tac cag gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag	1680
Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln	
545 550 555 560	
cct cac caa gta gaa caa aca gac ctt cag caa gaa cag ctt caa aca	1728
Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr	
565 570 575	
gtg gtt ggc act tac cat ggt tcc cag gac cag ccc cac caa gtg act	1776
Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr	
580 585 590	
ggt aac cat cag cag cct ccc cag cag aac act gga ttt cca cgt agc	1824
Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser	
595 600 605	
agt cag ccc tat tac aat agt cgt ggt gtg tct cgt ggt ggt tcc cgt	1872
Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg	
610 615 620	
ggt gct aga ggc tta atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttc	1920
Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe	

ES 2 606 173 T3

625	630	635	640	
aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac				1968
Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn	645	650	655	
agt ggt tat aca cag tct cag ttc agt gct ccc cgg gac tac tct ggc				2016
Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly	660	665	670	
tat cag cgg gga tgc cgc aaa tga acactcagca agtgaattaa tctgattcac				2070
Tyr Gln Arg Gly Cys Arg Lys	675			
aggattatgt ttaaagccca aaaacacact ggccagtgtc ccataaatatg ttaccagaag				2130
agttattatc tatttgttct ccctttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc				2190
cataaagaca ggactacaat tgtcagcttt atattacctg gatatggaag gaaactatct				2250
ttattctgca tgtttctcct aagcgtcatc ttgagccttg cacatgatac tcagattcct				2310
cacccttgct taggagtaaa acataataca ctttacaggg tgatatctcc atagttatct				2370
gaagtggcct gaaaaagca agattaactt ctgacattgg ataaaaatca acaaatcagc				2430
cctagagtta ttcaaatggt aattgacaaa aactaaaata tttcccttcg agaaggagtg				2490
gaatgtggtt tggcagaaca actgcatttc acagcttttc cggttaaatt ggagcactaa				2550
acgtttagat gcataccaaa ttatgcattg gcccttaata taaaaggctg gctaccagct				2610
ttgacacagc actattcatc ctctggccaa acaactgtgg ttaaacaaca catgtaaatt				2670
gotttttaac agctgatact ataataagac aaagccaaaa tgcaaaaatt gggctttgat				2730
tggcactttt tgaaaaatat gcaacaaata tgggatgtaa tctggatggc cgcttctgta				2790
cttaatgtga agtatttaga tacctttttg aacacttaac agtttcttct gacaatgact				2850
tttgtaagga ttggtactat ctatcattcc ttataatgta cattgtctgt cactaatcct				2910
cagatcttgc tgtattgtca cctaaattgg tacaggtact gatgaaaata tctaattgat				2970
aatcataaca ctcttgggtca catgtttttc ctgcagcctg aagggttttta aaagaaaaag				3030
atatcaaatg cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat cttttgaaaa gcaccagtat				3090
gtgttttaga ttgatttccc tattttaggg aatgacaga cagtagtttc agttctgatg				3150
gtataagcaa aacaaataaa acatgtttat aaaagttgta tcttgaaaca ctggtgttca				3210
acagctagca gcttatgtgg ttcaccccat gcattgttag tgtttcagat tttatggtta				3270
totccagcag ctgtttctgt agtacttgca tttatc				3306

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

5

<400> 12

ES 2 606 173 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 2 606 173 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

ES 2 606 173 T3

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

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

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

<400> 13

ES 2 606 173 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
```

ES 2 606 173 T3

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	ggt	gag	cgt	ggt	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 2 606 173 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	
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 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	
totgattcac aggattatgt ttaaagcca aaaacacact ggccagtgta ccataatag	2214
ttaccagaag agttattatc tatttggact gttttcatcc cataaagaca ggactacaat	2274
tgtcagc	2281

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

5

<400> 14

ES 2 606 173 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 2 606 173 T3

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

ES 2 606 173 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 606 173 T3

<400> 15

cgcgctctcgc cccgtccacc gattgactcg ccgctcttgt ccttcctccc gctctttctt	60
ctctcccctt acggtttcaa g atg cct tcg gcc acc agc cac agc gga agc	111
Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser	10
1 5	
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	25
15 20	
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	40
30 35	
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	55
45 50	
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	70
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	90
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	105
95 100	
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	120
110 115	
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	135
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	150
140 145	
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	170
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	185
175 180	
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	200
190 195	
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	215
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	230
220 225 230	

ES 2 606 173 T3

ggt	gag	cgt	ggt	ttc	cag	tca	aac	tac	ttt	gac	agc	acc	cac	aac	cac	831
Val	Glu	Arg	Val	Phe	Gln	Ser	Asn	Tyr	Phe	Asp	Ser	Thr	His	Asn	His	
235					240					245					250	
cag	aat	ggt	ctg	tgt	gag	gaa	gag	gag	gca	gcc	tca	gca	cct	aca	gtt	879
Gln	Asn	Gly	Leu	Cys	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser	Ala	Pro	Thr	Val	
				255					260						265	
gaa	gac	cag	gca	gct	gaa	gct	gaa	cct	gag	cca	gtg	gaa	gaa	tat	act	927
Glu	Asp	Gln	Ala	Ala	Glu	Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Val	Glu	Glu	Tyr	Thr	
			270					275							280	
gaa	caa	aat	gag	ggt	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	ggt	gaa	aca	ggt	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	ggt	tgc	cct	cca	ggt	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	ggt	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	ggt	cct	ttg	ggt	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	

ES 2 606 173 T3

475		480		485		490	
ttc cag gct ggg	aca agc aaa cct tta cat	agc agt gga atc aat gta					1599
Phe Gln Ala Gly	Thr Ser Lys Pro Leu His	Ser Ser Gly Ile Asn Val	495	500		505	
aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa acg gta ttc aat atg aat gcc							1647
Asn Ala Ala Pro	Phe Gln Ser Met Gln Thr	Val Phe Asn Met Asn Ala	510	515		520	
cca gtt oct 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 Val Gly Thr	555	560		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		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 ggccagtgtta ccataatatg ttaccagaag agttattatc							2288
tatttgttct ccctttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca							2348
ggactacaat tgtcagcttt atattacctg gatatggaag gaaactatgtt ttactctgca							2408

ES 2 606 173 T3

```

tgttctgtcc taagcgtcat cttgagcctt gcacatgata ctcagattcc tcacccttgc 2468
ttaggagtaa aacataatat actttaatgg ggtgatatct ccatagttat ttgaagtggc 2528
ttggataaag caagactgac ttctgacatt ggataaaatc taaaaatcag ccctagagtc 2588
attcagtggc aactgacaaa actaaaaatat ttcccttgaa aggaagatgg aaggagtgga 2648
gtgtggtttg gcagaacaac tgcatttcac agcttttcca cttaaattgg agcactgaac 2708
atntagatgc ataccgaatt atgcatgggc cctaatacaca cagacaaggc tgggtgccagc 2768
cttaggcttg acacggcagt gttcacccctc tggccagacg actgtggttc aagacacatg 2828
taaattgctt tttaacagct gatactgtat aagacaaagc caaaatgcaa aattaggctt 2888
tgattggcac ttttcgaaaa atatgcaaca attaagggat ataatctgga tggccgcttc 2948
tgtacttaat gtgaaatatt tagatacctt tcaaacactt aacagtttct ttgacaatga 3008
gttttgtaag gattggtagt aaatatcatt ccttatgacg tacattgtct gtcactaatc 3068
cttggatctt gctgtattgt cacctaaatt ggtacaggta ctgatgaaaa tctaattgat 3128
aatcataaca ctcttggtta catgttttct ctgcagcctg aaagttttta taagaaaaag 3188
acatcaaatg cctgctgctg ccaccctttt aaattgctat cttttgaaaa gcaccagtat 3248
gtgttttaga ttgatttccc tattttaggg aaatgacagt cagtagtttc acttctgatg 3308
gtataagcaa acaataaaaa catgtttata aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3368
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3386

```

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

5

<400> 16

```

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

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

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

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

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

```

10



ES 2 606 173 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  
 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

ES 2 606 173 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 606 173 T3

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

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

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

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

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

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

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

Gln Gln Val Asn  
 705

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

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

<400> 17

atg gag ggc aag ctc gat gat tac caa gag cga atg aac aaa gga gaa 48  
 Met Glu Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu  
 1 5 10 15

agg ctt aat cag gat cag ctg gat gct gtg tct aag tac cag gaa gtc 96  
 Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val  
 20 25 30

aca aat aac ttg gag ttt gcg aaa gaa ttg cag agg agt ttc atg gcg 144  
 Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala  
 35 40 45

ttg agt cag gat att cag aaa aca ata aag aag acg gca cgt cgg gag 192  
 Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu  
 50 55 60

cag ctt atg aga gaa gaa gct gaa cag aaa cgt tta aaa act gta ctt 240  
 Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu

5

10

15

ES 2 606 173 T3

65					70					75				80		
gag	ctg	cag	tat	gtt	ttg	gac	aaa	ttg	gga	gat	gaa	gaa	gtg	cga	act	288
Glu	Leu	Gln	Tyr	Val	Leu	Asp	Lys	Leu	Gly	Asp	Glu	Glu	Val	Arg	Thr	
				85					90				95			
gac	ctg	aaa	caa	ggt	ttg	aat	gga	gtg	cca	ata	ctc	tct	gaa	gaa	gag	336
Asp	Leu	Lys	Gln	Gly	Leu	Asn	Gly	Val	Pro	Ile	Leu	Ser	Glu	Glu	Glu	
			100					105					110			
ttg	tcg	ctg	ttg	gat	gag	ttc	tac	aag	tta	gca	gac	cct	gta	cgg	gac	384
Leu	Ser	Leu	Leu	Asp	Glu	Phe	Tyr	Lys	Leu	Ala	Asp	Pro	Val	Arg	Asp	
			115				120					125				
atg	agc	ttg	agg	ttg	aat	gag	cag	tat	gag	cat	gcc	tcc	att	cac	ctg	432
Met	Ser	Leu	Arg	Leu	Asn	Glu	Gln	Tyr	Glu	His	Ala	Ser	Ile	His	Leu	
	130					135					140					
tgg	gac	ttg	ctg	gaa	ggg	aag	gaa	aaa	tct	gtc	tgt	gga	aca	acc	tat	480
Trp	Asp	Leu	Leu	Glu	Gly	Lys	Glu	Lys	Ser	Val	Cys	Gly	Thr	Thr	Tyr	
145					150					155					160	
aaa	gct	ctg	agg	gaa	att	ggt	gag	cgt	ggt	ttc	cag	tcc	aac	tac	ttt	528
Lys	Ala	Leu	Arg	Glu	Ile	Val	Glu	Arg	Val	Phe	Gln	Ser	Asn	Tyr	Phe	
				165					170					175		
gac	agc	acc	cac	aac	cac	cag	aat	ggg	ctc	tgt	gag	gag	gaa	gag	gct	576
Asp	Ser	Thr	His	Asn	His	Gln	Asn	Gly	Leu	Cys	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala	
			180					185					190			
acc	tca	gct	cca	aca	gct	gaa	gac	cag	gga	gct	gaa	gct	gaa	cct	gag	624
Thr	Ser	Ala	Pro	Thr	Ala	Glu	Asp	Gln	Gly	Ala	Glu	Ala	Glu	Pro	Glu	
			195				200					205				
cca	gca	gaa	gaa	tac	act	gaa	caa	agt	gaa	ggt	gaa	tca	aca	gag	tat	672
Pro	Ala	Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Gln	Ser	Glu	Val	Glu	Ser	Thr	Glu	Tyr	
	210					215					220					
gta	aat	aga	cag	ttt	atg	gca	gaa	gcg	cag	ttc	agt	ggt	gag	aag	gag	720
Val	Asn	Arg	Gln	Phe	Met	Ala	Glu	Ala	Gln	Phe	Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	
225					230					235					240	
cag	gtg	gat	gag	tgg	aca	gtc	gag	acg	gtc	gag	gtg	gta	aat	tca	ctc	768
Gln	Val	Asp	Glu	Trp	Thr	Val	Glu	Thr	Val	Glu	Val	Val	Asn	Ser	Leu	
				245					250					255		
cag	cag	caa	cct	cag	gct	gca	tct	cct	tca	gta	ccg	gag	ccc	cac	tct	816
Gln	Gln	Gln	Pro	Gln	Ala	Ala	Ser	Pro	Ser	Val	Pro	Glu	Pro	His	Ser	
			260					265					270			
ttg	act	cca	gtg	gct	cag	gca	gat	ccc	ott	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	ott	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	ott	gat	cct	gcc	att	gta	tct	960
Ser	Met	Leu	Asp	Phe	Glu	Asn	Gln	Thr	Leu	Asp	Pro	Ala	Ile	Val	Ser	
305					310					315					320	
gca	cag	cct	atg	aat	cca	gca	cag	aat	atg	gac	atg	ccc	cag	ctg	gtt	1008

ES 2 606 173 T3

Ala	Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Ala	Gln	Asn	Met	Asp	Met	Pro	Gln	Leu	Val	
				325					330					335		
tgc	cct	cca	gtt	cat	gct	gaa	tct	aga	ctt	gct	caa	cct	aat	caa	gtt	1056
Cys	Pro	Pro	Val	His	Ala	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Pro	Asn	Gln	Val	
			340					345					350			
cct	gta	caa	cca	gaa	gct	aca	cag	gtt	cct	ttg	gtt	tca	tcc	aca	agt	1104
Pro	Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Thr	Ser	
		355					360					365				
gag	ggg	tat	aca	gca	tct	cag	ccc	ttg	tac	cag	cct	tct	cat	gct	aca	1152
Glu	Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Tyr	Gln	Pro	Ser	His	Ala	Thr	
	370					375					380					
gag	caa	cga	ccg	caa	aag	gaa	ccg	act	gac	cag	atc	cag	gca	aca	atc	1200
Glu	Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	Glu	Pro	Thr	Asp	Gln	Ile	Gln	Ala	Thr	Ile	
	385				390				395						400	
tct	tta	aat	aca	gac	cag	act	aca	gca	tca	tca	tcc	ctt	cct	gct	gct	1248
Ser	Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	Thr	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Leu	Pro	Ala	Ala	
				405					410					415		
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	ggt	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		

ES 2 606 173 T3

```

aac agc ggt tac aca cag tct cag ttc agt gct ccc cgg gac tac tct      1776
Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser
                    580                                585                                590

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

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

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

tctgattcac aggattatct ttaatcgcca aaacacactg gccagtgtac cataatatgt      1977

taccagaaga gttattatct atttgttctc cctttcagga aacttattgt aaagggactg      2037

ttttcatccc ataaagacag gactacagtt gtcagcttta tattacctgg atatggaagg      2097

aaactatfff tactctgcat gttctgtcct aagcgtcatc ttgagccttg cacatgatac      2157

tcagattcct ttccttgct taggagtaaa acataatata ctttatgggg tgataaatc      2217

tccatagtta ttggaagtgg cttggaaaaa gcaagattga cttttgacat tggataaaat      2277

ctacaaatca gccctagagt ttcattggtca ttcacaaaac taaaatattt cccttgaaag      2337

gaagatggaa ggactggagt gtggtttggc agaacaactg catttcacag cttttcctat      2397

taaattggag cactgaatgt taaatgcata ccaaattatg catgggccct taatcacaca      2457

tacatggcta ccagcttga cacagcacta ttcattcctc ggccaaacga ctgtgggtaa      2517

aaacacgtgt aaattgcttt ttaacagctg atactgtaa agacaaagct aaaatgcaaa      2577

attaggcttt cattggcact tttcgaaaaa tatgcaacaa atttgggatg taatctggat      2637

ggccacttct gtacttaatg tgaagtattt agataccttt ttgaacactt aacagtttct      2697

tcgacaatga cttttgtaag gattggtagt atatatcatt ccttatgaca tacattgtct      2757

gttgctaatc cttggatcct gctgtattgt cacctaaatt ggtacaggta ctgatgaaaa      2817

tctctcatgg ataaacctaa cactcttcgt cacatgtttt tcctgcagcc tgaaggtttt      2877

taaaaggaaa agatatcaaa tgocctgctgc taccaccctt ttaaattgct atcttttgaa      2937

aagcaccagt atgtgttttt agattgattt ccctatttta gggaaatgac agtcagtagt      2997

ttcagttctg atggataag caaagcaaat aaaacgtggt tataaaagt gtatcttgaa      3057

aactggtgt tcaacagcta gcagcttctg tggttcacc cctgccttgt tagtgttacc      3117

catttatggt tatctccagc agcaatttct cta      3150

```

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

5

<400> 18

ES 2 606 173 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

ES 2 606 173 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



ES 2 606 173 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 19  
<211> 6181  
5 <212> ADN  
<213> *Mus musculus*

<220>  
10 <221> CDS  
<222> (179)..(2302)  
<223>

<400> 19

gctggctggc taagtccctc ccggcgcggc tcttgtccca ctaggagcag ctgagagccg 60  
cggggacagg gcgaagcggc ctgcgccac ggagcgcacg tctctgttct caacgcagca 120  
ccacccttgc cccctcggc tgcccactcc agacgtccag cggctccgcg cgcgcacg 178  
atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc agc aaa tcg tcg gga 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

15

ES 2 606 173 T3

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	ggg	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	ggg	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					

ES 2 606 173 T3

tca aca gag tat gtc aat agg cag ttc atg gca gaa aca cag ttc agc	1090
Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser	
290 295 300	
agt ggt gag aag gag caa gtg gat gag tgg aca gtt gaa aca gtt gag	1138
Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu	
305 310 315 320	
gtt gta aac tca ctc cag cag caa cct cag gct gcg tcc cct tca gtc	1186
Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val	
325 330 335	
cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag tca gat cca ctt gtg	1234
Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ser Asp Pro Leu Val	
340 345 350	
aga agg cag cgt gta caa gat ctt atg gca caa atg caa ggg ccc tat	1282
Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr	
355 360 365	
aat ttc ata cag gat tca atg ttg gat ttt gaa aat cag acg ctt gat	1330
Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp	
370 375 380	
cct gcc att gta tcc gca cag cct atg aac cct acc cag aac atg gat	1378
Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp	
385 390 395 400	
atg cct cag ctg gtt tgc cct cag gtt cat tct gaa tct aga ctt gcc	1426
Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala	
405 410 415	
caa tct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcc aca cag gtt cct ttg	1474
Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu	
420 425 430	
gtt tca tcc aca agt gag ggg tat aca gca tct cag ccc ttg tac cag	1522
Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln	
435 440 445	
cca tct cat gct acg gag cag cgg ccg cag aaa gag cca atg gat cag	1570
Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln	
450 455 460	
att cag gca aca ata tct ttg aat aca gac cag act aca gca tcc tca	1618
Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser	
465 470 475 480	
tcc ctt cct gct gct tct cag cct caa gtg ttc cag gct ggg aca agt	1666
Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser	
485 490 495	
aaa cct ttg cac agc agt gga atc aat gta aat gca gct cca ttc cag	1714
Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln	
500 505 510	
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	

ES 2 606 173 T3

cag agt ttt tcc agt cag cct cac caa gtg gaa caa aca gag ctt caa Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln 545 550 555 560	1858
caa gac caa ctg caa acg gtg gtt ggc act tac cat gga tcc cag gac Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp 565 570 575	1906
cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa ccc cca cag cag aac Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn 580 585 590	1954
act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac aac agt cgt ggg gta Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val 595 600 605	2002
tct cga gga ggg tct cgt ggt gcc aga ggc ttg atg aat gga tac agg Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg 610 615 620	2050
ggc cct gcc aat gga ttt aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser 625 630 635 640	2098
ttc tcg aac act cca aac agt ggt tat tca cag tct cag ttc act gct Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala 645 650 655	2146
ccc cgg gac tac tct ggt tac cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe 660 665 670	2194
aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt cgt Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg 675 680 685	2242
gga ggg ccc cca aga ccc aac aga ggg atg ccg caa atg aac act cag Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln 690 695 700	2290
caa gtg aat taa tgtgatacac aggattatgt ttaatcgcca aaaacacact Gln Val Asn 705	2342
ggccagtgta ccataatatg ttaccagaag agttattatc tatttgttct ccctttcagg	2402
aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataagaca ggactgcaat tgtcagcttt	2462
acattacctg gatatggaag gaaactatct ttattctgca tgttctgtcc taagcgtcat	2522
cttgagcctt gcacacaata caatactcag attcctcacc cttgcttagg agtaaaacat	2582
tatatactta tggggtgata atatctccat agttagttga agtggcttgg aaaaaaatg	2642
caagattgaa tttttgacct tggataaaat ctacaatcag ccctagaact attcagtggt	2702
aattgacaaa gttaaagcat tttctttgaa aggaagatgg aaggagtgga gtgtggttta	2762
gcaaaactgc atttcatagc tttcccatta aattggagca ccgacagatt aaaagcatac	2822
caaattatgc atgggtcctt actcacacaa gtgaggctgg ctaccagcct tgacatagca	2882

ES 2 606 173 T3

ctcactagtc ttctggccaa acgactgtga ttaaaacaca tgtaaattgc tcttttagtag 2942  
 tggatactgt gtaagacaaa gccaaattgc aaatcaggct ttgattggct cttctggaaa 3002  
 atatgcatca aatatggggg ataactctga tgggctgctg ctgtgctcaa tgtgaactat 3062  
 ttagatacct ttggaacact taacagtttc tctgaacaat gacttacatg gggattggtc 3122  
 ctgtttgtca ttcctcacca taattgcatt gtcactacta atccttgat cttgctgtat 3182  
 tgttactcaa attggtaata ggtactgatg gaaatcgcta atggatggat aatcataaca 3242  
 cttttggca catgtttct cctgcagcct gaaagtctt aaagaaaaag atatcaaatg 3302  
 cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat ctttagaaaa gcaccggat gtgttttaga 3362  
 ttcatttccc tgttttaggg aaatgacagg cagtagtttc agttctgat gcaaaacaaa 3422  
 taaaaacatg tttctaaaag ttgtatcttg aaactctgt gttcaacagc tagcagctaa 3482  
 agtaattcaa cccatgcatt gctagtgtca cagcctttgg ttatgtctag tagctgttc 3542  
 tgaagtattt tcatttatct tttgtcaa ttaacctgt ttgaattct tcctttctc 3602  
 aaggagacac ttatgttcaa agtggtgatt ctttgcctta ggtgcataga gagtagacag 3662  
 tttggagatg gaaaggtag cagtgactta gccatatgt ctgtgttga atttgtgcta 3722  
 gcagtttgag cactagctct gcgtgcctat gaactgaatg ctgcttgtcc cattccattt 3782  
 tatgtcatgg agaaataatt ccacttggtt acacaaaggc taagttaatg ttattttctg 3842  
 tacagaaatt aaattttact tttagccttt tgtaaacttt tttttttttt ttccaagcog 3902  
 gtatcagcta ctcaaaacaa ttctcagata ttcatcatta gacaactgga gtttttctg 3962  
 gttttgtagc ctactaaaac tgctgaggct gttgaacatt ccacattcaa aagttttgta 4022  
 ggggtggtgga taatggggaa gcttcaatgt ttattttaaa ataaataaaa taagttcttg 4082  
 acttttctca tgtgtggtta tggtagatca tattggaagg gttatctgtt tacttttgcc 4142  
 aagactattt tgccagcacc tacactgtg tgcttataaa gacaactacc tgggatgtac 4202  
 cacaaccata tgttaattgt attttattgg gatggataaa atgtttggg tttattggat 4262  
 aatccctaga tgggtgtgta cgtgtgtaga atataatttt atgatagtaa gaaagcaaaa 4322  
 ttgaagaaaa taagtttagt attgaatttg agttctgaag tgaattcagg gaatgtctca 4382  
 cgtttcgggc ttctacccaa agtgtagggc agaagggtga aaagttgtt gtagtttgac 4442  
 ttgtttattt ttttaagttgc ttattccttt caacagcaac atatcattag ctgtcattct 4502  
 accattgcag ttctagttag ttttaacgtc tgcattcaag actgttttaa aagcaacctc 4562  
 actggacaga gaactgctaa agtcttttcc ttaagatctg agtctttgtt actcagtatc 4622  
 ttctataata tgcaaatgct tgtctagagg cagaagacct tttgtttggg caagtgtgta 4682  
 ttttaccaga gtacagggaa ctgatggctc tacatgtctc ttagttagt aagactataa 4742  
 aatcttttgt acatgcacaa ttcacagtat gtttagatac cacgtgtata atgcccccc 4802

ES 2 606 173 T3

ctccccagg tagcatgcca ttgatgactt tttgcttagg gccattttat taccagggcc 4862  
 ttaatattcc taaaaagatg attttttttc atcctttctc ctcttttgat cattgtatct 4922  
 tgatattaa aacatgacct tccaatgatt gtagtaaatt aacttctata gttcttttgt 4982  
 ctctatatgt attcatatat atgotattgt atagagactt caaggagaca tggagatgca 5042  
 tgcttattct caggttcatt cactaagggtg cttggcagac aaccagtttc taagtgcaga 5102  
 atgtagttaa gcagcttcat atatgtgcca ggcaatttgt tttgttaa atttcatctac 5162  
 ttaaggaaat agggatttgt agcttaggct gatcataccc ttcatttcaa ccttaagctc 5222  
 tcaacctgca tccatccgac ttgagctatt aagtacttta gttttatcga gtataagtta 5282  
 acagaaaaag taaattaagc tttgccttta ctattttgaa tttatataca ttctggaaaa 5342  
 acttagaaac tgttgtatat ttcattagat taaattatat gaaaatgtga ttgtttatag 5402  
 caaagcctgt gagttgcata caccctaagg aaaactcctt aagtgtcctt tgaagagaga 5462  
 agaaacaatt ctgggtctgg tctttttaag aacaaagcta gactactgta tgttagcact 5522  
 gtacattaat agtctgttgt gaagcttgag cagtttcctg catagccttg atccttcacc 5582  
 gttggcattg aaaatagcag tatccctgat gtacttaaaa cttaaagtca ggttttggtta 5642  
 tatttatttg taagtcttaa tttcctctaa atactatata tctttagcga gacaacctga 5702  
 aatttattag cacatttggg tatctcttgc ttggcattat ggccagtgtt aactattcag 5762  
 tggtgaaaaa attaccctc aagacactgg agtgacccca gatgtgtgta gtaagtggca 5822  
 tggttcaact gtgtggttaa tgataaatat atgacttagt cggtatgatc tggaaagact 5882  
 tgattgaaag ataattcagc tgacataagg atgagtgagg agtggcaaac tggataaaag 5942  
 agtcaagaga cctgtattcc agtgactcct gttttgttta agcattagca agatctgtct 6002  
 ggggaaactg gatagggcag ttttcttcca tgtttagttt ttgtctcaac atttggaagc 6062  
 tattgaaggt tttaaaatgg tgtgtattgt ttttttttgg ggggggggtg gccagaatag 6122  
 tgggtcatct aataaaactg ccatttaaaa gatcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 6181

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

5

<400> 20

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

10

ES 2 606 173 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 606 173 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



ES 2 606 173 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Val Asn  
705

<210> 21  
<211> 6141  
5 <212> ADN  
<213> *Mus musculus*

<220>  
10 <221> CDS  
<222> (139)..(2262)  
<223>

<400> 21

cccaccgcgc ggcgcgctag ccgcctgcc gcccgccgc tgcgcgtttt gtcccgcgtc 60

tatcccgcgc agtctcttga cttgtctggtc ttgtccttcc ctcccgtttt tttctcttcc 120

tctcttctcg gtctaaag atg ccc tog gcc acc agc cac agc gga agc ggc 171  
Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly

15

ES 2 606 173 T3

	1	5	10	
agc aaa tcg tcg gga ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag				219
Ser Lys Ser Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu	15	20	25	
gcg gcg gcc ggg gca gct gcg ccg gct tct cag cat ccg gca acc ggc				267
Ala Ala Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly	30	35	40	
acc ggc gcc gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggc gta atc				315
Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile	45	50	55	
gac aag aaa ctt cgg aac ctg gag aag aaa aag ggt aaa ctt gat gat				363
Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp	60	65	70	75
tac cag gaa cga atg aat aaa ggg gaa agg ctc aat caa gac cag ctg				411
Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu	80	85	90	
gat gcc gta tct aag tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca				459
Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala	95	100	105	
aag gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt caa gat att cag aaa				507
Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys	110	115	120	
aca ata aag aag aca gca cgt cgg gaa cag ctt atg aga gaa gaa gca				555
Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala	125	130	135	
gaa cag aag cgc tta aaa act gta ctt gag tta cag tat gta ttg gat				603
Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp	140	145	150	155
aag ctg gga gat gat gat gtg aga aca gat ctg aaa caa ggt ttg agt				651
Lys Leu Gly Asp Asp Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser	160	165	170	
gga gtg cca ata ttg tct gag gag gag ttg tca ttg ctg gat gag ttc				699
Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe	175	180	185	
tac aag ctc gta gat cct gag cgt gac atg agt tta agg tta aat gag				747
Tyr Lys Leu Val Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu	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

ES 2 606 173 T3

Asn	Gly	Leu	Cys	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser	Ala	Pro	Thr	Val	Glu		
			255					260					265				
gac	cag	gta	gct	gaa	gct	gaa	cct	gag	cca	gcg	gaa	gaa	tac	aca	gag		987
Asp	Gln	Val	Ala	Glu	Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Ala	Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu		
		270					275					280					
caa	agt	gag	gtt	gaa	tca	aca	gag	tat	gtc	aat	agg	cag	ttc	atg	gca		1035
Gln	Ser	Glu	Val	Glu	Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn	Arg	Gln	Phe	Met	Ala		
	285					290					295						
gaa	aca	cag	ttc	agc	agt	ggt	gag	aag	gag	caa	gtg	gat	gag	tgg	aca		1083
Glu	Thr	Gln	Phe	Ser	Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln	Val	Asp	Glu	Trp	Thr		
300					305					310					315		
gtt	gaa	aca	gtt	gag	gtt	gta	aac	tca	ctc	cag	cag	caa	cct	cag	gct		1131
Val	Glu	Thr	Val	Glu	Val	Val	Asn	Ser	Leu	Gln	Gln	Gln	Pro	Gln	Ala		
				320					325					330			
gcg	tcc	cct	tca	gtc	cca	gag	ccc	cac	tct	ttg	act	cca	gtg	gct	cag		1179
Ala	Ser	Pro	Ser	Val	Pro	Glu	Pro	His	Ser	Leu	Thr	Pro	Val	Ala	Gln		
			335					340					345				
tca	gat	cca	ctt	gtg	aga	agg	cag	cgt	gta	caa	gat	ctt	atg	gca	caa		1227
Ser	Asp	Pro	Leu	Val	Arg	Arg	Gln	Arg	Val	Gln	Asp	Leu	Met	Ala	Gln		
		350					355					360					
atg	caa	ggg	ccc	tat	aat	ttc	ata	cag	gat	tca	atg	ttg	gat	ttt	gaa		1275
Met	Gln	Gly	Pro	Tyr	Asn	Phe	Ile	Gln	Asp	Ser	Met	Leu	Asp	Phe	Glu		
	365					370					375						
aat	cag	acg	ctt	gat	cct	gcc	att	gta	tcc	gca	cag	cct	atg	aac	cct		1323
Asn	Gln	Thr	Leu	Asp	Pro	Ala	Ile	Val	Ser	Ala	Gln	Pro	Met	Asn	Pro		
380					385					390					395		
acc	cag	aac	atg	gat	atg	cct	cag	ctg	gtt	tgc	cct	cag	gtt	cat	tct		1371
Thr	Gln	Asn	Met	Asp	Met	Pro	Gln	Leu	Val	Cys	Pro	Gln	Val	His	Ser		
			400					405					410				
gaa	tct	aga	ctt	gcc	caa	tct	aat	caa	gtt	cct	gta	caa	cca	gaa	gcc		1419
Glu	Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Ser	Asn	Gln	Val	Pro	Val	Gln	Pro	Glu	Ala		
			415					420					425				
aca	cag	gtt	cct	ttg	gtt	tca	tcc	aca	agt	gag	ggg	tat	aca	gca	tct		1467
Thr	Gln	Val	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Thr	Ser	Glu	Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser		
		430					435					440					
cag	ccc	ttg	tac	cag	cca	tct	cat	gct	acg	gag	cag	cgg	ccg	cag	aaa		1515
Gln	Pro	Leu	Tyr	Gln	Pro	Ser	His	Ala	Thr	Glu	Gln	Arg	Pro	Gln	Lys		
	445					450					455						
gag	cca	atg	gat	cag	att	cag	gca	aca	ata	tct	ttg	aat	aca	gac	cag		1563
Glu	Pro	Met	Asp	Gln	Ile	Gln	Ala	Thr	Ile	Ser	Leu	Asn	Thr	Asp	Gln		
460					465					470					475		
act	aca	gca	tcc	tca	tcc	ctt	cct	gct	gct	tct	cag	cct	caa	gtg	ttc		1611
Thr	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Leu	Pro	Ala	Ala	Ser	Gln	Pro	Gln	Val	Phe		
				480					485					490			
cag	gct	ggg	aca	agt	aaa	cct	ttg	cac	agc	agt	gga	atc	aat	gta	aat		1659
Gln	Ala	Gly	Thr	Ser	Lys	Pro	Leu	His	Ser	Ser	Gly	Ile	Asn	Val	Asn		
			495					500					505				

ES 2 606 173 T3

gca gct cca ttc cag tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gct cca Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro 510 515 520	1707
gtc cct cct gct aat gaa cca gaa acg tta aaa caa cag agt cag tac Val Pro Pro Ala Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr 525 530 535	1755
cag gcc act tat aac cag agt ttt tcc agt cag cct cac caa gtg gaa Gln Ala Thr Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu 540 545 550 555	1803
caa aca gag ctt caa caa gac caa ctg caa acg gtg gtt ggc act tac Gln Thr Glu Leu Gln Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr 560 565 570	1851
cat gga tcc cag gac cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln 575 580 585	1899
ccc cca cag cag aac act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr 590 595 600	1947
aac agt cgt ggg gta tct cga gga ggg tct cgt ggt gcc aga ggc ttg Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu 605 610 615	1995
atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttt aga gga gga tat gat Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp 620 625 630 635	2043
ggt tac cgc cct tca ttc tcg aac act cca aac agt ggt tat tca cag Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln 640 645 650	2091
tct cag ttc act gct ccc cgg gac tac tct ggt tac cag cgg gat gga Ser Gln Phe Thr Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly 655 660 665	2139
tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly 670 675 680	2187
gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga ccc aac aga ggg atg ccg Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro 685 690 695	2235
caa atg aac act cag caa gtg aat taa tgtgatacac aggattatgt Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn 700 705	2282
ttaatcgcca aaaacacact ggccagtgt ccataatatg ttaccagaag agttattatc	2342
tatttggttct ccctttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca	2402
ggactgcaat tgtcagcttt acattacctg gatatggaag gaaactatgt ttattctgca	2462
tgttctgtcc taagcgtcat cttgagcctt gcacacaata caatactcag attcctcacc	2522
cttgcttagg agtaaaacat tatatactta tggggtgata atatctccat agttagttga	2582
agtggcttg gaaaaaatg caagattgaa tttttgacct tggataaaat ctacaatcag	2642

ES 2 606 173 T3

ccctagaact attcagtggg aattgacaaa gttaaagcat tttctttgaa aggaagatgg 2702  
 aaggagtgga gtgtggttta gcaaaactgc atttcatagc tttcccatta aattggagca 2762  
 ccgacagatt aaaagcatac caaattatgc atgggtcctt actcacacaa gtgaggctgg 2822  
 ctaccagcct tgacatagca ctactagtc ttctggccaa acgactgtga ttaaaacaca 2882  
 tgtaaattgc tcttagtag tggatactgt gtaagacaaa gccaaattgc aaatcaggct 2942  
 ttgattggct cttctggaaa atatgcatca aatatggggg ataactctga tgggctgctg 3002  
 ctgtgctcaa tgtgaactat ttagatacct ttggaacact taacagtttc tctgaacaat 3062  
 gacttacatg gggattggtc ctgtttgtca ttcctcacca taattgcatt gtcactacta 3122  
 atccttggat ctgtctgtat tgttactcaa atttgtaata ggtactgatg gaaatcgcta 3182  
 atggatggat aatcataaca cttttggta catgttttct cctgcagcct gaaagtctt 3242  
 aaagaaaaag atatcaaatg cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat ctttagaaaa 3302  
 gcaccgggat gtgttttaga ttcatttccc tgttttaggg aaatgacagg cagtagtttc 3362  
 agttctgatg gcaaaaacaaa taaaaacatg tttctaaaag ttgtatcttg aaacactggt 3422  
 gttcaacagc tagcagctaa agtaattcaa cccatgcatt gctagtgtca cagcctttgg 3482  
 ttatgtctag tagctgtttc tgaagtattt tcatttatct tttgtcaaat ttaaccctgt 3542  
 ttgaattctc tcctttcctc aaggagacac ttatgttcaa agtgttgatt ctttgcotta 3602  
 ggtgcataga gagtagacag tttggagatg gaaaggtag cagtgactta gccatagtt 3662  
 ctgtgttggg atttgtgcta gcagtttgag cactagctct gcgtgcctat gaactgaatg 3722  
 ctgcttgtcc cattccattt tatgtcatgg agaaataatt ccacttggtg acacaaaggc 3782  
 taagttaatg ttattttctg tacagaaatt aaattttact tttagccttt tgtaaaacttt 3842  
 tttttttttt ttccaagccg gtatcagcta ctcaaaacaa ttctcagata ttcatcatta 3902  
 gacaactgga gtttttgctg gttttgtagc ctactaaaac tgctgaggct gttgaacatt 3962  
 ccacattcaa agtttttgta ggggtgggga taatggggaa gcttcaatgt ttattttaa 4022  
 ataaataaaa taagttcttg acttttctca tgtgtgggta tggtagatca tattggaagg 4082  
 gttatctggt tacttttgcc aagactattt tgccagcacc tacacttggt tgctttaaaa 4142  
 gacaactacc tgggatgtac cacaaccata tgttaattgt attttattgg gatggataaa 4202  
 atgtttgtgg tttattggat aatccoctaga tgggtgtgta cgtgtgtaga atataatfff 4262  
 atgatagtaa gaaagcaaaa ttgaagaaaa taagtttagt attgaatttg agttctgaag 4322  
 tgaattcagg gaatgtctca cgtttcgggc ttctacccaa agtgtagggc agaaggtgta 4382  
 aaagttggtt gtagtttgac ttgtttatff tttaagttgc ttattcctff caacagcaac 4442  
 atatcattag ctgtcattct accattgcag ttctagttag ttttaacgct tgcattcaag 4502

ES 2 606 173 T3

```

actgttttaa aagcaacctc actggacaga gaactgctaa agtcttttcc ttaagatctg 4562
agtctttggt actcagtatc ttctataata tgcaaagtct tgtctagagg cagaagacct 4622
tttgtttggt caagtgtgta ttttaccaga gtacagggaa ctgatgggcc tacatgtctc 4682
ttagtgtagt aagactataa aatcttttgt acatgcacaa ttcacagtat gtttagatac 4742
cacgtgtata atgccccccc ctccccagg tagcatgcca ttgatgactt tttgcttagg 4802
gccattttat taccagggcc ttaatatcc taaaaagatg attttttttc atcctttctc 4862
ctcttttgat cattgtatct tgatattaaa aacatgacct tocaatgatt gtagtaaatt 4922
aaacttotata gttcttttgt ctctatatgt attcatatat atgctattgt atagagactt 4982
caaggagaca tggagatgca tgcttattct caggttcatt cactaagggtg cttggcagac 5042
aaccagtttc taagtgcaga atgtagttaa gcagcttcat atatgtgccg ggcaatttgg 5102
tttgttaaat tttcatctac ttaaggaaat agggatttgt agcttaggct gatcataccc 5162
ttcatttcaa ccttaagctc tcaacctgca tccatccgac ttgagctatt aagtacttta 5222
gttttatoga gtataagtta acagaaaaag taaattaagc tttgcottha ctattttgaa 5282
tttatataca ttctggaaaa acttagaaac tgttgtatat ttcattagat taaattatat 5342
gaaaatgtga ttgtttatag caaagcctgt gagttgcata cacctaagg aaaaactcctt 5402
aagtgtcctc tgaagagaga agaaacaatt ctgggtctgg tctttttaag aacaaagcta 5462
gactactgta tgtagcact gtacattaat agtctgttgt gaagcttgag cagtttcctg 5522
catagccttg atccttcacc gttggcattg aaaatagcag tatccctgat gtacttaaaa 5582
cttaaagtca ggttttgta tatttatttg taagtcttaa tttctctaa atactatatac 5642
tctttagoga gacaacctga aatttattag cacatttggg tatctcttgc ttggcattat 5702
ggccagtgtt aactattcag tggtgaaaaa attaocctc aagacactgg agtgacocca 5762
gatgtgtgta gtaagtggca tggttcaact gtgtgggttaa tgataaatat atgacttagt 5822
cggtatgatc tggaaagact tgattgaaag ataattcagc tgacataagg atgagtgagg 5882
agtggcaaac tggataaaag agtcaagaga cctgtattcc agtgactcct gttttgttta 5942
agcattagca agatctgtct ggggaaactg gatagggcag ttttcttcca tgtttagttt 6002
ttgtctcaac atttggaagc tattgaaggt tttaaaatgg tgtgtattgt tttttttgg 6062
ggggggggtg gccagaatag tgggtcatct aataaaactg ccatttaaaa gatcaaaaaa 6122
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa 6141

```

5 <210> 22  
 <211> 707  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 22

ES 2 606 173 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

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

ES 2 606 173 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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





ES 2 606 173 T3

<400> 23

```

cccaccgcgc gcgcgcgtag ccgcctgcc gcccgcccgc tgcgcgtttt gtcccgcgtc      60
tctcccgcgc cgtctctga ctgctggtc ttgtccttcc ctcccgcttt tttctctccc      120
tctottctcg gtotaaag 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 cgc 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 tot aag tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca      459
Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala
                95                               100                          105
aag gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt caa gat att cag aaa      507
Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys
                110                              115                          120
aca ata aag aag aca gca cgt ccg gaa cag ctt atg aga gaa gaa gca      555
Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala
                125                              130                          135
gaa cag aag cgc tta aaa act gta ctt gag tta cag tat gta ttg gat      603
Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp
        140                               145                          150                          155
aag ctg gga gat gat gat gtg aga aca gat ctg aaa caa ggt ttg agt      651
Lys Leu Gly Asp Asp Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser
                160                              165                          170
gga gtg cca ata ttg tct gag gag gag ttg tca ttg ctg gat gag ttc      699
Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe
                175                              180                          185
tac aag ctc gta gat cct gag cgt gac atg agt tta agg tta aat gag      747
Tyr Lys Leu Val Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu
                190                              195                          200
cag tat gaa cat gcc tca att cac ttg tgg gat ttg ctg gaa ggg aaa      795
Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys
                205                              210                          215

```

ES 2 606 173 T3

gaa aag cct gtg tgt gga aca acc tat aaa gct cta aag gaa att gtt Glu Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val 220 225 230 235	843
gag cgt gtt ttc cag tca aac tac ttt gat agc act cac aat cat caa Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln 240 245 250	891
aat ggg ttg tgt gag gag gaa gag gcg gct tca gcg ccc aca gtg gag Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu 255 260 265	939
gac cag gta gct gaa gct gaa cct gag cca gcg gaa gaa tac aca gag Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu 270 275 280	987
caa agt gag gtt gaa tca aca gag tat gtc aat agg cag ttc atg gca Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala 285 290 295	1035
gaa aca cag ttc agc agt ggt gag aag gag caa gtg gat gag tgg aca Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr 300 305 310 315	1083
gtt gaa aca gtt gag gtt gta aac tca ctc cag cag caa cct cag gct Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala 320 325 330	1131
gcg tcc cct tca gtc cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln 335 340 345	1179
tca gat cca ctt gtg aga agg cag cgt gta caa gat ctt atg gca caa Ser Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln 350 355 360	1227
atg caa ggg ccc tat aat ttc ata cag acg ctt gat cct gcc att gta Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val 365 370 375	1275
tcc gca cag cct atg aac cct acc cag aac atg gat atg cct cag ctg Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu 380 385 390 395	1323
gtt tgc cct cag gtt cat tct gaa tct aga ctt gcc caa tct aat caa Val Cys Pro Gln Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Ser Asn Gln 400 405 410	1371
gtt cct gta caa cca gaa gcc aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr 415 420 425	1419
agt gag ggg tat aca gca tct cag ccc ttg tac cag cca tct cat gct Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala 430 435 440	1467
acg gag cag cgg ccg cag aaa gag cca atg gat cag att cag gca aca Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln Ile Gln Ala Thr 445 450 455	1515
ata tct ttg aat aca gac cag act aca gca tcc tca tcc ctt cct gct Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala 460 465 470 475	1563

ES 2 606 173 T3

gct tct cag cct caa gtg ttc cag gct ggg aca agt aaa cct ttg cac 1611  
Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His  
480 485 490

agc agt gga atc aat gta aat gca gct cca ttc cag tcc atg caa acg 1659  
Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr  
495 500 505

gtg ttc aat atg aat gct cca gtc cct cct gct aat gaa cca gaa acg 1707  
Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Ala Asn Glu Pro Glu Thr  
510 515 520

tta aaa caa cag agt cag tac cag gcc act tat aac cag agt ttt tcc 1755  
Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn Gln Ser Phe Ser  
525 530 535

agt cag cct cac caa gtg gaa caa aca gag ctt caa caa gac caa ctg 1803  
Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln Gln Asp Gln Leu  
540 545 550 555

caa acg gtg gtt ggc act tac cat gga tcc cag gac cag cct cat caa 1851  
Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln  
560 565 570

gtg cct ggt aac cac cag caa ccc cca cag cag aac act ggc ttt cca 1899  
Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro  
575 580 585

cgt agc agt cag cct tat tac aac agt cgt ggg gta tct cga gga ggg 1947  
Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly  
590 595 600

tct cgt ggt gcc aga ggc ttg atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat 1995  
Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn  
605 610 615

gga ttt aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca ttc tcg aac act 2043  
Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr  
620 625 630 635

cca aac agt ggt tat tca cag tct cag ttc act gct ccc cgg gac tac 2091  
Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala Pro Arg Asp Tyr  
640 645 650

tct ggt tac cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct 2139  
Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser  
655 660 665

ggg cag agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca 2187  
Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro  
670 675 680

aga ccc aac aga ggg atg ccg caa atg aac act cag caa gtg aat taa 2235  
Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn  
685 690 695

tgtgatacac aggattatgt ttaatcgcca aaaacacact ggccagtgta ccataatatg 2295

ttaccagaag agttattatc tatttgttct ccctttcagg aaacttattg taaagggact 2355

gttttcatcc cataaagaca ggactgcaat tgtcagcttt acattacctg gatatggaag 2415

ES 2 606 173 T3

gaaactatTT ttattctgca tgttctgtcc taagcgtcat cttgagcctt gcacacaata 2475  
 caatactcag attcctcacc cttgcttagg agtaaaacat tataactta tggggtgata 2535  
 atatctccat agttagttga agtggcttgg aaaaaaatg caagattgaa tttttgacct 2595  
 tggataaaat ctacaatcag ccctagaact attcagtggt aattgacaaa gttaaagcat 2655  
 tttctttgaa aggaagatgg aaggagtggg gtgtggttta gcaaaaactgc atttcatagc 2715  
 tttccatta aattggagca ccgacagatt aaaagcatac caaattatgc atgggtcctt 2775  
 actcacacaa gtgaggctgg ctaccagcct tgacatagca ctcaactagtc ttctggccaa 2835  
 acgactgtga ttaaaacaca tgtaaattgc tctttagtag tggatactgt gtaagacaaa 2895  
 gccaaattgc aaatcaggct ttgattggct cttctggaaa atatgcatca aatatggggg 2955  
 ataactctgga tgggctgctg ctgtgctcaa tgtgaactat ttagatacct ttggaacact 3015  
 taacagtttc tctgaacaat gacttacatg gggattggtc ctgtttgc a ttcctcacca 3075  
 taattgcatt gtcactacta atccttggat cttgctgtat tgttactcaa attggtaata 3135  
 ggtactgatg gaaatcgcta atggatggat aatcataaca cttttggtca catgttttct 3195  
 cctgcagcct gaaagtctt aaagaaaaag atatcaaatg cctgctgcta ccaccctttt 3255  
 aaattgctat ctttagaaaa gcaccgggat gtgttttaga ttcatttccc tgttttaggg 3315  
 aaatgacagg cagtagtttc agttctgatg gcaaaacaaa taaaaacatg tttctaaaag 3375  
 ttgtatcttg aaacactggt gttcaacagc tagcagctaa agtaattcaa cccatgcatt 3435  
 gctagtgtca cagccttgg ttatgtctag tagctgttcc tgaagtattt tcatttatct 3495  
 tttgtcaaat ttaaccctgt ttgaattctc tctttctc aaggagacac ttatgttcaa 3555  
 agtgttgatt ctttgctta ggtgcataga gagtagacag tttggagatg gaaaggttag 3615  
 cagtgactta gccatatgtt ctgtgttggg atttgtgcta gcagtttgag cactagctct 3675  
 gcgtgcctat gaactgaatg ctgcttgtcc cattccattt tatgtcatgg agaaataatt 3735  
 ccacttggta acacaaaggc taagttaatg ttattttctg tacagaaatt aaattttact 3795  
 tttagccttt tgtaaaactt tttttttttt ttccaagccg gtatcagcta ctcaaaacaa 3855  
 ttctcagata ttcatcatta gacaactgga gtttttgctg gttttgtagc ctactaaaac 3915  
 tgctgaggct gttgaacatt ccacattcaa aagttttgta ggggtggtgga taatggggaa 3975  
 gcttcaatgt ttattttaa ataaataaaa taagttcttg acttttctca tgtgtggtta 4035  
 tggtagatca tattggaagg gttatctgtt tacttttgcc aagactatTT tgccagcacc 4095  
 tacacttgtg tgctttaaaa gacaactacc tgggatgtac cacaaccata tgttaattgt 4155  
 attttattgg gatggataaa atgtttgtgg tttattggat aatccctaga tgggtgtgta 4215  
 cgtgtgtaga atataatTT atgatagtaa gaaagcaaaa ttgaagaaa taagtttagt 4275  
 attgaatttg agttctgaag tgaattcagg gaatgtctca cgtttcgggc ttctacccaa 4335

ES 2 606 173 T3

```

agtgtagggc agaaggtgta aaagttgttt gtagtttgac ttgtttatth tttaagttgc 4395
ttattccttt caacagcaac atatcattag ctgtcattct accattgcag ttctagttag 4455
ttttaacgtc tgcattcaag actgttttaa aagcaacctc actggacaga gaactgctaa 4515
agtcttttcc ttaagatctg agtctttggt actcagtatc ttctataata tgcaaatgct 4575
tgtctagagg cagaagacct tttgtttggt caagtgtgta ttttaccaga gtacagggaa 4635
ctgatggtcc tacatgtctc ttagttagt aagactataa aatcttttgt acatgcacaa 4695
ttcacagtat gtttagatac cacgtgtata atgccccccc ctccccagg tagcatgcca 4755
ttgatgactt tttgcttagg gccattttat taccagggcc ttaatattcc taaaaagatg 4815
atthtttttc atcctttctc ctcttttgat cattgtatct tgatattaaa aacatgacct 4875
tccaatgatt gtagtaaatt aacttctata gttcttttgt ctctatatgt attcatatat 4935
atgctattgt atagagactt caaggagaca tggagatgca tgcttattct caggttcatt 4995
cactaagggtg ctgggcagac aaccagtttc taagtgcaga atgtagttaa gcagcttcat 5055
atatgtgcca ggcaatttgt tttgttaaatt tttcatctac ttaaggaaat aggggtattgt 5115
agcttaggct gatcataccc ttcatttcaa ccttaagctc tcaacctgca tccatccgac 5175
ttgagctatt aagtacttta gttttatcga gtataagtta acagaaaaag taaattaagc 5235
tttgccttta ctattttgaa tttatataca ttctggaaaa acttagaaac tgtttgtatat 5295
ttcattagat taaattatat gaaaatgtga ttgtttatag caaagcctgt gagttgcata 5355
cacctaagg aaaactcctt aagtgtcctc tgaagagaga agaaacaatt ctgggtctgg 5415
tctttttaag aacaaagcta gactactgta tggtagcact gtacattaat agtctgttgt 5475
gaagcttgag cagtttctg catagccttg atccttcacc gttggcattg aaaatagcag 5535
tatccctgat gtacttaaaa cttaaagtca ggttttggtta tatttatttg taagtcttaa 5595
tttctcttaa atactatata tctttagcga gacaacctga aatttattag cacatttggg 5655
tatctcttgc ttggcattat ggccagtgtt aactattcag tggtgaaaaa attacccctc 5715
aagacactgg agtgacccca gatgtgtgta gtaagtggca tggttcaact gtgtgggttaa 5775
tgataaatat atgacttagt cggatgatc tggaaagact tgattgaaag ataattcagc 5835
tgacataagg atgagttagg agtggcaaac tggataaaag agtcaagaga cctgtattcc 5895
agtgactcct gttttgttta agcattagca agatctgtct ggggaaactg gatagggcag 5955
tttcttcca tgttttagtt ttgtctcaac atttggaagc tattgaaggt tttaaaatgg 6015
tgtgtattgt ttttttttgg ggggggggtg gccagaatag tgggtcatct aataaaactg 6075
ccatttaaaa gatcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 6114

```

<210> 24  
 <211> 698  
 <212> PRT

ES 2 606 173 T3

<213> *Mus musculus*

<400> 24

```

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

```





ES 2 606 173 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5 <210> 25  
 <211> 3548  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

10 <220>  
 <221> CDS  
 <222> (179)..(2257)  
 <223>

<400> 25

gctggctggc taagtcctc ccgcgcggc tcttgccca ctaggagcag ctccagagccg															60
cggggacagg gcgaagcggc ctgcgcccac ggagcgcacg tctctgttct caacgcagca															120
ccacccttgc cccctcggc tgcccactcc agacgtccag cggctccgcg cgcgcacg															178
atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc agc aaa tcg tcg gga															226
Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly															
1				5					10					15	
ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag gcg gcg gcc ggg gca															274
Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Gly Ala															
			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

ES 2 606 173 T3

Ser	Ile	His	Leu	Trp	Asp	Leu	Leu	Glu	Gly	Lys	Glu	Lys	Pro	Val	Cys		
210						215					220						
gga	aca	acc	tat	aaa	gct	cta	aag	gaa	att	gtt	gag	cgt	gtt	ttc	cag	898	
Gly	Thr	Thr	Tyr	Lys	Ala	Leu	Lys	Glu	Ile	Val	Glu	Arg	Val	Phe	Gln		
225					230				235						240		
tca	aac	tac	ttt	gat	agc	act	cac	aat	cat	caa	aat	ggg	ttg	tgt	gag	946	
Ser	Asn	Tyr	Phe	Asp	Ser	Thr	His	Asn	His	Gln	Asn	Gly	Leu	Cys	Glu		
				245					250						255		
gag	gaa	gag	gcg	gct	tca	gcg	ccc	aca	gtg	gag	gac	cag	gta	gct	gaa	994	
Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser	Ala	Pro	Thr	Val	Glu	Asp	Gln	Val	Ala	Glu		
			260					265					270				
gct	gaa	cct	gag	cca	gcg	gaa	gaa	tac	aca	gag	caa	agt	gag	gtt	gaa	1042	
Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Ala	Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Gln	Ser	Glu	Val	Glu		
		275					280					285					
tca	aca	gag	tat	gtc	aat	agg	cag	ttc	atg	gca	gaa	aca	cag	ttc	agc	1090	
Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn	Arg	Gln	Phe	Met	Ala	Glu	Thr	Gln	Phe	Ser		
		290				295					300						
agt	ggt	gag	aag	gag	caa	gtg	gat	gag	tgg	aca	gtt	gaa	aca	gtt	gag	1138	
Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln	Val	Asp	Glu	Trp	Thr	Val	Glu	Thr	Val	Glu		
305					310				315						320		
gtt	gta	aac	tca	ctc	cag	cag	caa	cct	cag	gct	gcg	tcc	cct	tca	gtc	1186	
Val	Val	Asn	Ser	Leu	Gln	Gln	Gln	Pro	Gln	Ala	Ala	Ser	Pro	Ser	Val		
				325					330						335		
cca	gag	ccc	cac	tct	ttg	act	cca	gtg	gct	cag	tca	gat	cca	ctt	gtg	1234	
Pro	Glu	Pro	His	Ser	Leu	Thr	Pro	Val	Ala	Gln	Ser	Asp	Pro	Leu	Val		
			340					345					350				
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		
					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						

ES 2 606 173 T3

att cag gca aca ata tct ttg aat aca gac cag act aca gca tcc tca Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser 465 470 475 480	1618
tcc ctt cct gct gct tct cag cct caa gtg ttc cag gct ggg aca agt Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser 485 490 495	1666
aaa cct ttg cac agc agt gga atc aat gta aat gca gct cca ttc cag Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln 500 505 510	1714
tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gct cca gtc cct cct gct aat Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Ala Asn 515 520 525	1762
gaa cca gaa acg tta aaa caa cag agt cag tac cag gcc act tat aac Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn 530 535 540	1810
cag agt ttt tcc agt cag cct cac caa gtg gaa caa aca gag ctt caa Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln 545 550 555 560	1858
caa gac caa ctg caa acg gtg gtt ggc act tac cat gga tcc cag gac Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp 565 570 575	1906
cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa ccc cca cag cag aac Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn 580 585 590	1954
act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac aac agt cgt ggg gta Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val 595 600 605	2002
tct cga gga ggg tct cgt ggt gcc aga ggc ttg atg aat gga tac agg Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg 610 615 620	2050
ggc cct gcc aat gga ttt aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser 625 630 635 640	2098
ttc tgg aac act cca aac agt ggt tat tca cag tct cag ttc act gct Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala 645 650 655	2146
ccc cgg gac tac tct ggt tac cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe 660 665 670	2194
aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt aat Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Asn 675 680 685	2242
ata ttg tgg tgg tga tcctagctcc tatgtggagc ttctgttctg gccttggaa Ile Leu Trp Trp 690	2297
aactgttcat agtcgcatg taggttacat gttaggaata catttatctt ttccagactt	2357
gttgctaaag attaaatgaa atgctctggt tctaaaattt catcttgaat ccaaatttta	2417

```

atTTTTgaat gactttocct gctgttgtct tcaaaatcag aacattttct ctgcctcaga 2477
aaagcgTTTT tccaactgga aatttatTTT tcaggtctta aaacctgcta aatgtTTTTa 2537
ggaagtacct actgaaactt tttgtaagac atTTTTggaa cgagcttgaa catttatata 2597
aatttattac cctctttgat tttgaaaca tgcataattat atttaggctg agaagccctt 2657
caaatggcca gataagccac agTTTTtagot agagaaccoat ttagaattga cataactaat 2717
ctaaaacttga acacttttag gaccaatggt agtgttctaa ataccaacat atttctgatg 2777
ttaaacaga tctcccaaat tcttaggacc ttgatgtcat taaaatttag aatgacaagc 2837
ttaagaggct ttagtttcat ttgtttttca agtaatgaaa aataatttct tacatgggca 2897
gatagttaat ttgttgaaca attacaggta gcatttcatg taatctgatg ttctaaatgg 2957
ttctcttatt gaaggagggt aaagaattag gtttcttaca gtttttggct ggccatgaca 3017
tgtataaaat gtatattaag gaggaattat aaagtacttt aatttgaatg ctagtggcaa 3077
ttgatcatta agaaagtact ttaaagcaaa aggttaatgg gtcactctggg aaaaatactg 3137
aagtatcaaa ggtatttga tgtgaatgtg ggttatgttc ttctatccca ccttgtagca 3197
tattctatga aagttgagtt aatgatagc taaaatatct gtttcaacag catgtaaaaa 3257
gtatttttaa ctgttacaag tcattataca attttgaatg ttctgtagtt tctttttaac 3317
agtttaggta caaaggctctg ttttcattct ggtgcttttt attaattttg atagtatgat 3377
gtcacttctt attgaaatgt aagctagcgt gtaccttaga atgtgagctc catgagagca 3437
ggtaacctgt ttgtcttcac tgctgtatct attoccaacg cctcatgaca gtgcctggca 3497
catagtaggc actcaataaa tacttgttga atgaatgaaa aaaaaaaaaa a 3548

```

<210> 26  
 <211> 692  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 26

5

```

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

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

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

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

```

10

ES 2 606 173 T3

Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met  
 65 70 75 80  
 Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys  
 85 90 95  
 Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg  
 100 105 110  
 Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr  
 115 120 125  
 Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu  
 130 135 140  
 Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp  
 145 150 155 160  
 Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser Gly Val Pro Ile Leu  
 165 170 175  
 Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Asp  
 180 185 190  
 Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala  
 195 200 205  
 Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys  
 210 215 220  
 Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln  
 225 230 235 240  
 Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu  
 245 250 255  
 Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu  
 260 265 270  
 Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu  
 275 280 285  
 Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser  
 290 295 300  
 Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu  
 305 310 315 320

ES 2 606 173 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 606 173 T3

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

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

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

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

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

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

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

Ile Leu Trp Trp  
 690

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

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

<400> 27

5

10

15

cccaccgagc gcgcgcgtag cgcctgccc gcccgccgc tgcgcgttt gtcccagtc 60

tctcccagtc cgtctcctga cttgctggtc ttgtccttc ctcccgattt 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 gcc gcc gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc gcc gta atc 315  
 Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile



ES 2 606 173 T3

45	50	55	
gac aag aaa ctt cgg aac ctg gag aag aaa aag ggt aaa ctt gat gat Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp 60 65 70 75			363
tac cag gaa cga atg aat aaa ggg gaa agg ctc aat caa gac cag ctg Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu 80 85 90			411
gat gcc gta tct aag tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala 95 100 105			459
aag gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt caa gat att cag aaa Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys 110 115 120			507
aca ata aag aag aca gca cgt cgg gaa cag ctt atg aga gaa gaa gca Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala 125 130 135			555
gaa cag aag cgc tta aaa act gta ctt gag tta cag tat gta ttg gat Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp 140 145 150 155			603
aag ctg gga gat gat gat gtg aga aca gat ctg aaa caa ggt ttg agt Lys Leu Gly Asp Asp Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser 160 165 170			651
gga gtg cca ata ttg tct gag gag gag ttg tca ttg ctg gat gag ttc Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe 175 180 185			699
tac aag ctc gta gat cct gag cgt gac atg agt tta agg tta aat gag Tyr Lys Leu Val Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu 190 195 200			747
cag tat gaa cat gcc tca att cac ttg tgg gat ttg ctg gaa ggg aaa Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys 205 210 215			795
gaa aag cct gtg tgt gga aca acc tat aaa gct cta aag gaa att gtt Glu Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val 220 225 230 235			843
gag cgt gtt ttc cag tca aac tac ttt gat agc act cac aat cat caa Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln 240 245 250			891
aat ggg ttg tgt gag gag gaa gag gcg gct tca gcg ccc aca gtg gag Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu 255 260 265			939
gac cag gta gct gaa gct gaa cct gag cca gcg gaa gaa tac aca gag Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu 270 275 280			987
caa agt gag gtt gaa tca aca gag tat gtc aat agg cag ttc atg gca Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala 285 290 295			1035
gaa aca cag ttc agc agt ggt gag aag gag caa gtg gat gag tgg aca			1083

ES 2 606 173 T3

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

ES 2 606 173 T3

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	
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 gttaggaata	2297
catttatctt ttccagactt gttgctaaag attaaatgaa atgctctggt tctaaaattt	2357
catcttgaat ccaaatttta atttttgaat gactttccct gctgttgtct tcaaaatcag	2417
aacattttct ctgcctcaga aaagcgtttt tccaactgga aatttatttt tcaggcttta	2477
aaacctgcta aatgttttta ggaagtacct actgaaactt tttgtaagac atttttggaa	2537
cgagcttgaa catttatata aatttattac cctctttgat ttttgaaaca tgcatattat	2597
atthaggtcg 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 ttgttgaaca attacaggta gcatttcatg	2897
taatctgatg ttctaaatgg ttctcttatt gaaggagggt aaagaattag gtttcttaca	2957
gtttttggct ggccatgaca tgtataaaat gtatattaag gaggaattat aaagtacttt	3017
aatttgaatg ctagtggcaa ttgatcatta agaaagtact ttaaagcaaa aggttaatgg	3077

ES 2 606 173 T3

```

gtcatctggg aaaaactctg aagtatcaaa ggtatttgca tgtgaatgtg ggttatgttc 3137
ttctatccca ccttgtagca tattctatga aagttgagtt aaatgatagc taaaatatct 3197
gtttcaacag catgtaaaaa gttattttaa ctgttacaag tcattataca attttgaatg 3257
ttctgtagtt tctttttaac agtttaggta caaaggctctg ttttcattct ggtgcttttt 3317
attaattttg atagtatgat gtcacttcct attgaaatgt aagctagcgt gtaccttaga 3377
atgtgagctc catgagagca ggtaccttgt ttgtcttcac tgctgtatct attcccaacg 3437
cctcatgaca gtgcctggca catagtaggc actcaataaa tacttgttga atgaatgaaa 3497
aaaaaaaaa a 3508

```

5 <210> 28  
 <211> 692  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 28

```

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

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

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

```

10

ES 2 606 173 T3

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

ES 2 606 173 T3

				405						410						415
Gln	Ser	Asn	Gln	Val	Pro	Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu	
			420					425					430			
Val	Ser	Ser	Thr	Ser	Glu	Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Tyr	Gln	
		435					440					445				
Pro	Ser	His	Ala	Thr	Glu	Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	Glu	Pro	Met	Asp	Gln	
	450					455					460					
Ile	Gln	Ala	Thr	Ile	Ser	Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	Thr	Thr	Ala	Ser	Ser	
465					470					475					480	
Ser	Leu	Pro	Ala	Ala	Ser	Gln	Pro	Gln	Val	Phe	Gln	Ala	Gly	Thr	Ser	
				485					490					495		
Lys	Pro	Leu	His	Ser	Ser	Gly	Ile	Asn	Val	Asn	Ala	Ala	Pro	Phe	Gln	
			500					505						510		
Ser	Met	Gln	Thr	Val	Phe	Asn	Met	Asn	Ala	Pro	Val	Pro	Pro	Ala	Asn	
		515					520					525				
Glu	Pro	Glu	Thr	Leu	Lys	Gln	Gln	Ser	Gln	Tyr	Gln	Ala	Thr	Tyr	Asn	
	530					535					540					
Gln	Ser	Phe	Ser	Ser	Gln	Pro	His	Gln	Val	Glu	Gln	Thr	Glu	Leu	Gln	
545					550					555					560	
Gln	Asp	Gln	Leu	Gln	Thr	Val	Val	Gly	Thr	Tyr	His	Gly	Ser	Gln	Asp	
				565					570					575		
Gln	Pro	His	Gln	Val	Pro	Gly	Asn	His	Gln	Gln	Pro	Pro	Gln	Gln	Asn	
			580					585						590		
Thr	Gly	Phe	Pro	Arg	Ser	Ser	Gln	Pro	Tyr	Tyr	Asn	Ser	Arg	Gly	Val	
		595					600					605				
Ser	Arg	Gly	Gly	Ser	Arg	Gly	Ala	Arg	Gly	Leu	Met	Asn	Gly	Tyr	Arg	
	610					615					620					
Gly	Pro	Ala	Asn	Gly	Phe	Arg	Gly	Gly	Tyr	Asp	Gly	Tyr	Arg	Pro	Ser	
625					630					635					640	
Phe	Ser	Asn	Thr	Pro	Asn	Ser	Gly	Tyr	Ser	Gln	Ser	Gln	Phe	Thr	Ala	
				645					650					655		

ES 2 606 173 T3

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

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

Ile Leu Trp Trp  
690

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

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

<400> 29

ES 2 606 173 T3

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



ES 2 606 173 T3

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

ES 2 606 173 T3

cct gtg caa cca gaa gct acg cag gtt ccc ttg gtt tca tct aca agt	1296
Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser	
420 425 430	
gag gga tat aca gcc tcc cag ccc atg tat cag cct tct cat acc aca	1344
Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Met Tyr Gln Pro Ser His Thr Thr	
435 440 445	
gag caa cgg cca cag aag gaa tcc att gac cag att cag gct tca atg	1392
Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Ser Ile Asp Gln Ile Gln Ala Ser Met	
450 455 460	
tca ctg aat gca gac cag acc ccg tca tca tca tca ctt ccc act gca	1440
Ser Leu Asn Ala Asp Gln Thr Pro Ser Ser Ser Ser Leu Pro Thr Ala	
465 470 475 480	
tcc cag ccg caa gtt ttc caa gct gga tct agc aaa cct ttg cat agc	1488
Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Ser Ser Lys Pro Leu His Ser	
485 490 495	
agc gga atc aat gtt aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa aca gta	1536
Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val	
500 505 510	
ttc aac atg aat gca cct gtt cct cct gtt aat gag cca gaa gcc ctt	1584
Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Ala Leu	
515 520 525	
aag caa caa aat cag tac cag gcc agt tac aac cag agt ttc tcc aat	1632
Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Asn	
530 535 540	
cag cca cac caa gta gaa caa tca gat ctt cag caa gaa cag ctc cag	1680
Gln Pro His Gln Val Glu Gln Ser Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln	
545 550 555 560	
aca gtg gtt ggt act tac cat ggt tct ccg gac cag acc cat caa gtg	1728
Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Pro Asp Gln Thr His Gln Val	
565 570 575	
gca gga aac cac cag caa cct ccc cag cag aat act gga ttt cca cgc	1776
Ala Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg	
580 585 590	
aac agt cag cct tat tac aac agt cgg gga gtg tct cgt ggt gga tca	1824
Asn Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser	
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 ccg gat gga tat cag cag aac ttc aaa cgt ggt tct gga	2016
Asn Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly	

ES 2 606 173 T3

```

                660                665                670
caa agt ggg cct cgg gga gct cct cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga      2064
Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg
      675                680                685

cca aac aga ggg atg cct caa atg aac gct cag caa gtg aat taa      2109
Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Ala Gln Gln Val Asn
      690                695                700

```

<210> 30  
 <211> 702  
 <212> PRT  
 <213> *Gallus gallus*

5

<400> 30

```

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

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

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

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

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

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

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

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

```

10



ES 2 606 173 T3

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

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

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

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

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

Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Ala Leu  
 515 520 525

Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Asn  
 530 535 540

Gln Pro His Gln Val Glu Gln Ser Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln  
 545 550 555 560

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

Ala Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg  
 580 585 590

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

ES 2 606 173 T3

Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Ala Gln Gln Val Asn  
 690 695 700

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

10 <220>  
 <223> Cebador T3

<400> 31  
 aattaaccct cactaaaggg 20

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

20 <220>  
 <223> Cebador T7

<400> 32  
 taatacgact cactatagg 19

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

30 <220>  
 <223> Cebador

<400> 33  
 aaggtttgaa tggagtgc 18

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

40 <220>  
 <223> Cebador

45 <400> 34  
 tgctcctttt caccactg 18

50 <210> 35  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Artificial

<220>  
 <223> Cebador GAPDH

55 <400> 35  
 gggctgcttt taactctg 18

60 <210> 36  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Artificial

<220>  
 <223> Cebador GAPDH

ES 2 606 173 T3

<400> 36  
 ccaggaaatg agcttgac 18

5 <210> 37  
 <211> 25  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 37  
  
**Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys**  
**1 5 10 15**

**Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu**  
**20 25**

15 <210> 38  
 <211> 22  
 <212> ADN  
 <213> Artificial

20 <220>  
 <223> Cebador

<400> 38  
 aggtsharct gcagsagtcw gg 22

25 <210> 39  
 <211> 23  
 <212> ADN  
 <213> Artificial

30 <220>  
 <223> Cebador

<400> 39  
 ctcgagtaa ttcacttgct gag 23

35 <210> 40  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

40 <400> 40  
  
**Ser Tyr Trp Ile Glu**  
**1 5**

45 <210> 41  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

50 <400> 41  
  
**Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys**  
**1 5 10 15**

**Gly**

<210> 42

ES 2 606 173 T3

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

5 <400> 42

Tyr Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Ala Gln Asp  
 1 5 10

10 <210> 43  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

15 <400> 43

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

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

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

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe  
 50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Ser Tyr Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Ala Gln Asp His Val  
 100 105 110

20 <210> 44  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 44

Ser Phe Gly Met His  
 1 5

25 <210> 45  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 30 <213> *Mus musculus*

<400> 45



ES 2 606 173 T3

Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr Val Lys  
 1 5 10 15

Gly

<210> 46  
 <211> 11  
 5 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 46

Ile Gly Thr Thr Thr Gly Pro Arg His His Phe  
 1 5 10

<210> 47  
 <211> 113  
 15 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 47

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

Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe  
 20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Lys Asn Thr Leu Phe  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Ser Thr Ile Gly Thr Thr Thr Gly Pro Arg His His Phe Thr Leu  
 100 105 110

Arg

<210> 48  
 <211> 15  
 25 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 48

ES 2 606 173 T3

Ser Ser Lys Asn Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr  
 1 5 10 15

5  
 <210> 49  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 49

Arg Val Ser Asn Leu Ala Ser  
 1 5

10  
 <210> 50  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 50

Ala Gln Leu Leu Glu Leu Pro Tyr Thr  
 1 5

20  
 <210> 51  
 <211> 109  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 51

Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Phe Ser Asn Pro Val Thr Leu Gly Thr  
 1 5 10 15

Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Asn Leu Leu His Ser Asn  
 20 25 30

Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro  
 35 40 45

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

Arg Phe Ser Gly Ser Glu Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile Ser  
 65 70 75 80

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

Glu Leu Pro Tyr Thr Ser Glu Gly Thr Lys Arg Trp Glu  
 100 105

30  
 <210> 52  
 <211> 333  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

ES 2 606 173 T3

<400> 52

```

caggttcagc tgcagcagtc tggagctgag ctgatgaagc ctggggcctc agtgaagata      60
tcctgcaagg ctactggcta cacattcagt agctactgga tagagtgggt aaagcagagg      120
cctggacatg gccttgagtg gattggagag attttacctg gaagtggtag tactaactac      180
aatgagaagt tcaagggcaa ggccacattc actgcagata catcctccaa cacagcctac      240
atgcaactca gcagcctgac atctgaggac tctgccgtct attactgtgc aagtactac      300
tggtacttcg atgtctgggc gcaggaccac gta                                     333

```

5

<210> 53  
 <211> 327  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

10

<400> 53

```

attgtgatga cgcaggctgc cttctccaat ccagtcactc ttggaacatc agcttccatc      60
tcctgcaggt ctagtaagaa tctcctacat agtaatggca tcacttattt gtattgggat      120
ctgcagaggc caggccagtc tcctcagctc ctgatatac ggggtgccaa tctggcctca      180
ggagtcccaa acaggttcag tggcagtgag tcaggaactg atttcacact gagaatcagc      240
agagtggagg ctgaggatgt ggggtgttat tactgtgctc aactgctaga actcccgtac      300
acgtcggagg ggaccaagcg ctgggag                                         327

```

15

<210> 54  
 <211> 22  
 <212> ADN  
 <213> Artificial

20

<220>  
 <223> Cebador

<400> 54  
 aggtsharct gcagsagtcw gg 22

25

<210> 55  
 <211> 34  
 <212> ADN  
 <213> Artificial

30

<220>  
 <223> Cebador

<400> 55  
 tgaggagacg gtgaccgtgg tccctggcc ccag 34

35

<210> 56  
 <211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Artificial

40

<220>  
 <223> Cebador

45

<400> 56

ES 2 606 173 T3

tccgatatcc agctgaccca gtctcca 27

5 <210> 57  
 <211> 31  
 <212> ADN  
 <213> Artificial

10 <220>  
 <223> Cebador

<400> 57  
 gttgatctc cagcttgga cchscdccga a 31

15 <210> 58  
 <211> 15  
 <212> ADN  
 <213> Artificial

20 <220>  
 <223> Cebador

<400> 58  
 agtcacgacg ttgta 15

25 <210> 59  
 <211> 17  
 <212> ADN  
 <213> Artificial

30 <220>  
 <223> Cebador

<400> 59  
 caggaaacag ctatgac 17

35 <210> 60  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

40 <400> 60

Ser Tyr Asp Met Ser  
 1 5

45 <210> 61  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

50 <400> 61

Tyr Ile Ser Ser Gly Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val Lys  
 1 5 10 15

Gly

55 <210> 62  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

ES 2 606 173 T3

<400> 62

His Phe Tyr Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
 1 5 10

5 <210> 63  
 <211> 109  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

10 <400> 63

Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala  
 1 5 10 15

Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Ser Tyr Asp Met Ser Trp Ile Arg Gln  
 20 25 30

Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ala  
 35 40 45

Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser  
 50 55 60

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

Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg His Phe Tyr Arg Phe  
 85 90 95

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
 100 105

15 <210> 64  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

20 <400> 64

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

25 <210> 65  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 65

Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr  
 1 5

30 <210> 66  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

35

ES 2 606 173 T3

<400> 66

Gln Gln Asp Asp Arg Phe Pro Leu Thr  
 1 5

5 <210> 67  
 <211> 113  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

10 <400> 67

Leu Leu Leu Cys Val Ser Gly Ala Pro Gly Ser Ile Val Met Thr Gln  
 1 5 10 15

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

Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp Val Ala Trp Tyr Gln Gln  
 35 40 45

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

Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Asp  
 65 70 75 80

Phe Thr Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr  
 85 90 95

Phe Cys Gln Gln Asp Asp Arg Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Pro  
 100 105 110

Ser

15 <210> 68  
 <211> 327  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

<400> 68

gggggaggct tagtgaagcc tggaggggtcc ctgaaactct cctgtgcagc ctctggattc 60  
 gctttcagta gctatgacat gtcttgatt cgccagactc cggagaagag gctggaatgg 120  
 gtcgcataca ttagcagtgg tgctggtagc acctactatc cagacactgt gaaaggccga 180  
 ttcaccgtct ccagagaaa tgccaagaac accctgtatc tgcaaatgag cagtctgaag 240  
 tctgaggaca cagccatgta ttactgtgca agacatttct accgctttga ctactggggc 300  
 caagggacca cggtcaccgt ctctca 327

20 <210> 69  
 <211> 339  
 <212> ADN

ES 2 606 173 T3

<213> *Mus musculus*

<400> 69

	ctactgctct gtgtgtctgg tgctcctggg agtattgtga tgaccagac tcccaaattc	60
	ctgcttgtat cagcaggaga caggattacc atcacctgca aggccagtca gagtgtgagt	120
	aatgatgtag cttggtacca acagaagcca gggcagtctc ctaaactact gatatactat	180
	gcatccaatc gctacactgg agtccctgat cgcttcactg gcagtggata tgggacggat	240
	ttcactttca ccatcagcac tgtgcaggct gaagacctgg cagtttattt ctgtcagcag	300
5	gatgataggt ttcctctcac gttcgggtgct ggaccaagc	339

<210> 70

<211> 339

<212> ADN

10 <213> *Mus musculus*

<400> 70

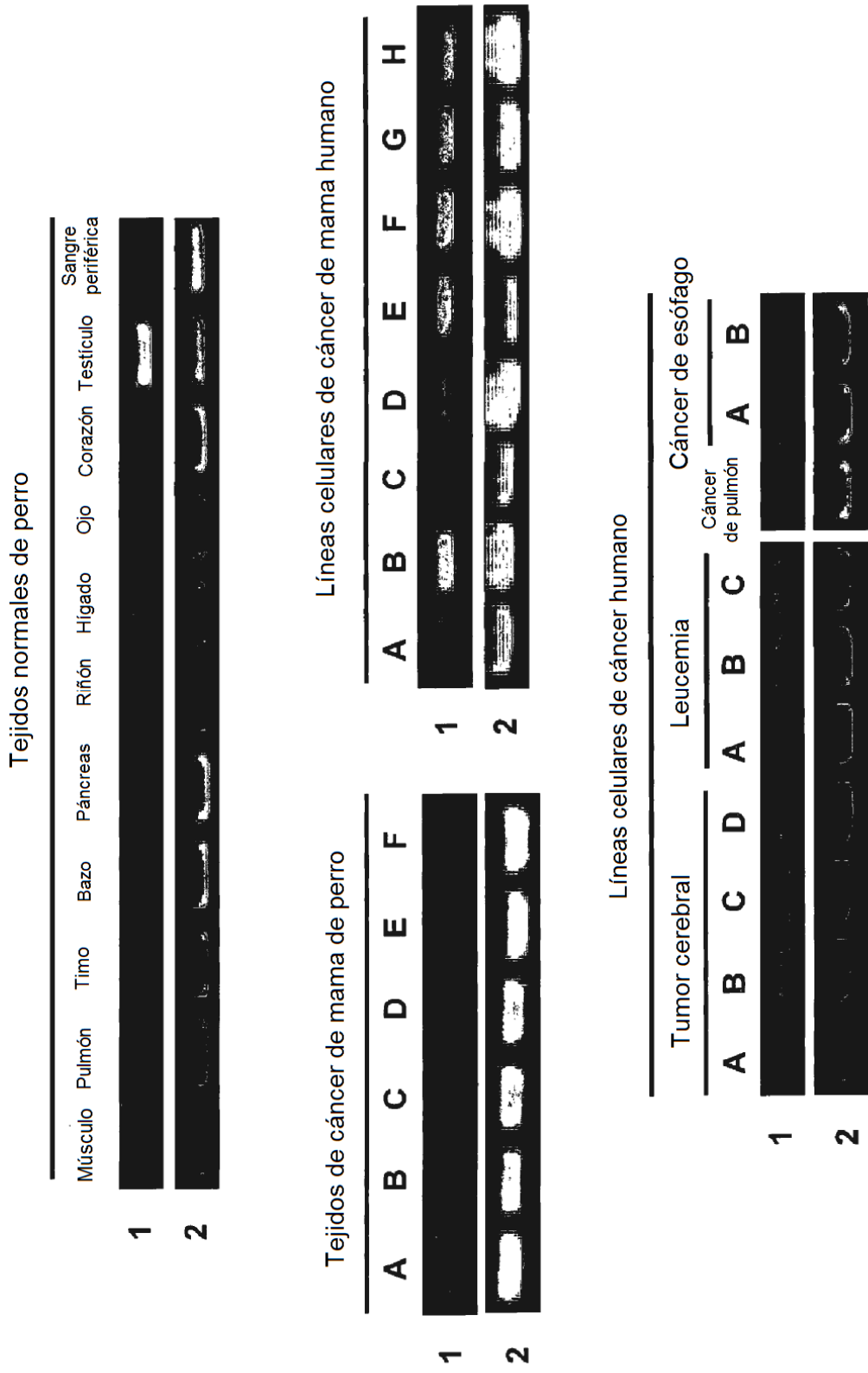
	gatgtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttagtgcagc ctggagggtc ccgaaaactc	60
	tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctttggaa tgcaactgggt tcgtcaggct	120
	ccagagaagg ggctggagtg ggtcgcatatc attagtagtg gcagtagtac catctactat	180
	gcagacacag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atcccaagaa caccctgttc	240
	ctgcaaatga ccagtctaag gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagtactata	300
15	ggtacgacta ctgggccaag gcaccacttc acgctccgc	339

**REIVINDICACIONES**

1. Un anticuerpo o un fragmento del mismo, en donde el anticuerpo o el fragmento tienen una actividad citotóxica contra una célula cancerosa que expresa una proteína CAPRIN-1 y:
- 5 (a) se unen a un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 37; o  
(b) reconocen un fragmento que consiste en entre 7 y 12 aminoácidos de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 37,
- 10 con la condición de que el anticuerpo o el fragmento del mismo no se unan a un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos Arg-Asn-Leu-Glu-Lys-Lys-Lys-Gly-Lys-Leu-Asp-Asp-Tyr-Gln o a un fragmento que consiste en entre 7 y 12 aminoácidos de la misma.
2. El anticuerpo o el fragmento del mismo según la reivindicación 1, en donde el anticuerpo o el fragmento del mismo son monoclonales.
3. El anticuerpo o el fragmento del mismo según la reivindicación 1, en donde el anticuerpo o el fragmento del mismo son policlonales.
- 20 4. El anticuerpo, o el fragmento del mismo, según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que es un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo de cadena única o un anticuerpo biespecífico.
5. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o el fragmento del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores como un principio activo.
- 25 6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, que comprende adicionalmente un agente antitumoral.
7. Una combinación farmacéutica que comprende la composición farmacéutica de la reivindicación 5 y una composición farmacéutica que contiene un agente antitumoral.
- 30 8. El anticuerpo o el fragmento del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, la composición farmacéutica de la reivindicación 5 o de la reivindicación 6 o la combinación farmacéutica de la reivindicación 7, para su uso en un método para el tratamiento y/o la prevención del cáncer.
- 35 9. El anticuerpo, el fragmento o la composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 8, en donde el método comprende la administración a un sujeto del anticuerpo o del fragmento del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o de la composición farmacéutica de la reivindicación 5 y un agente antitumoral.
- 40 10. Un agente antitumoral para su uso en un método para el tratamiento y/o la prevención de un cáncer, en donde el método comprende la administración a un sujeto del agente antitumoral y de un anticuerpo o de un fragmento del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o de la composición farmacéutica de la reivindicación 5.
- 45 11. El anticuerpo, el fragmento, la composición farmacéutica, la combinación farmacéutica o el agente antitumoral para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en donde el cáncer es cáncer de mama, tumor cerebral, leucemia, linfoma, cáncer de pulmón, mastocitoma, cáncer renal, cáncer de cuello de útero, cáncer de vejiga, cáncer de esófago, cáncer gástrico o cáncer colorrectal.



Fig. 1



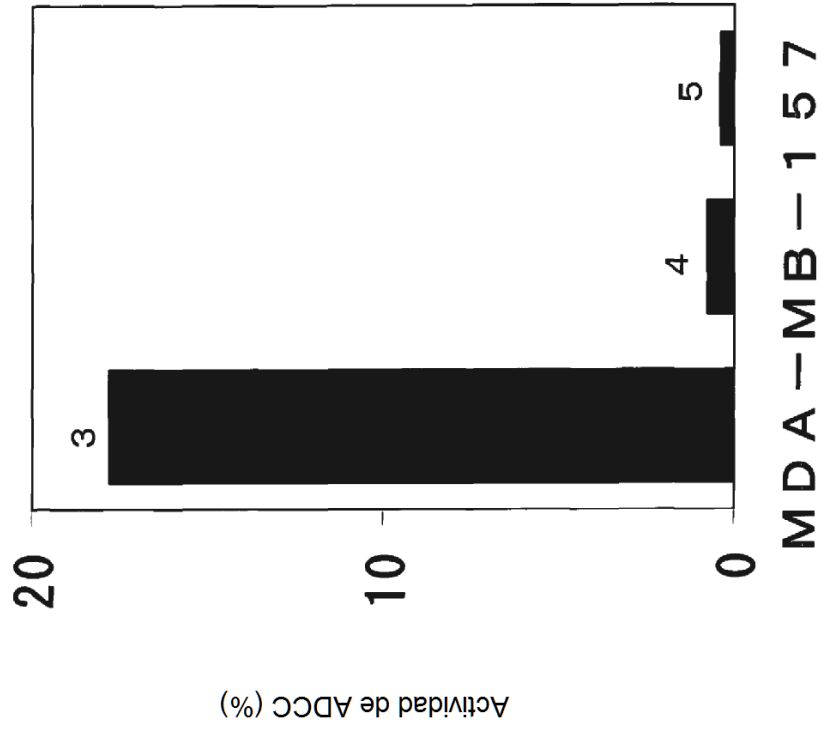


Fig. 2