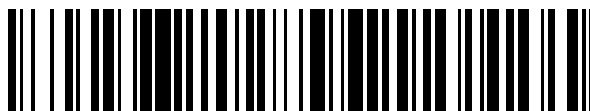


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 846**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.08.2012 PCT/JP2012/069829**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.02.2013 WO13018886**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2012 E 12819899 (1)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016 EP 2740489**

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

30 Prioridad:

04.08.2011 JP 2011171310

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

24.04.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MINAMIDA, YOSHITAKA;
OKANO, FUMIYOSHI y
SAITO, TAKANORI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 609 846 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 prevención del cáncer pancreático

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere al nuevo uso de un anticuerpo contra CAPRIN-1 o un fragmento del mismo en un medicamento, tal como un agente terapéutico para el cáncer pancreático.

10 **Técnica antecedente**

El cáncer es la principal causa de muerte. En la actualidad, esta enfermedad se trata principalmente mediante terapia quirúrgica en combinación con radioterapia y/o quimioterapia. A pesar del desarrollo reciente de nuevas técnicas quirúrgicas o del descubrimiento de nuevos agentes anticáncer, el tratamiento existente para el cáncer tiene un resultado insuficientemente mejorado, salvo para algunos tipos de cáncer. Con los avances recientes de la biología molecular o la inmunología del cáncer, se han identificado anticuerpos que reaccionan específicamente con el cáncer, antígenos que son reconocidos por las células T citotóxicas, genes que codifican dichos antígenos para el cáncer y similares, generando expectativas acerca de una terapia para el cáncer específica que se dirija a los antígenos del cáncer (bibliografía no de patente 1).

Para reducir los efectos adversos de la terapia para el cáncer, se desea que los péptidos, polipéptidos, o proteínas reconocidas como antígenos del cáncer raramente existan en las células normales y que existan específicamente en las células cancerosas. En 1991, Boon et al. (Ludwig Institute for Cancer Research, Bélgica) aislaron un antígeno de melanoma humano, MAGE1, reconocido por las células T CD8 positivas mediante un método de clonación de expresión de ADNc usando líneas celulares de cáncer autólogas y células T reactivas contra el cáncer (bibliografía no de patente 2). Después, se ha comunicado el método SEREX (identificación serológica de antígenos mediante clonación de expresión recombinante), que adopta una estrategia de clonación de expresión génica para identificar antígenos tumorales reconocidos por anticuerpos producidos en respuesta a un cáncer autólogo *in vivo* en un paciente con cáncer (bibliografía no de patente 3 y bibliografía de patente 1). De acuerdo con este método, se han aislado algunos antígenos de cáncer que raramente se expresan en células normales y que se expresan específicamente en el cáncer (bibliografía no de patente 4 a 9). Además, actualmente se encuentran en ensayo clínico dirigido a algunos de los antígenos de cáncer aislados una terapia celular que usa inmunocitos que reaccionan específicamente con antígenos de cáncer o una inmunoterapia específica para el cáncer que emplea vacunas o similares que comprenden antígenos de cáncer.

En los últimos años, han surgido por todo el mundo diversos fármacos de anticuerpos para el tratamiento del cáncer que se dirigen a proteínas antigénicas en las células cancerosas. Estos fármacos han llamado la atención debido a su eficacia como agentes terapéuticos específicos para el cáncer. Sin embargo, una gran mayoría de las proteínas antigénicas usadas como diana por los fármacos también se expresan en las células normales. A causa de la administración de los anticuerpos, se dañan las células cancerosas, así como las células normales que expresan los antígenos, dando como resultado desventajosamente efectos adversos. Por lo tanto, si pudieran identificarse los antígenos del cáncer que se expresan específicamente en la superficie de las células cancerosas y se pudieran usar como fármacos anticuerpos que se dirigen a estos antígenos, podría esperarse que estos fármacos de anticuerpos proporcionen un tratamiento con menos efectos adversos. En términos del sentido técnico común de los expertos en la materia, se sabe que el cáncer pancreático es difícil de tratar. Aún no se ha desarrollado un fármaco eficaz que tenga efectos suficientes en el cáncer pancreático.

La proteína 1 asociada con el citoplasma y la proliferación (CAPRIN-1) se conoce como una proteína intracelular que se expresa tras la activación o división celular de las células normales en reposo y forma gránulos por estrés citoplasmático con los ARN intracelulares para participar en la regulación del transporte y la traducción de los ARNm. Se ha descubierto que esta proteína se expresa específicamente en la superficie de las células cancerosas, tales como células del cáncer de mama y por lo tanto se está estudiando como diana para fármacos de anticuerpos para el tratamiento del cáncer (bibliografía de patente 2). La bibliografía de patente 2, sin embargo, no confirmó que CAPRIN-1 se exprese en las células del cáncer pancreático, y ni divulgó ni describió que CAPRIN-1 pueda servir como proteína antigénica para el cáncer pancreático.

Bibliografía de la técnica anterior**Bibliografía de patente**

Bibliografía de patente 1: Patente de los Estados Unidos n.º 5698396
Bibliografía de patente 2: Publicación Internacional n.º WO2010/016526

Bibliografía no de patente

Bibliografía no de patente 1: Tsuyoshi Akiyoshi, "Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy", 1997, Vol. 24,

págs. 551-519 (Japanese Journal of 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. USA, 92: 11810-11813 (1995)
 Bibliografía no de patente 4: Int. J. Cancer, 72: 965-971 (1997)
 5 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)
 10 Bibliografía no de patente 9: Hum. Mol. Genet., 6: 33-39 (1997)

Sumario de la invención

Problema a resolver por la invención

15 Un objetivo de la presente invención es identificar una proteína antigénica del cáncer que se exprese específicamente en la superficie de las células del cáncer pancreático y proporcionar el uso de un anticuerpo que se dirija a la proteína como agente terapéutico para el cáncer pancreático.

Medios para resolver el problema

20 Como resultado de estudios diligentes, los presentes inventores han obtenido un ADNc que codifica una proteína que se une específicamente a un anticuerpo presente en el suero derivado de un organismo portador de cáncer, mediante el método SEREX usando una biblioteca de ADNc derivada de tejido testicular canino y el suero de un
 25 perro afectado por cáncer de mama, y después prepararon CAPRIN-1 con una secuencia de aminoácidos representada por cualquiera de las SEQ ID NO: 2 a 30 con número par, y un gran número de anticuerpos contra estas proteínas CAPRIN-1, basándose en el gen obtenido y los genes homólogos humanos, bovinos, equinos, murinos, y de pollo de las mismas. Después, los presentes inventores descubrieron que en la superficie de las células de cáncer pancreático se expresan específicamente segmentos de la proteína CAPRIN-1, y también descubrieron que un anticuerpo contra CAPRIN-1 daña a las células de cáncer pancreático que expresan CAPRIN-
 30 1. Basándose en estos hallazgos, se ha completado la presente invención.

Por lo tanto, la presente invención tiene los siguientes aspectos: La presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento del cáncer pancreático, que comprende, como principio activo, un anticuerpo o un fragmento del mismo que tiene reactividad inmunológica específica con una proteína CAPRIN-1 o un fragmento de la misma que comprende de 7 a 12 o más restos de aminoácidos consecutivos.
 35

En una realización, la proteína CAPRIN-1 tiene una secuencia de aminoácidos representada por cualquiera de las SEQ ID NO: 2 a 30 con número par, o 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, y lo más preferentemente de un 97 a un 99 % o más de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos.
 40

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

45 En una realización adicional, el anticuerpo es un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo monocatenario, o un anticuerpo multiespecífico.

En una realización adicional, el anticuerpo es un anticuerpo que tiene reactividad inmunológica con un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos representada por SEQ ID NO: 273, 266, 270, 272, o 269, o 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, y lo más preferentemente de un 97 a un 99 % o más de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos, o un fragmento de la misma.
 50

En una realización adicional, el anticuerpo es uno cualquiera de los siguientes anticuerpos (a) a (y) y tiene reactividad inmunológica con la proteína CAPRIN-1, o la composición farmacéutica es para el tratamiento y/o prevención del cáncer pancreático y se caracteriza por que comprende el anticuerpo como un principio activo:
 55

- (a) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las regiones determinantes de la complementariedad (CDR) de las SEQ ID NO: 37, 38, y 39 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 41, 42, y 43;
- 60 (b) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 47, 48, y 49 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 51, 52, y 53;
- (c) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 57, 58, y 59 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 61, 62, y 63;
- (d) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 67, 68, y 69 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 71, 72, y 73;
- 65 (e) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID

- NO: 77, 78, y 79 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 81, 82, y 83;
- 5 (f) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 87, 88, y 89 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 91, 92, y 93;
- (g) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 97, 98, y 99 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 101, 102, y 103;
- (h) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 107, 108, y 109 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 111, 112, y 113;
- 10 (i) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 117, 118, y 119 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 121, 122, y 123;
- (j) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 127, 128, y 129 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 121, 122, y 123;
- 15 (k) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 132, 133, y 134 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 136, 137, y 138;
- (l) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 142, 143, y 144 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 146, 147, y 148;
- 20 (m) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 142, 143, y 144 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 152, 153, y 154;
- (n) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 157, 158, y 159 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 161, 162, y 163;
- 25 (o) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 167, 168, y 169 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 171, 172, y 173;
- 30 (p) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 167, 168, y 169 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 177, 178, y 179;
- (q) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 167, 168, y 169 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 182, 183, y 184;
- 35 (r) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 167, 168, y 169 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 187, 188, y 189;
- 40 (s) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 167, 168, y 169 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 192, 193, y 194;
- (t) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 197, 198, y 199 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 201, 202, y 203;
- 45 (u) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 207, 208, y 209 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 211, 212, y 213;
- (v) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 217, 218, y 219 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 221, 222, y 223;
- 50 (w) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 227, 228, y 229 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 231, 232, y 233;
- 55 (x) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 237, 238, y 239 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 241, 242, y 243; y
- (y) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 247, 248, y 249 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 251, 252, y 253.
- 60

En una realización adicional de la presente invención, el anticuerpo o el fragmento del mismo está conjugado con un agente antitumoral.

5 La presente invención proporciona además una combinación farmacéutica que comprende la composición farmacéutica de la presente invención y una composición farmacéutica que comprende un agente antitumoral.

El anticuerpo contra CAPRIN-1 usado en la presente invención daña a las células del cáncer pancreático. Por lo tanto, el anticuerpo contra CAPRIN-1 es útil en el tratamiento del cáncer pancreático.

10 Modos para llevar a cabo la invención

15 El anticuerpo contra una proteína CAPRIN-1, específicamente, un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos representada por cualquiera de las SEQ ID NO: 2 a 30 con número par, usado en la presente invención puede evaluarse respecto de su actividad antitumoral, tal como se describe más adelante, examinando *in vivo* la inhibición del crecimiento tumoral en un animal portador de cáncer o examinando *ex vivo* la presencia o ausencia de actividad citotóxica mediada por inmunocitos o por complemento mostrada por el anticuerpo contra las células tumorales que expresan el polipéptido.

20 Las secuencias de nucleótidos de los polinucleótidos que codifican las proteínas que consisten en las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NO con número par (es decir, las SEQ ID NO: 2, 4, 6, ..., 28, y 30) de las SEQ ID NO: 2 a 30 se muestran en las SEQ ID NO con número impar (es decir, las SEQ ID NO: 1, 3, 5, ..., 27, y 29) de las SEQ ID NO: 1 a 29, respectivamente.

25 Las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12, y 14 en el listado de secuencias son las secuencias de aminoácidos de CAPRIN-1 aisladas como polipéptidos que se unen específicamente a los anticuerpos presentes en el suero derivado de un perro portador de cáncer; las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NO: 2 y 4 son secuencias de aminoácidos de CAPRIN-1 aisladas en forma de factores homólogos humanos (homólogos u ortólogos) de las mismas; la secuencia de aminoácidos representada por SEQ ID NO: 16 es una secuencia de aminoácidos de CAPRIN-1 aislada en forma de un factor homólogo bovino de la misma; la secuencia de aminoácidos representada por SEQ ID NO: 18 es una secuencia de aminoácidos de CAPRIN-1 aislada en forma de un factor homólogo equino de la misma; las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NO: 20 a 28 son secuencias de aminoácidos de CAPRIN-1 aisladas en forma de factores homólogos de ratón de la misma; y la secuencia de aminoácidos representada por SEQ ID NO: 30 es una secuencia de aminoácidos de CAPRIN-1 aislada en forma de factor homólogo de pollo de la misma (véase el ejemplo 1 descrito más adelante). Se sabe que CAPRIN-1 se expresa tras la activación o división celular de las células normales en reposo.

40 El estudio de la presente invención ha revelado que la proteína CAPRIN-1 se expresa en la superficie de las células del cáncer pancreático. De acuerdo con la presente invención, se usa preferentemente un anticuerpo que se une a una porción expresada en la superficie de las células del cáncer pancreático en cada molécula de proteína CAPRIN-1. Los ejemplos del péptido parcial de la proteína CAPRIN-1 expresada en la superficie de las células de cáncer pancreático incluyen polipéptidos que consisten cada uno en de 7 a 12 o más, por ejemplo, de 8 a 11 o más, restos de aminoácidos consecutivos en una región de los restos de aminoácidos (aa) con número 50 a 98, los restos de aminoácidos (aa) con número 233 a 343, o el resto de aminoácido (aa) con número 527 respecto del extremo C-terminal de una secuencia de aminoácidos representada por cualquier número par (excepto para las SEQ ID NO: 6 y 18) de las SEQ ID NO: 2 a 30 en el listado de secuencias, e incluye específicamente: una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 271 o 273 (preferentemente, por ejemplo, una región de una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 274 o 275 en la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 273); una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 266 (preferentemente, por ejemplo, una región de una secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 267 o 268 en la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 266), 270, 272, o 269 en forma de un péptido parcial de la proteína CAPRIN-1 expresada en la superficie de células cancerosas; y 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, por ejemplo, un 96 % o más, un 97 % o más, un 98 % o más, o un 99 % o más de identidad de secuencia con cualquiera de las secuencias de aminoácidos anteriores. El anticuerpo usado en la presente invención incluye todos los anticuerpos que se unen a estos péptidos y muestra actividad antitumoral.

60 El anticuerpo contra CAPRIN-1 usado en la presente invención puede ser cualquier tipo de anticuerpo que pueda ejercer actividad antitumoral e incluye, por ejemplo, anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, anticuerpos recombinantes, por ejemplo, anticuerpos sintéticos, anticuerpos multiespecíficos (por ejemplo, diacuerpos y triacuerpos), anticuerpos humanizados, anticuerpos quiméricos, y anticuerpos monocatenarios (scFv), anticuerpos humanos, y sus fragmentos de anticuerpo, por ejemplo, Fab, F(ab')₂, y Fv. Estos anticuerpos y fragmentos de los mismos pueden prepararse mediante métodos generalmente conocidos por los expertos en la materia. El anticuerpo de acuerdo con la presente invención es, de manera deseable, un anticuerpo capaz de unirse específicamente a la proteína CAPRIN-1 y es preferentemente un anticuerpo monoclonal. Puede usarse un anticuerpo policlonal en tanto que puedan producirse de manera estable anticuerpos homogéneos. En el caso de un sujeto humano, es deseable

usar un anticuerpo humano o un anticuerpo humanizado para evitar o suprimir el rechazo.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "que se une específicamente a la proteína CAPRIN-1" significa que el anticuerpo se une específicamente a la proteína CAPRIN-1 sin unirse sustancialmente a otras proteínas.

El anticuerpo que puede usarse en la presente invención puede examinarse respecto de su actividad antitumoral, tal como se describe más adelante, examinando *in vivo* la inhibición del crecimiento tumoral en un animal portador de cáncer o examinando *in vitro* la presencia o ausencia de actividad citotóxica mediada por inmunocitos o por complemento mostrada por el anticuerpo contra las células tumorales que expresan el polipéptido.

El sujeto que va a recibir el tratamiento para el cáncer pancreático de acuerdo con la presente invención es un mamífero, tal como un ser humano, un animal de compañía, ganado, o un animal de deporte, preferentemente un ser humano.

En lo sucesivo, se describirá la preparación de antígenos, la preparación de anticuerpos y una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención.

<Preparación de antígeno para la preparación de anticuerpos>

Las proteínas o fragmentos de las mismas usadas como antígenos sensibilizantes para obtener el anticuerpo contra CAPRIN-1 usado en la presente invención no se limitan por la especie animal que sirve de origen, incluyendo seres humanos, perros, ganado bovino, caballos, ratones, ratas, y pollos. Las proteínas o los fragmentos de las mismas, sin embargo, se seleccionan preferentemente a la vista de su compatibilidad con las células progenitoras para su uso en fusión celular. En general, se prefieren las proteínas procedentes de mamíferos. En particular, se prefieren las proteínas de procedencia humana. Por ejemplo, cuando CAPRIN-1 es CAPRIN-1 humana, pueden usarse proteínas CAPRIN-1, péptidos parciales de las mismas o células que expresan CAPRIN-1 humana.

Las secuencias de nucleótidos y las secuencias de aminoácidos de CAPRIN-1 humana y los homólogos de las mismas pueden obtenerse, por ejemplo, accediendo a GenBank (NCBI, EE.UU.) para usar los algoritmos BLAST o FASTA (Karlin y Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 5873-5877, 1993; y Altschul et al., Nucleic Acids Res. 25: 3389-3402, 1997).

En la presente invención, en referencia a la secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO: 1 o 3) o a la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 2 o 4) de CAPRIN-1 humana, las dianas son ácidos nucleicos o proteínas que consisten en secuencias que tienen de un 70 % a un 100 %, preferentemente de un 80 % a un 100 %, más preferentemente de un 90 % a un 100 %, aún más preferentemente de un 95 % a un 100 %, por ejemplo, de un 97 % a un 100 %, de un 98 % a un 100 %, de un 99 % a un 100 %, o de un 99,5 % a un 100 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de nucleótidos o la secuencia de aminoácidos de la ORF o porción madura de la referencia. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "% de identidad de secuencia" significa un porcentaje (%) del número de aminoácidos (o bases) idénticos respecto del número total de aminoácidos (o bases) cuando se alinean dos secuencias de tal forma que pueda lograrse el máximo grado de similitud o identidad con o sin huecos introducidos.

Los fragmentos de cada proteína CAPRIN-1 tienen longitudes en el intervalo desde la longitud de aminoácidos de un epítipo (o un determinante antigénico), que es la unidad más pequeña reconocida por el anticuerpo, hasta menos de la longitud completa de la proteína. El epítipo se refiere a un fragmento polipeptídico que tiene antigenicidad o inmunogenicidad en mamíferos, preferentemente seres humanos. Su unidad más pequeña consiste en aproximadamente 7 a 12 restos de aminoácidos, por ejemplo, de 8 a 11 restos de aminoácidos. Los ejemplos específicos del mismo incluyen una secuencia de aminoácidos representada por las SEQ ID NO: 273, 266, 270, 272, o 269 y 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, y lo más preferentemente de un 97 a un 99 % o más de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos.

Los polipéptidos que comprenden las proteínas CAPRIN-1 humanas anteriores y los péptidos parciales de las mismas pueden sintetizarse de acuerdo con métodos de síntesis química, por ejemplo, los métodos de Fmoc (fluorenilmetiloxycarbonilo) y tBoc (t-butiloxycarbonilo) (Seikagaku Jikken Koza (Biochemical Experimentation Course en inglés) 1, the Japanese Biochemical Society ed., Protein Chemistry IV, Chemical Modification and Peptide Synthesis, Tokyo Kagaku Dojin Co., Ltd. (Japón), 1981). Asimismo, estos polipéptidos pueden sintetizarse mediante métodos rutinarios usando diversos sintetizadores de péptidos disponibles en el mercado. Como alternativa, pueden prepararse polinucleótidos que codifican los polipéptidos usando estrategias de ingeniería genética conocidas en la técnica (Sambrook et al., Molecular Cloning, la 2ª edición, Current Protocols in Molecular Biology (1989), Cold Spring Harbor Laboratory Press; Ausubel et al., Short Protocols in Molecular Biology, la 3ª edición, un compendio de métodos de Current Protocols in Molecular Biology (1995), John Wiley & Sons; etc.) e incorporarlos en vectores de expresión, que después se introducen en células hospedadoras de tal forma que las células hospedadoras producen los polipéptidos. De este modo, pueden obtenerse los polipéptidos de interés.

Los polinucleótidos que codifican los polipéptidos pueden prepararse fácilmente mediante estrategias de ingeniería genética conocidas en la técnica o métodos rutinarios que usan sintetizadores de ácidos nucleicos disponibles en el mercado. Por ejemplo, puede prepararse un ADN que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 1 mediante la PRC usando un ADN cromosómico humano o una biblioteca de ADNc como molde y un par de cebadores diseñados para que sean capaces de amplificar la secuencia de nucleótidos representada por la SEQ ID NO: 1. Las condiciones de reacción para esta PCR pueden determinarse de manera adecuada. Los ejemplos de las condiciones pueden incluir, pero sin limitación, 30 ciclos que implican cada uno etapas de reacción que consisten en 94°C durante 30 segundos (desnaturalización), 55°C durante 30 segundos a 1 minuto (hibridación), y 72°C durante 2 minutos (elongación) usando ADN polimerasa termoestable (por ejemplo, Taq polimerasa) y un tampón para PCR que contiene Mg²⁺, seguido de reacción a 72°C durante 7 minutos. La estrategia de la PCR, sus condiciones, etc. se describen en, por ejemplo, Ausubel et al., *Short Protocols in Molecular Biology*, la 3ª edición, un compendio de métodos de *Current Protocols in Molecular Biology* (1995), John Wiley & Sons (en particular, el capítulo 15).

Asimismo, pueden prepararse sondas o cebadores adecuados basándose en información acerca de las secuencias de nucleótidos y las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NO: 1 a 30 en el listado de secuencias descrito en el presente documento, y usarse en la exploración de, por ejemplo, una biblioteca de ADNc humano, para aislar el ADN deseado. Preferentemente, dicha biblioteca de ADNc se produce a partir de células, órganos, o tejidos que expresan proteínas mostradas en las SEQ ID NO: 2 a 30 con número par. Los ejemplos de dichas células o tejidos incluyen células o tejidos procedentes de los testículos o de cánceres o tumores, tales como leucemia, cáncer de mama, linfoma, tumor cerebral, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, y cáncer pancreático. Estas manipulaciones, incluyendo la preparación de sondas o cebadores, la construcción de una biblioteca de ADNc, la exploración de la biblioteca de ADNc, y la clonación del gen de interés, son conocidas para los expertos en la materia y pueden efectuarse de acuerdo con métodos descritos en, por ejemplo, Sambrook et al., *Molecular Cloning*, la 2ª edición, *Current Protocols in Molecular Biology* (1989), y Ausubel et al. (anteriormente citado). Los ADN que codifican las proteínas CAPRIN-1 humanas y los péptidos parciales de las mismas pueden obtenerse a partir de los ADN obtenidos de este modo.

Las células hospedadoras pueden ser cualquier célula capaz de expresar los péptidos anteriores. Los ejemplos de células procariotas incluyen, pero sin limitación, *E. coli*. Los ejemplos de células eucariotas incluyen, pero sin limitación: células de mamífero, tales como células de riñón de mono COS1 y células de ovario de hámster chino CHO; una línea celular de riñón embrionario humano HEK293; la línea celular de piel embrionaria de ratón NIH3T3; células de levadura, tales como células de levadura en gemación y de levadura en fisión; células del gusano de la seda; y células de huevo de *Xenopus*.

En caso de usar células procariotas como células hospedadoras, los vectores de expresión usados tienen un origen que permite la replicación 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, etc. Los ejemplos de vectores de expresión para *E. coli* pueden incluir la serie pUC, pBluescript II, los sistemas de expresión pET, y los sistemas de expresión pGEX. Los ADNc que codifican los polipéptidos anteriores pueden incorporarse en dichos vectores de expresión, con los que posteriormente se transforman las células hospedadoras procariotas, seguido del cultivo de los transformantes obtenidos de tal forma que los polipéptidos codificados por los ADN se expresan en las células hospedadoras procariotas. A este respecto, los polipéptidos pueden expresarse como proteínas de fusión con otras proteínas.

En caso de usar células eucariotas como células hospedadoras, como vectores de expresión se usan vectores de expresión para células eucariotas que tienen un promotor, una región de corte y empalme, un sitio de adición de poli(A), etc. Los ejemplos de dichos vectores de expresión pueden incluir los vectores pKA1, pCDM8, pSVK3, pMSG, pSVL, pBK-CMV, pBK-RSV, EBV, pRS, pcDNA3, y pYES2. En el mismo sentido que antes, los ADNc que codifican los polipéptidos anteriores pueden incorporarse en dichos vectores de expresión, con los que posteriormente se transforman las células hospedadoras eucariotas, seguido del cultivo de los transformantes obtenidos de tal forma que los polipéptidos codificados por los ADN se expresan en las células hospedadoras procariotas. En caso de que se usen vectores de expresión tales como pIND/V5-His, pFLAG-CMV-2, pEGFP-N1, o pEGFP-C1, los polipéptidos pueden expresarse como diversas proteínas de fusión marcadas con el marcador His (por ejemplo, (His)₆ a (His)₁₀), el marcador FLAG, el marcador myc, el marcador HA, GFP, o similares.

Los vectores de expresión pueden introducirse en las células hospedadoras usando métodos de sobra conocidos, tales como electroporación, un método de fosfato de calcio, un método de liposoma, un método de DEAE dextrano, microinyección, infección vírica, lipofección, y unión con péptidos que penetran en las células.

El polipéptido de interés puede aislarse y purificarse a partir de las células hospedadoras mediante una combinación de procedimientos de separación conocidos en la técnica. Los ejemplos de los mismos incluyen, pero sin limitación, tratamiento con un desnaturalizante (por ejemplo, urea) o un tensioactivo, ultrasonificación, digestión enzimática, precipitación salina, fraccionamiento y precipitación de disolvente, diálisis, centrifugación, ultrafiltración, filtración en gel, SDS-PAGE, electroforesis de electroenfoque, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía hidrófoba, cromatografía de afinidad, y cromatografía en fase reversa.

<Estructura del anticuerpo>

Los anticuerpos normalmente son glucoproteínas heteromultiméricas que comprenden cada una al menos dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras. Los anticuerpos, salvo las IgM, son glucoproteínas heterotetraméricas de aproximadamente 150 kDa compuestas cada una de dos cadenas ligeras (L) idénticas y dos cadenas pesadas (H) idénticas. Normalmente, cada cadena ligera se conecta a una cadena pesada a través de un solo enlace disulfuro covalente, aunque el número de enlaces disulfuro entre cadenas pesadas cambia entre los diferentes isotipos de inmunoglobulinas. Cada una de las cadenas pesada y ligera tiene un enlace disulfuro intracadena. Cada cadena pesada tiene un dominio variable (región VH) en un extremo, seguido de una serie de regiones constantes. Cada cadena ligera tiene un dominio variable (región VL) en un extremo y tiene una sola región constante en el otro extremo. La región constante de cadena ligera se alinea con la primera región constante de cadena pesada, mientras que el dominio variable de cadena ligera se alinea con el dominio variable de cadena pesada. Unas regiones concretas denominadas regiones determinantes de la complementariedad (CDR) en los dominios variables del anticuerpo muestran una variabilidad específica y confieren especificidad de unión al anticuerpo. Las porciones relativamente conservadas en las regiones variables se denominan regiones marco conservadas (FR). Los dominios variables de cadena pesada y ligera completos comprenden cada uno cuatro FR conectadas mediante tres CDR. Estas tres CDR se denominan CDRH1, CDRH2, y CDRH3, en este orden, desde el extremo N-terminal de la cadena pesada. Del mismo modo, las CDR se denominan CDRL1, CDRL2, y CDRL3 en la cadena ligera. La CDRH3 es la más importante para la especificidad de unión del anticuerpo por su antígeno. Además, las CDR en cada cadena se mantienen próximas entre sí mediante las regiones FR y contribuyen a la formación de un sitio de unión a antígeno en el anticuerpo, junto con las CDR en la otra cadena. Las regiones constantes no contribuyen a la unión anticuerpo-antígeno, pero muestra varias funciones efectoras, por ejemplo, implicación en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC), fagocitosis mediada por la unión a un receptor Fc γ , semivida/velocidad de eliminación mediada por un receptor Fc neonatal (FcRn), y citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) mediada por un componente C1q en la cascada de complemento.

<Preparación del anticuerpo>

El anticuerpo anti-CAPRIN-1 de acuerdo con la presente invención significa un anticuerpo que tiene reactividad inmunológica con una proteína CAPRIN-1 de longitud completa o con un fragmento de la misma.

Tal como se usa en el presente documento, la "reactividad inmunológica" significa la propiedad del anticuerpo de unirse al antígeno de CAPRIN-1 *in vivo*. Mediante dicha unión, el anticuerpo ejerce su función de dañar (por ejemplo, eliminar, suprimir, o causar la regresión de) un tumor. Específicamente, el anticuerpo usado en la presente invención no está limitado por su tipo en tanto que el anticuerpo pueda dañar al cáncer pancreático como resultado de la unión a la proteína CAPRIN-1.

Los ejemplos del anticuerpo incluyen anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, anticuerpos sintéticos, anticuerpos multiespecíficos, anticuerpos humanos, anticuerpos humanizados, anticuerpos quiméricos, anticuerpos monocatenarios, y fragmentos de anticuerpo (por ejemplo, Fab, F(ab')₂, y Fv). Asimismo, el anticuerpo es cualquier clase de molécula de inmunoglobulina, por ejemplo, IgG, IgE, IgM, IgA, IgD, o IgY, o cualquier subclase, por ejemplo, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁, o IgA₂.

El anticuerpo puede modificarse además mediante acetilación, formilación, amidación, fosforilación, PEGilación, o similares, además de por glucosilación.

En lo sucesivo, se describirán ejemplos de preparación de varios anticuerpos.

Cuando el anticuerpo de la presente invención es un anticuerpo monoclonal, por ejemplo, se administran a cada ratón para inmunizarlo proteínas CAPRIN-1, células de cáncer pancreático que expresan CAPRIN-1 o una línea celular del mismo (por ejemplo, Capan-2). Se extrae el bazo de este ratón. Después de la separación de las células del bazo, se fusionan las células con células de mieloma de ratón. Se seleccionan los clones que producen anticuerpos que tienen un efecto inhibitor del crecimiento de las células cancerosas de entre las células de fusión obtenidas (hibridomas). Se aíslan y cultivan los hibridomas que producen anticuerpos monoclonales que tienen un efecto inhibitor del crecimiento de las células cancerosas. El anticuerpo de interés puede prepararse mediante purificación a partir del sobrenadante de cultivo de acuerdo con un método general de purificación por afinidad.

Los hibridomas productores del anticuerpo monoclonal pueden prepararse, por ejemplo, del modo siguiente: en primer lugar, se inmuniza a los animales con antígenos sensibilizantes de acuerdo con un método conocido en la técnica. Este método de inmunización comprende generalmente inyectar por vía intraperitoneal o subcutánea los antígenos sensibilizantes a mamíferos. Específicamente, los antígenos sensibilizantes se diluyen con o se suspenden en PBS (suero salino tamponado con fosfato), suero salino fisiológico, o similares en una cantidad adecuada y después se mezclan, si se desea, con una cantidad adecuada de un adyuvante convencional, por ejemplo, adyuvante completo de Freund. Después de emulsionar, se administra la emulsión resultante a cada mamífero varias veces cada 4 a 21 días. Como alternativa, puede usarse un vehículo adecuado para la inmunización con antígenos sensibilizantes.

Después de confirmar un aumento en el nivel del anticuerpo deseado en el suero del mamífero inmunizado de este modo, se recogen inmunocitos del mamífero y se someten a fusión celular. Los ejemplos preferidos de los inmunocitos incluyen particularmente células de bazo.

- 5 Se usan células de mieloma de mamífero como células progenitoras compañeras para su fusión con los inmunocitos. Se conocen en la técnica varias líneas celulares, por ejemplo, P3U1 (P3-X63Ag8U1), P3 (P3x63Ag8.653) (J. Immunol. (1979) 123, 1548-1550), P3x63Ag8U.1 (Current Topics in Microbiology and Immunology (1978) 81, 1-7), NS-1 (Kohler, G. y Milstein, C. Eur. J. Immunol. (1976) 6, 511-519), MPC-11 (Margulies, D.H. et al., Cell (1976) 8, 405-415), SP2/0 (Shulman, M. et al., Nature (1978) 276, 269-270), FO (deSt. Groth, S.F. et al., J. Immunol. Methods (1980) 35, 1-21), S194 (Trowbridge, I.S. J. Exp. Med. (1978) 148, 313-323), y R210 (Galfre, G. et al., Nature (1979) 277, 131-133), se usan preferentemente como células de mieloma.

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

Más específicamente, la fusión celular se lleva a cabo, por ejemplo, en presencia de un promotor de la fusión celular en un medio nutriente convencional. Por ejemplo, como promotor de fusión se usa polietilenglicol (PEG) o virus de Sendai (virus hemaglutinante de Japón (VHJ)). Si se desea, puede añadirse además un adyuvante, tal como dimetilsulfóxido, para potenciar la eficacia de la fusión.

25 La proporción entre los inmunocitos y las células de mieloma puede ajustarse de manera arbitraria. Por ejemplo, la cantidad de los inmunocitos se ajusta a de 1 a 10 veces la cantidad de las células de mieloma. Los ejemplos del medio que puede usarse en la fusión celular incluyen los medios RPMI1640 y MEM, adecuados para el crecimiento de células de mieloma, así como medios convencionales para su uso en este tipo de cultivo celular. Además, puede usarse un complemento de suero, tal como suero de ternero fetal (FCS) en combinación con estas células.

30 Para la fusión celular, se mezclan exhaustivamente los inmunocitos y las células de mieloma en una cantidad predeterminada del medio. Normalmente se añade una solución de PEG (meso molecular medio: por ejemplo, de aproximadamente 1000 a 6000) precalentada a aproximadamente 37°C a la mezcla a una concentración del 30 al 60 % (p/v) y se mezcla con la misma para formar los hibridomas de interés. Posteriormente, se repiten los procedimientos de añadir secuencialmente un medio adecuado y retirar el sobrenadante por centrifugación para eliminar los agentes de fusión celular o similares no favorables para el crecimiento de los hibridomas.

35 Los hibridomas obtenidos de este modo se cultivan en un medio selectivo convencional, por ejemplo, un medio HAT (un medio que contiene hipoxantina, aminopterina, y timidina) para la selección. Se continúa el cultivo en el medio HAT durante un periodo (normalmente, de varios días a varias semanas) suficiente para la muerte de las células (células no fusionadas) distintas de los hibridomas de interés. Posteriormente, se exploran los hibridomas que producen el anticuerpo de interés y se clonan como clones individuales mediante un método convencional de dilución limitante.

45 Además de dicha obtención de los hibridomas mediante la inmunización de animales no humanos con antígenos, pueden obtenerse hibridomas que producen anticuerpos humanos que tienen la actividad deseada (por ejemplo, actividad inhibidora del crecimiento celular) sensibilizando a linfocitos humanos, por ejemplo, linfocitos humanos infectados con el virus EB, con proteínas, células que expresan proteínas, o lisados de las mismas *in vitro* y fusionando los linfocitos sensibilizados con células de mieloma de origen humano capaces de dividirse permanentemente, por ejemplo, U266 (n.º de referencia TIB 196).

50 Los hibridomas productores de anticuerpo monoclonal preparado de este modo pueden subcultivarse en un medio convencional y también pueden almacenarse durante un largo periodo en nitrógeno líquido.

55 Específicamente, los antígenos deseados o las células que expresan los antígenos deseados se usan como antígenos sensibilizantes en la inmunización de acuerdo con un método de inmunización convencional. Los inmunocitos obtenidos se fusionan con células progenitoras conocidas en la técnica de acuerdo con un método de fusión celular convencional. Las células productoras de anticuerpo monoclonal (hibridomas) pueden explorarse mediante un método de exploración convencional para preparar el anticuerpo de interés.

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

60 Se obtiene suero de animales pequeños, tales como ratones, ratones productores de anticuerpos humanos, o conejos inmunizados con proteínas CAPRIN-1 naturales o proteínas CAPRIN-1 recombinantes expresadas como proteínas de fusión con GST o similares en microorganismos, tales como *E. coli*, o péptidos parciales de la misma. Este suero se purifica usando, por ejemplo, precipitación por sulfato de amonio, columnas de proteína A o de proteína G, cromatografía de intercambio iónico de DEAE, o columnas de afinidad acopladas con proteínas CAPRIN-1 o péptidos sintéticos para preparar el anticuerpo policlonal de interés. En los ejemplos descritos más adelante, se

prepararon anticuerpos policlonales de conejo contra proteínas CAPRIN-1 y se confirmó que tenían efecto antitumoral.

En este contexto, por ejemplo, los ratones KM (Kirin Pharma Co., Ltd./Medarex) y los ratones Xeno (Amgen Inc.) se conocen como ratones productores de anticuerpos humanos (por ejemplo, las Publicaciones Internacionales n.º WO02/43478 y WO02/092812). Pueden obtenerse anticuerpos policlonales humanos completos a partir de la sangre de dichos ratones inmunizados con proteínas CAPRIN-1 o fragmentos de las mismas. Como alternativa, pueden aislarse células de bazo de los ratones inmunizados de este modo y fusionarse con células de mieloma. De este modo, pueden obtenerse anticuerpos monoclonales humanos.

Los antígenos pueden prepararse de acuerdo con, por ejemplo, un método que usa células animales (Publicación de Patente JP (Kohyo) n.º 2007-530068 A (2007)) o un método que usa baculovirus (por ejemplo, la Publicación Internacional n.º WO98/46777). Pueden unirse antígenos que tienen baja inmunogenicidad a macromoléculas inmunogénicas, tales como albúmina para la inmunización.

Como alternativa, pueden usarse anticuerpos recombinantes, que se producen usando una técnica de recombinación génica que comprende: clonar genes de anticuerpo procedentes de hibridomas; incorporar los genes de anticuerpo en vectores adecuados; e introducir los vectores en hospedadores (véase, por ejemplo, Carl, A.K. Borrebaeck, James, W. Larrick, THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTIBODIES, publicado en el Reino Unido por MACMILLAN PUBLISHERS LTD, 1990). Específicamente, se sintetizan ADNc para la región variable (región V) del anticuerpo a partir de los ARNm de hibridomas usando una retrotranscriptasa. Después de la obtención de los ADNc que codifican las regiones V de anticuerpo de interés, se ligan los ADN con ADN que codifican las regiones constantes (regiones C) de anticuerpo deseadas. Los productos de ligamiento resultante se incorporan en vectores de expresión. Como alternativa, los ADN que codifican la región V de anticuerpo pueden incorporarse en vectores de expresión que contienen ADN de región C de anticuerpo. Estos ADN se incorporan en vectores de expresión para ser expresados bajo el control de regiones de control de la expresión, por ejemplo, un potenciador y un promotor. A continuación, las células hospedadoras pueden transformarse con los vectores de expresión resultante y se deja que expresen anticuerpos.

El anticuerpo anti-CAPRIN-1 usado en la presente invención es preferentemente un anticuerpo monoclonal. Como alternativa, el anticuerpo anti-CAPRIN-1 de la presente invención puede ser un anticuerpo policlonal, un anticuerpo modificado por ingeniería genética (anticuerpo quimérico, anticuerpo humanizado, etc.), o similares.

El anticuerpo monoclonal incluye anticuerpos monoclonales humanos, anticuerpos monoclonales de animales no humanos (por ejemplo, anticuerpos monoclonales de ratón, rata, conejo y pollo), y similares. El anticuerpo monoclonal puede prepararse mediante el cultivo de hibridomas obtenidos mediante la fusión entre células de bazo de mamíferos no humanos (por ejemplo, ratones o ratones productores de anticuerpos humanos) inmunizados con proteínas CAPRIN-1 y células de mieloma. En los ejemplos descritos más adelante, se prepararon anticuerpos monoclonales y se confirmó que tenían un efecto antitumoral en el cáncer pancreático. Estos anticuerpos monoclonales comprenden cada uno una región variable de cadena pesada (VH) que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 135, 145, 160, 170, 200, 210, 220, 230, 240, o 250 o una región variable de cadena ligera (VL) que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 44, 54, 64, 74, 84, 94, 104, 114, 124, 139, 149, 155, 164, 174, 180, 185, 190, 195, 204, 214, 224, 234, 244, o 254, en el que la región VH comprende la CDR1 representada por una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37, 47, 57, 67, 77, 87, 97, 107, 117, 127, 132, 142, 157, 167, 197, 207, 217, 227, 237, o 247, CDR2 representada por una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 38, 48, 58, 68, 78, 88, 98, 108, 118, 128, 133, 143, 158, 168, 198, 208, 218, 228, 238, o 248, y CDR3 representada por una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, 49, 59, 69, 79, 89, 99, 109, 119, 129, 134, 144, 159, 169, 199, 209, 219, 229, 239, o 249, y la región VL comprende la CDR1 representada por una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, 136, 146, 152, 161, 171, 177, 182, 187, 192, 201, 211, 221, 231, 241, o 251, CDR2 representada por una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42, 52, 62, 72, 82, 92, 102, 112, 122, 137, 147, 153, 162, 172, 178, 183, 188, 193, 202, 212, 222, 232, 242, o 252, y CDR3 representada por una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 43, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123, 138, 148, 154, 163, 173, 179, 184, 189, 194, 203, 213, 223, 233, 243, o 253.

El anticuerpo quimérico es un anticuerpo preparado a partir de una combinación de secuencias derivadas de distintos animales y es, por ejemplo, un anticuerpo compuesto de regiones variables de cadena pesada y ligera de anticuerpo de ratón y regiones constantes de cadena pesada y ligera de anticuerpo humano. El anticuerpo quimérico puede prepararse usando un método conocido en la técnica que implica, por ejemplo: ligar ADN que codifican regiones V de anticuerpo con ADN que codifican regiones C de anticuerpo humano; incorporar los productos de ligamiento resultante en vectores de expresión; e introducir los vectores en hospedadores de tal forma que se producen anticuerpos.

El anticuerpo policlonal incluye anticuerpos obtenidos a partir de animales productores de anticuerpos humanos (por ejemplo, ratones) inmunizados con proteínas CAPRIN-1.

El anticuerpo humanizado, también denominado anticuerpo humano reformado, es un anticuerpo diseñado por

ingeniería genética. El anticuerpo humanizado se construye injertando CDR de anticuerpo procedentes de un animal inmunizado en las regiones determinantes de la complementariedad de un anticuerpo humano. También se conoce una estrategia general de recombinación génica para este propósito.

5 Específicamente, se sintetizan mediante la PCR secuencias de ADN diseñadas para unir CDR de anticuerpo de ratón y regiones marco conservadas (FR) de anticuerpo humano usando varios oligonucleótidos preparados que tienen porciones terminales que se solapan entre sí. Los ADN obtenidos se ligan con ADN que codifican regiones constantes de anticuerpos humanos. Posteriormente, los productos de ligamiento resultante se incorporan en vectores de expresión, que después se introducen en hospedadores para la obtención de anticuerpos para obtener
 10 el anticuerpo de interés (véase la Publicación de Solicitud de Patente europea n.º EP239400 y la Publicación Internacional n.º WO96/02576). Las FR de anticuerpo humano conectadas a través de las CDR se seleccionan de tal forma que las regiones determinantes de la complementariedad forman un sitio de unión a antígeno favorable. En caso necesario, pueden sustituirse aminoácidos en las regiones marco conservadas de las regiones variables de anticuerpo de tal forma que las regiones determinantes de la complementariedad del anticuerpo humano reformado
 15 forman un sitio de unión a antígeno adecuado (Sato K. et al., Cancer Research 1993, 53: 851-856). Además, pueden reemplazarse estas regiones marco conservadas con regiones marco conservadas procedentes de diversos anticuerpos humanos (véase la Publicación Internacional n.º WO99/51743).

Las regiones marco conservadas de anticuerpo humano conectadas a través de las CDR se seleccionan de tal
 20 forma que las regiones determinantes de la complementariedad forman un sitio de unión a antígeno favorable. En caso necesario, pueden sustituirse aminoácidos en las regiones marco conservadas de las regiones variables de anticuerpo de tal forma que las regiones determinantes de la complementariedad del anticuerpo humano reformado forman un sitio de unión a antígeno adecuado (Sato K. et al., Cancer Research 1993, 53: 851-856).

25 Pueden sustituirse aminoácidos en las regiones variables o las regiones constantes (por ejemplo, las FR) del anticuerpo quimérico o el anticuerpo humanizado preparado de este modo, por ejemplo, por otros aminoácidos.

La sustitución de aminoácidos es la 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, preferentemente de 1 a 5 aminoácidos,
 30 más preferentemente 1 o 2 aminoácidos. El anticuerpo sustituido debe ser funcionalmente equivalente a un anticuerpo no sustituido. La sustitución es, deseablemente, una sustitución conservativa de aminoácidos, que es la sustitución entre aminoácidos similares en sus propiedades, tales como carga, cadenas laterales, polaridad, y aromaticidad. Los aminoácidos pueden clasificarse en cuanto a propiedades similares en, por ejemplo: aminoácidos básicos (arginina, lisina, e histidina); aminoácidos ácidos (ácido aspártico y ácido glutámico); aminoácidos polares no cargados (glicina, asparagina, glutamina, serina, treonina, cisteína, y tirosina); aminoácidos no polares (leucina, isoleucina, alanina, valina, prolina, fenilalanina, triptófano, y metionina); aminoácidos ramificados (treonina, valina, e isoleucina); y aminoácidos aromáticos (fenilalanina, tirosina, triptófano, e histidina).
 35

Los ejemplos de anticuerpos modificados pueden incluir anticuerpos unidos a varias moléculas, tales como polietilenglicol (PEG). En el anticuerpo modificado usado en la presente invención, no se limita la sustancia que se va a unir. Para obtener dicho anticuerpo modificado, el anticuerpo modificado puede modificarse químicamente. Ya se ha descrito exhaustivamente en la técnica un método para esto.
 40

En este contexto, la expresión "funcionalmente equivalente" significa que un anticuerpo específico tiene actividad biológica o bioquímica similar a la del anticuerpo usado en la presente invención, específicamente, el anticuerpo específico tiene la función de dañar el tumor y esencialmente no provoca rechazo cuando se aplica a seres humanos, por ejemplo. Los ejemplos de dicha actividad pueden incluir actividad inhibidora del crecimiento celular y actividad de unión.
 45

Es de sobra conocido para los expertos en la materia un método para preparar un polipéptido funcionalmente equivalente a un determinado polipéptido, que comprende introducir una mutación en un polipéptido. Por ejemplo, los expertos en la materia pueden introducir de manera adecuada una mutación en el anticuerpo usado en la presente invención usando mutagénesis de sitio dirigido (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, T.A., (1985) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 82, 488-492; y Kunkel (1988) Methods Enzymol. 85, 2763-2766) o similares, preparando de este modo un anticuerpo funcionalmente equivalente al anticuerpo de la presente invención.
 50
 55

Puede obtenerse un anticuerpo que reconoce un epítipo de una proteína CAPRIN-1 reconocida por cada anticuerpo anti-CAPRIN-1 descrito anteriormente mediante un método conocido generalmente por los expertos en la materia. Por ejemplo, el anticuerpo puede obtenerse mediante un método que comprende determinar el epítipo de la proteína CAPRIN-1 reconocida por el anticuerpo anti-CAPRIN-1 mediante un método convencional (por ejemplo, mapeo de epítipos) y preparar el anticuerpo usando un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos contenida en el epítipo en forma de inmunógeno, o un método que implica determinar un epítipo para un anticuerpo preparado mediante un método convencional y seleccionar un anticuerpo que reconoce al mismo epítipo que aquel para el anticuerpo anti-CAPRIN-1. Tal como se usa en el presente documento, El "epítipo" se refiere a un fragmento
 60
 65

polipeptídico que tiene antigenicidad o inmunogenicidad en mamíferos, preferentemente seres humanos. Su unidad más pequeña consiste en aproximadamente 7 a 12 aminoácidos, preferentemente de 8 a 11 aminoácidos.

5 El anticuerpo usado en la presente invención tiene una constante de afinidad K_a (kon/koff) de preferentemente al menos $10^7 M^{-1}$, al menos $10^8 M^{-1}$, al menos $5 \times 10^8 M^{-1}$, al menos $10^9 M^{-1}$, al menos $5 \times 10^9 M^{-1}$, al menos $10^{10} M^{-1}$, al menos $5 \times 10^{10} M^{-1}$, al menos $10^{11} M^{-1}$, al menos $5 \times 10^{11} M^{-1}$, al menos $10^{12} M^{-1}$, o al menos $10^{13} M^{-1}$.

10 El anticuerpo usado en la presente invención puede conjugarse con un agente antitumoral. La conjugación del anticuerpo con el agente antitumoral puede efectuarse mediante un espaciador que tiene un grupo (por ejemplo, un grupo succinimidilo, un grupo formilo, un grupo 2-piridiltio, un grupo maleimidilo, un grupo alcoxicarbonilo, o un grupo hidroxilo) reactivo con un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, o similares.

15 Los ejemplos del agente antitumoral incluyen los siguientes agentes antitumorales conocidos públicamente en las bibliografías, por ejemplo: paclitaxel, doxorubicina, daunorubicina, ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo, tiotepa, busulfán, improsulfán, pipsulfán, benzodopa, carbocuoona, meturedopa, uredopa, altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilfosforamida, trimetilolmelamina, bulatacina, butalacinona, camptotecina, briostatina, calistatina, criptoficina 1, criptoficina 8, dolastatina, duocarmicina, eleuterobina, pancreatistatina, sarcodictina, espongiestatina, clorambucilo, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, óxido de mecloretamina clorhidrato, melfalán, novembicina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo, carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina, caliceamicina, dinemicina, clodronato, esperamicina, aclacinomicina, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicina, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carcinofilina, cromomicina, dactinomicina, detorbicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, adriamicina, epirubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicina, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina, denopterina, pteropterina, trimetrexato, fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina, ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina, andrógenos (por ejemplo, calusterona, propionato de dromostanolona, epitostanol, mepitostano, y testolactona), aminoglutetimida, mitotano, trilostano, ácido frolinico, aceglatona, glucósido de aldofosfamida, ácido aminolevulínico, eniluracilo, amsacrina, bestrabucilo, bisantreno, edatraxato, defofamina, demecolcina, diazicuona, elfornitina, acetato de eliptinio, epotilona, etoglúcido, lentinano, lonidamina, maitansina, ansamitocina, mitoguazona, mitoxantrona, mopidanmol, nitraerina, pentostatina, fenamet, pirarubicina, losoxantrona, ácido podofilínico, 2-etilhidracida, procarbazona, razoxano, rizoxina, esquizoflano, espirogermanio, ácido tenuazonico, triazicuona, roridina A, anguidina, uretano, vindesina, dacarbazina, manomustina, mitobronitol, mitolactol, pipobromano, gacitosina, docetaxel, clorambucilo, gemcitabina, 6-tioguanina, mercaptopurina, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, vinblastina, etopósido, ifosfamida, mitoxantrona, vincristina, vinorelbina, novantrona, tenipósido, edatraxato, daunomicina, aminopterina, xeloda, ibandronato, irinotecán, inhibidores de topoisomerasa, difluorometilornitina (DMFO), ácido retinoico, capecitabina, y sales farmacéuticamente aceptables (conocidas en la técnica) y derivados (conocidos en la técnica) de los mismos.

40 Como alternativa, el anticuerpo usado en la presente invención puede administrarse en combinación con un agente antitumoral para producir un mayor efecto terapéutico. Esta técnica puede adaptarse a un paciente con cáncer que expresa CAPRIN-1 antes o después de una intervención quirúrgica. Esta estrategia puede aplicarse, particularmente después de la cirugía, a un cáncer que expresa CAPRIN-1, que se ha tratado convencionalmente solo con un agente antitumoral, para producir una mayor prevención de la recidiva del cáncer o para la prolongación del tiempo de supervivencia.

50 Los ejemplos del agente antitumoral usado en la administración combinada incluyen los siguientes agentes antitumorales conocidos públicamente en las bibliografías, por ejemplo: paclitaxel, doxorubicina, daunorubicina, ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo, tiotepa, busulfán, improsulfán, pipsulfán, benzodopa, carbocuoona, meturedopa, uredopa, altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilfosforamida, trimetilolmelamina, bulatacina, butalacinona, camptotecina, briostatina, calistatina, criptoficina 1, criptoficina 8, dolastatina, duocarmicina, eleuterobina, pancreatistatina, sarcodictina, espongiestatina, clorambucilo, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, óxido de mecloretamina clorhidrato, melfalán, novembicina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo, carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina, caliceamicina, dinemicina, clodronato, esperamicina, aclacinomicina, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicina, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carcinofilina, cromomicina, dactinomicina, detorbicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, adriamicina, epirubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicina, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina, denopterina, pteropterina, trimetrexato, fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina, ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina, calusterona, propionato de dromostanolona, epitostanol, mepitostano, testolactona, aminoglutetimida, mitotano, trilostano, ácido frolinico, aceglatona, glucósido de aldofosfamida, ácido aminolevulínico, eniluracilo, amsacrina, bestrabucilo, bisantreno, edatraxato, defofamina, demecolcina, diazicuona, elfornitina, acetato de eliptinio, epotilona, etoglúcido, lentinano, lonidamina, maitansina, ansamitocina, mitoguazona, mitoxantrona, mopidanmol, nitraerina, pentostatina, fenamet, pirarubicina, losoxantrona, ácido podofilínico, 2-etilhidracida, procarbazona, razoxano, rizoxina, esquizoflano, espirogermanio, ácido

tenuazonico, triazicuona, 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, irinotecán, inhibidores de topoisomerasa, difluorometilornitina (DMFO), ácido retinoico, capecitabina, y sales farmacéuticamente aceptables (conocidas en la técnica) y derivados (conocidos en la técnica) de los mismos. Ente estos agentes antitumorales, ciclofosfamida, paclitaxel, docetaxel, vinorelbina, o similares se usan con preferencia.

Como alternativa, el anticuerpo usado en la presente invención puede unirse a un radioisótopo conocido públicamente en la bibliografía, etc., tal como ^{211}At , ^{131}I , ^{125}I , ^{90}Y , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{153}Sm , ^{212}Bi , ^{32}P , ^{175}Lu , o ^{176}Lu . De manera deseable, se usa un radioisótopo eficaz para el tratamiento o el diagnóstico de tumores.

El anticuerpo usado en la presente invención es un anticuerpo que tiene reactividad inmunológica con CAPRIN-1 o un anticuerpo que se une específicamente a CAPRIN-1 y que muestra actividad citotóxica o un efecto inhibidor del crecimiento tumoral en el cáncer pancreático. El anticuerpo debe tener una estructura que provoque poco o ningún rechazo en los animales receptores. Los ejemplos de dichos anticuerpos incluyen anticuerpos humanos, anticuerpos humanizados, anticuerpos quiméricos (por ejemplo, anticuerpos quiméricos de humano-ratón), anticuerpos monocatenarios, y anticuerpos multiespecíficos (por ejemplo, diacuerpos y triacuerpos) cuando los animales receptores son seres humanos. Estos anticuerpos tienen regiones variables de cadena pesada y ligera derivadas de un anticuerpo humano o tienen regiones variables de cadena pesada y ligera con regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2, y CDR3) derivadas de un anticuerpo de animal no humano y regiones marco conservadas derivadas de un anticuerpo humano. Como alternativa, estos anticuerpos son anticuerpos recombinantes que tienen regiones variables de cadena pesada y ligera derivadas de un anticuerpo de animal no humano y regiones constantes de cadena pesada y ligera derivadas de un anticuerpo humano. El anticuerpo de la presente invención es preferentemente los dos anticuerpos anteriores.

Dichos anticuerpos recombinantes pueden producirse del modo siguiente: Los ADN que codifican anticuerpos monoclonales (por ejemplo, anticuerpos monoclonales de ser humano, ratón, rata, conejo y pollo) contra CAPRIN-1 humana se clonan a partir de células productoras de anticuerpos, tales como hibridomas y se usan como moldes en la RT-PCR o similares para preparar ADN que codifican las regiones variables de cadena ligera y pesada de los anticuerpos. Las respectivas secuencias de las regiones variables de cadena ligera y pesada y las secuencias respectivas de CDR1, CDR2, y CDR3 en cada región se determinan basándose en el sistema de numeración EU de Kabat (Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5ª Ed. Public Health Service, National Institute of Health, Bethesda, Md. (1991)).

Dicho ADN que codifica cada región variable o un ADN que codifica cada CDR se prepara usando una técnica de recombinación génica (Sambrook et al., *Molecular Cloning A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989)) o un sintetizador de ADN. En este contexto, pueden prepararse los hibridomas productores de anticuerpo monoclonal humano inmunizando a animales productores de anticuerpos humanos (por ejemplo, ratones) con CAPRIN-1 humana y después fusionando células de bazo extirpadas de los animales inmunizados con células de mieloma. Aparte de esto, se preparan ADN que codifican regiones variables y constantes de cadena ligera o pesada derivadas de anticuerpo, si es necesario, usando una técnica de recombinación génica o un sintetizador de ADN.

Para el anticuerpo humanizado, Pueden prepararse los ADN en los que las secuencias codificantes de las CDR en los ADN que codifican las regiones variables de cadena ligera o pesada derivadas de anticuerpo se sustituyen por las correspondientes secuencias codificantes de CDR de un anticuerpo procedente de un animal no humano (por ejemplo, de ratón, rata o pollo) y ligarse con los ADN que codifican regiones constantes de cadena ligera o pesada procedentes de un anticuerpo humano para preparar un ADN que codifica el anticuerpo humanizado.

Para el anticuerpo quimérico, Pueden ligarse los ADN que codifican las regiones variables de cadena ligera o pesada de un anticuerpo procedente de un animal no humano (por ejemplo, de ratón, rata o pollo) con ADN que codifican regiones constantes de cadena ligera o pesada procedentes de anticuerpos humanos para preparar un ADN que codifica el anticuerpo quimérico.

El anticuerpo monocatenario se refiere a un anticuerpo que comprende regiones variables de cadena pesada y ligera unidas linealmente entre sí mediante un enlazador. Puede prepararse un ADN que codifica el anticuerpo monocatenario ligando un ADN que codifica la región variable de cadena pesada, un ADN que codifica el enlazador, y un ADN que codifica la región variable de cadena ligera. En este contexto, las regiones variables de cadena pesada y ligera proceden ambas de un anticuerpo humano o proceden de un anticuerpo humano que tiene las CDR sustituidas por CDR de un anticuerpo procedente de un animal no humano (por ejemplo, de ratón, rata, o pollo). El enlazador consiste en 12 a 19 aminoácidos. Los ejemplos de los mismos incluyen (G₄S)₃ que consiste en 15 aminoácidos (G.B. Kim et al., *Protein Engineering Design and Selection* 2007, 20 (9): 425-432).

El anticuerpo biespecífico (diacuerpo) se refiere a un anticuerpo capaz de unirse específicamente a dos epítopos diferentes. Puede prepararse un ADN que codifica el anticuerpo biespecífico ligando, por ejemplo, un ADN que

codifica una región variable A de cadena pesada, un ADN que codifica una región variable B de cadena ligera, un ADN que codifica una región variable B de cadena pesada, y un ADN que codifica una región variable A de cadena ligera en este orden (siempre que el ADN que codifica una región variable B de cadena ligera y el ADN que codifica una región variable B de cadena pesada estén ligados mediante un ADN que codifica un enlazador como se ha descrito anteriormente). En este contexto, las regiones variables de cadena pesada y ligera proceden todas de un anticuerpo humano o proceden de un anticuerpo humano que tiene las CDR sustituidas por CDR de un anticuerpo procedente de un animal no humano (por ejemplo, de ratón, rata, o pollo).

Los ADN recombinantes preparados de este modo pueden incorporarse en uno o más vectores adecuados, que después se introducen en células hospedadoras (por ejemplo, células de mamífero, células de levadura, y células de insecto) de tal forma que los ADN se (co)expresan para producir anticuerpos recombinantes (P.J. Delves., ANTIBODY PRODUCTION ESSENTIAL TECHNIQUES., 1997 WILEY, Shepherd y C. Dean., Monoclonal Antibodies., 2000 OXFORD UNIVERSITY PRESS; y J.W. Goding., Monoclonal Antibodies: principles and practice., 1993 ACADEMIC PRESS).

Los ejemplos del anticuerpo de la presente invención preparados mediante cualquiera de los métodos descritos anteriormente incluyen los siguientes anticuerpos (a) a (y):

- (a) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las regiones determinantes de la complementariedad (CDR) de las SEQ ID NO: 37, 38, y 39 y una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 41, 42, y 43 (por ejemplo, un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 40 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 44);
- (b) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 47, 48, y 49 y una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 51, 52, y 53 (por ejemplo, un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 50 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 54);
- (c) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 57, 58, y 59 y una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 61, 62, y 63 (por ejemplo, un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 60 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 64);
- (d) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 67, 68, y 69 y una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 71, 72, y 73 (por ejemplo, un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 70 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 74);
- (e) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 77, 78, y 79 y una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 81, 82, y 83 (por ejemplo, un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 80 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 84);
- (f) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 87, 88, y 89 y una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 91, 92, y 93 (por ejemplo, un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 90 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 94);
- (g) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 97, 98, y 99 y una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 101, 102, y 103 (por ejemplo, un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 100 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 104);
- (h) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 107, 108, y 109 y una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 111, 112, y 113 (por ejemplo, un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 110 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 114);
- (i) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 117, 118, y 119 y una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 121, 122, y 123 (por ejemplo, un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 120 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 124);
- (j) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 127, 128, y 129 y una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 131, 132, y 133 (por ejemplo, un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 130 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 134);
- (k) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 132, 133, y 134 y una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 136, 137, y 138 (por ejemplo, un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 135 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 139);
- (l) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 142, 143, y 144 y una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 146, 147, y 148 (por ejemplo, un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 145 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 149);

- (m) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 142, 143, y 144 y una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 152, 153, y 154 (por ejemplo, un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 145 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 155);
- 5 (n) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 157, 158, y 159 y una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 161, 162, y 163 (por ejemplo, un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 160 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 164);
- 10 (o) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 167, 168, y 169 y una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 171, 172, y 173 (por ejemplo, un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 170 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 174);
- (p) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 167, 168, y 169 y una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 177, 178, y 179 (por ejemplo, un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 170 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 180);
- 15 (q) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 167, 168, y 169 y una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 182, 183, y 184 (por ejemplo, un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 170 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 185);
- 20 (r) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 167, 168, y 169 y una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 187, 188, y 189 (por ejemplo, un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 170 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 190);
- 25 (s) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 167, 168, y 169 y una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 192, 193, y 194 (por ejemplo, un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 170 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 195);
- (t) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 197, 198, y 199 y una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 201, 202, y 203 (por ejemplo, un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 200 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 204);
- 30 (u) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 207, 208, y 209 y una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 211, 212, y 213 (por ejemplo, un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 210 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 214);
- 35 (v) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 217, 218, y 219 y una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 221, 222, y 223 (por ejemplo, un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 220 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 224);
- 40 (w) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 227, 228, y 229 y una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 231, 232, y 233 (por ejemplo, un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 230 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 234);
- 45 (x) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 237, 238, y 239 y una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 241, 242, y 243 (por ejemplo, un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 240 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 244);
- 50 (y) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 247, 248, y 249 y una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 251, 252, y 253 (por ejemplo, un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 250 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 254).

En este contexto, las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NO: 67, 68, y 69, las SEQ ID NO: 77, 78, y 79, las SEQ ID NO: 87, 88, y 89, las SEQ ID NO: 97, 98, y 99, las SEQ ID NO: 107, 108, y 109, las SEQ ID NO: 117, 118, y 119, las SEQ ID NO: 127, 128, y 129, las SEQ ID NO: 132, 133, y 134, las SEQ ID NO: 142, 143, y 144, las SEQ ID NO: 157, 158, y 159, las SEQ ID NO: 167, 168, y 169, las SEQ ID NO: 167, 168, y 169, las SEQ ID NO: 197, 198, y 199, las SEQ ID NO: 207, 208, y 209, las SEQ ID NO: 217, 218, y 219, las SEQ ID NO: 227, 228, y 229, las SEQ ID NO: 237, 238, y 239, las SEQ ID NO: 247, 248, y 249 corresponden a las CDR1, CDR2, y CDR3, respectivamente, de una región variable de cadena pesada de anticuerpo de ratón. Las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NO: 71, 72, y 73, las SEQ ID NO: 81, 82, y 83, las SEQ ID NO: 91, 92, y 93, las SEQ ID NO: 101, 102, y 103, las SEQ ID NO: 111, 112, y 113, las SEQ ID NO: 121, 122, y 123, las SEQ ID NO: 136, 137, y 138, las SEQ ID NO: 146, 147, y 148, las SEQ ID NO: 152, 153, y 154, las SEQ ID NO: 161, 162, y 163, las SEQ ID NO: 171, 172, y 173, las SEQ ID NO: 177, 178, y 179, las SEQ ID NO: 182, 183, y 184, las SEQ ID NO: 187, 188, y 189, las SEQ ID NO: 192, 193, y 194, las SEQ ID NO: 201, 202, y 203, las SEQ ID NO: 211, 212, y 213, las SEQ ID NO: 221, 222, y 223, las SEQ ID NO: 231, 232, y 233, las SEQ ID NO: 241, 242, y 243, las SEQ ID NO: 251, 252

y 253 corresponden a las CDR1, CDR2, y CDR3, respectivamente, de una región variable de cadena ligera de anticuerpo de ratón.

5 Asimismo, las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NO: 37, 38, y 39, las SEQ ID NO: 47,48, y 49, o las SEQ ID NO: 57, 58, y 59 corresponden a las CDR1, CDR2, y CDR3, respectivamente, de una región variable de cadena pesada de anticuerpo de pollo. Las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NO: 41, 42, y 43, las SEQ ID NO: 51, 52, y 53, o las SEQ ID NO: 61, 62, y 63 corresponden a las CDR1, CDR2, y CDR3, respectivamente, de una región variable de cadena ligera de anticuerpo de pollo.

10 Los ejemplos del anticuerpo humanizado, el anticuerpo quimérico, el anticuerpo monocatenario, o el anticuerpo multiespecífico usado en la presente invención incluyen los siguientes anticuerpos, en los que el anticuerpo (a) anterior se usa como ejemplo:

15 (i) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 37, 38, y 39 y las secuencias de aminoácidos de regiones marco conservadas procedentes de anticuerpo humano y una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 41, 42, y 43 y las secuencias de aminoácidos de regiones marco conservadas procedentes de un anticuerpo humano;

20 (ii) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 37, 38, y 39 y las secuencias de aminoácidos de regiones marco conservadas procedentes de un anticuerpo humano, una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos procedente de un anticuerpo humano, una región variable de cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 41, 42, y 43 y las secuencias de aminoácidos de regiones marco conservadas procedentes de un anticuerpo humano, y una región constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos procedente de un anticuerpo humano; y

25 (iii) un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 40, una región constante de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos procedente de un anticuerpo humano, una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 44, y una región constante de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos procedente de un anticuerpo humano.

30 Las secuencias de las regiones constantes y variables de las cadenas pesadas y ligeras de anticuerpo humano están disponibles a través de, por ejemplo, NCBI (EE.UU.; GenBank, UniGene, etc.). Por ejemplo, puede hacerse referencia a las siguientes secuencias: n.º de referencia J00228 para una región constante de cadena pesada de IgG₁; n.º de referencia J00230 para una región constante de cadena pesada de IgG₂; n.º de referencia X03604 para una región constante de cadena pesada de IgG₃; n.º de referencia K01316 para una región constante de cadena pesada de IgG₄; los n.º de referencia V00557, X64135, y X64133 para una región constante κ de cadena ligera humana; y los n.º de referencia X64132 y X64134 para una región constante λ de cadena ligera.

40 Preferentemente, estos anticuerpos tienen actividad citotóxica y por lo tanto pueden ejercer un efecto antitumoral.

45 Las secuencias particulares anteriores de las regiones variables de cadena pesada y ligera y las CDR en cada anticuerpo se proporcionan únicamente con fines ilustrativos. El anticuerpo de la presente invención no debe limitarse por las secuencias particulares. Se preparan hibridomas capaces de producir anticuerpos humanos anti-CAPRIN-1 humana o anticuerpos de animal no humano (por ejemplo, anticuerpos de ratón) diferentes de aquellos descritos anteriormente, y se recuperan los anticuerpos monoclonales producidos por los hibridomas y se evalúa si son (o no) los anticuerpos de interés con actividad de unión inmunológica contra CAPRIN-1 humana y actividad citotóxica como indicadores. Los hibridomas productores de anticuerpo monoclonal de interés se identifican de este modo. Después, se producen a partir de los hibridomas los ADN que codifican las regiones variables de cadena pesada y ligera de los anticuerpos de interés y se secuencian, como se ha descrito anteriormente. Los ADN se usan para la preparación de los diferentes anticuerpos.

50 El anticuerpo usado en la presente invención puede ser cualquiera de los anticuerpos (i) a (iii), etc. que tiene sustituciones, eliminaciones, o adiciones de uno o varios (preferentemente 1 o 2) aminoácidos, particularmente en una secuencia de región marco conservada y/o una secuencia de región constante, en tanto que el anticuerpo tenga una especificidad tal que pueda reconocer específicamente a CAPRIN-1. En este contexto, el término "varios" significa de 2 a 5, preferentemente 2 o 3.

60 El efecto antitumoral del anticuerpo anti-CAPRIN-1 usado en la presente invención en células de cáncer pancreático que expresan CAPRIN-1 se crean mediante el siguiente mecanismo: citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo mediada por células efectoras (ADCC) y citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) contra las células que expresan CAPRIN-1.

65 Por lo tanto, puede evaluarse la actividad del anticuerpo anti-CAPRIN-1 usado en la presente invención determinando *in vitro* la actividad de ADCC o la actividad de CDC contra células de cáncer pancreático que expresan CAPRIN-1 tal como se muestra específicamente más adelante en los ejemplos.

El anticuerpo anti-CAPRIN-1 usado en la presente invención se une a proteínas CAPRIN-1 en las células de cáncer pancreático y muestra un efecto antitumoral mediante la actividad anterior. Por lo tanto, el anticuerpo anti-CAPRIN-1 de la presente invención es potencialmente útil en el tratamiento del cáncer pancreático. Específicamente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer pancreático, que comprende el anticuerpo anti-CAPRIN-1 como principio activo. El anticuerpo anti-CAPRIN-1 usado con el fin de administración a cuerpos humanos (terapia de anticuerpos) es preferentemente un anticuerpo humano o un anticuerpo humanizado para reducir la inmunogenicidad.

El anticuerpo anti-CAPRIN-1 con mayor afinidad de unión por una proteína CAPRIN-1 en la superficie de células de cáncer pancreático ejerce una actividad antitumoral más fuerte. Por lo tanto, puede esperarse un efecto antitumoral más fuerte en caso de que pueda obtenerse un anticuerpo anti-CAPRIN-1 que tenga una elevada afinidad de unión por la proteína CAPRIN-1. Dicho anticuerpo puede adaptarse a una composición farmacéutica pensada para el tratamiento del cáncer pancreático. De manera deseable, dicha elevada afinidad de unión es preferentemente de al menos 10^7 M⁻¹, al menos 10^8 M⁻¹, al menos 5×10^8 M⁻¹, al menos 10^9 M⁻¹, al menos 5×10^9 M⁻¹, al menos 10^{10} M⁻¹, al menos 5×10^{10} M⁻¹, al menos 10^{11} M⁻¹, al menos 5×10^{11} M⁻¹, al menos 10^{12} M⁻¹, o al menos 10^{13} M⁻¹, en términos de una constante de asociación (constante de afinidad) Ka (kon/koff), como se ha descrito anteriormente.

<Unión a células que expresan antígenos>

Puede determinarse la capacidad del anticuerpo para unirse a CAPRIN-1 mediante el uso de un ensayo de unión usando, por ejemplo, ELISA, transferencia de Western, inmunofluorescencia, y análisis por citometría de flujo, tal como se describe en los ejemplos.

<Tinción inmunohistoquímica>

Puede ensayarse la reactividad del anticuerpo que reconoce a CAPRIN-1 con CAPRIN-1 mediante un método inmunohistoquímico de sobra conocido para los expertos en la materia usando una sección congelada fijada en paraformaldehído o acetona o una sección incluida en parafina fijada con paraformaldehído de un tejido obtenido de un paciente durante una intervención quirúrgica o de un animal que porta un xenoinjerto de tejido inoculado con una línea celular que expresa CAPRIN-1 ya sea de manera espontánea o después de su transfección.

Para la tinción inmunohistoquímica, puede teñirse el anticuerpo reactivo con CAPRIN-1 mediante diversos métodos. Por ejemplo, puede visualizarse el anticuerpo por reacción con un anticuerpo de cabra anti-ratón o un anticuerpo de cabra anti-conejo conjugado a peroxidasa de rábano picante.

<Composición farmacéutica>

Una diana de la composición farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención del cáncer pancreático de la presente invención no está particularmente limitada en tanto que la diana sea (una célula) de cáncer pancreático que expresa un gen de CAPRIN-1.

Los términos "tumor" y "cáncer" usados en el presente documento significan neoplasia maligna y se usan de manera intercambiable entre sí.

El cáncer pancreático diana en la presente invención es cáncer pancreático que expresa un gen que codifica un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 2 a 30 con número par o una secuencia parcial de las mismas que consiste en 7 a 12 o más aminoácidos consecutivos.

Los ejemplos del cáncer pancreático incluyen, pero sin limitación, carcinoma pancreático ductal, carcinoma pancreático ductal invasivo, adenocarcinoma pancreático, carcinoma de células acinares, carcinoma adenoescamoso, tumor de células gigantes, neoplasia papilar-mucinoso intraductal (IPMN), neoplasia quística mucinosa (MCN), pancreoblastoma, cistadenocarcinoma seroso, tumor sólido pseudopapilar (SPT), gastrinomas (síndrome de Zollinger-Ellison), glucagonomas, insulinoma, neoplasia endocrina múltiple de tipo-1 (MEN1) (síndrome de Wermer), tumor de células de islote no funcionales, somatostatinoomas, y VIPomas.

Los animales receptores son mamíferos, por ejemplo, mamíferos incluyendo primates, animales de compañía, ganado, y animales de deporte y de manera particularmente preferente son seres humanos, perros, y gatos.

En caso de usar el anticuerpo de la presente invención en forma de una composición farmacéutica, la composición farmacéutica puede formularse mediante un método conocido generalmente para los expertos en la materia. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede usarse en forma de una inyección parenteral de una solución o suspensión aséptica con agua o cualquier otro líquido farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede formularse con el anticuerpo mezclado en una forma de dosis unitaria requerida para la práctica farmacéutica generalmente aceptada, en combinación adecuada con vehículos o medios farmacológicamente aceptables, específicamente, agua esterilizada, suero salino fisiológico, aceite vegetal, un emulsionante, un agente suspensor, un tensioactivo, un estabilizante, un agente aromatizante, un excipiente, un vehículo, un conservante, un

aglutinante, etc. La cantidad del principio activo en dicha preparación se determina de tal forma que puede lograrse una dosis adecuada dentro del intervalo prescrito.

5 Puede formularse una composición aséptica para inyección de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional usando un vehículo, tal como agua destilada inyectable.

10 Los ejemplos de soluciones acuosas para inyección incluyen suero salino fisiológico, soluciones isotónicas que contienen glucosa y otros adyuvantes, por ejemplo, D-sorbitol, D-manosa, D-manitol, y cloruro de sodio. Estas soluciones pueden usarse en combinación con un solubilizante adecuado, por ejemplo, un alcohol (específicamente, etanol) o un polialcohol (por ejemplo, propilenglicol y polietilenglicol), o un tensioactivo no iónico, por ejemplo, polisorbato 80 (TM) o HCO-60.

15 Los ejemplos de soluciones oleosas incluyen aceite de sésamo y aceite de soja. Estas soluciones pueden usarse en combinación con un solubilizante, tal como benzoato de bencilo o alcohol bencílico. Las soluciones pueden formularse además con un tampón (por ejemplo, una solución de tampón fosfato y una solución de tampón de acetato de sodio), un agente calmante (por ejemplo, clorhidrato de procaína), un estabilizante (por ejemplo, alcohol bencílico y fenol), o un antioxidante. Las soluciones para inyección preparadas de este modo se cargan normalmente en ampollas adecuadas.

20 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administran por vía oral o por vía parenteral, preferentemente por vía parenteral. Los ejemplos de estas formas de dosificación incluyen inyecciones, agentes de administración intranasal, agentes de administración transpulmonar, y agentes de administración percutánea. Los ejemplos de inyecciones incluyen inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, e inyección subcutánea, mediante los cuales puede administrarse la composición farmacéutica de manera sistémica o local.

30 Asimismo, el método de administración puede seleccionarse de manera adecuada dependiendo de la edad, el peso, el sexo, los síntomas, etc. de un paciente. La dosis de una composición farmacéutica que contiene el anticuerpo o un polinucleótido que codifica el anticuerpo puede seleccionarse dentro de un intervalo de, por ejemplo, 0,0001 a 1000 mg/kg de peso corporal por dosis. Como alternativa, la dosis puede seleccionarse dentro de un intervalo de, por ejemplo, 0,001 a 100000 mg/cuerpo de un paciente, aunque la dosis no se limita necesariamente a estos valores numéricos. Aunque la dosis y el método de administración varían dependiendo del peso, la edad, el sexo, los síntomas, etc. de un paciente, los expertos en la materia pueden seleccionar de manera adecuada la dosis y el método.

35 La composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse a un sujeto para tratar el cáncer pancreático.

40 La presente invención abarca además medios, tal como se definen en las reivindicaciones, para tratar el cáncer pancreático, mediante la administración de la composición farmacéutica de la presente invención en combinación con el agente antitumoral tal como se ha ilustrado anteriormente o una composición farmacéutica que comprende el agente antitumoral a un sujeto. El anticuerpo de la presente invención o el fragmento del mismo pueden administrarse simultáneamente con o por separado del agente antitumoral al sujeto. En caso de administrar por separado estas composiciones farmacéuticas, cualquiera de ellas puede administrarse en primer lugar o después.

45 Sus intervalos de dosificación, dosis, rutas de administración, y el número de dosis pueden seleccionarse de manera adecuada por un especialista. Las formas de dosificación de fármacos separados para su administración simultánea incluyen también, por ejemplo, composiciones farmacéuticas formuladas cada una mezclando el anticuerpo de la presente invención o un fragmento del mismo y el agente antitumoral en un vehículo (o medio) farmacológicamente aceptable. Las descripciones anteriores acerca de la prescripción, formulación, rutas de administración, dosis, cáncer, etc. referentes a las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación que contienen el anticuerpo de la presente invención también pueden aplicarse a cualquiera de las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que contienen el agente antitumoral anteriormente mencionadas. Por lo tanto, la presente invención proporciona también una composición farmacéutica (también citada como "kit farmacéutico") para el tratamiento del

50 cáncer pancreático, que comprende la composición farmacéutica de la presente invención y una composición farmacéutica que comprende el agente antitumoral tal como se ha ilustrado anteriormente.

55 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer pancreático, que comprende el anticuerpo de la presente invención o un fragmento del mismo y el agente antitumoral junto con un vehículo farmacológicamente aceptable.

60 Como alternativa, el agente antitumoral puede conjugarse con el anticuerpo de la presente invención o fragmento del mismo. El conjugado resultante puede mezclarse con un vehículo (o medio) farmacológicamente aceptable tal como se ha descrito anteriormente y formularse en una composición farmacéutica.

Ejemplos

En lo sucesivo, la presente invención se describirá específicamente en referencia a los ejemplos. Sin embargo, el alcance de la presente invención no pretende estar limitado por estos ejemplos específicos.

5

[Ejemplo 1] Identificación de proteínas antigénicas del cáncer pancreático mediante el método SEREX

(1) Preparación de la biblioteca de ADNc

10 Se extrajeron los ARN totales del tejido testicular de un perro sano mediante el método de guanidinio ácido-fenol-cloroformo. Los ARN de poli-A se purificaron usando el kit de purificación de ARNm Oligotex-dT30 (fabricado por Takara Shuzo Co., Ltd.) de acuerdo con el protocolo adjunto con el kit.

15 Los ARNm (5 µg) obtenidos de este modo se usaron para sintetizar una biblioteca de fago de ADNc testicular canino. La biblioteca de fago de ADNc se preparó usando el kit de síntesis de ADNc, el kit de síntesis de ZAP-ADNc, y el kit de clonación de ZAP-ADNc Gigapack II Gold (fabricado por Stratagene Corp.) según los protocolos adjuntos con los kits. La biblioteca de fago de ADNc preparada tenía un tamaño de $7,73 \times 10^5$ ufp/ml.

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

La biblioteca de fago de ADNc testicular canino preparada de este modo se usó en inmunoexploración. Específicamente, se infectó a *E. coli* hospedadoras (XL1-Blue MRF') con los fagos en una placa de agarosa NZY (Φ90 × 15 mm) para dar 2210 clones. El hospedador se cultivó a 42°C durante 3 a 4 horas para formar placas. La placa se cubrió a 37°C durante 4 horas con una membrana de nitrocelulosa (Hybond C Extra: fabricada por GE Healthcare Bio-Sciences Ltd.) infiltrada con IPTG (isopropil-β-D-tiogalactopiranosido) para la inducción y expresión de proteínas para transferir las proteínas a la membrana. Después, se recuperó la membrana, se empapó en TBS (Tris-HCl 10 mM, NaCl 150 mM, pH 7,5) que contenía leche desnatada al 0,5 %, y se agitó durante una noche a 4°C para suprimir la reacción no específica. Se hizo reaccionar este filtro con suero diluido 500 veces de un perro afectado a temperatura ambiente durante 2 a 3 horas.

30

El suero anterior de un perro afectado usado era suero recogido de un perro afectado por cáncer de mama. El suero se almacenó a -80°C y se pretrató inmediatamente antes de su uso. El pretratamiento del suero se llevó a cabo mediante el método siguiente: se infectaron *E. coli* hospedadoras (XL1-Blue MRF') mediante fagos de expresión λ ZAP que no tenían inserto de gen exógeno y después se cultivaron durante una noche en una placa de medio NZY a 37°C. Después, se añadió a la placa tampón de NaHCO₃ 0,2 M (pH 8,3) que contenía NaCl 0,5 M. Se dejó reposar la placa a 4°C durante 15 horas. Después, se recuperó el sobrenadante en forma de un extracto de *E. coli*/fago. A continuación, el extracto de *E. coli*/fago recuperado se aplicó a una columna de NHS (fabricada por GE Healthcare Bio-Sciences Ltd.) para inmovilizar a las proteínas procedentes de *E. coli*/fago sobre la misma. Se aplicó el suero de un perro afectado a esta columna con proteína inmovilizada y se hizo reaccionar con la misma. Los anticuerpos adsorbidos en las *E. coli* y los fagos se retiraron del suero. Se diluyó una fracción del suero que había pasado a través de la columna 500 veces con TBS que contenía leche desnatada al 0,5 %. Esta dilución se usó como material de inmunoexploración.

35

40

La membrana embotellada con el suero tratado de este modo y las proteínas de fusión se lavó cuatro veces con TBS-T (Tween 20 al 0,05 %/TBS) y después se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora con anticuerpos de cabra anti-IgG de perro (anticuerpo de cabra anti-IgG-h+l de perro conjugado a HRP; fabricado por BETHYL Laboratories, Inc.) diluido 5000 veces con TBS que contenía leche desnatada al 0,5 %, después de la detección mediante reacción enzimática de color usando solución madre de NBT/BCIP (fabricada por Roche Diagnostics K.K.). Se recogieron las colonias que se encontraban en los sitios positivos a la reacción de color de la placa de agarosa NZY (Φ 90 × 15 mm) y se lisaron en 500 µl de una solución de tampón SM (NaCl 100 mM, MgClSO₄ 10 mM, Tris-HCl 50 mM, gelatina al 0,01 %, pH 7.5). Posteriormente se efectuaron la exploración secundaria y la exploración terciaria del mismo modo que antes hasta que se obtuvieron colonias positivas a una sola reacción de color. De este modo, se exploraron 30940 clones de fagos reactivos con IgG en el suero. Después, se aislaron 5 clones positivos.

55

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

Para someter a estos cinco clones positivos aislados de este modo a análisis de secuencia de nucleótidos, se llevaron a cabo procedimientos para convertir los vectores de fagos a vectores de plásmidos. Específicamente, se mezclaron 200 µl de una solución de *E. coli* hospedadoras (XL1-Blue MRF') preparada de tal forma que la absorbancia DO600 era de 1,0 con 250 µl de una solución de fago purificado y adicionalmente con 1 µl de fago auxiliar ExAssist (fabricado por Stratagene Corp.), seguido de reacción a 37°C durante 15 minutos. Después, se añadieron 3 ml de medio LB a la mezcla de reacción. El hospedador se cultivó a 37°C durante 2,5 a 3 horas, inmediatamente después se incubó durante 20 minutos en un bato de agua a 70°C, y después se centrifugó a 1000 × g a 4°C durante 15 minutos para recuperar el sobrenadante en forma de una solución de fagémido. Posteriormente, se mezclaron 200 µl de una solución de *E. coli* hospedadoras de fagémido (SOLR) preparada de tal

65

forma que la absorbancia DO600 era de 1,0 con 10 µl de una solución de fago purificada, seguido de reacción a 37°C durante 15 minutos. Se inocularon 50 µl de la mezcla de reacción a un medio de agar LB que contenía ampicilina (concentración final: 50 µg/ml) y se cultivó durante una noche a 37°C. Se recogió una sola colonia de SOLR transformadas y se cultivó a 37°C en un medio LB que contenía ampicilina (concentración final: 50 µg/ml).
 5 Después, se purificaron los ADN de plásmido que tenían los insertos de interés usando el kit QIAGEN plasmid Miniprep (fabricado por Qiagen N.V.).

Se analizaron las secuencias de longitud completa de los insertos en los plásmidos purificados mediante el método del cebador caminante usando un cebador de T3 representado por la SEQ ID NO: 31 y un cebador de T7 representado por la SEQ ID NO: 32. Este análisis de secuenciación proporcionó secuencias génicas representadas por las SEQ ID NO: 5, 7, 9, 11, y 13. A consecuencia de llevar a cabo la búsqueda de homología con genes conocidos usando las secuencias de nucleótidos de estos genes y secuencias de aminoácidos (SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12, y 14) codificadas de este modo y el programa de búsqueda de homología BLAST Search (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>), se observó que los cinco genes obtenidos eran genes que codificaban CAPRIN-1. La identidad de secuencia entre estos cinco genes fue del 100 % respecto de sus secuencias de nucleótidos en las regiones que se traducirían en proteínas y del 99 % en cuanto a sus secuencias de aminoácidos. La identidad de secuencia de estos genes con genes que codifican factores homólogos humanos fue del 94 % respecto de sus secuencias de nucleótidos en regiones que se iban a traducir en proteínas y del 98 % respecto de sus secuencias de aminoácidos. Las secuencias de nucleótidos de los factores homólogos humanos se representan por las SEQ ID NO: 1 y 3, y sus secuencias de aminoácidos se representan por las SEQ ID NO: 2 y 4. Asimismo, la identidad de secuencia de los genes caninos obtenidos respecto de un gen que codifica un factor homólogo bovino fue del 94 % respecto de sus secuencias de nucleótidos en regiones que se iban a transformar en proteínas y del 97 % respecto de sus secuencias de aminoácidos. La secuencia de nucleótidos del factor homólogo bovino está representada por la SEQ ID NO: 15, y su secuencia de aminoácidos está representada por la SEQ ID NO: 16. En este contexto, la identidad de secuencia entre los genes que codifican los factores homólogos humanos y el gen que codifica el factor homólogo bovino fue del 94 % respecto de sus secuencias de nucleótidos en las regiones que se iban a transformar en proteínas y del 93 al 97 % respecto de sus secuencias de aminoácidos. La identidad de secuencia de los genes caninos obtenidos respecto de un gen que codifica un factor homólogo de caballo fue del 93 % respecto de sus secuencias de nucleótidos en regiones que se iban a transformar en proteínas y del 97 % respecto de sus secuencias de aminoácidos. La secuencia de nucleótidos del factor homólogo de caballo está representada por la SEQ ID NO: 17, y su secuencia de aminoácidos está representada por la SEQ ID NO: 18. En este contexto, la identidad de secuencia entre los genes que codifican los factores homólogos humanos y el gen que codifica el factor homólogo de caballo fue del 93 % respecto de sus secuencias de nucleótidos en las regiones que se iban a transformar en proteínas y del 96 % respecto de sus secuencias de aminoácidos. La identidad de secuencia de los genes caninos obtenidos con genes que codifican factores homólogos de ratón fue del 87 al 89 % respecto de sus secuencias de nucleótidos en regiones que se iban a traducir en proteínas y del 95 al 97 % respecto de sus secuencias de aminoácidos. Las secuencias de nucleótidos de los factores homólogos de ratón se representan por las SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25, y 27, y sus secuencias de aminoácidos se representan por las SEQ ID NO: 20, 22, 24, 26, y 28. En este contexto, la identidad de secuencia entre los genes que codifican los factores homólogos humanos y los genes que codifican los factores homólogos de ratón fue del 89 al 91 % respecto de sus secuencias de nucleótidos en las regiones que se iban a transformar en proteínas y del 95 al 96 % respecto de sus secuencias de aminoácidos. La identidad de secuencia de los genes caninos obtenidos respecto de un gen que codifica un factor homólogo de pollo fue del 82 % respecto de sus secuencias de nucleótidos en regiones que se iban a transformar en proteínas y del 87 % respecto de sus secuencias de aminoácidos. La secuencia de nucleótidos del factor homólogo de pollo está representada por la SEQ ID NO: 29, y su secuencia de aminoácidos está representada por la SEQ ID NO: 30. En este contexto, la identidad de secuencia entre los genes que codifican los factores homólogos humanos y el gen que codifica el factor homólogo de pollo fue del 81 al 82 % respecto de sus secuencias de nucleótidos en las regiones que se iban a transformar en proteínas y del 86 % respecto de sus secuencias de aminoácidos.

50 (4) Análisis de la expresión génica de CAPRIN-1 en células de cáncer pancreático humano

Los genes obtenidos de este modo se examinaron respecto de su expresión en cuatro líneas celulares de cáncer pancreático humano (Capan-2, MIAPaCa-2, PANC-1, y BxPC-3) mediante RT-PCR. La reacción de retrotranscripción se llevó a cabo del modo siguiente: se extrajeron los ARN totales de 50 a 100 mg de cada tejido y de 5 a 10 × 10⁶ células de cada línea celular usando el reactivo TRIZOL (fabricado por Invitrogen Corp.) de acuerdo con el protocolo adjunto al mismo. A partir de los ARN totales, se sintetizaron los ADNc usando el sistema de síntesis SuperScript First-Strand para RT-PCR (fabricado por Invitrogen Corp.) de acuerdo con el protocolo adjunto al mismo. La reacción PCR se llevó a cabo del modo siguiente usando cebadores (SEQ ID NO: 33 y 34) específicos para los genes obtenidos: La PCR se llevó a cabo mediante 30 ciclos repetitivos que implicaban cada uno 94°C durante 30 segundos, 60°C durante 30 segundos, y 72°C durante 30 segundos usando un ciclador térmico (fabricado por Bio-Rad Laboratories, Inc.) y una solución de reacción con el volumen total ajustado a 25 µl mediante la adición de 0,25 µl de la muestra preparada mediante la reacción de retrotranscripción y cada reactivo y tampón adjunto (2 µM de cada uno de los cebadores, 0,2 mM de cada uno de dNTP, y 0,65 U de polimerasa ExTaq (fabricada por Takara Shuzo Co., Ltd.)). Los cebadores específicos de genes anteriores se diseñaron para amplificar la región de los nucleótidos con número 698 a 1124 en la secuencia de nucleótidos (gen de CAPRIN-1 humana) de

SEQ ID NO: 1. También se usaron cebadores específicos para GAPDH (SEQ ID NO: 35 y 36) como control comparativo. Como resultado, se confirmó la expresión génica en todas las líneas celulares de cáncer pancreático humano.

5 [Ejemplo 2] Preparación de anticuerpo policlonal contra CAPRIN-1 humana

Se mezcló 1 mg de proteína recombinante CAPRIN-1 humana de acuerdo con el ejemplo 3 del documento WO2010/016526 con un volumen equivalente de solución de adyuvante incompleto de Freund (IFA). Esta mezcla se administró por vía subcutánea a cada conejo cuatro veces cada dos semanas. Después, se recogió sangre para obtener antisuero que contenía anticuerpos policlonales. Este antisuero se purificó adicionalmente usando un vehículo de proteína G (fabricado por GE Healthcare Bio-Sciences Ltd.) para obtener anticuerpos policlonales contra CAPRIN-1. Además, se purificó el suero de un conejo que no recibió antígeno usando un vehículo de proteína G del mismo modo que antes y se usó como anticuerpo de control.

15 [Ejemplo 3] Análisis de la expresión de proteína CAPRIN-1 en cáncer pancreático humano

(1) Análisis de la expresión de proteína CAPRIN-1 en células de cáncer pancreático humano

Las cuatro líneas celulares de cáncer pancreático humano (Capan-2, MIAPaCa-2, PANC-1, y BxPC-3) que se confirmó que tenían expresión génica de CAPRIN-1 se examinaron respecto de su expresión de proteínas CAPRIN-1 en la superficie celular. Se centrifugaron 10^6 células de cada línea celular de cáncer pancreático humano que se había confirmado de este modo que tenían expresión génica en un tubo de microcentrifugación de 1,5-ml. A este se añadieron 2 μ g (5 μ l) de los anticuerpos policlonales anti-CAPRIN-1 preparados en el ejemplo 2. La mezcla se suspendió en PBS que contenía 95 μ l de suero bovino fetal al 0,1 % y después se dejó reposar durante 1 hora sobre hielo. Después de lavado con PBS, se suspendió la suspensión resultante en PBS que contenía 5 μ l de anticuerpos de cabra anti-IgG de conejo marcados con FITC (fabricados por Santa Cruz Biotechnology, Inc.) y 95 μ l de suero fetal bovino (FBS) al 0,1 % y se dejó reposar durante 1 hora sobre hielo. Después de lavado con PBS, se midió la intensidad de fluorescencia usando FACSCalibur (Becton, Dickinson and Company). Por otra parte, se llevó a cabo la misma operación que antes usando los anticuerpos de control preparados en el ejemplo 2 en lugar de los anticuerpos policlonales contra CAPRIN-1 para preparar un control. Como resultado, las células de cáncer pancreático complementadas con los anticuerpos policlonales anti-CAPRIN-1 humana mostraron una intensidad de fluorescencia al menos un 20 % más fuerte que la del control. Esto demostró que las proteínas CAPRIN-1 se expresan en la superficie de la membrana celular de las líneas celulares de cáncer pancreático humano. La tasa de mejora en la intensidad de fluorescencia estaba indicada por la tasa de aumento en la intensidad media de fluorescencia (IMF) en cada línea celular y se calculó de acuerdo con la siguiente expresión:

Tasa de aumento en la intensidad media de fluorescencia (Tasa de potenciación en la intensidad de fluorescencia) (%) = ((IMF de células reaccionadas con el anticuerpo anti-CAPRIN-1 humana) – (IMF de control)) / (IMF de control) \times 100.

(2) Expresión de proteína CAPRIN-1 en tejido canceroso pancreático humano

Se usaron 40 muestras de tejido de cáncer pancreático humano de una matriz de tejido de cáncer pancreático humano incluida en parafina (fabricada por US Biomax, Inc.) en tinción inmunohistoquímica. Se trató la matriz de tejido de cáncer pancreático humano a 60°C durante 3 horas y después se colocó en una botella para tinción rellena de xileno, y se efectuaron tres veces los procedimientos de reemplazo del xileno por xileno reciente cada 5 minutos. A continuación, se efectuó una operación similar usando etanol y PBS-T en lugar de xileno. La matriz de tejido de cáncer pancreático humano se colocó en una botella para tinción rellena de una solución de tampón citrato 10 mM (pH 6,0) que contenía Tween 20 al 0,05 %, se trató a 125°C durante 5 minutos, y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 40 minutos o más. El agua redundante alrededor de cada sección se retiró con una toallita Kimwipe. Se rodeó con un bolígrafo Dako la sección en un portaobjetos de vidrio, y se añadió a la misma gota a gota una cantidad adecuada de Peroxidase Block (fabricado por Dako Japan Inc.). Se dejó reposar el portaobjetos de vidrio a temperatura ambiente durante 5 minutos y después se colocó en una botella para tinción rellena de PBS-T, y se efectuaron tres veces los procedimientos de reemplazo del PBS-T por PBS-T reciente cada 5 minutos. Se aplicó al mismo una solución de PBS-T que contenía FBS al 10 % como solución de bloqueo, y se dejó reposar el portaobjetos de vidrio a temperatura ambiente durante 1 hora en una cámara de humedad. Los anticuerpos policlonales anti-CAPRIN-1 preparados en el ejemplo 2 se prepararon en una solución a 10 μ g/ml con una solución de PBS-T que contenía FBS a, 5 %, y se aplicó esta solución al mismo. Se dejó reposar el portaobjetos del mismo durante una noche a 4°C en una cámara de humedad y se lavó con PBS-T durante 10 minutos tres veces. Después, se añadió al mismo gota a gota una cantidad adecuada de polímero conjugado marcado con peroxidasa (fabricado por Dako Japan Inc.), y se dejó reposar el portaobjetos de vidrio a temperatura ambiente durante 30 minutos en una cámara de humedad. Después de lavar tres veces con PBS-T durante 10 minutos, se aplicó al mismo una solución de tinción de DAB (fabricada por Dako Japan Inc.), y se dejó reposar el portaobjetos de vidrio a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos. Después, se desechó la solución de tinción, y se lavó el portaobjetos de vidrio tres veces con PBS-T durante 10 minutos, después se enjuagó con agua destilada, se colocó

en soluciones de etanol al 70 %, 80 %, 90 %, 95 % y 100 %, en este orden, durante 1 minuto por solución, y se dejó reposar durante una noche en xileno. Se extrajo el portaobjetos de vidrio y se incluyó en Medio de Montaje Glycergel (fabricado por Dako Japan Inc.), seguido de observación. Como resultado, se confirmó la fuerte expresión de CAPRIN-1 en 36 (90 %) de un total de 40 muestras de tejido de cáncer pancreático.

5 [Ejemplo 4] Efecto antitumoral (actividad de ADCC) del anticuerpo policlonal anti-CAPRIN-1 en células de cáncer pancreático

10 Se estudió el anticuerpo contra CAPRIN-1 respecto de su capacidad para dañar a las células de cáncer pancreático que expresan CAPRIN-1. Se usaron los anticuerpos policlonales contra CAPRIN-1 humano obtenidos en el ejemplo 2 en esta evaluación. Se recogieron 10^6 células de cada una de las líneas celulares de cáncer pancreático Capan-2 y MIAPaCa-2 que se había confirmado que tenían expresión de CAPRIN-1 en un tubo para centrifugación de 50-ml, al que se le añadieron posteriormente 100 μ Ci de cromo 51, seguido de incubación a 37°C durante 2 horas. Después, se lavaron tres veces las células con un medio RPMI1640 que contenía suero de ternero fetal al 10 % y se añadieron a una densidad de 10^3 células/pocillo a una placa de 96 pocillos de fondo en V. Se añadieron a la misma los anticuerpos policlonales contra CAPRIN-1 humana a una concentración de 1 μ g/pocillo. Se añadieron además a la misma linfocitos separados de sangre periférica humana a una densidad de 2×10^5 células/pocillo y se cultivaron a 37°C durante 4 horas en condiciones de CO₂ al 5 %. Después del cultivo, se midió la cantidad de cromo (Cr) 51 liberada por las células tumorales dañadas en el sobrenadante de cultivo para calcular la actividad de ADCC de los anticuerpos policlonales anti-CAPRIN-1 humana contra cada línea celular de cáncer pancreático. Como resultado, se confirmó que la adición de los anticuerpos policlonales contra CAPRIN-1 humana producía una actividad de ADCC del 14 % y del 11 % contra Capan-2 y MIAPaCa-2, respectivamente, mientras que operaciones similares produjeron una actividad de ADCC menor del 0,7 % contra Capan-2 y MIAPaCa-2 usando anticuerpos de control preparados a partir de sangre periférica de conejo no inmunizado con antígeno y produjo una actividad de ADCC menor del 0,5 % incluso en ausencia de anticuerpos. Estos resultados demostraron que el anticuerpo contra CAPRIN-1 puede dañar a las células de cáncer pancreático que expresan CAPRIN-1 mediante su actividad de ADCC. Estos resultados acerca de la actividad citotóxica se obtuvieron: mezclando el anticuerpo contra CAPRIN-1 usado en la presente invención, linfocitos, y 10^3 células tumorales con cromo 51 incorporado, tal como se ha descrito anteriormente: cultivando las células durante 4 horas; después del cultivo, midiendo la cantidad de cromo 51 liberado en el medio; y calculando la actividad citotóxica contra las células tumorales de acuerdo con la siguiente ecuación para su cálculo*:

*Ecuación: Actividad citotóxica (%) = Cantidad de cromo 51 liberado de las células tumorales complementadas con el anticuerpo contra CAPRIN-1 y linfocitos / Cantidad de cromo 51 liberado por las células tumorales complementadas con ácido clorhídrico 1 N \times 100.

35 [Ejemplo 5] Preparación de anticuerpos monoclonales de ratón y pollo contra CAPRIN-1

40 Se mezclaron 100 μ g de las proteínas CAPRIN-1 humanas recombinantes preparadas en el ejemplo 2 con una cantidad igual de adyuvante MPL+TDM (fabricado por Sigma-Aldrich Corp.). Esta mezcla se usó como solución de antígeno por cada ratón. La solución de antígeno se administró por vía intraperitoneal a cada ratón Balb/c de 6 semanas de edad (producido por Japan SLC, Inc.). Después, se efectuaron 3 y 24 refuerzos cada 1 semana para completar la inmunización. Tres días después del refuerzo final, se extirpó el bazo de cada ratón y se trituró entre dos portaobjetos de vidrio esterilizados. Los procedimientos de lavado con PBS(-) (fabricado por Nissui Pharmaceutical Co., Ltd.) y retirando el sobrenadante mediante centrifugación a 1500 rpm durante 10 minutos se repitieron tres veces para obtener células de bazo. Las células de bazo obtenidas se mezclaron con células de mieloma de ratón SP2/0 (adquiridas a través de la ATCC) a una relación de 10:1. Se calentaron 200 μ l de un medio RPMI1640 que contenía FBS al 10 % a 37°C y se mezclaron con 800 μ l de PEG1500 (fabricado por Boehringer Ingelheim GmbH), y la solución de PEG preparada de este modo se añadió a la mezcla de células, que después se dejó reposar durante 5 minutos para la fusión celular. Después de retirar el sobrenadante mediante centrifugación a 1700 rpm durante 5 minutos, se suspendieron las células en 150 ml de un medio RPMI1640 que contenía FBS al 15 % complementado con un equivalente al 2 % de una solución de HAT (fabricada por Life Technologies, Inc./Gibco) (medio selectivo HAT). Esta suspensión se inoculó en quince placas de 96 pocillos (fabricada por Thermo Fisher Scientific Inc./Nunc) a una concentración de 100 μ l/pocillo. Se fusionaron las células de bazo y las células de mieloma mediante cultivo a 37°C durante 7 días en condiciones de CO₂ al 5 % para obtener hibridomas.

55 Los hibridomas preparados se exploraron con la afinidad de unión de los anticuerpos producidos por los hibridomas contra las proteínas CAPRIN-1 como indicador. Se añadió una solución a 1 μ g/ml de las proteínas CAPRIN-1 preparadas en el ejemplo 2 a una placa de 96 pocillos a una concentración de 100 μ l/pocillo y se dejó reposar a 4°C durante 18 horas. Cada pocillo se lavó tres veces con PBS-T. Después, se añadió una solución de albúmina de suero bovino (BSA) al 0,5 % (fabricada por Sigma-Aldrich Corp.) a la misma a una concentración de 400 μ l/pocillo y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 3 horas. Se desechó la solución en cada pocillo, y se lavó cada pocillo tres veces con 400 μ l de PBS-T. Después, se añadió el sobrenadante de cultivo de cada hibridoma obtenido anteriormente a los pocillos a una concentración de 100 μ l/pocillo y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 horas. Cada pocillo se lavó tres veces con PBS-T. Después, se añadieron anticuerpos anti-IgG de ratón (H+L) marcados con HRP (fabricados por Invitrogen Corp.) diluidos 5000 veces con PBS a los pocillos a una concentración

de 100 µl/pocillo y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Cada pocillo se lavó tres veces con PBS-T. Después, se añadió a la misma una solución de sustrato de TMB (fabricada por Thermo Fisher Scientific Inc.) a una concentración de 100 µl/pocillo y se dejó reposar durante 15 a 30 minutos para provocar la reacción de color. Después de revelarse el color, se terminó la reacción mediante la adición de ácido sulfúrico 1 N a una concentración de 100 µl/pocillo. Se midió la absorbancia a 450 nm y 595 nm usando un espectrómetro de absorción. Como resultado, se seleccionaron varios hibridomas que producían anticuerpos que tenían una alta absorbancia.

Los hibridomas seleccionados se añadieron a una placa de 96 pocillos a una densidad de 0,5 células/pocillo y se cultivaron en la placa. Una semana después, se observaron hibridomas que formaban colonias individuales en los pocillos. Las células en estos pocillos se cultivaron adicionalmente, y los hibridomas clonados se exploraron con la afinidad de unión de los anticuerpos producidos por los hibridomas contra las proteínas CAPRIN-1 como indicador. Se añadió una solución a 1 µg/ml de las proteínas CAPRIN-1 preparadas en el ejemplo 2 a una placa de 96 pocillos a una concentración de 100 µl/pocillo y se dejó reposar a 4°C durante 18 horas. Cada pocillo se lavó tres veces con PBS-T. Después, se añadió una solución de BSA al 0,5 % a los pocillos a una concentración de 400 µl/pocillo y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 3 horas. Se desechó la solución en cada pocillo, y se lavó cada pocillo tres veces con 400 µl de PBS-T. Después, se añadió el sobrenadante de cultivo de cada hibridoma obtenido anteriormente a los pocillos a una concentración de 100 µl/pocillo y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 horas. Cada pocillo se lavó tres veces con PBS-T. Después, se añadieron anticuerpos anti-IgG de ratón (H+L) marcados con HRP (fabricados por Invitrogen Corp.) diluidos 5000 veces con PBS a los pocillos a una concentración de 100 µl/pocillo y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Cada pocillo se lavó tres veces con PBS-T. Después, se añadió a los pocillos una solución de sustrato de TMB (fabricada por Thermo Fisher Scientific Inc.) a una concentración de 100 µl/pocillo y se dejó reposar durante 15 a 30 minutos para provocar la reacción de color. Después de revelarse el color, se terminó la reacción mediante la adición de ácido sulfúrico 1 N a una concentración de 100 µl/pocillo. Se midió la absorbancia a 450 nm y 595 nm usando un espectrómetro de absorción. Como resultado, se obtuvieron 150 líneas de hibridoma que producían anticuerpos monoclonales de ratón reactivos con proteínas CAPRIN-1.

A continuación, se exploraron estos anticuerpos monoclonales de ratón respecto de anticuerpos reactivos con la superficie de células de cáncer que expresan CAPRIN-1. Específicamente, se centrifugaron 10⁶ células de una línea celular de cáncer de mama MDA-MB-231 V en un tubo para microcentrifugación de 1,5-ml. Se añadieron 100 µl del sobrenadante de cultivo de cada hibridoma obtenido anteriormente y se dejó reposar durante 1 hora sobre hielo. Después de lavado con PBS, se añadieron a los mismos, anticuerpos de cabra anti-IgG de ratón marcados con FITC (fabricados por Invitrogen Corp.) diluidos 500 veces con PBS que contenía FBS al 0,1 % y se dejó reposar durante 1 hora sobre hielo. Después de lavado con PBS, se midió la intensidad de fluorescencia usando FACSCalibur (Becton, Dickinson and Company). Por otra parte, se efectuó la misma operación que antes usando el suero de cada ratón Balb/c de 6 semanas de edad diluido 500 veces con un medio para cultivo de hibridoma, en lugar de los anticuerpos, para preparar un control. Como resultado, se seleccionaron 22 anticuerpos monoclonales de ratón (anticuerpos monoclonales de ratón del n.º 1 al n.º 22) que tenían una intensidad de fluorescencia mayor que la del control, es decir, reactivos con la superficie de células de cáncer de mama.

Para preparar anticuerpos monoclonales de pollo, se mezclaron 300 µg de las proteínas antigénicas (CAPRIN-1 humana) (SEQ ID NO: 2) preparada en el ejemplo 2 con una cantidad igual de adyuvante completo de Freund. Esta mezcla se usó como solución de antígeno por cada pollo. La solución de antígeno se administró por vía intraperitoneal a cada pollo de 7 semanas de edad. Después, se efectuaron 7 refuerzos cada 4 semanas para completar la inmunización. Cuatro días después del refuerzo final, se extirpó el bazo de cada pollo y se trituró entre dos portaobjetos de vidrio esterilizados. Los procedimientos de lavado con PBS(-) (fabricado por Nissui Pharmaceutical Co., Ltd.) y retirando el sobrenadante mediante centrifugación a 1500 rpm durante 10 minutos se repitieron tres veces para obtener células de bazo. Las células de bazo obtenidas se mezclaron con células de mieloma de pollos deficientes para cadena ligera establecidas a partir de pollos mediante transformación usando el virus de la reticuloendoteliosis aviar, a una proporción de 5:1. Se calentaron 200 µl de un medio IMDM que contenía FBS al 10 % a 37°C y se mezclaron con 800 µl de PEG 1500 (fabricado por Boehringer Ingelheim GmbH), y la solución de PEG preparada de este modo se añadió a la mezcla de células, que después se dejó reposar durante 5 minutos para la fusión celular. Después de retirar el sobrenadante mediante centrifugación a 1700 rpm durante 5 minutos, se suspendieron las células en 300 ml de un medio IMDM que contenía FBS al 10 % complementado con un equivalente al 2 % de una solución de HAT (fabricada por Life Technologies, Inc./Gibco) (medio selectivo HAT). Esta suspensión se inoculó en treinta placas de 96 pocillos (fabricada por Thermo Fisher Scientific Inc./Nunc) a una concentración de 100 µl/pocillo. Se fusionaron las células de bazo y las células de mieloma de pollo mediante cultivo a 37°C durante 7 días en condiciones de CO₂ al 5 % para obtener hibridomas.

Los hibridomas preparados se exploraron con la afinidad de unión de los anticuerpos producidos por los hibridomas contra las proteínas CAPRIN-1 como indicador. Se añadió una solución a 1 µg/ml de las proteínas CAPRIN-1 preparadas en el ejemplo 2 a una placa de 96 pocillos a una concentración de 100 µl/pocillo y se dejó reposar a 4°C durante 18 horas. Cada pocillo se lavó tres veces con PBS-T. Después, se añadió una solución de albúmina de suero bovino (BSA) al 0,5 % (fabricada por Sigma-Aldrich Corp.) a la misma a una concentración de 400 µl/pocillo y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 3 horas. Se desechó la solución en cada pocillo, y se lavó cada pocillo tres veces con 400 µl de PBS-T. Después, se añadió el sobrenadante de cultivo de cada hibridoma obtenido

anteriormente a los mismos a una concentración de 100 µl/pocillo y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 horas. Cada pocillo se lavó tres veces con PBS-T. Después, se añadieron anticuerpos anti-IgY de pollo marcados con HRP (fabricados por Sigma-Aldrich Corp.) diluidos 5000 veces con PBS a los pocillos a una concentración de 100 µl/pocillo y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Cada pocillo se lavó tres veces con PBS-T. Después, se añadió a los pocillos una solución de sustrato de TMB (fabricada por Thermo Fisher Scientific Inc.) a una concentración de 100 µl/pocillo y se dejó reposar durante 15 a 30 minutos para provocar la reacción de color. Después de revelarse el color, se terminó la reacción mediante la adición de ácido sulfúrico 1 N a una concentración de 100 µl/pocillo. Se midió la absorbancia a 450 nm y 595 nm usando un espectrómetro de absorción. Como resultado, se seleccionaron varios hibridomas que producían anticuerpos que tenían una alta absorbancia.

Los hibridomas seleccionados se añadieron a una placa de 96 pocillos a una densidad de 0,5 células/pocillo y se cultivaron en la placa. Una semana después, se observaron hibridomas que formaban colonias individuales en los pocillos. Las células en estos pocillos se cultivaron adicionalmente, y los hibridomas clonados se exploraron con la afinidad de unión de los anticuerpos producidos por los hibridomas contra las proteínas CAPRIN-1 como indicador. Se añadió una solución a 1 µg/ml de las proteínas CAPRIN-1 humanas a una placa de 96 pocillos a una concentración de 100 µl/pocillo y se dejó reposar a 4°C durante 18 horas. Cada pocillo se lavó tres veces con PBS-T. Después, se añadió una solución de BSA al 0,5 % a los pocillos a una concentración de 400 µl/pocillo y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 3 horas. Se desechó la solución en cada pocillo, y se lavó cada pocillo tres veces con 400 µl de PBS-T. Después, se añadió el sobrenadante de cultivo de cada hibridoma obtenido anteriormente a los mismos a una concentración de 100 µl/pocillo y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 horas. Cada pocillo se lavó tres veces con PBS-T. Después, se añadieron anticuerpos anti-IgY de pollo marcados con HRP (fabricados por Sigma-Aldrich Corp.) diluidos 5000 veces con PBS a los pocillos a una concentración de 100 µl/pocillo y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Cada pocillo se lavó tres veces con PBS-T. Después, se añadió a los pocillos una solución de sustrato de TMB (fabricada por Thermo Fisher Scientific Inc.) a una concentración de 100 µl/pocillo y se dejó reposar durante 15 a 30 minutos para provocar la reacción de color. Después de revelarse el color, se terminó la reacción mediante la adición de ácido sulfúrico 1 N a una concentración de 100 µl/pocillo. Se midió la absorbancia a 450 nm y 595 nm usando un espectrómetro de absorción. Como resultado, se obtuvieron varias líneas de hibridoma que producían anticuerpos monoclonales reactivos con proteínas CAPRIN-1.

A continuación, se exploraron estos anticuerpos monoclonales respecto de anticuerpos reactivos con la superficie de células de cáncer que expresan CAPRIN-1. Específicamente, se centrifugaron 5×10^5 células de una línea celular de cáncer de mama MDA-MB-231 V en un tubo para microcentrifugación de 1,5-ml. Se añadieron 100 µl del sobrenadante de cultivo de cada hibridoma obtenido anteriormente y se dejó reposar durante 1 hora sobre hielo. Después de lavado con PBS, se añadieron a los mismos, anticuerpos de cabra anti-IgG (H+L) de pollo marcados con FITC (fabricados por Southern Biotech) diluidos 30 veces con PBS que contenía FBS al 0,1 % y se dejó reposar durante 1 hora sobre hielo. Después de lavado con PBS, se midió la intensidad de fluorescencia usando FACSCalibur (Becton, Dickinson and Company). Por otra parte, se llevó a cabo la misma operación anterior usando un medio para cultivo de hibridoma para preparar una muestra de control. Como resultado, se seleccionaron 3 anticuerpos monoclonales (anticuerpos monoclonales de pollo n.º 1, n.º 2 y n.º 3) que tenían una intensidad de fluorescencia mayor que la del control, es decir, reactivos con la superficie de células de cáncer de mama que expresan CAPRIN-1.

[Ejemplo 6] Caracterización del anticuerpo seleccionado

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

Se extrajeron ARNm de la línea de hibridoma que producía cada uno de los 22 anticuerpos monoclonales de ratón y los 3 anticuerpos monoclonales de pollo seleccionados en el ejemplo 5. Se obtuvieron los genes de las regiones variables de cadena pesada (VH) y de cadena ligera (VL) de todos los anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN-1 mediante RT-PCR usando cebadores específicos para secuencias derivadas de FR1 y FR4 de ratón para los hibridomas productores de anticuerpo monoclonal de ratón y cebadores específicos para las secuencias derivadas de FR1 y FR4 para los hibridomas productores de anticuerpo monoclonal de pollo. Para la secuenciación, estos genes se clonaron en vectores pCR2.1 (fabricados por Invitrogen Corp.).

(1)-1 RT-PCR

Se prepararon ARNm a partir de 10^6 células de cada línea de hibridoma productora de anticuerpo monoclonal de ratón usando el kit mRNA micro purification (fabricado por GE Healthcare Bio-Sciences Ltd.) y se retrotranscribió usando el kit de síntesis de 1ª hebra SuperScript II (fabricado por Invitrogen Corp.) para sintetizar los ADNc. Estos procedimientos se efectuaron de acuerdo con el protocolo adjunto con cada kit. Los genes de anticuerpo se amplificaron mediante la PCR usando los ADNc obtenidos. Se usaron un cebador específico para la secuencia de FR1 de cadena pesada de ratón (SEQ ID NO: 257) y un cebador específico para la secuencia de FR4 de cadena pesada de ratón (SEQ ID NO: 258) para obtener los genes de la región VH. Asimismo, se usaron un cebador específico para la secuencia de FR1 de cadena ligera de ratón (SEQ ID NO: 259) y un cebador específico para la FR4 de cadena ligera de ratón (SEQ ID NO: 260) para obtener los genes de la región VL. Estos cebadores se

diseñaron por referencia a Jones, S.T. y Bending, M.M. Bio/Technology 9, 88-89 (1991). La PCR empleó Ex Taq (fabricada por Takara Bio Inc.). Se añadió la muestra de ADNc a 5 µl de tampón EX Taq 10 ×, 4 µl de mezcla de dNTP (2,5 mM), 2 µl de cada uno de los cebadores (1,0 µM), y 0,25 µl de Ex Taq (5 U/µl), y se ajustó la cantidad total de la solución a 50 µl con agua esterilizada. Después del tratamiento a 94°C durante 2 minutos, se llevó a cabo la PCR en condiciones de 30 ciclos que implicaban cada uno una combinación de desnaturalización a 94°C durante 1 minuto, hibridación a 58°C durante 30 segundos, y reacción de elongación a 72°C durante 1 minuto.

Asimismo, se extrajo el ARN total de 10⁶ células de cada hibridoma productor de anticuerpo monoclonal de pollo usando el kit de aislamiento de ARN High Pure (fabricado por Roche Diagnostics K.K.). Después, se sintetizaron los ADNc usando el kit para síntesis de ADNc de 1^a hebra PrimeScript II (fabricado por Takara Bio Inc.). Estos procedimientos se efectuaron de acuerdo con el protocolo adjunto con cada kit. Los genes de la región variable de la cadena pesada y ligera del anticuerpo de pollo se amplificaron por separado mediante la PCR de acuerdo con un método rutinario con los ADNc sintetizados como moldes usando ADN polimerasa KOD-Plus (fabricada por Toyobo Co., Ltd.). Se usaron un cebador específico de secuencia FR1 de cadena pesada de pollo y un cebador específico de secuencia FR4 de cadena pesada de pollo para obtener los genes de la región VH de anticuerpo de pollo. Asimismo, se usaron un cebador específico de secuencia FR1 de cadena ligera de pollo y un cebador específico de FR1 de cadena ligera de pollo para obtener los genes de la región VL.

(1)-2 Clonación

Cada producto de la PRC obtenido anteriormente se sometió a electroforesis en un gel de agarosa. Se cortaron las bandas de ADN de cada una de las regiones VH y VL. Cada fragmento de ADN se purificó usando el kit de purificación en gel QIAquick (fabricado por Qiagen N.V.) según el protocolo adjunto al mismo. Cada ADN purificado de este modo se clonó en el vector pCR2.1 usando el kit de clonación TA (fabricado por Invitrogen Corp.). Se transformaron células DH5a competentes (producidas por Toyobo Co., Ltd.) con el vector ligado de acuerdo con un método convencional. Se cultivaron diez clones de cada transformante durante una noche a 37°C en un medio que contenía 100 µg/ml de ampicilina. Después, cada ADN de plásmido se purificó usando el kit Qiaspin Miniprep (fabricado por Qiagen N.V.).

(1)-3 Secuenciación

Se secuenciaron los genes de la región VH y VL en cada plásmido obtenido anteriormente usando un cebador directo M13 (SEQ ID NO: 261) y un cebador inverso M13 (SEQ ID NO: 262), un secuenciador de fluorescencia (Secuenciador de ADN 3130XL fabricado por Applied Biosystems, Inc.), y el kit de secuenciación de ciclo BigDye Terminator Ver 3.1 (fabricado por Applied Biosystems, Inc.) de acuerdo con los protocolos adjuntos a los mismos. Como resultado, se determinaron la secuencia de cada gen y la secuencia de aminoácidos codificada por la misma.

Específicamente, estos anticuerpos monoclonales comprenden cada uno una región variable de cadena pesada (VH) que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 40 (SEQ ID NO: 45), SEQ ID NO: 50 (SEQ ID NO: 55), SEQ ID NO: 60 (SEQ ID NO: 65), SEQ ID NO: 70 (SEQ ID NO: 75), SEQ ID NO: 80 (SEQ ID NO: 85), SEQ ID NO: 90 (SEQ ID NO: 95), SEQ ID NO: 100 (SEQ ID NO: 105), SEQ ID NO: 110 (SEQ ID NO: 115), SEQ ID NO: 120 (SEQ ID NO: 125), SEQ ID NO: 130 (SEQ ID NO: 131), SEQ ID NO: 135 (SEQ ID NO: 140), SEQ ID NO: 145 (SEQ ID NO: 150), SEQ ID NO: 160 (SEQ ID NO: 165), SEQ ID NO: 170 (SEQ ID NO: 175), SEQ ID NO: 200 (SEQ ID NO: 205), SEQ ID NO: 210 (SEQ ID NO: 215), SEQ ID NO: 220 (SEQ ID NO: 225), SEQ ID NO: 230 (SEQ ID NO: 235), SEQ ID NO: 240 (SEQ ID NO: 245), o SEQ ID NO: 250 (SEQ ID NO: 255) (SEQ ID NO entre paréntesis representa una secuencia génica) y una región variable de cadena ligera (VL) que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 44 (SEQ ID NO: 46), SEQ ID NO: 54 (SEQ ID NO: 56), SEQ ID NO: 64 (SEQ ID NO: 66), SEQ ID NO: 74 (SEQ ID NO: 76), SEQ ID NO: 84 (SEQ ID NO: 86), SEQ ID NO: 94 (SEQ ID NO: 96), SEQ ID NO: 104 (SEQ ID NO: 106), SEQ ID NO: 114 (SEQ ID NO: 116), SEQ ID NO: 124 (SEQ ID NO: 126), SEQ ID NO: 139 (SEQ ID NO: 141), SEQ ID NO: 149 (SEQ ID NO: 151), SEQ ID NO: 155 (SEQ ID NO: 156), SEQ ID NO: 164 (SEQ ID NO: 166), SEQ ID NO: 174 (SEQ ID NO: 176), SEQ ID NO: 180 (SEQ ID NO: 181), SEQ ID NO: 185 (SEQ ID NO: 186), SEQ ID NO: 190 (SEQ ID NO: 191), SEQ ID NO: 195 (SEQ ID NO: 196), SEQ ID NO: 204 (SEQ ID NO: 206), SEQ ID NO: 214 (SEQ ID NO: 216), SEQ ID NO: 224 (SEQ ID NO: 226), SEQ ID NO: 234 (SEQ ID NO: 236), SEQ ID NO: 244 (SEQ ID NO: 246), o SEQ ID NO: 254 (SEQ ID NO: 256) (SEQ ID NO entre paréntesis representa una secuencia génica), en el que la región VH comprende la CDR1 representada por una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 237, o SEQ ID NO: 247, CDR2 representada por una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 238, o SEQ ID NO: 248, y CDR3 representada por una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 239, o SEQ ID NO: 249, y la región VL comprende la CDR1 representada por una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 41, SEQ

ID NO: 51, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 192, SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 231, SEQ ID NO: 241, o SEQ ID NO: 251, CDR2 representada por una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 153, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 242, o SEQ ID NO: 252, y CDR3 representada por una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 154, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 233, SEQ ID NO: 243, o SEQ ID NO: 253.

Las secuencias de aminoácidos de las regiones variables de cadena pesada de los anticuerpos monoclonales obtenidos están representadas por las SEQ ID NO: 40, 50, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 200, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 240, y SEQ ID NO: 250. Las secuencias de aminoácidos de sus regiones variables de cadena ligera se representan por las SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 185, SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 224, SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 244, y SEQ ID NO: 254.

Específicamente, el anticuerpo monoclonal de ratón n.º 1 comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 70 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 74; n.º 2 comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 80 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 84; n.º 3 comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 90 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 94; n.º 4 comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 100 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 104; n.º 5 comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 110 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 114; n.º 6 comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 120 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 124; n.º 7 comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 130 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 124; n.º 8 comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 135 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 139; n.º 9 comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 145 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 149; n.º 10 comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 145 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 155; n.º 11 comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 160 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 164; n.º 12 comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 170 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 174; n.º 13 comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 170 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 180; n.º 14 comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 170 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 185; n.º 15 comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 170 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 190; n.º 16 comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 170 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 195; n.º 17 comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 200 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 204; n.º 18 comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 210 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 214; n.º 19 comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 220 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 224; n.º 20 comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 230 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 234; n.º 21 comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 240 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 244; n.º 22 comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 250 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 254.

Las secuencias de aminoácidos de las regiones variables de cadena pesada de los anticuerpos monoclonales de pollo obtenidos están representadas por las SEQ ID NO: 40, 50, y 60. Las secuencias de aminoácidos de sus regiones variables de cadena ligera se representan por las SEQ ID NO: 44, 54, y 64.

Específicamente, el anticuerpo monoclonal de pollo n.º 1 comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 40 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 44, en el que la región variable de cadena pesada tiene las CDR1, CDR2 y CDR3 que consisten en las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 37, 38, y 39, respectivamente, y la región variable de cadena pesada ligera tiene las CDR1, CDR2 y CDR3 que consisten en las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 41, 42, y 43, respectivamente; el anticuerpo monoclonal de pollo n.º 2 comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 50 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 54, en el que la región variable de cadena pesada tiene las CDR1, CDR2 y CDR3 que consisten en las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 47, 48, y 49, respectivamente, y la región variable de cadena pesada ligera tiene las CDR1, CDR2 y CDR3 que consisten en las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 51, 52, y 53, respectivamente; y el anticuerpo monoclonal de pollo n.º 3 comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 60 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 64, en el que la región variable de cadena pesada tiene las CDR1, CDR2 y CDR3 que consisten en las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 57, 58,

y 59, respectivamente, y la región variable de cadena pesada ligera tiene las CDR1, CDR2 y CDR3 que consisten en las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 61, 62, y 63, respectivamente.

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

El fragmento de amplificación génica de la región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 40) del anticuerpo monoclonal de pollo n.º 1 obtenido en el párrafo (1) anterior se trató en ambos extremos con enzimas de restricción, después se purificó, y se insertó de acuerdo con un método rutinario en un vector pcDNA4/myc-His (fabricado por Invitrogen Corp.) que ya tenía insertos génicos de una secuencia líder derivada de anticuerpo de pollo que comprendía la SEQ ID NO: 263 y una región constante de cadena H de IgG₁ humana que comprendía la SEQ ID NO: 264. Asimismo, el fragmento de amplificación génica de la región variable de cadena ligera (SEQ ID NO: 44) del anticuerpo monoclonal de pollo n.º 1 se trató en ambos extremos con enzimas de restricción, después se purificó, y se insertó de acuerdo con un método rutinario en un vector pcDNA3.1/myc-His (fabricado por Invitrogen Corp.) que ya tenía insertos génicos de una secuencia líder derivada de anticuerpo de pollo que comprendía la SEQ ID NO: 263 y una región constante de cadena L de IgG₁ humana que comprendía la SEQ ID NO: 265.

A continuación, se introdujeron el vector recombinante que tenía la inserción génica de la región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 40) del anticuerpo monoclonal de pollo n.º 1 y el vector recombinante que tenía la inserción génica de la región variable de cadena ligera (SEQ ID NO: 44) del anticuerpo monoclonal de pollo n.º 1 en células CHO-K1 (obtenidas del banco de células de Riken). Específicamente, se cultivaron 2×10^5 células CHO-K1 en un medio F12 de Ham (fabricado por Invitrogen Corp.) que contenía 1 ml de FBS al 10 % por pocillo en una placa de cultivo de 12 pocillos, y se lavó con PBS(-). Después, se añadió a los pocillos medio F12 de Ham reciente que contenía 1 ml de FBS al 10 % por pocillo. Se mezclaron 250 ng de cada uno de los vectores lisados en 30 µl de OptiMEM (fabricado por Invitrogen Corp.) con 30 µl de reactivo de transfección Polyfect (fabricado por Qiagen N.V.), y se añadió esta mezcla a cada pocillo. Las células CHO-K1 cotransfectadas con los vectores recombinantes se cultivaron en medio F12 de Ham que contenía FBS al 10 % complementado con 200 µg/ml de zeocina (fabricada por Invitrogen Corp.) y 200 µg/ml de geneticina (fabricada por Roche Diagnostics) y después se inocularon a una placa de 96 pocillos a una densidad de 0,5 células/pocillo para preparar una línea celular que producía de manera estable el anticuerpo quimérico de humano-pollo n.º 1 (n.º 1) que tenía las regiones variables del anticuerpo monoclonal de pollo n.º 1. También se prepararon líneas celulares que producían de manera estable el anticuerpo quimérico de humano-pollo n.º 2 (n.º 2) o el anticuerpo quimérico de humano-pollo n.º 3 (n.º 3) del mismo modo que antes para los anticuerpos monoclonales de pollo n.º 2 y n.º 3.

Cada línea celular preparada se cultivó durante 5 días en un matraz de 150-cm² a una densidad de 5×10^5 células/ml usando 30 ml de un medio OptiCHO asérico (fabricado por Invitrogen Corp.) para obtener sobrenadantes de cultivo que contenían n.º 1, n.º 2, o n.º 3.

Del mismo modo, el fragmento de amplificación génica de la región variable de cadena pesada (SEQ ID NO: 40) del anticuerpo monoclonal de pollo n.º 1 se trató en ambos extremos con enzimas de restricción, después se purificó, y se insertó de acuerdo con un método rutinario en un vector pcDNA4/myc-His (fabricado por Invitrogen Corp.) que ya contenía insertos génicos de una secuencia líder procedente de anticuerpo de pollo y una región constante de cadena H de IgG₁ de ratón. Asimismo, el fragmento de amplificación génica de la región variable de cadena ligera (SEQ ID NO: 44) del anticuerpo monoclonal de pollo n.º 1 se trató en ambos extremos con enzimas de restricción, después se purificó, y se insertó de acuerdo con un método rutinario en un vector pcDNA3.1/myc-His (fabricado por Invitrogen Corp.) que ya contenía insertos génicos de una secuencia líder procedente de anticuerpo de pollo y una región constante de cadena L de IgG₁ de ratón. Estos vectores recombinantes se introdujeron en células CHO-K1 del mismo modo que antes para preparar una línea celular que producía de manera estable el anticuerpo quimérico de ratón-pollo n.º 1 que tenía las regiones variables del anticuerpo monoclonal de pollo n.º 1. También se prepararon líneas celulares que producían de manera estable el anticuerpo quimérico de ratón-pollo n.º 2 (n.º 2) o el anticuerpo quimérico de ratón-pollo n.º 3 (n.º 3) del mismo modo que antes para los anticuerpos monoclonales de pollo n.º 2 y n.º 3.

Cada línea celular preparada se cultivó durante 5 días en un matraz de 150-cm² a una densidad de 5×10^5 células/ml usando 30 ml de un medio OptiCHO asérico (fabricado por Invitrogen Corp.) para obtener sobrenadantes de cultivo que contenían el anticuerpo quimérico de ratón-pollo n.º 1, el anticuerpo quimérico de ratón-pollo n.º 2, o el anticuerpo quimérico de ratón-pollo n.º 3.

(3) Expresión de CAPRIN-1 en la superficie de células de cáncer pancreático usando el anticuerpo monoclonal obtenido

A continuación, se examinaron cuatro líneas celulares de cáncer pancreático (Capan-2, MIAPaCa-2, PANC-1 y BxPC-3) que se había confirmado que tenían expresión génica de CAPRIN-1 respecto de su expresión de proteína CAPRIN-1 en la superficie celular. Se centrifugaron 10^6 de cada línea celular cada una en un tubo de microcentrifugación de 1,5-ml. Se añadieron por separado los anticuerpos monoclonales de ratón anti-CAPRIN-1 reactivos con la superficie de las células de cáncer n.º 1 a n.º 22 preparados en el ejemplo 4 y el sobrenadante de cultivo (100 µl) que contenía el anticuerpo quimérico de ratón-pollo anti-CAPRIN-1 n.º 1, n.º 2 o n.º 3 preparado en el

epígrafe (2) anterior a los tubos y se dejó reposar durante 1 hora sobre hielo. Después de lavado con PBS, las células se suspendieron en anticuerpos de cabra anti-IgG de ratón marcados con FITC (producidos por Invitrogen Corp.) diluidos 500 veces con PBS que contenía FBS al 0,1 % y se las dejó reposar durante 1 hora sobre hielo. Después de lavado con PBS, se midió la intensidad de fluorescencia usando FACSCalibur (Becton, Dickinson and Company). Por otra parte, se efectuó la misma operación que antes usando anticuerpos de control de isotipo, en lugar de los anticuerpos monoclonales de ratón anti-CAPRIN-1 n.º 1 a n.º 22 y el sobrenadante de cultivo que contenía el anticuerpo quimérico de ratón-pollo n.º 1, n.º 2, o n.º 3, para preparar un control. Como resultado, todas las células complementadas con cualquiera de los anticuerpos monoclonales n.º 1 a n.º 22 y los anticuerpos quiméricos de ratón-pollo n.º 1, n.º 2, y n.º 3 tenían una intensidad de fluorescencia al menos un 20 % más fuerte que la del control. A modo de ejemplo específico, Capan-2, MIAPaCa-2, PANC-1, y BxPC-3 complementadas con el anticuerpo quimérico de ratón-pollo n.º 1 mostraron una potenciación del 200 % o más en la intensidad de fluorescencia. Esto demostró que las proteínas CAPRIN-1 se expresan en la superficie de la membrana celular de las líneas celulares de cáncer pancreático humano. La tasa de mejora en la intensidad de fluorescencia estaba indicada por la tasa de aumento en la intensidad media de fluorescencia (IMF) en cada línea celular y se calculó de acuerdo con la siguiente expresión:

Tasa de aumento en la intensidad media de fluorescencia (Tasa de potenciación en la intensidad de fluorescencia) (%) = ((IMF de células reaccionadas con el anticuerpo anti-CAPRIN-1 humana) – (IMF de control)) / (IMF de control) × 100

(4) Efecto antitumoral (actividad de ADCC) del anticuerpo anti-CAPRIN-1 en células de cáncer pancreático humano

De los anticuerpos obtenidos anteriormente, se usó el anticuerpo quimérico de humano-pollo n.º 1 para evaluar su actividad citotóxica (actividad de ADCC) contra células de cáncer pancreático humano. Se purificó el sobrenadante de cultivo que contenía el anticuerpo quimérico de humano-pollo n.º 1 obtenido en el párrafo (2) usando Hitrap Proteína A Sepharose FF (fabricada por GE Healthcare Bio-Sciences Ltd.). Después del reemplazo con PBS(-), se filtró la solución a través de un filtro de 0,22 µm (fabricado por Millipore Corp.). El anticuerpo resultante se usó para un ensayo de actividad. Se recogieron 10⁶ de cada una de las líneas celulares de cáncer pancreático humano MIAPaCa-2 y Capan-2 en un tubo para centrifugación de 50-ml, al que se le añadieron posteriormente 100 µCi de cromo 51, seguido de incubación a 37°C durante 2 horas. Después, las células se lavaron tres veces con medio RPMI1640 que contenía FBS al 10 % y se añadieron a una densidad de 2 × 10³ células/pocillo a una placa de 96 pocillos de fondo en V para preparar las células diana. El anticuerpo purificado se añadió a las mismas a una concentración de 1,2 µg/pocillo. Se separó una población de células que contenía células NK humanas de linfocitos de sangre periférica humana usando la siguiente estrategia: se hicieron reaccionar células mononucleares de sangre periférica con anticuerpos marcados con colorante fluorescente FITC (anticuerpo anti-CD3 humano, anticuerpo anti-CD20 humano, anticuerpo anti-CD19 humano, anticuerpo anti-CD11c humano, o anticuerpo anti-HLA-DR (Becton, and Dickinson and Company)). Se separó una población de células que contenía células NK no teñidas con los anticuerpos usando un clasificador celular (FACS Vantage SE (Becton, and Dickinson and Company)) o el kit de separación de células NK humanas (kit de aislamiento de células NK (fabricado por Miltenyi Biotec K.K.)). La población de células obtenida que contenía células NK se añadió a la placa a una densidad de 2 × 10⁵ células/pocillo y se cultivaron a 37°C durante 4 horas en condiciones de CO₂ al 5 %. Después del cultivo, se midió la cantidad de cromo (Cr) 51 liberada por las células tumorales dañadas en el sobrenadante de cultivo para calcular la actividad de ADCC del anticuerpo anti-CAPRIN-1 contra las células de cáncer pancreático. Como resultado, el anticuerpo quimérico de humano-pollo n.º 1 mostró una actividad citotóxica del 32 % contra MIAPaCa-2, mientras que se obtuvo una actividad citotóxica menor del 5 % usando anticuerpos monoclonales reactivos con la proteína CAPRIN-1 en sí pero que no reaccionaban con la superficie de las células cancerosas o en ausencia de anticuerpos. Asimismo, el anticuerpo quimérico de humano-pollo n.º 1 mostró una actividad citotóxica del 20 % o mayor contra Capan-2, mientras que se obtuvo una actividad citotóxica menor del 5 % usando anticuerpos monoclonales reactivos con la proteína CAPRIN-1 en sí pero que no reaccionaban con la superficie de las células cancerosas o en ausencia de anticuerpos. Los anticuerpos monoclonales de ratón anti-CAPRIN-1 n.º 1 a n.º 22, el anticuerpo quimérico de humano-pollo n.º 2, y el anticuerpo quimérico de humano-pollo n.º 3 se fueron también examinados respecto de su actividad citotóxica contra MIAPaCa-2 y Capan-2 del mismo modo que antes. Como resultado, estos anticuerpos mostraron una actividad citotóxica del 10 % o mayor contra ambas líneas celulares de cáncer pancreático, mientras que se obtuvo una actividad citotóxica menor del 5 % usando anticuerpos monoclonales reactivos con la proteína CAPRIN-1 en sí pero que no reaccionaban con la superficie de las células cancerosas o en ausencia de anticuerpos. Estos resultados demostraron que los anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN-1 obtenidos dañan a las células cancerosas que expresan CAPRIN-1 mediante su actividad de ADCC. Estos resultados acerca de la actividad citotóxica se obtuvieron: mezclando el anticuerpo contra CAPRIN-1 usado en la presente invención, una población de células que contiene células NK humanas, y 2 × 10³ células tumorales con cromo 51 incorporado, tal como se ha descrito anteriormente: cultivando las células durante 4 horas; después del cultivo, midiendo la cantidad de cromo 51 liberado en el medio; y calculando la actividad citotóxica contra las células tumorales de acuerdo con la siguiente ecuación para su cálculo*:

*Ecuación: Actividad citotóxica (%) = Cantidad de cromo 51 liberado de las células tumorales complementadas con el anticuerpo contra CAPRIN-1 y una población de células que contiene células NK / Cantidad de cromo 51 liberado por las células tumorales complementadas con ácido clorhídrico 1 N \times 100.

5

[Ejemplo 7] Efecto antitumoral del anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 en ratones *in vivo*

A continuación, se evaluaron los anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN-1 obtenidos (anticuerpo quimérico de humano-pollo n.º 1) respecto de sus efectos antitumorales en ratones portadores de cáncer *in vivo*. Cada anticuerpo usado se purificó del sobrenadante de cultivo del mismo modo que antes.

Los anticuerpos monoclonales contra CAPRIN-1 fueron estudiados respecto de sus efectos antitumorales usando ratones desnudos Balb/c portadores de cáncer en los que se trasplantó una línea celular de cáncer pancreático humano Capan-2 que expresa CAPRIN-1. Se trasplantaron por vía subcutánea 5×10^6 células Capan-2 (adquiridas a través de la ATCC) por ratón en los abdomenes de 6 ratones desnudos Balb/c (criados por Japan SLC, Inc.) y crecieron hasta que el tamaño del tumor alcanzó aproximadamente 5 mm de diámetro. Se administró por vía intraperitoneal cada anticuerpo monoclonal contra CAPRIN-1 a una dosis de 200 μ g (200 μ l)/ratón a 3 de estos ratones portadores de cáncer. Después, se administró por vía intraperitoneal el anticuerpo a los ratones portadores de cáncer a la misma dosis que antes dos veces a la semana. El tamaño del tumor se midió a diario, y se observó el efecto antitumoral. Por otra parte, se administró PBS(-) en lugar del anticuerpo a los 3 ratones portadores de cáncer restantes, que a su vez se usaron como grupo de control. Como resultado, en los grupos que recibieron los anticuerpos monoclonales de ratón anti-CAPRIN-1 n.º 1 a n.º 22, el tumor remitió en un 84 % (definiéndose el volumen tumoral en el grupo de control como el 100 %) en el día 27 después de iniciar la administración del anticuerpo. Además, el crecimiento tumoral se redujo en un 75 % en el día 35. Los anticuerpos quiméricos de humano-pollo n.º 1, n.º 2, y n.º 3 se evaluaron también del mismo modo que antes. Como resultado, el crecimiento tumoral se redujo en un 80 % en todos los casos en el día 27 después del inicio de la administración del anticuerpo. Estos resultados demostraron que los anticuerpos obtenidos contra CAPRIN-1 ejercen un efecto antitumoral *in vivo* en las células de cáncer pancreático humano que expresan CAPRIN-1. Se calculó el tamaño del tumor en términos de volumen de acuerdo con la ecuación: $0,5 \times (\text{Eje mayor} \times \text{Eje menor} \times \text{Eje menor})$.

30

[Ejemplo 8] Identificación del péptido en la proteína CAPRIN-1 al que se une el anticuerpo anti-CAPRIN-1 reactivo con la superficie de las células cancerosas

Se usaron los anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN-1 n.º 12 a n.º 22 reactivos con la superficie de células cancerosas obtenidos anteriormente para identificar secuencias parciales en las proteínas CAPRIN-1 reconocidas por los mismos.

En primer lugar, se añadió DTT (fabricado por Sigma-Aldrich Corp./Fluka) a una concentración final de 10 mM a 100 μ l de una solución de 1 μ g/ μ l que contenía proteínas CAPRIN-1 recombinantes disueltas en PBS, y se hicieron reaccionar a 95°C durante 5 minutos para reducir los enlaces disulfuro en las proteínas CAPRIN-1. A continuación, se añadió a esta mezcla yodoacetamida 20 mM (concentración final) (fabricada por Wako Pure Chemical Industries Ltd.), seguido de la reacción de alquilación de los grupos tiol a 37°C durante 30 minutos en condiciones sin luz. Se añadieron 50 μ g de cada uno de los anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN-1 n.º 12 a n.º 22 a 40 μ g de las proteínas CAPRIN-1 alquiladas reducidas que se habían obtenido. Se ajustó la cantidad total de cada mezcla a 1 ml con una solución de tampón fosfato 20 mM (pH 7,0). La mezcla resultante se hizo reaccionar durante una noche a 4°C mientras que se mezcló con agitación.

45

A continuación, se añadió tripsina (fabricada por Promega K.K.) a una concentración final de 0,2 μ g a cada mezcla de reacción y se hizo reaccionar a 37°C durante 1 hora, 2 horas, 4 horas, y 12 horas. Después, la mezcla de reacción se mezcló con proteína A-perlas de vidrio (fabricadas por GE Healthcare Bio-Sciences Ltd.) bloqueadas con PBS que contenía BSA al 1 % (fabricado por Sigma-Aldrich Corp.) y se lavaron por adelantado con PBS, carbonato de calcio 1 mM, y solución de tampón NP-40 (solución de tampón fosfato 20 mM (pH 7,4), EDTA 5 mM, NaCl 150 mM, NP-40 al 1 %) y se hicieron reaccionar durante 30 minutos.

50

Cada solución de reacción se lavó con solución tamponadora de carbonato de amonio 25 mM (pH 8,0), seguido de la elución de los complejos antígeno-anticuerpo usando 100 μ l de ácido fórmico al 0,1 %. El eluato se analizó mediante CL-EM usando Q-TOF Premier (fabricado por Waters-MicroMass). Este análisis siguió el protocolo adjunto con el instrumento.

55

Como resultado, se identificó un polipéptido de SEQ ID NO: 273 en forma de una secuencia parcial de CAPRIN-1 reconocida por todos los anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN-1 n.º 12 a n.º 22. En el polipéptido de SEQ ID NO: 273, se identificó un péptido de SEQ ID NO: 274 en forma de una secuencia parcial reconocida por los anticuerpos monoclonales n.º 13 a n.º 16, n.º 17 a n.º 19, y n.º 21. Como péptido de secuencia parcial, se observó que un péptido de SEQ ID NO: 275 era reconocido por los anticuerpos monoclonales n.º 13 a n.º 16.

60

Asimismo, el anticuerpo monoclonal quimérico de humano-pollo n.º 1, el anticuerpo monoclonal quimérico de humano-pollo n.º 3, y los anticuerpos monoclonales de ratón n.º 1, n.º 2, n.º 3, n.º 4, n.º 5, n.º 6, n.º 7, n.º 8, n.º 9, n.º 10, y n.º 11 se usaron para identificar péptidos en proteínas CAPRIN-1 reconocidos por los mismos. Se sintetizaron 93 péptidos candidatos que consistían en 12 a 16 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de la proteína CAPRIN-1 humana y se disolvió cada uno a una concentración de 1 mg/ml en DMSO.

Cada péptido se disolvió a una concentración de 30 µg/ml en una solución de tampón de carbonato de sodio 0,1 M (pH 9,6). La solución se añadió a una concentración de 100 µl/pocillo a una placa de 96 pocillos (fabricada por Thermo Fisher Scientific Inc./Nunc, n.º de producto: 436006) y se dejó reposar durante una noche a 4°C. Se desechó la solución de cada pocillo, y se añadió una solución de etanolamina 10 mM/tampón de carbonato de sodio 0,1 M (pH 9,6) a los mismos a una concentración de 200 µl/pocillo y se dejó reposar durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, se desechó la solución en cada pocillo, y se lavó cada pocillo dos veces con PBS que contenía Tween 20 al 0,5 % (PBST) para preparar una placa con péptido inmovilizado.

El sobrenadante de cultivo que contenía el anticuerpo monoclonal quimérico de humano-pollo n.º 1 (n.º 1), el anticuerpo monoclonal quimérico de humano-pollo n.º 3 (n.º 3), o el anticuerpo monoclonal de ratón (n.º 1, n.º 2, n.º 3, n.º 4, n.º 5, n.º 6, n.º 7, n.º 8, n.º 9, n.º 10, o n.º 11) se añadió a una concentración de 50 µl/pocillo a cada placa obtenida de este modo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se desechó la solución en cada pocillo, y se lavó cada pocillo tres veces con PBST. A continuación, se añadió solución de anticuerpo secundario que contenía anticuerpos anti-IgG humana marcados con HRP (fabricados por Invitrogen Corp.) diluidos de 3000 a 4000 veces con PBST a una concentración de 50 µl/pocillo a los pocillos de anticuerpo monoclonal quimérico de humano-pollo, mientras que se añadió solución de anticuerpo secundario que contenía anticuerpos anti-IgG de ratón marcados con HRP (fabricados por Invitrogen Corp.) diluidos de 3000 a 4000 veces con PBST a una concentración de 50 µl/pocillo a los pocillos de anticuerpo monoclonal de ratón. Después, se desechó la solución en cada pocillo, y se lavó cada pocillo seis veces con PBST.

Se añadió a la misma una solución de sustrato de TMB (fabricada por Thermo Fisher Scientific Inc.) a una concentración de 100 µl/pocillo y se dejó reposar durante 15 a 30 minutos para provocar la reacción de color. Después de revelarse el color, se terminó la reacción mediante la adición de ácido sulfúrico 1 N a una concentración de 100 µl/pocillo. Se midió la absorbancia a 450 nm y 595 nm usando un espectrómetro de absorción. Como resultado, se identificó un polipéptido de SEQ ID NO: 266 como una secuencia parcial de CAPRIN-1 reconocida por todos los anticuerpos anti-CAPRIN-1, el anticuerpo monoclonal quimérico de humano-pollo n.º 1 y los anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN-1 n.º 1 a n.º 5. En el polipéptido de SEQ ID NO: 266, se identificó un péptido de SEQ ID NO: 267 como una secuencia parcial reconocida por el anticuerpo monoclonal quimérico de humano-pollo n.º 1 y los anticuerpos monoclonales de ratón n.º 3 y n.º 4. En el polipéptido de SEQ ID NO: 266, se identificó un péptido de SEQ ID NO: 268 en forma de una secuencia parcial reconocida por los anticuerpos monoclonales de ratón n.º 1, n.º 2, y n.º 5. Por lo tanto, se observó que el polipéptido de SEQ ID NO: 266 contenía una región epitópica para los anticuerpos anti-CAPRIN-1, el anticuerpo monoclonal quimérico de humano-pollo n.º 1 y los anticuerpos monoclonales de ratón n.º 1, n.º 2, n.º 3, n.º 4, y n.º 5. Asimismo, se identificó un polipéptido que comprendía la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 270 como una secuencia parcial de CAPRIN-1 reconocida por todos los anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN-1 n.º 6, n.º 7, y n.º 8. Por lo tanto, se observó que el polipéptido de SEQ ID NO: 270 contenía una región epitópica para los anticuerpos anti-CAPRIN-1 n.º 6, n.º 7, y n.º 8. Además, se identificó un polipéptido que comprendía la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 272 como una secuencia parcial de CAPRIN-1 reconocida por todos los anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN-1 n.º 9, n.º 10, y n.º 11. Por lo tanto, se observó que el polipéptido de SEQ ID NO: 272 contenía una región epitópica para los anticuerpos anti-CAPRIN-1 n.º 9, n.º 10, y n.º 11. Además, se identificó un polipéptido que comprendía la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 269 como una secuencia parcial de CAPRIN-1 reconocida por el anticuerpo monoclonal quimérico de humano-pollo n.º 3. Por lo tanto, se observó que el polipéptido de SEQ ID NO: 269 contiene una región epitópica para el anticuerpo monoclonal quimérico de humano-pollo n.º 3.

Aplicabilidad industrial

El anticuerpo de la presente invención es útil en el tratamiento del cáncer pancreático.

Texto libre para el listado de secuencias

SEQ ID NO: 31 a 36, 130 y 257 a 262: Cebadores

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> TORAY INDUSTRIES, INC.

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

<130> PH-5298-PCT

<150> JP2011-171310
 <151> 04-08-2011

<160> 275

5

<170> PatentIn versión 3.1

<210> 1

<211> 5562

10

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> CDS

15

<222> (190)..(2319)

<223>

<400> 1

```

cagagggctg ctggctggct aagtcctctc cgctcccggc tctcgctca ctaggagcgg      60
ctctcgggtgc agcgggacag ggcgaagcgg cctgcgcccga 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 cgg aac ctg gag aag aaa aag ggt aag ctt gat gat tac      423
Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr
          65             70             75

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

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

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

20

ES 2 609 846 T3

ata aag aag aca gca cgt cgg gag cag ctt atg aga gaa gaa gct gaa Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu 130 135 140	615
cag aaa cgt tta aaa act gta ctt gag cta cag tat gtt ttg gac aaa Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys 145 150 155	663
ttg gga gat gat gaa gtg cgg act gac ctg aaa caa ggt ttg aat gga Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Asn Gly 160 165 170	711
gtg cca ata ttg tcc gaa gag gag ttg tca ttg ttg gat gaa ttc tat Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr 175 180 185 190	759
aag cta gta gac cct gaa cgg gac atg agc ttg agg ttg aat gaa cag Lys Leu Val Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln 195 200 205	807
tat gaa cat gcc tcc att cac ctg tgg gac ctg ctg gaa ggg aag gaa Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu 210 215 220	855
aaa cct gta tgt gga acc acc tat aaa gtt cta aag gaa att gtt gag Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Val Leu Lys Glu Ile Val Glu 225 230 235	903
cgt gtt ttt cag tca aac tac ttt gac agc acc cac aac cac cag aat Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn 240 245 250	951
ggg ctg tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca gca cct gca gtt gaa gac Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Val Glu Asp 255 260 265 270	999
cag gta cct gaa gct gaa cct gag cca gca gaa gag tac act gag caa Gln Val Pro Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln 275 280 285	1047
agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat aga cag ttc atg gca gaa Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu 290 295 300	1095
aca cag ttc acc agt ggt gaa aag gag cag gta gat gag tgg aca gtt Thr Gln Phe Thr Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val 305 310 315	1143
gaa acg gtt gag gtg gta aat tca ctc cag cag caa cct cag gct gca Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala 320 325 330	1191
tcc cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag gca Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ala 335 340 345 350	1239
gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gta caa gac ctt atg gca caa atg Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met 355 360 365	1287
cag ggt ccc tat aat ttc ata cag gat tca atg ctg gat ttt gaa aat Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn 370 375 380	1335
cag aca ctt gat cct gcc att gta tct gca cag cct atg aat cca aca	1383

ES 2 609 846 T3

Gln Thr	Leu Asp	Pro Ala	Ile Val	Ser Ala	Gln Pro	Met Asn	Pro Thr	
	385		390			395		
caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc cct cca gtt cat tct gaa								1431
Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His Ser Glu								
400			405			410		
tct aga ctt gct cag cct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcg aca								1479
Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr								
415			420			425		430
cag gtt cct ttg gta tca tcc aca agt gag ggg tac aca gca tct caa								1527
Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln								
			435			440		445
ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag caa cga cca cag aag gaa								1575
Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu								
			450			455		460
cca att gat cag att cag gca aca atc tct tta aat aca gac cag act								1623
Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr								
			465			470		475
aca gca tca tca tcc ctt cct gct gcg tct cag cct caa gta ttt cag								1671
Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln								
								480
								485
								490
gct ggg aca agc aaa cct tta cat agc agt gga atc aat gta aat gca								1719
Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala								
495			500			505		510
gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gcc cca gtt								1767
Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val								
			515			520		525
cct cct gtt aat gaa cca gaa act tta aaa cag caa aat cag tac cag								1815
Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln								
			530			535		540
gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag cct cac caa gta gaa caa								1863
Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln								
			545			550		555
aca gag ctt cag caa gaa cag ctt caa aca gtg gtt ggc act tac cat								1911
Thr Glu Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His								
			560			565		570
ggt tcc cca gac cag tcc cat caa gtg act ggt aac cac cag cag cct								1959
Gly Ser Pro Asp Gln Ser His Gln Val Thr Gly Asn His Gln Gln Pro								
			575			580		585
								590
cct cag cag aac act gga ttt cca cgt agc aat cag ccc tat tac aat								2007
Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Asn Gln Pro Tyr Tyr Asn								
			595			600		605
agt cgt ggt gtg tct cgt gga ggc tcc cgt ggt gct aga ggc ttg atg								2055
Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met								
			610			615		620
aat gga tac cgg ggc cct gcc aat gga ttc aga gga gga tat gat ggt								2103
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								

ES 2 609 846 T3

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 ggccagtgtc ccataatatg ttaccagaag agttattatc tatttgttct		2409	
cccttttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca ggactacaat		2469	
tgtcagcttt ctattacctg gatatggaag gaaactatct ttactctgca tgttctgtcc		2529	
taagcgtcat cttgagcctt gcacatgata ctccagattcc tcacccttgc ttaggagtaa		2589	
aacaatatac tttacagggc gataataatc tccatagtta tttgaagtgg cttgaaaaag		2649	
gcaagattga cttttatgac attggataaa atctacaaat cagccctcga gttattcaat		2709	
gataactgac aaactaaatt atttccctag aaaggaagat gaaaggagtg gagggtggtt		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 aacaaatatg ggatgtaatc cggatggccg cttctgtact taatgtgaaa		3069	
tatttagata cctttttgaa cacttaacag tttctttgag acaatgactt ttgtaaggat		3129	
tggctactatc tatcattcct tatgacatgt acattgtctg tcaactaatcc ttggattttg		3189	
ctgtattgtc acctaaattg gtacaggtac tgatgaaaat ctctagtgga taatcataac		3249	
actctcggtc acatgttttt ccttcagctt gaaagctttt ttttaaaagg aaaagatacc		3309	
aaatgcctgc tgctaccacc cttttcaatt gctatctttt gaaaggcacc agtatgtggt		3369	
ttagattgat ttccctgttt cagggaatc acggacagta gtttcagttc tgatggtata		3429	
agcaaaacaa ataaaacggt tataaaagtt gtatcttgaa aactgggtgt tcaacagcta		3489	
gcagcttatg tgattcacc catgccaggt tagtgtcaca aattttatgg tttatctcca		3549	
gcaacatttc tctagtactt gcacttatta tcttttgtct aatttaacct taactgaatt		3609	
ctcogtttct cctggaggca tttatatcca gtgataatc cttcccttag atgcataggg		3669	
agagtctcta aatttgatgg aatggacac ttgagtagtg acttagcctt atgtactctg		3729	
ttggaatttg tgctagcagt ttgagcacta gttctgtgtg cctaggaagt taatgctget		3789	

ES 2 609 846 T3

tattgtctca ttctgacttc atggagaatt aatcccacct ttaagcaaag gctactaagt 3849
 taatgggtatt ttctgtgcag aaattaaatt ttattttcag catttagccc aggaattcct 3909
 ccagtaggtg ctcagctatt taaaaacaaa actattotca aacattcatc attagacaac 3969
 tggagttttt gctggttttg taacctacca aaatggatag gctggtgaac attccacatt 4029
 caaaagtttt gtaggggtgt gggaaatggg ggatcttcaa tgtttatttt aaaataaaat 4089
 aaaataagtt cttgactttt ctcatgtgtg gttgtggtac atcatattgg aagggttaac 4149
 ctgttacttt ggcaaatgag ttttttttg ctagcacctc ccottgogtg ctttaaatga 4209
 catctgcctg ggatgtacca caaccatag ttacctgtat cttaggggaa tggataaaat 4269
 atttgtgggt tactgggtaa tccctagatg atgtatgctt gcagtoctat ataaaactaa 4329
 atttgctatc tgtgtagaaa ataatttcat gacatttaca atcaggactg aagtaagttc 4389
 ttcacacagt gacctctgaa tcagtttcag agaagggatg ggggagaaaa tgccttctag 4449
 gttttgaact tctatgcatt agtgcagatg ttgtgaatgt gtaaaggtgt tcatagtttg 4509
 actgtttcta tgtatgtttt ttcaaagaat tgttcctttt tttgaactat aatttttctt 4569
 tttttggtta ttttaccatc acagtttaaa tgtatatctt ttatgtctct actcagacca 4629
 tttttttaa ggggtgcctc attatggggc agagaacttt tcaataagtc tcattaagat 4689
 ctgaatcttg gttctaagca ttctgtataa tatgtgattg cttgtcctag ctgcagaagg 4749
 ccttttgttt ggtcaaatgc atattttagc agagtttcaa ggaaatgatt gtcacacatg 4809
 tcaactgtagc ctcttggtgt agcaagctca catacaaaat acttttgtat atgcataata 4869
 taaatcatct catgtggata tgaacttct tttttaaacc ttaaaaaggt agaatgttat 4929
 tgattacott gattagggca gttttatttc cagatcctaa taattoctaa aaaatagga 4989
 aaagtttttt ttcaatcatt gtacctgat attaaaacaa atatccttta agtatttcta 5049
 atcagtttagc ttctacagtt cttttgtctc cttttatatg cagctcttac gtgggagact 5109
 tttccactta aaggagacat agaatgtgtg cttattctca gaaggttcat taactgaggt 5169
 gatgagttaa caactagttg agcagtcagc ttcctaagtg ttttaggaca tttgttcatt 5229
 atattttcog tcatataact agaggaagtg gaatgcagat aagtgcogaa ttcaaaccct 5289
 tcattttatg ttttaagctcc tgaatctgca ttccacttg gttgttttta agcattctaa 5349
 attttagttg attataagtt agatttcaca gaatcagtat tgccottgat cttgtccttt 5409
 ttatggagtt aacggggagg aagaccctc aggaaaacga aagtaaattg ttaaggctca 5469
 tcttcatacc tttttccatt ttgaatccta caaaaatact gcaaaagact agtgaatgtt 5529
 taaaattaca ctagattaaa taatatgaaa gtc 5562

<210> 2

5 <211> 709

<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 2

5

ES 2 609 846 T3

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 609 846 T3

245 250 255
 Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Val Glu Asp Gln Val
 260 265 270
 Pro Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu
 275 280 285
 Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln
 290 295 300
 Phe Thr Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr
 305 310 315 320
 Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro
 325 330 335
 Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro
 340 345 350
 Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly
 355 360 365
 Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr
 370 375 380
 Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn
 385 390 395 400
 Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg
 405 410 415
 Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val
 420 425 430
 Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu
 435 440 445
 Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile
 450 455 460
 Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala
 465 470 475 480
 Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly
 485 490 495
 Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro
 500 505 510

ES 2 609 846 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 Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn
 690 695 700
 Thr Gln Gln Val Asn
 705

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

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

<400> 3

ES 2 609 846 T3

cagagggctg ctggctggct aagtccctcc cgctcccggc tctcgcctca ctaggagcgg 60
ctctcgggtgc agcgggacag ggcgaagcgg cctgcgcccga cggagcgcgc gacactgccc 120
ggaagggacc gccacccttg cccctcagc tgeccactcg 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 cgg aac ctg gag aag aaa aag ggt aag ctt gat gat tac 423
Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr
65 70 75
cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt aat caa gat cag ctg gat 471
Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp
80 85 90
gcc gtt tct aag tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca aaa 519
Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys
95 100 105 110
gaa tta cag agg agt ttc atg gca cta agt caa gat att cag aaa aca 567
Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr
115 120 125
ata aag aag aca gca cgt cgg gag cag ctt atg aga gaa gaa gct gaa 615
Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu
130 135 140
cag aaa cgt tta aaa act gta ctt gag cta cag tat gtt ttg gac aaa 663
Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys
145 150 155
ttg gga gat gat gaa gtg cgg act gac ctg aaa caa ggt ttg aat gga 711
Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Asn Gly
160 165 170
gtg cca ata ttg 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

ES 2 609 846 T3

cgt gtt ttt cag tca aac tac ttt gac agc acc cac aac cac cag aat	951
Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn	
240 245 250	
ggg ctg tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca gca cct gca gtt gaa gac	999
Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Val Glu Asp	
255 260 265 270	
cag gta cct gaa gct gaa cct gag cca gca gaa gag tac act gag caa	1047
Gln Val Pro Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln	
275 280 285	
agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat aga cag ttc atg gca gaa	1095
Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu	
290 295 300	
aca cag ttc acc agt ggt gaa aag gag cag gta gat gag tgg aca gtt	1143
Thr Gln Phe Thr Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val	
305 310 315	
gaa acg gtt gag gtg gta aat tca ctc cag cag caa cct cag gct gca	1191
Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala	
320 325 330	
tcc cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag gca	1239
Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ala	
335 340 345 350	
gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gta caa gac ctt atg gca caa atg	1287
Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met	
355 360 365	
cag ggt ccc tat aat ttc ata cag gat tca atg ctg gat ttt gaa aat	1335
Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn	
370 375 380	
cag aca ctt gat cct gcc att gta tct gca cag cct atg aat cca aca	1383
Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr	
385 390 395	
caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc cct cca gtt cat tct gaa	1431
Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His Ser Glu	
400 405 410	
tct aga ctt gct cag cct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcg aca	1479
Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr	
415 420 425 430	
cag gtt cct ttg gta tca tcc aca agt gag ggg tac aca gca tct caa	1527
Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln	
435 440 445	
ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag caa cga cca cag aag gaa	1575
Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu	
450 455 460	
cca att gat cag att cag gca aca atc tct tta aat aca gac cag act	1623
Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr	
465 470 475	
aca gca tca tca tcc ctt cct gct gcg tct cag cct caa gta ttt cag	1671
Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln	
480 485 490	

ES 2 609 846 T3

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

gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gcc cca gtt 1767
Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val
515 520 525

cct cct gtt aat gaa cca gaa act tta aaa cag caa aat cag tac cag 1815
Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln
530 535 540

gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag cct cac caa gta gaa caa 1863
Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln
545 550 555

aca gag ctt cag caa gaa cag ctt caa aca gtg gtt ggc act tac cat 1911
Thr Glu Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His
560 565 570

ggt tcc cca gac cag tcc cat caa gtg act ggt aac cac cag cag cct 1959
Gly Ser Pro Asp Gln Ser His Gln Val Thr Gly Asn His Gln Gln Pro
575 580 585 590

cct cag cag aac act gga ttt cca cgt agc aat cag ccc tat tac aat 2007
Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Asn Gln Pro Tyr Tyr Asn
595 600 605

agt cgt ggt gtg tct cgt gga ggc tcc cgt ggt gct aga ggc ttg atg 2055
Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met
610 615 620

aat gga tac cgg ggc cct gcc aat gga ttc aga gga gga tat gat ggt 2103
Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly
625 630 635

tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac agt ggt tat aca cag tct 2151
Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser
640 645 650

cag ttc agt gct ccc cgg gat tac tct ggc tat caa cgg gat gga tat 2199
Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr
655 660 665 670

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

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

ttctgttctg gccttggaag agctgttaat agtctgcatg ttaggaatac atttatcctt 2354

tccagacttg ttgctaggga ttaaatgaaa tgctctgttt ctaaaactta atcttgacc 2414

caaattttaa tttttgaatg atttaatttt ccctgttact atataaactg tcttgaaaac 2474

tagaacatat tctcttctca gaaaaagtgt ttttccaact gaaaattatt tttcaggtcc 2534

taaaacctgc taaatgtttt taggaagtac ttactgaaac atttttgtaa gacatttttg 2594

gaatgagatt gaacatttat ataaatttat tattcctctt tcattttttt gaaacatgcc 2654

tattatattt tagggccaga caccctttaa tggccggata agccatagtt aacatttaga 2714

ES 2 609 846 T3

gaaccattta gaagtgatag aactaatgga atttgcaatg ccttttggac ctctattagt 2774
gatataaata tcaagttatt tctgactttt aaacaaaact cccaaattcc taactttattg 2834
agctatactt aaaaaaaatt acaggtttag agagtttttt gtttttcttt tactgttggg 2894
aaactacttc ccatttttggc aggaagttaa cctatttaac aattagagct agcatttcat 2954
gtagtctgaa atttctaaatg gttctctgat ttgagggagg ttaaacaatca aacaggtttc 3014
ctctattggc cataacatgt ataaaatgtg tgттаaggag gaattacaac gtactttgat 3074
ttgaatacta gtagaaactg gccaggaaaa aggtacattt ttctaaaaat taatggatca 3134
cttggaatt actgacttga ctagaagtat caaaggatgt ttgcatgtga atgtgggtta 3194
tgttctttcc cacctttag catattogat gaaagttgag ttaactgata gctaaaaatc 3254
tgttttaaca gcatgtaaaa agttatttta tctgttaaaa gtcattatac agttttgaat 3314
gttatgtagt ttctttttaa cagtttaggt aataaggtct gttttcattc tgggtctttt 3374
attaattttg atagtatgat gttacttact actgaaatgt aagctagagt gtacactaga 3434
atgtaagctc catgagagca ggtaccttgt ctgtcttctc tgctgtatct attcccaacg 3494
cttgatgatg gtgcctggca catagtaggc actcaataaa tatttgttga atgaatgaa 3553

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

5

<400> 4

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

10

ES 2 609 846 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 609 846 T3

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
									455					460	
Asp	Gln	Ile	Gln	Ala	Thr	Ile	Ser	Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	Thr	Thr	Ala
465						470									480
Ser	Ser	Ser	Leu	Pro	Ala	Ala	Ser	Gln	Pro	Gln	Val	Phe	Gln	Ala	Gly
									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
						535									540
Tyr	Asn	Gln	Ser	Phe	Ser	Ser	Gln	Pro	His	Gln	Val	Glu	Gln	Thr	Glu
545						550									560
Leu	Gln	Gln	Glu	Gln	Leu	Gln	Thr	Val	Val	Gly	Thr	Tyr	His	Gly	Ser
						565									575
Pro	Asp	Gln	Ser	His	Gln	Val	Thr	Gly	Asn	His	Gln	Gln	Pro	Pro	Gln
									585						590
Gln	Asn	Thr	Gly	Phe	Pro	Arg	Ser	Asn	Gln	Pro	Tyr	Tyr	Asn	Ser	Arg
									600						605
Gly	Val	Ser	Arg	Gly	Gly	Ser	Arg	Gly	Ala	Arg	Gly	Leu	Met	Asn	Gly
															620
Tyr	Arg	Gly	Pro	Ala	Asn	Gly	Phe	Arg	Gly	Gly	Tyr	Asp	Gly	Tyr	Arg
625						630									640

ES 2 609 846 T3

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
5 <213> *Canis familiaris*

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

<400> 5

```

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

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

atg aga gag gaa gcg gaa caa aaa cgt tta aaa act gta ctt gag ctc      153
Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu
                               25                               30                               35

cag tat gtt ttg gac aaa ttg gga gat gat gaa gtg aga act gac ctg      201
Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu
                               40                               45                               50

aag caa ggt ttg aat gga gtg cca ata ttg tct gaa gaa gaa ttg tcg      249
Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser
                               55                               60                               65

ttg ttg gat gaa ttc tac aaa tta gca gac cct gaa cgg gac atg agc      297
Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser
70                               75                               80

ttg agg ttg aat gag cag tat gaa cat gct tcc att cac ctg tgg gac      345
Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp
85                               90                               95                               100

ttg ctg gaa gga aag gaa aag tct gta tgt gga aca acc tat aaa gca      393
Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala
                               105                               110                               115

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
    
```

ES 2 609 846 T3

act cac aac cac cag aat ggg cta tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca	489
Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Ala Ala Ser	
135 140 145	
gca cct aca gtt gaa gac cag gta gct gaa gct gag cct gag cca gca	537
Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala	
150 155 160	
gaa gaa tac act gaa caa agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat	585
Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn	
165 170 175 180	
aga caa ttt atg gca gaa aca cag ttc agc agt ggt gaa aag gag cag	633
Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln	
185 190 195	
gta gat gag tgg acg gtc gaa aca gtg gag gtg gtg aat tca ctc cag	681
Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln	
200 205 210	
cag caa cct cag gct gcg tct cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg	729
Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu	
215 220 225	
act ccg gtg gct cag gca gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gtc cag	777
Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln	
230 235 240	
gac ctt atg gcg cag atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca	825
Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser	
245 250 255 260	
atg ctg gat ttt gaa aac cag aca ctc gat cct gcc att gta tct gca	873
Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala	
265 270 275	
cag cct atg aat ccg aca caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc	921
Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys	
280 285 290	
cct cca gtt cat tct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt cct	969
Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro	
295 300 305	
gta caa cca gaa gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag	1017
Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu	
310 315 320	
ggg tat aca gca tct caa ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag	1065
Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu	
325 330 335 340	
caa cga cca caa aag gaa cca att gac cag att cag gca aca atc tct	1113
Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser	
345 350 355	
tta aat aca gac cag act aca gcg tca tca tcc ctt ccg gct gct tct	1161
Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser	
360 365 370	
cag cct cag gta ttc cag gct ggg aca agc aaa cca tta cat agc agt	1209
Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser	
375 380 385	
gga atc aat gta aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc	1257

ES 2 609 846 T3

Gly	Ile	Asn	Val	Asn	Ala	Ala	Pro	Phe	Gln	Ser	Met	Gln	Thr	Val	Phe	
390						395					400					
aat	atg	aat	gcc	cca	gtt	cct	cct	gtt	aat	gaa	cca	gaa	act	ttg	aaa	1305
Asn	Met	Asn	Ala	Pro	Val	Pro	Pro	Val	Asn	Glu	Pro	Glu	Thr	Leu	Lys	
405					410					415					420	
caa	caa	aat	cag	tac	cag	gcc	agt	tat	aac	cag	agc	ttt	tct	agt	cag	1353
Gln	Gln	Asn	Gln	Tyr	Gln	Ala	Ser	Tyr	Asn	Gln	Ser	Phe	Ser	Ser	Gln	
				425					430					435		
cct	cac	caa	gta	gaa	caa	aca	gag	gga	tgc	cgc	aaa	tga	acactcagca			1402
Pro	His	Gln	Val	Glu	Gln	Thr	Glu	Gly	Cys	Arg	Lys					
			440					445								
agtgaattaa	tctgattcac	aggattatgt	ttaaacgcca	aaaacacact	ggccagtgta											1462
ccataatatg	ttaccagaag	agttattatc	tatttgttct	ccctttcagg	aaacttattg											1522
taaagggact	gttttcatcc	cataaagaca	ggactacaat	tgtcagcttt	atattacctg											1582
gaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaa														1605

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

5

<400> 6

ES 2 609 846 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

ES 2 609 846 T3

Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu
 145 150 155 160
 Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr
 165 170 175
 Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly
 180 185 190
 Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val
 195 200 205
 Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu
 210 215 220
 Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg
 225 230 235 240
 Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe
 245 250 255
 Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala
 260 265 270
 Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro
 275 280 285
 Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro
 290 295 300
 Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser
 305 310 315 320
 Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser
 325 330 335
 His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln
 340 345 350
 Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu
 355 360 365
 Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro
 370 375 380
 Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met
 385 390 395 400

ES 2 609 846 T3

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

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

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

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

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

<400> 7

ES 2 609 846 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

ES 2 609 846 T3

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

ES 2 609 846 T3

420					425					430						
gta	caa	cca	gaa	gct	aca	cag	ggt	cct	ttg	ggt	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	cg	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	Leu	Pro	Ala	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	ggt	cct	cct	ggt	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				

ES 2 609 846 T3

agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga ccc 2112
 Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro
 690 695 700

aac aga ggg atg ccg caa atg aac act cag caa gtg aat taa 2154
 Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn
 705 710 715

tctgattcac aggattatgt ttaaacgcca aaaacacact ggccagtgtg ccataaatg 2214
 ttaccagaag agttattatc tatttgttct ccctttcagg aaacttattg taaagggact 2274
 gttttcatcc cataaagaca ggactacaat tgtcagcttt atattacctg gatatggaag 2334
 gaaactatth ttattctgca tgttcttct aagcgtcatc ttgagccttg cacatgatac 2394
 tcagattcct cacccttgcct taggagtaaa acataatata ctttacaggg tgatatctcc 2454
 atagttatth gaagtggcct ggaaaaagca agattaactt ctgacattgg ataaaaatca 2514
 acaaatcagc cctagagtta ttcaaatggt aattgacaaa aactaaaata tttcccttgc 2574
 agaagygagtg gaatgtggct tggcagaaca actgcatttc acagcttttc cggttaaatt 2634
 ggagcactaa acgtttagat gcataccaaa ttatgcatgg gcccttaata taaaaggctg 2694
 gctaccagct ttgacacagc actattcatc ctctggccaa acaactgtgg ttaacaaca 2754
 catgtaaatt gctttttaac agctgatact ataataagac aaagccaaaa tgcaaaaatt 2814
 gggctttgat tggcactttt tgaaaaatat gcaacaaata tgggatgtaa tctggatggc 2874
 cgcttctgta cttaatgtga agtatttaga tacctttttg aacacttaac agtttcttct 2934
 gacaatgact tttgtaagga ttggtactat ctatcattcc ttataatgta cattgtctgt 2994
 cactaatcct cagatcttgc tgtattgtca cctaaattgg tacaggctact gatgaaaata 3054
 tctaattgat aatcataaca ctottggcca catgtttttc ctgcagcctg aaggttttta 3114
 aaagaaaaag atatcaaatg cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat cttttgaaaa 3174
 gcaccagtat gtgttttaga ttgatttccc tatttttaggg aaatgacaga cagtgtttc 3234
 agttctgatg gtataagcaa aacaaataaa acatgtttat aaaagttgta tcttgaaaca 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 tgctgottgt catattccac 3594
 tttgacttca tggagaatta atccatcta ctacagcaag gctatactaa tactaagtta 3654
 atggtattht ctgtgcagaa attgaattht gttttattag catttagcta aggaattht 3714
 ccagtaggtg ctacagctact aaagaaaaac aaaaacaaga cacaaaacta ttctcaaaaa 3774
 ttcattgtta gacaactgga gtttttgetg gttttgtaac ctactaaaat ggataggctg 3834

ES 2 609 846 T3

```
ttgaacattc cacattcaaa agttttttgt aggggtgggtgg ggaagggggg gtgtcttcaa 3894
tgtttatttt aaaataaaat aagtcttga cttttctcat gtgtggttgt ggtacatcat 3954
attggaaggg ttatctgttt acttttgcaa atgagtattt ctottgctag cacctccgt 4014
tgtgcgcttt aaatgacatc tgctgggat gtaccacaac catatggttag ctgtatttta 4074
tggggaatag ataaaatatt cgtggtttat tgggtaatcc ctagatgtgt atgcttacia 4134
tcctatatat aaaactaaat 4154
```

5 <210> 8
<211> 717
<212> PRT
<213> *Canis familiaris*

<400> 8

ES 2 609 846 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 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

ES 2 609 846 T3

			180						185						190		
Leu	Leu	Asp	Glu	Phe	Tyr	Lys	Leu	Ala	Asp	Pro	Glu	Arg	Asp	Met	Ser		
		195					200					205					
Leu	Arg	Leu	Asn	Glu	Gln	Tyr	Glu	His	Ala	Ser	Ile	His	Leu	Trp	Asp		
	210					215					220						
Leu	Leu	Glu	Gly	Lys	Glu	Lys	Ser	Val	Cys	Gly	Thr	Thr	Tyr	Lys	Ala		
	225				230					235					240		
Leu	Lys	Glu	Ile	Val	Glu	Arg	Val	Phe	Gln	Ser	Asn	Tyr	Phe	Asp	Ser		
				245					250					255			
Thr	His	Asn	His	Gln	Asn	Gly	Leu	Cys	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser		
			260					265						270			
Ala	Pro	Thr	Val	Glu	Asp	Gln	Val	Ala	Glu	Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Ala		
		275					280						285				
Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Gln	Ser	Glu	Val	Glu	Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn		
	290					295						300					
Arg	Gln	Phe	Met	Ala	Glu	Thr	Gln	Phe	Ser	Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln		
	305				310					315					320		
Val	Asp	Glu	Trp	Thr	Val	Glu	Thr	Val	Glu	Val	Val	Asn	Ser	Leu	Gln		
				325					330					335			
Gln	Gln	Pro	Gln	Ala	Ala	Ser	Pro	Ser	Val	Pro	Glu	Pro	His	Ser	Leu		
			340					345						350			
Thr	Pro	Val	Ala	Gln	Ala	Asp	Pro	Leu	Val	Arg	Arg	Gln	Arg	Val	Gln		
		355					360						365				
Asp	Leu	Met	Ala	Gln	Met	Gln	Gly	Pro	Tyr	Asn	Phe	Ile	Gln	Asp	Ser		
	370					375					380						
Met	Leu	Asp	Phe	Glu	Asn	Gln	Thr	Leu	Asp	Pro	Ala	Ile	Val	Ser	Ala		
	385				390					395					400		
Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Thr	Gln	Asn	Met	Asp	Met	Pro	Gln	Leu	Val	Cys		
				405					410					415			
Pro	Pro	Val	His	Ser	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Pro	Asn	Gln	Val	Pro		
			420					425						430			
Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Thr	Ser	Glu		
		435					440						445				

ES 2 609 846 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 609 846 T3

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

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

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

<400> 9

ES 2 609 846 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

ES 2 609 846 T3

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	ogt	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		

ES 2 609 846 T3

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
cct cac caa gta gaa caa aca gac ctt cag caa gaa cag ctt caa aca						1728
Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr						
		565		570		575
gtg gtt ggc act tac cat ggt tcc cag gac cag ccc cac caa gtg act						1776
Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr						
		580		585		590
ggt aac cat cag cag cct ccc cag cag aac act gga ttt cca cgt agc						1824
Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser						
		595		600		605
agt cag ccc tat tac aat agt cgt ggt gtg tct cgt ggt ggt tcc cgt						1872
Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg						
		610		615		620
ggt gct aga ggc tta atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttc						1920
Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe						
		625		630		635
aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac						1968
Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn						
		645		650		655
agt ggt tat aca cag tct cag ttc agt gct ccc cgg gac tac tct ggc						2016
Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly						
		660		665		670
tat cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag						2064
Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln						
		675		680		685
agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt aat att ttg tgg tgg tga						2109
Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Asn Ile Leu Trp Trp						
		690		695		700
tcttagctcc taagtggagc ttctgttctg gccttggaag agctgttcca tagtctgcat						2169
gtaggttaca tgtaggaat acatttatca ttaccagact tggtgctagg gattaaatga						2229

ES 2 609 846 T3

aatgctctgt ttctaaaact totcttgaac ccaaatttaa ttttttgaat gactttccct 2289
gttactatat aaattgtctt gaaaactaga acatttctcc tcctcagaaa aagtgttttt 2349
ccaactgcaa attatttttc aggtcctaaa acctgctaaa tgtttttagg 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 ttttaataa 2649
aacatccaaa atcctaacta acttctgaa ctatatttaa aaattacagg ttttaaggagt 2709
ttctggtttt ttttctctta ccataggaaa actgtttctt gtttggccag gaagtcaacc 2769
tgtgtaataa ttagaagtag catttcatat gatctgaagt tctaaatggt tctctgattt 2829
aaggaagtt aaattgaata ggtttctctt agttattggc cataacatgt ataaaatgta 2889
tattaaggag gaatacaaag tactttgatt tcaatgctag tagaaactgg ccagcaaaaa 2949
ggtgcatttt atttttaaat taatggatca cttgggaatt actgacttga agtatcaaag 3009
gatatttgca tgtgaatgtg ggttatgttc tttctcacct tgtagcatat tctatgaaag 3069
ttgagttgac tggtagctaa aaatctgttt taacagcatg taaaaagtta ttttatctgt 3129
tacaagtcac tatacaattt tgaatgttat gtagtttctt ttaacagtt taggtaacaa 3189
ggtctgtttt tcattctggt gcttttatta attttgatag tatgatgta ctactactg 3249
aaatgtaagc tagagtgtac actagaatgt aagctccatg agagcaggta ccttgtctgt 3309
cttcaactgct gtatctattt ccaacgcctg atgacagtg ctagacacata gtaggcactc 3369
aataaatact tgttgaatga atgaatgaat gagtactggt ggaatactcc attagctcta 3429
ctcttctttt agctagagaa catgagcaaa tttgogcatg acaacttcca ggacaggtga 3489
aactgaaga attgacctct taaaccta atgtgtgtga caagctgcc acatgcttct 3549
tgacttcaga tgaaaatctg ottgaaggca aagcaataa tatttgaag aaaaaccaa 3609
tgccattttt gtcttctagg togtggagg cccccaagac ccaacagagg gatgccgcaa 3669
atgaacactc agcaagtga ttaatctgat tcacaggatt atgtttaaac gccaaaaaca 3729
cactggccag tgtaccataa tatgttacca gaagagttat tatctatttg ttctccctt 3789
caggaaactt attgtaaag gactgttttc atcccataa gacaggacta caattgtcag 3849
ctttatatta cctggatag gaaggaaact atttttatto tgcattgtct tcctaagcgt 3909
catcttgagc cttgcacatg atactcagat tcctcacctt tgcttaggag taaaacataa 3969
tacactttac agggatgat ctccatagtt atttgaagt gcttggaata agcaagatta 4029
acttctgaca ttggataaaa atcaacaat cagccctaga gttattcaaa tggttaattga 4089
caaaaactaa aatatttccc ttcgagaagg agtggaatgt ggtttggcag aacaactgca 4149

ES 2 609 846 T3

tttcacagct tttccggtta aattggagca ctaaacgttt agatgcatac caaattatgc 4209
 atgggcoctt aatataaaag gctggctacc agctttgaca cagcaactatt catcctctgg 4269
 ccaaacaact gtggttaaac aacacatgta aattgctttt taacagctga tactataata 4329
 agacaaagcc aaaatgcaaa aattgggctt tgattggcac tttttgaaaa atatgcaaca 4389
 aatatgggat gtaatctgga tggccgcttc tgtacttaat gtgaagtatt tagatacctt 4449
 tttgaacact taacagtttc ttctgacaat gacttttgta aggattggta ctatctatca 4509
 ttccttataa tgtacattgt ctgtcactaa toctcagatc ttgctgtatt gtcacctaaa 4569
 ttggtacagg tactgatgaa aatatctaata ggataatcat aacactcttg gtcacatggt 4629
 tttcctgcag cctgaagggt tttaaaagaa aaagatatca aatgcctgct gctaccaccc 4689
 ttttaaattg ctatcttttg aaaagcacca gtatgtgttt tagattgatt tcctatttt 4749
 agggaaatga cagacagtag tttcagttct gatggtataa gcaaaacaaa taaaacatgt 4809
 ttataaaagt tgtatcttga aacactggtg ttcaacagct agcagcttat gtggttcacc 4869
 ccatgcattg ttagtggttc agattttatg gttatotoca gcagotggtt ctgtagtact 4929
 tgcatttatc 4939

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

5

ES 2 609 846 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

ES 2 609 846 T3

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

ES 2 609 846 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 609 846 T3

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

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

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

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

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

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

<400> 11

ES 2 609 846 T3

atg	cog	tog	gcc	acc	agc	ctc	agc	gga	agc	ggc	agc	aag	tog	tog	ggc	48
Met	Pro	Ser	Ala	Thr	Ser	Leu	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Ser	Gly	
1			5					10				15				
cog	cog	ccc	cog	tog	ggt	tcc	tcc	ggg	agc	gag	gcg	gcg	gcg	gcg	gcg	96
Pro	Pro	Pro	Pro	Ser	Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Glu	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	
			20					25					30			
ggg	gcg	gcg	ggg	gcg	gcg	ggg	gcc	ggg	gcg	gct	gcg	ccc	gcc	tcc	cag	144
Gly	Ala	Ala	Gly	Ala	Ala	Gly	Ala	Gly	Ala	Ala	Ala	Pro	Ala	Ser	Gln	
			35				40					45				
cac	ccc	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

ES 2 609 846 T3

Met	Arg	Glu	Glu	Ala	Glu	Gln	Lys	Arg	Leu	Lys	Thr	Val	Leu	Glu	Leu		
145					150					155					160		
cag	tat	ggt	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				
gca	cct	aca	ggt	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	ggt	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	ggt	tgc		1248
Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Thr	Gln	Asn	Met	Asp	Met	Pro	Gln	Leu	Val	Cys		

ES 2 609 846 T3

					405					410					415		
cct	cca	ggt	cat	tct	gaa	tct	aga	ctt	gct	caa	cct	aat	caa	ggt	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	ggt	cct	ttg	ggt	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	ggt	cct	cct	ggt	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				

ES 2 609 846 T3

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

aggattatgt ttaaacgcca aaaacacact ggccagtgtta ccataatatg ttaccagaag 2130

agttattatc tatttgttct ccctttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc 2190

cataaagaca ggactacaat tgtcagcttt atattacctg gatatggaag gaaactattt 2250

ttattctgca tgtttcttct aagcgtcatc ttgagccttg cacatgatac tcagattcct 2310

cacccttgct taggagtaaa acataatata ctttacaggg tgatatctcc atagttattt 2370

gaagtggctt ggaaaaagca agattaactt ctgacattgg ataaaaatca acaaatcagc 2430

cctagagtta ttcaaagtgt aattgacaaa aactaaaata tttcccttgc agaaggagtg 2490

gaatgtggtt tggcagaaca actgcatttc acagcttttc cggttaaatt ggagcactaa 2550

acgtttagat gcataccaaa ttatgcatgg gcccttaata taaaaggctg gctaccagct 2610

ttgacacagc actattcatc ctctggccaa acaactgtgg ttaaacaaca catgtaaatt 2670

gctttttaac agctgatact ataataagac aaagccaaaa tgcaaaaatt gggctttgat 2730

tggcactttt tgaaaaatat gcaacaaata tgggatgtaa tctggatggc cgcttctgta 2790

cttaatgtga agtatttaga tacctttttg aacacttaac agtttcttct gacaatgact 2850

tttgtaagga ttggtactat ctatcattcc ttataatgta cattgtctgt cactaatcct 2910

cagatcttgc tgtattgtca cctaaattgg tacaggtact gatgaaaata tctaatggat 2970

aatcataaca ctcttgggtca catgtttttc ctgcagcctg aaggttttta 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 tttatggta 3270

tctccagcag ctgtttctgt agtacttgca tttatc 3306

<210> 12
 <211> 679
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*
 <400> 12

5

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

10

ES 2 609 846 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 609 846 T3

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

ES 2 609 846 T3

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Gln Arg Gly Cys Arg Lys
 675

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

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

<400> 13

ES 2 609 846 T3

atg	cag	tog	gcc	acc	agc	ctc	agc	gga	agc	ggc	agc	aag	tog	tog	ggc	48
Met	Pro	Ser	Ala	Thr	Ser	Leu	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Ser	Gly	
1				5					10					15		
ccg	ccg	ccc	ccg	tog	ggt	tcc	tcc	ggg	agc	gag	gcg	gcg	gcg	gcg	gcg	96
Pro	Pro	Pro	Pro	Ser	Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Glu	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	
			20					25					30			
ggg	gcg	gcg	ggg	gcg	gcg	ggg	gcc	ggg	gcg	gct	gcg	ccc	gcc	tcc	cag	144
Gly	Ala	Ala	Gly	Ala	Ala	Gly	Ala	Gly	Ala	Ala	Ala	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	

ES 2 609 846 T3

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	ggt	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			
gca	cct	aca	ggt	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	ggt	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		

ES 2 609 846 T3

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				

ES 2 609 846 T3

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	
tctgattcac aggattatgt ttaaacgccca aaaacacact ggccagtgtgta ccataatag	2214
ttaccagaag agttattatc tatttgact gttttcatcc cataaagaca ggactacaat	2274
tgtcagc	2281

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

5

<400> 14

ES 2 609 846 T3

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

ES 2 609 846 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 609 846 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 609 846 T3

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>
- <221> CDS
- 10 <222> (82)..(2208)
- <223>
- <400> 15

ES 2 609 846 T3

cgcgtctcgc cccgtccacc gattgactcg ccgctcttgt ccttctctcc gctctttctt	60
ctctccccctt acggtttcaa g atg cct tcg gcc acc agc cac agc gga agc	111
Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser	
1 5 10	
ggc agc aag tcg tcc gga ccg cca ccg ccg tcg ggt tcc tcc ggg aat	159
Gly Ser Lys Ser Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Asn	
15 20 25	
gag gcg ggg gcc ggg gcc gcc gcg ccg gct tcc caa cac ccc atg acc	207
Glu Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Met Thr	
30 35 40	
ggc acc ggg gct gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggg gtg	255
Gly Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val	
45 50 55	
atc gac aag aaa ctt cgg aac ctg gag aag aaa aag ggc aag ctt gat	303
Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp	
60 65 70	
gat tat cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt aat caa gat cag	351
Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln	
75 80 85 90	
ctg gat gcc gtg tct aag tac cag gaa gtc aca aat aac ttg gag ttt	399

ES 2 609 846 T3

Leu	Asp	Ala	Val	Ser	Lys	Tyr	Gln	Glu	Val	Thr	Asn	Asn	Leu	Glu	Phe	
				95					100					105		
gca	aaa	gaa	tta	cag	agg	agt	ttc	atg	gca	tta	agc	caa	gat	att	cag	447
Ala	Lys	Glu	Leu	Gln	Arg	Ser	Phe	Met	Ala	Leu	Ser	Gln	Asp	Ile	Gln	
			110					115					120			
aaa	aca	ata	aag	aag	aca	gca	cgt	cgg	gag	cag	ctt	atg	aga	gag	gaa	495
Lys	Thr	Ile	Lys	Lys	Thr	Ala	Arg	Arg	Glu	Gln	Leu	Met	Arg	Glu	Glu	
		125					130					135				
gct	gaa	cag	aaa	cgt	tta	aaa	aca	gta	ctt	gag	ctg	cag	tat	gtt	ttg	543
Ala	Glu	Gln	Lys	Arg	Leu	Lys	Thr	Val	Leu	Glu	Leu	Gln	Tyr	Val	Leu	
	140					145					150					
gac	aaa	cta	gga	gat	gat	gaa	gtg	aga	act	gac	ctg	aag	caa	ggt	ttg	591
Asp	Lys	Leu	Gly	Asp	Asp	Glu	Val	Arg	Thr	Asp	Leu	Lys	Gln	Gly	Leu	
155					160					165					170	
aat	gga	gtg	cca	ata	ttg	tct	gaa	gag	gag	ttg	tcg	ttg	tta	gat	gag	639
Asn	Gly	Val	Pro	Ile	Leu	Ser	Glu	Glu	Glu	Leu	Ser	Leu	Leu	Asp	Glu	
				175					180					185		
ttc	tac	aaa	tta	gca	gac	cct	gaa	cga	gac	atg	agc	ttg	agg	ttg	aat	687
Phe	Tyr	Lys	Leu	Ala	Asp	Pro	Glu	Arg	Asp	Met	Ser	Leu	Arg	Leu	Asn	
			190					195					200			
gag	cag	tat	gaa	cat	gcc	tcc	att	cac	ctg	tgg	gac	ttg	ctg	gaa	gga	735
Glu	Gln	Tyr	Glu	His	Ala	Ser	Ile	His	Leu	Trp	Asp	Leu	Leu	Glu	Gly	
		205					210					215				
aag	gaa	aaa	cct	gta	tgt	gga	aca	act	tat	aaa	gct	cta	aag	gaa	att	783
Lys	Glu	Lys	Pro	Val	Cys	Gly	Thr	Thr	Tyr	Lys	Ala	Leu	Lys	Glu	Ile	
	220					225					230					
gtt	gag	cgt	gtt	ttc	cag	tca	aac	tac	ttt	gac	agc	acc	cac	aac	cac	831
Val	Glu	Arg	Val	Phe	Gln	Ser	Asn	Tyr	Phe	Asp	Ser	Thr	His	Asn	His	
235				240						245					250	
cag	aat	ggt	ctg	tgt	gag	gaa	gag	gag	gca	gcc	tca	gca	cct	aca	gtt	879
Gln	Asn	Gly	Leu	Cys	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser	Ala	Pro	Thr	Val	
				255					260					265		
gaa	gac	cag	gca	gct	gaa	gct	gaa	cct	gag	cca	gtg	gaa	gaa	tat	act	927
Glu	Asp	Gln	Ala	Ala	Glu	Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Val	Glu	Glu	Tyr	Thr	
			270					275						280		
gaa	caa	aat	gag	gtt	gaa	tca	aca	gag	tat	gta	aat	aga	caa	ttt	atg	975
Glu	Gln	Asn	Glu	Val	Glu	Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn	Arg	Gln	Phe	Met	
		285					290					295				
gca	gaa	aca	cag	ttc	agc	agt	ggt	gaa	aag	gag	cag	gta	gat	gat	tgg	1023
Ala	Glu	Thr	Gln	Phe	Ser	Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln	Val	Asp	Asp	Trp	
	300					305					310					
aca	gtt	gaa	aca	gtt	gag	gtg	gta	aat	tca	ctc	cag	cag	caa	cct	cag	1071
Thr	Val	Glu	Thr	Val	Glu	Val	Val	Asn	Ser	Leu	Gln	Gln	Gln	Pro	Gln	
315					320					325					330	
gct	gca	tct	cct	tca	gta	cca	gaa	ccc	cac	tct	ttg	acc	cca	gtg	gct	1119
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	

ES 2 609 846 T3

	350		355		360		
caa atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca atg ttg gat ttt							1215
Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe							
	365		370		375		
gaa aac cag aca ctt gat cct gcc att gta tct gca cag ccg atg aat							1263
Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn							
	380		385		390		
cca gca cag aac atg gac ata ccc cag ctg gtt tgc cct cca gtt cat							1311
Pro Ala Gln Asn Met Asp Ile Pro Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His							
	395		400		405		410
tct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt tct gta cag cca gaa							1359
Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Ser Val Gln Pro Glu							
		415			420		425
gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag gga tat aca gca							1407
Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala							
		430			435		440
tct caa ccc ttg tac caa cct tct cat gct act gac caa cga cca caa							1455
Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Asp Gln Arg Pro Gln							
		445			450		455
aag gaa ccg att gat cag att cag gcg acg atc tct tta aat aca gac							1503
Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp							
	460		465		470		
cag act aca gca tca tca tcc ctt cct gct gct tct cag cct caa gtg							1551
Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val							
	475		480		485		490
ttc cag gct ggg aca agc aaa cct tta cat agc agt gga atc aat gta							1599
Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val							
		495			500		505
aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa acg gta ttc aat atg aat gcc							1647
Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala							
		510			515		520
cca gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act tta aaa cag caa aat cag							1695
Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln							
		525			530		535
tac cag gcc agt tac aac cag agc ttt tcc agt cag cct cac caa gta							1743
Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val							
	540		545		550		
gaa caa aca gag ctt cag caa gaa cag ctt caa aca gtg gtt ggc act							1791
Glu Gln Thr Glu Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr							
	555		560		565		570
tat cat ggt tct cag gac cag ccc cat caa gtg act ggt aac cac cag							1839
Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr Gly Asn His Gln							
		575			580		585
cag cct cct cag cag aac act gga ttt cca cgt agc aat cag ccc tat							1887
Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Asn Gln Pro Tyr							
		590			595		600
tac aac agt cgt ggt gtg tct cgt gga ggt tcc cgt ggt gct aga ggc							1935
Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly							
	605		610		615		

ES 2 609 846 T3

ttg atg aat gga tac aga gga cct gct aat gga ttc aga gga gga tat	1983
Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr	
620 625 630	
gat ggt tac cgc cct tca ttc tct act aac act cca aac agt ggt tat	2031
Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Thr Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr	
635 640 645 650	
aca caa tct caa ttc agt gct ccc cgg gac tac tct ggc tat cag cgg	2079
Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg	
655 660 665	
gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca	2127
Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro	
670 675 680	
cgg gga gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga ccc aac aga ggg	2175
Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly	
685 690 695	
atg ccg caa atg aac act cag caa gtg aat taa tctgattcac aggattatgt	2228
Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn	
700 705	
ttaatgccca aaaacacact ggccagtgta ccataatag ttaccagaag agttattatc	2288
tatttgttct ccctttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca	2348
ggactacaat tgtcagcttt atattacctg gatatggaag gaaactattt ttactctgca	2408
tgttctgtcc taagcgtcat cttgagcctt gcacatgata ctcagattcc tcacccttgc	2468
ttaggagtaa aacataatat actttaatgg ggtgatatct ccatagttat ttgaagtggc	2528
ttggataaag caagactgac ttctgacatt ggataaaatc taaaaatcag ccctagagtc	2588
atcagtggt aactgacaaa actaaaatat ttcccttgaa aggaagatgg aaggagtgga	2648
gtgtggtttg gcagaacaac tgcatttcac agcttttcca cttaaattgg agcactgaac	2708
atntagatgc ataccgaatt atgcatgggc cctaatacaca cagacaaggc tgggtgccagc	2768
cttaggcttg acacggcagt gttcaccttc tggccagacg actgtggttc aagacacatg	2828
taaattgctt tttaacagct gatactgtat aagacaaagc caaaatgcaa aattaggctt	2888
tgattggcac ttttcgaaaa atatgcaaca attaagggat ataactctgga tggccgcttc	2948
tgtacttaat gtgaaatatt tagatacctt tcaaacactt aacagtttct ttgacaatga	3008
gttttgtaag gattggtagt aaatatcatt ccttatgacg tacattgtct gtcactaatc	3068
cttgatctt gctgtattgt cacctaaatt ggtacaggta ctgatgaaaa tctaatggat	3128
aatcataaca ctcttggtta catgtttttc ctgcagcctg aaagttttta taagaaaaag	3188
acatcaaag cctgctgctg ccaccctttt aaattgctat cttttgaaaa gcaccagtat	3248
gtgttttaga ttgatttccc tatttttaggg aatgacagt cagttagttc acttctgatg	3308
gtataagcaa acaataaaa catgtttata aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	3368
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa	3386

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

5

<400> 16

ES 2 609 846 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 Asn Glu Ala Gly Ala Gly Ala
 20 25 30

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 2 609 846 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Gln Val Asn
 705

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

5

<220>

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

5 <400> 17

ES 2 609 846 T3

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

ES 2 609 846 T3

Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu	
245	250
cag cag caa cct cag gct gca tct cct tca gta ccg gag ccc cac tct	816
Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser	
260	265
270	
ttg act cca gtg gct cag gca gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gta	864
Leu Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val	
275	280
285	
cag gac ctt atg gcg caa atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat	912
Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp	
290	295
300	
tca atg ctg gat ttt gaa aac cag aca ctt gat cct gcc att gta tct	960
Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser	
305	310
315	
320	
gca cag cct atg aat cca gca cag aat atg gac atg ccc cag ctg gtt	1008
Ala Gln Pro Met Asn Pro Ala Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val	
325	330
335	
tgc cct cca gtt cat gct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt	1056
Cys Pro Pro Val His Ala Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val	
340	345
350	
cct gta caa cca gaa gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt	1104
Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser	
355	360
365	
gag ggg tat aca gca tct cag ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca	1152
Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr	
370	375
380	
gag caa cga ccg caa aag gaa ccg act gac cag atc cag gca aca atc	1200
Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Thr Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile	
385	390
400	
tct tta aat aca gac cag act aca gca tca tca tcc ctt cct gct gct	1248
Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala	
405	410
415	
tct cag cct cag gtg ttc cag gct ggg aca agc aaa cct tta cac agc	1296
Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser	
420	425
430	
agt ggg atc aat gta aat gca gcg cca ttc cag tcc atg caa acg gtg	1344
Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val	
435	440
445	
ttc aac atg aat gcc ccg gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act tta	1392
Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu	
450	455
460	
aaa cag caa aat cag tac cag gcc agc tat aac cag agc ttt tcc agt	1440
Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser	
465	470
475	
480	
ccg cct cac caa gta gag cag aca gag ctt ccg caa gag cag ctt cag	1488
Pro Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Pro Gln Glu Gln Leu Gln	
485	490
495	
acg gtg gtt ggt act tac cat gct tcc caa gac cag ccc cat caa gtg	1536
Thr Val Val Gly Thr Tyr His Ala Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val	

ES 2 609 846 T3

			500				505				510					
acc	ggt	aac	cac	cag	cag	cct	ccc	cag	cag	aac	act	ggg	ttt	cca	cgt	1584
Thr	Gly	Asn	His	Gln	Gln	Pro	Pro	Gln	Gln	Asn	Thr	Gly	Phe	Pro	Arg	
		515					520					525				
agc	agt	cag	ccc	tat	tac	aac	agt	cgt	ggt	gtg	tct	cgt	gga	ggc	tcc	1632
Ser	Ser	Gln	Pro	Tyr	Tyr	Asn	Ser	Arg	Gly	Val	Ser	Arg	Gly	Gly	Ser	
		530				535					540					
cgt	ggt	gct	aga	ggc	ttg	atg	aat	gga	tac	agg	ggc	cct	gcc	aat	gga	1680
Arg	Gly	Ala	Arg	Gly	Leu	Met	Asn	Gly	Tyr	Arg	Gly	Pro	Ala	Asn	Gly	
545					550					555					560	
ttc	aga	gga	gga	tat	gat	ggt	tac	cgc	cct	tcg	ttc	tct	aac	act	cca	1728
Phe	Arg	Gly	Gly	Tyr	Asp	Gly	Tyr	Arg	Pro	Ser	Phe	Ser	Asn	Thr	Pro	
				565					570					575		
aac	agc	ggt	tac	aca	cag	tct	cag	ttc	agt	gct	ccc	cgg	gac	tac	tct	1776
Asn	Ser	Gly	Tyr	Thr	Gln	Ser	Gln	Phe	Ser	Ala	Pro	Arg	Asp	Tyr	Ser	
			580					585					590			
ggc	tat	cag	cgg	gat	gga	tat	cag	cag	aat	ttc	aag	cga	ggc	tct	ggg	1824
Gly	Tyr	Gln	Arg	Asp	Gly	Tyr	Gln	Gln	Asn	Phe	Lys	Arg	Gly	Ser	Gly	
		595					600					605				
cag	agt	gga	ccc	cgg	gga	gcc	cca	cga	ggt	cgt	gga	ggg	ccc	cca	aga	1872
Gln	Ser	Gly	Pro	Arg	Gly	Ala	Pro	Arg	Gly	Arg	Gly	Gly	Pro	Pro	Arg	
		610				615						620				
ccc	aac	aga	ggg	atg	ccg	caa	atg	aac	act	cag	caa	gtg	aat	taa		1917
Pro	Asn	Arg	Gly	Met	Pro	Gln	Met	Asn	Thr	Gln	Gln	Val	Asn			
625					630					635						
tctgattcac	aggattatct	ttaatcgcca	aaacacactg	gccagtgta	cataatatgt											1977
taccagaaga	gttattatct	atttgttctc	cctttcagga	aacttattgt	aaagggactg											2037
ttttcatccc	ataaagacag	gactacagtt	gtcagcttta	tattacctgg	atatggaagg											2097
aaactatfff	tactctgcat	gttctgtcct	aagcgtcatc	ttgagccttg	cacatgatac											2157
tcagattcct	ttcccttgct	taggagtaaa	acataatata	ctttatgggg	tgataaatc											2217
tccatagtta	tttgaagtgg	cttggaaaaa	gcaagattga	cttttgacat	tgataaaaat											2277
ctacaaatca	gcoctagagt	ttcatggtca	ttcacaaaac	taaaatattt	cccttgaaag											2337
gaagatggaa	ggactggagt	gtggtttggc	agaacaactg	catttcacag	cttttcctat											2397
taaattggag	cactgaatgt	taaatgcata	ccaaattatg	catgggcctt	taatcacaca											2457
tacatggcta	ccagctttga	cacagcacta	ttcatcctct	ggccaaaacga	ctgtggttaa											2517
aaacacgtgt	aaattgcttt	ttaacagctg	atactgtaaa	agacaaaagct	aaaatgcaaa											2577
ataggccttt	cattggcact	tttcgaaaaa	tatgcaacaa	atggggatg	taatctggat											2637
ggccacttct	gtacttaatg	tgaagtattt	agataccttt	ttgaacactt	aacagtttct											2697
tcgacaatga	cttttgtaag	gattggtagt	atatatcatt	ccttatgaca	tacattgtct											2757
gttgctaate	cttgatctt	gctgtattgt	cacctaaatt	ggtacaggta	ctgatgaaaa											2817
tctctcatgg	ataaacctaa	cactcttcgt	cacatgtttt	tcctgcagcc	tgaaggtttt											2877

ES 2 609 846 T3

taaaaggaaa agatatcaaa tgctgctgc taccaccctt ttaaattgct atcttttgaa 2937
aagcaccagt atgtgttttt agattgattt ccctatttta gggaaatgac agtcagtagt 2997
ttcagttctg atggtataag caaagcaaat aaaacgtggt tataaaagtt gtatcttgaa 3057
acactgggtg tcaacagcta gcagcttctg tggttcacc cctgccttgt tagtgttacc 3117
catttatggt tatctccagc agcaatttct cta 3150

5 <210> 18
<211> 638
<212> PRT
<213> *Equus caballus*

<400> 18

ES 2 609 846 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

ES 2 609 846 T3

Thr Ser Ala Pro Thr Ala Glu Asp Gln Gly Ala Glu Ala Glu Pro Glu
 195 200 205
 Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr
 210 215 220
 Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Ala Gln Phe Ser Gly Glu Lys Glu
 225 230 235 240
 Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu
 245 250 255
 Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser
 260 265 270
 Leu Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val
 275 280 285
 Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp
 290 295 300
 Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser
 305 310 315 320
 Ala Gln Pro Met Asn Pro Ala Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val
 325 330 335
 Cys Pro Pro Val His Ala Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val
 340 345 350
 Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser
 355 360 365
 Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr
 370 375 380
 Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Thr Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile
 385 390 395 400
 Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala
 405 410 415
 Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser
 420 425 430
 Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val
 435 440 445

ES 2 609 846 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<400> 19

ES 2 609 846 T3

gctggctggc taagtcctc ccgcccggc tcttgtcca ctaggagcag ctcagagccg 60
cggggacagg gcgaagcggc ctgcgccac ggagcgcacg tctctgttct caacgcagca 120
ccacccttgc cccctcggc tgcccactcc agacgtccag cggctccgag cgcgcacg 178

ES 2 609 846 T3

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

ES 2 609 846 T3

gag gaa gag gcg gct tca gcg ccc aca gtg gag gac cag gta gct gaa Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu 260 265 270	994
gct gaa cct gag cca gcg gaa gaa tac aca gag caa agt gag gtt gaa Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu 275 280 285	1042
tca aca gag tat gtc aat agg cag ttc atg gca gaa aca cag ttc agc Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser 290 295 300	1090
agt ggt gag aag gag caa gtg gat gag tgg aca gtt gaa aca gtt gag Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu 305 310 315 320	1138
gtt gta aac tca ctc cag cag caa cct cag gct gcg tcc cct tca gtc Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val 325 330 335	1186
cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag tca gat cca ctt gtg Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ser Asp Pro Leu Val 340 345 350	1234
aga agg cag cgt gta caa gat ctt atg gca caa atg caa ggg ccc tat Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr 355 360 365	1282
aat ttc ata cag gat tca atg ttg gat ttt gaa aat cag acg ctt gat Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp 370 375 380	1330
cct gcc att gta tcc gca cag cct atg aac cct acc cag aac atg gat Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp 385 390 395 400	1378
atg cct cag ctg gtt tgc cct cag gtt cat tct gaa tct aga ctt gcc Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala 405 410 415	1426
caa tct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcc aca cag gtt cct ttg Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu 420 425 430	1474
gtt tca tcc aca agt gag ggg tat aca gca tct cag ccc ttg tac cag Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln 435 440 445	1522
cca tct cat gct acg gag cag cgg ccg cag aaa gag cca atg gat cag Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln 450 455 460	1570
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	1762

ES 2 609 846 T3

Ser	Met	Gln	Thr	Val	Phe	Asn	Met	Asn	Ala	Pro	Val	Pro	Pro	Ala	Asn		
		515					520					525					
gaa	cca	gaa	acg	tta	aaa	caa	cag	agt	cag	tac	cag	gcc	act	tat	aac	1810	
Glu	Pro	Glu	Thr	Leu	Lys	Gln	Gln	Ser	Gln	Tyr	Gln	Ala	Thr	Tyr	Asn		
	530					535					540						
cag	agt	ttt	tcc	agt	cag	cct	cac	caa	gtg	gaa	caa	aca	gag	ctt	caa	1858	
Gln	Ser	Phe	Ser	Ser	Gln	Pro	His	Gln	Val	Glu	Gln	Thr	Glu	Leu	Gln		
545					550					555					560		
caa	gac	caa	ctg	caa	acg	gtg	gtt	ggc	act	tac	cat	gga	tcc	cag	gac	1906	
Gln	Asp	Gln	Leu	Gln	Thr	Val	Val	Gly	Thr	Tyr	His	Gly	Ser	Gln	Asp		
				565					570					575			
cag	cct	cat	caa	gtg	cct	ggt	aac	cac	cag	caa	ccc	cca	cag	cag	aac	1954	
Gln	Pro	His	Gln	Val	Pro	Gly	Asn	His	Gln	Gln	Pro	Pro	Gln	Gln	Asn		
			580						585					590			
act	ggc	ttt	cca	cgt	agc	agt	cag	cct	tat	tac	aac	agt	cgt	ggg	gta	2002	
Thr	Gly	Phe	Pro	Arg	Ser	Ser	Gln	Pro	Tyr	Tyr	Asn	Ser	Arg	Gly	Val		
		595					600					605					
tct	cga	gga	ggg	tct	cgt	ggt	gcc	aga	ggc	ttg	atg	aat	gga	tac	agg	2050	
Ser	Arg	Gly	Gly	Ser	Arg	Gly	Ala	Arg	Gly	Leu	Met	Asn	Gly	Tyr	Arg		
	610					615					620						
ggc	cct	gcc	aat	gga	ttt	aga	gga	gga	tat	gat	ggt	tac	cgc	cct	tca	2098	
Gly	Pro	Ala	Asn	Gly	Phe	Arg	Gly	Gly	Tyr	Asp	Gly	Tyr	Arg	Pro	Ser		
	625				630					635					640		
ttc	tcg	aac	act	cca	aac	agt	ggt	tat	tca	cag	tct	cag	ttc	act	gct	2146	
Phe	Ser	Asn	Thr	Pro	Asn	Ser	Gly	Tyr	Ser	Gln	Ser	Gln	Phe	Thr	Ala		
				645					650					655			
ccc	cgg	gac	tac	tct	ggt	tac	cag	cgg	gat	gga	tat	cag	cag	aat	ttc	2194	
Pro	Arg	Asp	Tyr	Ser	Gly	Tyr	Gln	Arg	Asp	Gly	Tyr	Gln	Gln	Asn	Phe		
			660						665					670			
aag	cga	ggc	tct	ggg	cag	agt	gga	cca	cgg	gga	gcc	cca	cga	ggt	cgt	2242	
Lys	Arg	Gly	Ser	Gly	Gln	Ser	Gly	Pro	Arg	Gly	Ala	Pro	Arg	Gly	Arg		
		675					680					685					
gga	ggg	ccc	cca	aga	ccc	aac	aga	ggg	atg	ccg	caa	atg	aac	act	cag	2290	
Gly	Gly	Pro	Pro	Arg	Pro	Asn	Arg	Gly	Met	Pro	Gln	Met	Asn	Thr	Gln		
	690					695					700						
caa	gtg	aat	taa	tgtgatacac	aggattatgt	ttaatcgcca	aaaacacact									2342	
Gln	Val	Asn															
	705																
ggccagtgta	ccataatatg	ttaccagaag	agttattatc	tatttgttct	cccttcagg											2402	
aaacttattg	taaagggact	gttttcatcc	cataaagaca	ggactgcaat	tgtcagcttt											2462	
acattacotg	gatatggaag	gaaactatct	ttattctgca	tgttctgtcc	taagcgtcat											2522	
cttgagcctt	gcacacaata	caatactcag	attcctcacc	cttgcttagg	agtaaaacat											2582	
tatatactta	tggggtgata	atatctccat	agttagttga	agtggttgg	aaaaaaaaatg											2642	
caagattgaa	tttttgacct	tggataaaat	ctacaatcag	ccctagaact	attcagtggt											2702	
aattgacaaa	gttaaagcat	tttctttgaa	aggaagatgg	aaggagtgga	gtgtggttta											2762	

ES 2 609 846 T3

gcaaaactgc atttcatagc ttccaccatta aattggagca ccgacagatt aaaagcatac 2822
caaattatgc atgggtcctt actcacacaa gtgaggctgg ctaccagcct tgacatagca 2882
ctcactagtc ttctggccaa acgactgtga ttaaaacaca tgtaaattgc tcttttagtag 2942
tggatactgt gtaagacaaa gccaaattgc aaatcaggct ttgattggct cttctggaaa 3002
atatgcatca aatattggggg ataactctgga tgggctgctg ctgtgctcaa tgtgaactat 3062
ttagatacct ttggaacact taacagtttc totgaacaat gacttacatg gggattggctc 3122
ctgtttgtca ttctcacca taattgcatt gtcactacta atccttggat cttgctgtat 3182
tgttactcaa attggtaata ggtactgatg gaaatcgcta atggatggat aatcataaca 3242
cttttggtca catgttttct cctgcagcct gaaagttcct aaagaaaaag atatcaaag 3302
cctgtgcta ccaccctttt aaattgctat ctttagaaaa gcaccggat gtgttttaga 3362
ttcatttccc tgttttaggg aatgacagg cagtagtttc agttotgatg gcaaaacaaa 3422
taaaaacatg tttctaaaag ttgtatcttg aaacactggg gttcaacagc tagcagctaa 3482
agtaattcaa cccatgcatt gctagtgtca cagccttgg ttatgtctag tagctgttcc 3542
tgaagtattt tcatttatct tttgtcaaat ttaacctgt ttgaattctc tcttttctc 3602
aaggagacac ttatgttcaa agtgttgatt cttgcctta ggtgcataga gagtagacag 3662
tttgagatg gaaaggtag cagtgactta gccatatgtt ctgtgttggg atttgtgcta 3722
gcagtttgag cactagctct gcgtgctat gaactgaatg ctgcttctcc cattccattt 3782
tatgtcatgg agaaataatt ccacttggta acacaaaggc taagttaatg ttattttctg 3842
tacagaaatt aaattttact tttagccttt tgtaaacttt tttttttttt ttccaagccg 3902
gtatcagcta ctcaaaacaa ttctcagata ttcatcatta gacaactgga gtttttgctg 3962
gttttgtagc ctactaaaac tgctgaggct gttgaacatt ccacattcaa aagttttgta 4022
gggtgtgga taatgggaa gcttcaatgt ttattttaaa ataaataaaa taagtcttg 4082
acttttctca tgtgtgggta tggtaacatca tattggaagg gttatctgtt tacttttgcc 4142
aagactattt tgccagcacc tacacttgtg tgctttaaaa gacaactacc tgggatgtac 4202
cacaaccata tgtaattgt attttattgg gatggataaa atgtttgtgg tttattggat 4262
aatccctaga tgggtgtgta cgtgtgtaga atataatttt atgatagtaa gaaagcaaaa 4322
ttgaagaaaa taagtttagt attgaatttg agttctgaag tgaattcagg gaatgtctca 4382
cgtttcgggc ttctacccaa agttagggc agaagggtga aaagttggtt gtagtgtgac 4442
ttgtttattt ttaagttgc ttattccttt caacagcaac atatcattag ctgtcattct 4502
accattgcag ttctagttag ttttaacgtc tgcattcaag actgttttaa aagcaacctc 4562
actggacaga gaactgctaa agtcttttcc ttaagatctg agtctttggt actcagtatc 4622
ttctataata tgcaaatgct tgtctagagg cagaagacct tttgtttggt caagtgtgta 4682
tttaccaga gtacagggaa ctgatggtcc tacatgtctc ttagtgtagt aagactataa 4742

ES 2 609 846 T3

aatcttttgt acatgcacaa ttcacagtat gtttagatac cacgtgtata atgccccccc 4802
ctccccagg tagcatgoca ttgatgactt tttgcttagg gccattttat taccagggcc 4862
ttaatattcc taaaaagatg attttttttc atcctttctc ctcttttgat cattgtatct 4922
tgatattaaa aacatgacct tccaatgatt gtagtaaatt aacttctata gttcttttgt 4982
ctctatatgt attcatatat atgctattgt atagagactt caaggagaca tggagatgca 5042
tgcttattct caggttcatt cactaagggtg cttggcagac aaccagtttc taagtgcaga 5102
atgtagttaa gcagcttcat atatgtgcca ggcaatttgt tttgttaaatt tttcatctac 5162
ttaaggaaat aggggtattgt agottagggt gatcataccc ttcatttcaa cottaagctc 5222
tcaacctgca tocatocgac ttgagctatt aagtaactta gttttatcga gtataagtta 5282
acagaaaaag taaattaagc tttgocctta ctattttgaa tttatataca ttctggaaaa 5342
acttagaaac tgttgtatat ttcattagat taaattatat gaaaatgtga ttgtttatag 5402
caaagcctgt gagttgcata caccctaagg aaaactcctt aagtgcctct tgaagagaga 5462
agaaacaatt ctgggtctgg tctttttaag aacaaagcta gactactgta tgttagcaact 5522
gtacattaat agtctgttgt gaagcttgag cagtttcctg catagccttg atccttcacc 5582
gttggcattg aaaatagcag tatccctgat gtacttaaaa cttaaagtca ggttttggtta 5642
tatttatttg taagctotaa tttcctctaa ataactatata tcttttagcga 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 tggataaaaag 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

ES 2 609 846 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

Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser

ES 2 609 846 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Val Asn
 705

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

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

<400> 21

ES 2 609 846 T3

```

cccaccgggc gcgcgcgtag ccgcctgccc gcccgcccgc tgcgcgtttt gtcccgcgtc      60
tctcccgcgc cgtctcctga cttgctggtc ttgtccttcc ctcccgcttt tttcctctcc      120
tctcttctcg gtctaaag atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc      171
                Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly
                1                    5                    10
agc aaa tcg tcg gga ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag      219
Ser Lys Ser Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu
                15                    20                    25

```

ES 2 609 846 T3

gcg gcg gcc ggg gca gct gcg ccg gct tct cag cat ccg gca acc ggc Ala Ala Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly 30 35 40	267
acc ggc gcc gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggc gta atc Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile 45 50 55	315
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 ccg 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	1035

ES 2 609 846 T3

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		
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	ggt	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		

ES 2 609 846 T3

540		545		550		555	
caa aca gag ctt caa caa gac caa ctg caa acg gtg gtt ggc act tac							1851
Gln Thr Glu Leu Gln Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr							
		560		565		570	
cat gga tcc cag gac cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa							1899
His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln							
		575		580		585	
ccc cca cag cag aac act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac							1947
Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr							
		590		595		600	
aac agt cgt ggg gta tct cga gga ggg tct cgt ggt gcc aga ggc ttg							1995
Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu							
		605		610		615	
atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttt aga gga gga tat gat							2043
Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp							
		620		625		630	
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 cgt gga ggg ccc cca aga ccc aac aga ggg atg ccg							2235
Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro							
		685		690		695	
caa atg aac act cag caa gtg aat taa tgtgatacac aggattatgt							2282
Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn							
		700		705			
ttaatgccca aaaacacact ggccagtgt ccataatag ttaccagaag agttattatc							2342
tattgtttct ccctttcagg aaacttattg taaagggact gttttcctcc cataaagaca							2402
ggactgcaat tgtcagcttt acattacctg gatatggaag gaaactatgt ttattctgca							2462
tgtttctgtcc taagcgtcat cttgagcctt gcacacaata caatactcag attcctcacc							2522
cttgcttagg agtaaaacat tatatactta tgggggtgata atatctccat agttagttag							2582
agtggtcttg aaaaaaatg caagattgaa tttttgacct tggataaaat ctacaatcag							2642
ccctagaact attcagtgtt aattgacaaa gttaaagcat tttctttgaa aggaagatgg							2702
aaggagtgga gtgtggttta gcaaaactgc atttcatagc tttccatta aattggagca							2762
ccgacagatt aaaagcatac caaattatgc atgggtcctt actcacacaa gtgaggctgg							2822
ctaccagcct tgacatagca ctcaactagtc ttctggccaa acgactgtga ttaaaacaca							2882
tgtaaattgc tcttttagtag tggatactgt gtaagacaaa gccaaattgc aaatcaggct							2942
ttgattggct cttctggaaa atatgcatca aatatggggg ataactctgga tgggctgctg							3002

ES 2 609 846 T3

ctgtgctcaa tgtgaactat ttagatacct ttggaacact taacagtttc tctgaacaat 3062
 gacttacatg gggattggtc ctgtttgtca ttctctacca taattgcatt gtcactacta 3122
 atccttgat cttgctgat tgttactcaa attggttaata ggtactgatg gaaatcgeta 3182
 atggatggat aatcataaca cttttggcca catgttttct cctgcagcct gaaagtctt 3242
 aaagaaaaag atatcaaatg cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat ctttagaaaa 3302
 gcaccgggat gtgttttaga ttcatttccc tgttttaggg aaatgacagg cagttagtttc 3362
 agttctgatg gcaaaacaaa taaaaacatg tttctaaaag ttgtatcttg aaacactggt 3422
 gttcaacagc tagcagctaa agtaattcaa cccatgcatt gctagtgtca cagcctttgg 3482
 ttatgtctag tagctgttcc tgaagtattt tcatttatct tttgtcaaat ttaaccctgt 3542
 ttgaattctc tcctttcctc aaggagacac ttatgttcaa agtgttgatt ctttgcctta 3602
 ggtgcataga gagtagacag tttggagatg gaaaggtag cagtgactta gccatagtt 3662
 ctgtgttga atttgtgcta gcagtttgag cactagctct gcgtgcctat gaactgaatg 3722
 ctgcttctcc cattccattt tatgtcatgg agaaataatt ccaacttgga acacaaaggc 3782
 taagttaatg ttattttctg tacagaaatt aaattttact tttagccttt tgtaaacctt 3842
 tttttttttt ttccaagccg gtatcagcta ctcaaaacaa ttctcagata ttcatcatta 3902
 gacaactgga gtttttgctg gttttgtagc ctactaaaac tgctgaggct gttgaacatt 3962
 ccacattcaa aagttttgta ggggtggtga taatggggaa gcttcaatgt ttattttaaa 4022
 ataaataaaa taagttcttg acttttctca tgtgtgggta tggtagatca tattggaagg 4082
 gttatctggt tacttttgcc aagactattt tgcccagacc tacacttggt tgctttaaaa 4142
 gacaactacc tgggatgtac cacaaccata tgtaattgt attttattgg gatggataaa 4202
 atgtttgtgg tttattggat aatccctaga tgggtgtgta cgtgtgtaga atataatttt 4262
 atgatagtaa gaaagcaaaa ttgaagaaaa taagttagt attgaatttg agttctgaag 4322
 tgaattcagg gaatgtctca cgtttcgggc ttctacccaa agtgtagggc agaagggtga 4382
 aaagtgttt gtagtttgac ttgtttattt ttaagttgc ttattccttt caacagcaac 4442
 atatcattag ctgtcattct accattgcag ttctagttag ttttaacgtc tgcattcaag 4502
 actgttttaa aagcaacctc actggacaga gaactgctaa agtcttttcc ttaagatctg 4562
 agtctttggt actcagatc ttctataata tgcaaatgct tgtctagagg cagaagacct 4622
 tttgtttggt caagtgtgta ttttaccaga gtacagggaa ctgatggtcc tacatgtctc 4682
 ttagttagt aagactataa aatcttttgt acatgcacaa ttcacagtat gtttagatac 4742
 cacgtgtata atgccccccc ctccccagg tagcatgcca ttgatgactt tttgcttagg 4802
 gccattttat taccagggcc ttaatattcc taaaagatg atttttttc atcctttctc 4862
 ctcttttgat cattgtatct tgatattaa aacatgacct tccaatgatt gtagtaaat 4922

ES 2 609 846 T3

aacttctata gttcttttgt ctctatatgt attcatatat atgctattgt atagagactt 4982
caaggagaca tggagatgca tgcttattct caggttcatt cactaagggtg cttggcagac 5042
aaccagtttc taagtgcaga atgtagtaa gcagcttcat atatgtgcca ggcaatttgt 5102
tttgtaaat tttcatctac ttaaggaaat agggatttgt agcttaggct gatcataccc 5162
ttcatttcaa ccttaagctc tcaacctgca tccatccgac ttgagctatt aagtacttta 5222
gttttatcga gtataagtta acagaaaaag taaattaagc tttgccttta ctattttgaa 5282
tttatataca ttctggaaaa acttagaaac tgttgtatat ttcattagat taaattatat 5342
gaaaatgtga ttgtttatag caaagcctgt gagttgcata caccctaagg aaaactcctt 5402
aagtgtcctc tgaagagaga agaaacaatt ctgggtctgg tctttttaag aacaaagcta 5462
gactactgta tgtagcact gtacattaat agtctgttgt gaagcttgag cagtttcctg 5522
catagccttg atccttcacc gttggcattg aaaatagcag tatccctgat gtacttaaaa 5582
cttaaagtca ggttttggtg tatttatttg taagtcttaa ttcctctaa ataactatctc 5642
tctttagcga gacaacctga aatttattag cacatttggg tatctcttgc ttggcattat 5702
ggccagtgtt aactattcag tggtgaaaaa attacccctc aagacactgg agtgacccca 5762
gatgtgtgta gtaagtggca tggttcaact gtgtgggtaa tgataaatat atgacttagt 5822
cggtatgatc tggaaagact tgattgaaag ataattcagc tgacataagg atgagtgagg 5882
agtggcaaac tggataaaaag agtcaagaga cctgtattcc agtgactcct gttttgttta 5942
agcattagca agatctgtct ggggaaactg gatagggcag tttcttcca tgtttagttt 6002
ttgtctcaac atttgaagc tattgaaggt tttaaaatgg tgtgtattgt ttttttttgg 6062
ggggggggtg gccagaatag tgggtcatct aataaaaactg ccatttaaaa gatcaaaaaa 6122
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa 6141

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

ES 2 609 846 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 2 609 846 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

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

ES 2 609 846 T3

```

                    580                585                590

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

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

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

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

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

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

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

Gln Val Asn
  705

```

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

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

<400> 23

ES 2 609 846 T3

cccaccgcgc	gcgcgcgtag	ccgcctgcc	gcccgccgc	tgcgcgttt	gtcccgcgc	60		
tctcccgcgc	cgtctctga	cttgatggc	ttgtcctcc	ctcccgttt	ttctctcc	120		
tctctctcg	gtctaaag	atg ccc	tgc 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	tgc tgc	gga ccg	ccg ccg	ccg tcc	ggt tcc	tcc ggg	agt gag	219
Ser Lys	Ser Ser	Gly Pro	Pro Pro	Pro Pro	Ser Gly	Ser Ser	Gly Ser	Glu
		15		20		25		
gcg gcg	gcc ggg	gca gct	gcg ccg	gct tct	cag cat	ccg gca	acc ggc	267
Ala Ala	Ala Gly	Ala Ala	Ala Pro	Ala Ser	Gln His	Pro Ala	Thr Gly	
		30		35		40		
acc ggc	gcc gtc	cag acc	gag gcc	atg aag	cag att	ctc ggc	gta atc	315
Thr Gly	Ala Val	Gln Thr	Glu Ala	Met Lys	Gln Ile	Leu Gly	Val Ile	
		45		50		55		

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

ES 2 609 846 T3

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

ES 2 609 846 T3

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	ccataatag											2295
ttaccagaag	agttattatc	tatttgttct	cccttcagc	aaacttattg	taaagggact											2355
gttttcaccc	cataaagaca	ggactgcaat	tgtcagcttt	acattacctg	gatatggaag											2415
gaaactat	ttattctgca	tggtctgtcc	taagcgtcat	cttgagcctt	gcacacaata											2475
caatactcag	attcctcacc	cttgcttagg	agtaaacat	tatatactta	tggggtgata											2535
atatctccat	agttagtga	agtggcttgg	aaaaaaaaatg	caagattgaa	tttttgacct											2595
tggataaaat	ctacaatcag	ccctagaact	attcagtgg	aattgacaaa	gttaaagcat											2655
tttctttgaa	aggaagatgg	aaggagtgga	gtgtggttta	gcaaaactgc	atttcatagc											2715
tttcccatta	aattggagca	ccgacagatt	aaaagcatac	caaattatgc	atgggtcctt											2775
actcacacaa	gtgaggctgg	ctaccagcct	tgacatagca	ctcactagtc	ttctggccaa											2835
acgactgtga	ttaaaacaca	tgtaaattgc	tctttagtag	tggatactgt	gtaagacaaa											2895
gccaaattgc	aatcaggct	ttgattggct	cttctggaaa	atatgcatca	aatatggggg											2955
ataatctgga	tgggctgctg	ctgtgctcaa	tgtgaactat	ttagatacct	ttggaacact											3015
taacagtttc	tctgaacaat	gacttacatg	gggattggtc	ctgtttgtca	ttcctcacca											3075
taattgcatt	gtcatcacta	atccttggat	cttgctgtat	tgttactcaa	attggtaata											3135
ggtaactgatg	gaaatcgcta	atggatggat	aatcataaca	cttttggtca	catgttttct											3195
cctgcagcct	gaaagtctt	aaagaaaag	atatcaaatg	cctgctgcta	ccaccctttt											3255

ES 2 609 846 T3

aaattgctat ctttagaaaa gcaccggtat gtgttttaga ttcatttccc tgttttaggg 3315
 aaatgacagg cagtagtttc agttctgatg gcaaaacaaa taaaaacatg tttctaaaag 3375
 ttgtatcttg aaacactggg gttcaacagc tagcagctaa agtaattcaa cccatgcatt 3435
 gctagtgtca cagcctttgg ttatgtctag tagctgtttc tgaagtattt tcatttatct 3495
 tttgtcaaat ttaaccctgt ttgaattctc tcctttctc aaggagacac ttatgttcaa 3555
 agtggtgatt ctttgcctta ggtgcataga gagtagacag tttggagatg gaaaggtag 3615
 cagtgactta gccatagtgt ctgtgttggg atttgtgcta gcagtttgag cactagctct 3675
 gcgtgcctat gaactgaatg ctgcttgtcc cattccattt tatgtcatgg agaaataatt 3735
 ccacttggtg acacaaaggc taagttaatg ttattttctg tacagaaatt aaattttact 3795
 tttagccttt tgtaaaacttt tttttttttt ttccaagccg gtatcagcta ctcaaaacaa 3855
 ttctcagata ttcattcatta gacaactgga gtttttctg gttttgtagc ctactaaaac 3915
 tgctgaggct gttgaacatt ccacattcaa aagttttgta ggggtgtgga taatggggaa 3975
 gottcaatgt ttattttaaa ataaataaaa taagttcttg acttttctca tgtgtgggta 4035
 tggtagatca tattggaagg gttatctggt tacttttgcc aagactattt tgccagcacc 4095
 tacacttggt tgctttaaaa gacaactacc tgggatgtac cacaaccata tgtaattgt 4155
 attttattgg gatggataaa atgtttgtgg tttattggat aatccctaga tgggtgtgta 4215
 cgtgtgtaga atataatfff atgatagtaa gaaagcaaaa ttgaagaaa taagtttagt 4275
 attgaatttg agttctgaag tgaattcagg gaatgtctca cgtttcgggc ttctacccaa 4335
 agtgtagggc agaagggtga aaagtgttt gtagtgtgac ttgtttattt ttttaagttgc 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
 ctgatggtec tacatgtctc ttagttagt aagactataa aatcttttgt acatgcacaa 4695
 ttcacagtat gtttagatac cacgtgtata atgcccccc ctccccagg tagcatgcca 4755
 ttgatgactt tttgottagg gccatfffat taccagggcc ttaatatcc taaaaagatg 4815
 attttttttc atcctttctc ctcttttgat cattgtatct tgatattaaa aacatgacct 4875
 tocaatgatt gtagtaaatt aacttctata gttcttttgt ctctatatgt attcatatat 4935
 atgctattgt atagagactt caaggagaca tggagatgca tgcttattct caggttcatt 4995
 cactaagggt cttggcagac aaccagtttc taagtgcaga atgtagttaa gcagcttcat 5055
 atatgtgcca ggcaatttgt tttgttaaat tttcatctac ttaaggaat agggatttgt 5115
 agcttaggct gatcatacce ttcatttcaa ccttaagctc tcaacctgca tccatccgac 5175
 ttgagctatt aagtacttta gttttatcga gtataagtta acagaaaag taaattaagc 5235

ES 2 609 846 T3

```

tttgccttta ctatittgaa tttatataca ttctggaaaa acttagaaac tgttgtatat 5295
ttcattagat taaattatat gaaaatgtga ttgtttatag caaagcctgt gagttgcata 5355
caccctaagg aaaactcott aagtgtcct tgaagagaga agaaacaatt ctgggtctgg 5415
tctttttaag aacaaagcta gactactgta tgttagcact gtacattaat agtctgttgt 5475
gaagcttgag cagtttctg catagccttg atccttcacc gttggcattg aaaatagcag 5535
tatccctgat gtacttaaaa cttaaagtca ggttttggtta tatttatttg taagtcttaa 5595
tttctctaa atactatate tctttagoga gacaacctga aatttattag cacatttggg 5655
tatctcttgc ttggcattat ggccagtgtt aactattcag tggtgaaaaa attaccctc 5715
aagacactgg agtgaococa gatgtgtgta gtaagtggca tggttcaact gtgtggttaa 5775
tgataaatat atgacttagt cggtatgatc tggaaagact tgattgaaag ataattcagc 5835
tgacataagg atgagtgagg agtggcaaac tggataaaaag agtcaagaga cctgtattcc 5895
agtgactcct gttttgttta agcattagca agatctgtct ggggaaactg gatagggcag 5955
ttttcttcca tgtttagttt ttgtctcaac atttggaagc tattgaaggt tttaaaatgg 6015
tgtgtattgt ttttttttgg ggggggggtg gccagaatag tgggtcatct aataaaaactg 6075
ccatttaaaa gatcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 6114

```

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

5

<400> 24

ES 2 609 846 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		

ES 2 609 846 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 609 846 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 609 846 T3

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

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

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

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

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

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

5

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

10

<400> 25

gctggctggc taagtcctc ccgcgcggc tcttgtccca ctaggagcag ctcaagagccg	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 cgg gaa cag ctt atg aga gaa gaa gca gaa cag aag cgc tta	610
Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu	
130 135 140	
aaa act gta ctt gag tta cag tat gta ttg gat aag ctg gga gat gat	658
Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp	
145 150 155 160	
gat gtg aga aca gat ctg aaa caa ggt ttg agt gga gtg cca ata ttg	706
Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser Gly Val Pro Ile Leu	
165 170 175	
tct gag gag gag ttg tca ttg ctg gat gag ttc tac aag ctc gta gat	754
Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Asp	
180 185 190	
cct gag cgt gac atg agt tta agg tta aat gag cag tat gaa cat gcc	802
Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala	
195 200 205	
tca att cac ttg tgg gat ttg ctg gaa ggg aaa gaa aag cct gtg tgt	850
Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys	
210 215 220	
gga aca acc tat aaa gct cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag	898
Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln	
225 230 235 240	
tca aac tac ttt gat agc act cac aat cat caa aat ggg ttg tgt gag	946
Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu	
245 250 255	
gag gaa gag gcg gct tca gcg ccc aca gtg gag gac cag gta gct gaa	994
Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu	
260 265 270	
gct gaa cct gag cca gcg gaa gaa tac aca gag caa agt gag gtt gaa	1042
Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu	
275 280 285	
tca aca gag tat gtc aat agg cag ttc atg gca gaa aca cag ttc agc	1090
Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser	
290 295 300	
agt ggt gag aag gag caa gtg gat gag tgg aca gtt gaa aca gtt gag	1138
Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu	
305 310 315 320	
gtt gta aac tca ctc cag cag caa cct cag gct gcg tcc cct tca gtc	1186
Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val	
325 330 335	
cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag tca gat cca ctt gtg	1234
Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ser Asp Pro Leu Val	
340 345 350	
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

ES 2 609 846 T3

Asn	Phe	Ile	Gln	Asp	Ser	Met	Leu	Asp	Phe	Glu	Asn	Gln	Thr	Leu	Asp		
370						375					380						
cct	gcc	att	gta	tcc	gca	cag	cct	atg	aac	cct	acc	cag	aac	atg	gat	1378	
Pro	Ala	Ile	Val	Ser	Ala	Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Thr	Gln	Asn	Met	Asp		
385					390					395					400		
atg	cct	cag	ctg	gtt	tgc	cct	cag	gtt	cat	tct	gaa	tct	aga	ctt	gcc	1426	
Met	Pro	Gln	Leu	Val	Cys	Pro	Gln	Val	His	Ser	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala		
				405					410					415			
caa	tct	aat	caa	gtt	cct	gta	caa	cca	gaa	gcc	aca	cag	gtt	cct	ttg	1474	
Gln	Ser	Asn	Gln	Val	Pro	Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu		
			420					425					430				
gtt	tca	tcc	aca	agt	gag	ggg	tat	aca	gca	tct	cag	ccc	ttg	tac	cag	1522	
Val	Ser	Ser	Thr	Ser	Glu	Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Tyr	Gln		
		435					440					445					
cca	tct	cat	gct	acg	gag	cag	cgg	ccg	cag	aaa	gag	cca	atg	gat	cag	1570	
Pro	Ser	His	Ala	Thr	Glu	Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	Glu	Pro	Met	Asp	Gln		
		450				455					460						
att	cag	gca	aca	ata	tct	ttg	aat	aca	gac	cag	act	aca	gca	tcc	tca	1618	
Ile	Gln	Ala	Thr	Ile	Ser	Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	Thr	Thr	Ala	Ser	Ser		
465					470					475					480		
tcc	ctt	cct	gct	gct	tct	cag	cct	caa	gtg	ttc	cag	gct	ggg	aca	agt	1666	
Ser	Leu	Pro	Ala	Ala	Ser	Gln	Pro	Gln	Val	Phe	Gln	Ala	Gly	Thr	Ser		
				485					490					495			
aaa	cct	ttg	cac	agc	agt	gga	atc	aat	gta	aat	gca	gct	cca	ttc	cag	1714	
Lys	Pro	Leu	His	Ser	Ser	Gly	Ile	Asn	Val	Asn	Ala	Ala	Pro	Phe	Gln		
			500					505					510				
tcc	atg	caa	acg	gtg	ttc	aat	atg	aat	gct	cca	gtc	cct	cct	gct	aat	1762	
Ser	Met	Gln	Thr	Val	Phe	Asn	Met	Asn	Ala	Pro	Val	Pro	Pro	Ala	Asn		
		515					520					525					
gaa	cca	gaa	acg	tta	aaa	caa	cag	agt	cag	tac	cag	gcc	act	tat	aac	1810	
Glu	Pro	Glu	Thr	Leu	Lys	Gln	Gln	Ser	Gln	Tyr	Gln	Ala	Thr	Tyr	Asn		
		530				535					540						
cag	agt	ttt	tcc	agt	cag	cct	cac	caa	gtg	gaa	caa	aca	gag	ctt	caa	1858	
Gln	Ser	Phe	Ser	Ser	Gln	Pro	His	Gln	Val	Glu	Gln	Thr	Glu	Leu	Gln		
545					550					555					560		
caa	gac	caa	ctg	caa	acg	gtg	gtt	ggc	act	tac	cat	gga	tcc	cag	gac	1906	
Gln	Asp	Gln	Leu	Gln	Thr	Val	Val	Gly	Thr	Tyr	His	Gly	Ser	Gln	Asp		
				565				570						575			
cag	cct	cat	caa	gtg	cct	ggt	aac	cac	cag	caa	ccc	cca	cag	cag	aac	1954	
Gln	Pro	His	Gln	Val	Pro	Gly	Asn	His	Gln	Gln	Pro	Pro	Gln	Gln	Asn		
			580					585					590				
act	ggc	ttt	cca	cgt	agc	agt	cag	cct	tat	tac	aac	agt	cgt	ggg	gta	2002	
Thr	Gly	Phe	Pro	Arg	Ser	Ser	Gln	Pro	Tyr	Tyr	Asn	Ser	Arg	Gly	Val		
		595					600					605					
tct	cga	gga	ggg	tct	cgt	ggt	gcc	aga	ggc	ttg	atg	aat	gga	tac	agg	2050	
Ser	Arg	Gly	Gly	Ser	Arg	Gly	Ala	Arg	Gly	Leu	Met	Asn	Gly	Tyr	Arg		
		610				615					620						
ggc	cct	gcc	aat	gga	ttt	aga	gga	gga	tat	gat	ggt	tac	cgc	cct	tca	2098	
Gly	Pro	Ala	Asn	Gly	Phe	Arg	Gly	Gly	Tyr	Asp	Gly	Tyr	Arg	Pro	Ser		

ES 2 609 846 T3

625		630		635		640	
ttc tcg aac act cca aac agt ggt tat tca cag tct cag ttc act gct							2146
Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala							
		645		650		655	
ccc cgg gac tac tct ggt tac cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc							2194
Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe							
		660		665		670	
aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt aat							2242
Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Asn							
		675		680		685	
ata ttg tgg tgg tga tcctagctcc tatgtggagc ttctgttctg gccttggaag							2297
Ile Leu Trp Trp							
		690					
aactgttcat agtccgcatg taggttacat gttaggaata catttatctt ttcagactt							2357
gttgctaaag attaaatgaa atgctctgtt tctaaaattt catcttgaat ccaaatttta							2417
atTTTTgaat gactttccct gctgttgtct tcaaaatcag aacattttct ctgcctcaga							2477
aaagcgtttt tccaactgga aatttatttt tcaggtctta aaacctgcta aatgttttta							2537
ggaagtacct actgaaactt tttgtaagac atTTTTgga cgagcttgaa catttatata							2597
aatttattac cctctttgat tttgaaaca tgcataattat atttaggctg agaagcctt							2657
caaatggcca gataagccac agtttttagct agagaacctt tagaattga cataactaat							2717
ctaaacttga acacttttag gaccaatggt agtgttctaa ataccaacat atttctgatg							2777
tttaaacaga tctcccaaat tcttaggacc ttgatgtcat taaaatttag aatgacaagc							2837
ttaagaggct ttagtttcat ttgtttttca agtaatgaaa aataatttct tacatgggca							2897
gatagttaat ttgttgaaca attacaggta gcatttcatg taatctgatg ttctaaatgg							2957
ttctcttatt gaaggagggt aaagaattag gtttcttaca gtttttggct ggccatgaca							3017
tgtataaaat gtatattaag gaggaattat aaagtacttt aatttgaatg ctagtggcaa							3077
ttgatcatta agaaagtact ttaaagcaaa aggttaatgg gtcactctggg aaaaatactg							3137
aagtatcaaa ggtatttgca tgtgaatgtg ggttatgttc ttctatccca ccttgtagca							3197
tattctatga aagttgagtt aatgatagc taaaatatct gtttcaacag catgtaaaaa							3257
gttattttta ctgttacaag tcattataca attttgaatg ttctgtagtt tctttttaac							3317
agtttaggta caaaggctctg ttttcattct ggtgcttttt attaattttg atagtatgat							3377
gtcacttctt attgaaatgt aagctagcgt gtaccttaga atgtgagctc catgagagca							3437
ggtaaccttgt ttgtcttcac tgctgtatct attcccaacg cctcatgaca gtgcctggca							3497
catagtaggc actcaataaa tacttgttga atgaatgaaa aaaaaaaaaa a							3548

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

5 <400> 26

ES 2 609 846 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 2 609 846 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
 500 505 510

ES 2 609 846 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ile Leu Trp Trp
 690

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

5

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

10

<400> 27

ES 2 609 846 T3

cccaccgcgc gcgcgcgtag ccgcctgcc gcccgccgc tgccgcgttt gtcaccgcgc 60
tctccccgtc cgtctctga ctgctggtc ttgtactcc ctcccgcttt tttactctcc 120
tctctctctg gtctaaag atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc 171

ES 2 609 846 T3

	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 Ser 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 ggc gta atc												315
Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile												
			45			50					55	
gac aag aaa ctt cgg aac ctg gag aag aaa aag ggt aaa ctt gat gat												363
Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp												
	60				65				70			75
tac cag gaa cga atg aat aaa ggg gaa agg ctc aat caa gac cag ctg												411
Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu												
			80					85				90
gat gcc gta tct aag tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca												459
Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala												
			95					100				105
aag gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt caa gat att cag aaa												507
Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys												
			110					115				120
aca ata aag aag aca gca cgt ccg gaa cag ctt atg aga gaa gaa gca												555
Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala												
	125							130				135
gaa cag aag cgc tta aaa act gta ctt gag tta cag tat gta ttg gat												603
Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp												
	140											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									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									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									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											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											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									250
aat ggg ttg tgt gag gag gaa gag gcg gct tca gcg ccc aca gtg gag												939
Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu												

ES 2 609 846 T3

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

gtc cct cct gct aat gaa cca gaa acg tta aaa caa cag agt cag tac 1755
 Val Pro Pro Ala Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr
 525 530 535

cag gcc act tat aac cag agt ttt tcc agt cag cct cac caa gtg gaa 1803
 Gln Ala Thr Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu
 540 545 550 555

caa aca gag ctt caa caa gac caa ctg caa acg gtg gtt ggc act tac 1851
 Gln Thr Glu Leu Gln Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr
 560 565 570

cat gga tcc cag gac cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa 1899
 His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln
 575 580 585

ccc cca cag cag aac act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac 1947
 Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr
 590 595 600

aac agt cgt ggg gta tct cga gga ggg tct cgt ggt gcc aga ggc ttg 1995
 Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu
 605 610 615

atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttt aga gga gga tat gat 2043
 Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp
 620 625 630 635

ggt tac cgc cct tca ttc tcg aac act cca aac agt ggt tat tca cag 2091
 Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln
 640 645 650

tct cag ttc act gct ccc cgg gac tac tct ggt tac cag cgg gat gga 2139
 Ser Gln Phe Thr Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly
 655 660 665

tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga 2187
 Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly
 670 675 680

gcc cca cga ggt aat ata ttg tgg tgg tga tcc tagctcc tatgtggagc 2237
 Ala Pro Arg Gly Asn Ile Leu Trp Trp
 685 690

ttctgttctg gccttggaag aactgttcat agtccgcctg taggttacat gtttaggaata 2297

catttatett ttccagactt gttgctaaag attaaatgaa atgctctggt tctaaaattt 2357

catcttgaat ccaaatttta atttttgaat gactttccct gctgttgtct tcaaaatcag 2417

aacattttct ctgcctcaga aaagcgtttt tocaactgga aatttatttt tcaggtctta 2477

aaacctgcta aatgttttta ggaagtacct actgaaactt tttgtaagac atttttggaa 2537

cgagcttgaa catttatata aatttattac cctctttgat tttgaaaca tgcatattat 2597

atttaggctg agaagccott caaatggcca gataagccac agttttagct agagaacct 2657

ttagaattga cataactaat ctaaacttga acacttttag gaccaatggt agtgttctaa 2717

ataccaacat atttctgatg ttaaacaga tctcccaaat tcttaggacc ttgatgtcat 2777

taaaatttag aatgacaagc ttaagaggct ttagtttcat ttgtttttca agtaatgaaa 2837

ES 2 609 846 T3

```

aataatttct tacatgggca gatagttaat ttgttgaaca attacaggta gcatttcatg 2897
taatctgatg ttctaaatgg ttctcttatt gaaggagggtt aaagaattag gtttcttaca 2957
gtttttggct ggccatgaca tgtataaaat gtatattaag gaggaattat aaagtacttt 3017
aatttgaatg ctagtggcaa ttgatcatta agaaagtact ttaaagcaaa aggttaatgg 3077
gtcatctggg aaaaatactg aagtatcaaa ggtatttgca tgtgaatgtg gggtatgttc 3137
ttctatccca ccttgtagca tattctatga aagttgagtt aatgatagc taaaatatct 3197
gtttcaacag catgtaaaaa gttattttaa ctgttacaag tcattataca attttgaatg 3257
ttctgtagtt tctttttaac agtttaggta caaaggctctg ttttcattct ggtgcttttt 3317
attaattttg atagtatgat gtcacttctt attgaaatgt aagctagcgt gtaccttaga 3377
atgtgagctc catgagagca ggtaccttgt ttgtcttcac tgctgtatct attcccaacg 3437
cctcatgaca gtgcctggca catagtaggc actcaataaa tacttgttga atgaatgaaa 3497
aaaaaaaaa a 3508

```

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

 <400> 28

5

ES 2 609 846 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

ES 2 609 846 T3

130		135		140
Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp 145		150		155 160
Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser Gly Val Pro Ile Leu 165			170	175
Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Asp 180			185	190
Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala 195			200	205
Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys 210			215	220
Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln 225		230		235 240
Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu 245			250	255
Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu 260			265	270
Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu 275			280	285
Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser 290			295	300
Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu 305		310		315 320
Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val 325			330	335
Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ser Asp Pro Leu Val 340			345	350
Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr 355			360	365
Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp 370			375	380
Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp 385		390		395 400

ES 2 609 846 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 609 846 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

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

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

<400> 29

ES 2 609 846 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	
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			
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	tca ctt ccc	act gca													1440
	Ser Leu Asn	Ala Asp Gln	Thr Pro Ser	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 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	ggt cct cct	ggt aat gag	cca gaa gcc	ctt													1584
	Phe Asn Met	Asn Ala Pro	Val Pro Pro	Val Asn Glu	Pro Glu Ala	Leu													
		515		520		525													
	aag caa caa	aat cag tac	cag gcc agt	tac aac cag	agt ttc tcc	aat													1632
	Lys Gln Gln	Asn Gln Tyr	Gln Ala Ser	Tyr Asn Gln	Ser Phe Ser	Asn													
		530		535		540													
	cag cca cac	caa gta gaa	caa tca gat	ctt cag caa	gaa cag ctc	cag													1680
	Gln Pro His	Gln Val Glu	Gln Ser Asp	Leu Gln Gln	Glu Gln Leu	Gln													
		545		550		555													560
	aca gtg 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	cggt 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	oga 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	cggt gat gga	tat cag cag	aac ttc aaa	cggt ggt tct	gga													2016
	Asn Tyr Gln	Arg Asp Gly	Tyr Gln Gln	Asn Phe Lys	Arg Gly Ser	Gly													
		660		665		670													
	caa agt ggg	cct cgg gga	gct cct cga	ggt cgt gga	ggg ccc cca	aga													2064
	Gln Ser Gly	Pro Arg Gly	Ala Pro Arg	Gly Arg Gly	Gly Pro Pro	Arg													
		675		680		685													

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

<210> 30
 <211> 702
 5 <212> PRT
 <213> *Gallus gallus*
 <400> 30

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

ES 2 609 846 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 609 846 T3

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

<210> 31
 <211> 20
 <212> ADN

ES 2 609 846 T3

<213> Cebador

5 <400> 31
aattaaccct cactaaaggg 20

10 <210> 32
<211> 19
<212> ADN
<213> Cebador

15 <400> 32
taatacgact cactatagg 19

20 <210> 33
<211> 18
<212> ADN
<213> Cebador

25 <400> 33
aaggttgaa tggagtgc 18

30 <210> 34
<211> 18
<212> ADN
<213> Cebador

35 <400> 34
tgctccttt caccactg 18

40 <210> 35
<211> 18
<212> ADN
<213> Cebador

45 <400> 35
gggctgctt taactctg 18

50 <210> 36
<211> 18
<212> ADN
<213> Cebador

55 <400> 36
ccaggaaatg agcttgac 18

60 <210> 37
<211> 5
<212> PRT
<213> *Gallus gallus*

<400> 37

Ser Tyr Gln Met Asn
1 5

ES 2 609 846 T3

Ala Ile Asn Lys Phe Gly Asn Ser Thr Gly His Gly Ala Ala Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 39
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> *Gallus gallus*

<400> 39

His Ala Tyr Gly Tyr Cys Gly Ser Gly Thr Trp Cys Ala Ala Gly Glu
 1 5 10 15

Ile Asp Ala

<210> 40
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> *Gallus gallus*

<400> 40

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

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

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

Ala Ala Ile Asn Lys Phe Gly Asn Ser Thr Gly His Gly Ala Ala Val
 50 55 60

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

Leu Gln Leu Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys
 85 90 95

Thr Lys His Ala Tyr Gly Tyr Cys Gly Ser Gly Thr Trp Cys Ala Ala
 100 105 110

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

<210> 41
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Gallus gallus*

ES 2 609 846 T3

<400> 41

Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Ser Tyr Gly
1 5

5 <210> 42
<211> 7
<212> PRT
<213> *Gallus gallus*

10 <400> 42

Asn Asn Lys Arg Pro Ser Asp
1 5

15 <210> 43
<211> 10
<212> PRT
<213> *Gallus gallus*

20 <400> 43

Ser Gly Asp Ser Thr Asp Thr Ala Val Phe
1 5 10

25 <210> 44
<211> 108
<212> PRT
<213> *Gallus gallus*

<400> 44

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

Thr Val Glu Ile Thr Cys Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Ser Tyr Gly Trp
20 25 30

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

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

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

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

30 Phe Gly Ala Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105

<210> 45
<211> 384
<212> ADN

ES 2 609 846 T3

<213> *Gallus gallus*

<400> 45

gcggtgacgt tggacgagtc cgggggcggc ctccagatgt ccagaggagg gctcagcctc	60
gtctgcaagg cctccgggtt cgacttcagc agctatcaga tgaactggat cgcacaggca	120
cccggcaaag ggctggagtt cgtcgtgct attaacaaat ttgggaatag tacgggtcat	180
ggggcggcag tgaagggccg tgtcaccatc tcgagggaca acgggcagag cacagtgagg	240
ctgcagctga acaacctcag ggctgaggac accgccatct acttctgcac aaaacatgcc	300
tacggttatt gtggtagtgg tacttggtgt gctgctggtg agatcgacgc atggggccac	360
gggaccgaag tcatcgtctc ctcc	384

5

<210> 46

<211> 324

<212> ADN

<213> *Gallus gallus*

10

<400> 46

caggcageta gcactcagcc gtcctcggtg tcagcgaacc cgggagagac cgtcgagatc	60
acctgctccg ggggtggcag ctatagctat ggctggttcc agcagaagtc tcctggcagt	120
gcccctgtca ctgtgatcta ttacaacaac aagagaccct cggacatccc ttcacgatcc	180
tcoggttcca aatccggctc cacgggcaca ttaaccatca ctggggtcca agccgacgac	240
gaggctgtct attactgtgg gagtggagac agcactgata ctgctgtatt gggggccggg	300
acaaccctga ccgtcctagg ccag	324

15

<210> 47

<211> 4

<212> PRT

<213> *Gallus gallus*

20

<400> 47

Phe Asp Met Gly

1

<210> 48

<211> 17

<212> PRT

<213> *Gallus gallus*

25

<400> 48

30

Gln	Ile	Asn	Asp	Ala	Gly	Ser	Arg	Thr	Trp	Tyr	Ala	Thr	Ala	Val	Lys
1				5					10					15	

Gly

<210> 49

<211> 12

ES 2 609 846 T3

<212> PRT
<213> *Gallus gallus*

<400> 49

5 Gly Ser Gly Tyr Val Gly Ala Gly Ala Ile Asp Ala
1 5 10

<210> 50
<211> 120
<212> PRT
<213> *Gallus gallus*

10

<400> 50

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

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

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

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

Lys Gly Arg Ala Thr Ile Ser Arg Asp Asn Gly Gln Thr Thr Val Arg
65 70 75 80

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

Thr Arg Gly Ser Gly Tyr Val Gly Ala Gly Ala Ile Asp Ala Trp Gly
100 105 110

His Gly Thr Glu Val Ile Val Ser
115 120

15

<210> 51
<211> 8
<212> PRT
<213> *Gallus gallus*

20

<400> 51

Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Tyr Gly
1 5

25

<210> 52
<211> 7
<212> PRT
<213> *Gallus gallus*

30

<400> 52

Asn Asp Lys Arg Pro Ser Asp
 1 5

5
 <210> 53
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Gallus gallus*
 <400> 53

Arg Tyr Asp Ser Thr Asp Ser Gly Ile Phe
 1 5 10

10
 <210> 54
 <211> 105
 <212> PRT
 <213> *Gallus gallus*
 <400> 54

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

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

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

Asp Lys Arg Pro Ser Asp Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
 50 55 60

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

Ala Val Tyr Phe Cys Gly Arg Tyr Asp Ser Thr Asp Ser Gly Ile Phe
 85 90 95

Gly Ala Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu
 100 105

20
 <210> 55
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> *Gallus gallus*
 25
 <400> 55

ES 2 609 846 T3

gcccgcgtga cgttggacga gtccgggggc ggcctccaga cgcocggagg agggctcagc 60
 ctcgtctgca aggcctccgg gttcaccttc agcagtttcg acatgggttg ggtgcgacag 120
 gcgcctggca aggggctgga attcgtcgct caaattaatg atgctggtag taggacatgg 180
 taocgcacag cggatgaagg ccgtgccacc atctcgaggg acaacgggca gaccacagtg 240
 aggctgcagc tgaacaacct cagggtgag gacaccggca cctactactg caccagagg 300
 agtggttatg ttgggtgctg tgcgatcgac gcatggggcc acgggaccga agtcatcgtg 360
 tcg 363

5 <210> 56
 <211> 315
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*
 <400> 56

gcgcgcgtga ctcagccgtc ctcggtgtca gcaaaccag gagaaaccgt caagatcacc 60
 tgctccgggg gtagtggcta ctatggctgg taccagcagc agaagtctcc tggcagtgcc 120
 cctgtcactg tgatctatca aaacgacaag agaccctcgg acatcccttc acgattctcc 180
 ggttctggat caggctccac aaacacatta accatcactg ggtccaagc cgaggacgag 240
 gctgtctatt tctgtggtcg ttacgacagc actgatagtg gtatatttgg ggccgggaca 300
 accctgaccg tcta 315

10
 15 <210> 57
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Gallus gallus*
 <400> 57

Gly Tyr Asp Met Leu
 1 5

20
 25 <210> 58
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Gallus gallus*
 <400> 58

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

Gly

30 <210> 59
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> *Gallus gallus*

ES 2 609 846 T3

<400> 59

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

Ile Asp Ala

5 <210> 60
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> *Gallus gallus*

10 <400> 60

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

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

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

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

Lys Gly Arg Ala Thr Ile Ser Arg Asp Asn Gly Gln Ser Thr Val Arg
 65 70 75 80

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

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

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

15 <210> 61
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Gallus gallus*

20 <400> 61

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

25 <210> 62
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Gallus gallus*

<400> 62

Asp Asp Gln Arg Pro Ser Asn
 1 5

5 <210> 63
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Gallus gallus*

<400> 63

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

15 <210> 64
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> *Gallus gallus*

<400> 64

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

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

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

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

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

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

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

20 <210> 65
 <211> 384
 <212> ADN
 <213> *Gallus gallus*

25 <400> 65

ES 2 609 846 T3

gocgcoctga cgttggaaga gtccgggggc ggcoctccaga cgcocggagg agcgcctcagc 60
ctcgtctgca aggcctccgg gttcaccttc agtggttatg acatgctctg ggtgocgacag 120
goccccgga aggggctgga gtgggtcgcct ggtattggca gcactggtgg tggcacagac 180
tatggggcgg cggatgaagg ccgtgccacc atctcgaggg acaacgggca gagcacagtg 240
aggctgcagc tgaacaacct cagggtgag gacaccgcca cctactactg cgccaaagtt 300
gctggtggtt gtaatagtgg ttattgtcgg gactctcccg gtagcatcga cgcattggggc 360
cacgggaccg aagtcacgtg gtcg 384

5 <210> 66
<211> 321
<212> ADN
<213> *Gallus gallus*

10 <400> 66
gcagtgactc agcagccggc ctcggtgtca gcaaaccag gagaaaccgt caagatcacc 60
tgctccgggg gtggtagtag gaactactat ggctggtacc agcagaagtc tcctggcagt 120
gtccctgtca ctgtgatcta ctatgatgat cagagaccct cgaacatccc ttcacgattc 180
tccggtgcc tatccggctc cacaagcaca ttaaccatca ctggggtcca agccgacgac 240
gaggctgtct atttctgtgg gagtgcagac agcaaacacct atgagggtag ctttggggcc 300
gggacaacc tgaccgtcct a 321

15 <210> 67
<211> 5
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

20 <400> 67
Asp Tyr Asn Met Asp
1 5

25 <210> 68
<211> 17
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 68
Asp Ile Asn Pro Asn Tyr Asp Ser Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

30 Gly

35 <210> 69
<211> 11
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

ES 2 609 846 T3

<400> 69

Ser Arg Ser Tyr Asp Tyr Glu Gly Phe Ala Tyr
 1 5 10

5 <210> 70
 <211> 148
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

10 <400> 70

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Tyr
 145

15 <210> 71
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

20 <400> 71

Leu Ser Ile Val Asn Arg Tyr His Tyr Met Ser
 1 5 10

ES 2 609 846 T3

<210> 72
 <211>
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5
 <400> 72

Glu Ala Ser Ile Thr Lys
 1 5

10
 <210> 73
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15
 <400> 73

Gln His Asn Arg Gly Ser Phe Leu Pro
 1 5

20
 <210> 74
 <211> 105
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

25
 <400> 74

Gly Leu Phe Cys Ser Val Glu Arg Cys His Tyr Gln Leu Gln Ser Ser
 1 5 10 15

Gln Asn Leu Leu Ser Ile Val Asn Arg Tyr His Tyr Met Ser Gly Asn
 20 25 30

Pro Pro Lys Leu Leu Val Tyr Pro Ala Leu Leu Ile Tyr Glu Ala Ser
 35 40 45

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

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

Phe Tyr Tyr Cys Gln His Asn Arg Gly Ser Phe Leu Pro Ser Ser Ser
 85 90 95

Val Gln Val Pro Arg Arg Arg Ser Asn
 100 105

30
 <210> 75
 <211> 444
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 75

ES 2 609 846 T3

atggaatgga ggggggtcct tatctttctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
 gtccagctgc atcagtttgg agctgagctg gtgaagcctg gggcttcagt gaagatatcc 120
 tgcaaggctt ctggctacac attcactgac tacaacatgg actgggtgaa gcagagccat 180
 ggaaagagcc ttgagtggat tggagatatt aatcctaact atgatagtac tagctacaac 240
 cagaagttca agggaaaggc cacattgact gtagacaagt cctccagcac agcctacatg 300
 gagctccgca gcctgacatc tgaggacact gcagtctatt actgtgcaag atcgaggagc 360
 tatgattaag aaggatttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgcagcc 420

 aaaacaacac ccccatcagt ctat 444

5 <210> 76
 <211> 317
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

 <400> 76

ggactcttct gctctgtgga gagatgtcac tatcaactgc aatocagtca gaatcttttg 60
 agtattgtaa accggtatca ctacatgtcc ggaaacocctc ctaaactcct ggtctatcct 120
 gcactgctta tctatgaggc atccattaca aaatcctgtg tccctgatcg gttcacacga 180
 agtggatctg ggacaaactt cactctcacc attaattttg tgcattgctga tgacctaat 240
 ttttattact gtcaacacaa tcgtggcagc tttctcccct caagttcggg gcaggtacca 300
 agaaggagat caaacia 317

10 <210> 77
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

 15 <400> 77

Asp Tyr Tyr Met Ser
 1 5

20 <210> 78
 <211> 17
 <212> PRT

 25 <213> *Mus musculus*

 <400> 78

Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Thr Glu Tyr Ser Ala Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

30 <210> 79
 <211> 9

ES 2 609 846 T3

<212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 79

5

Ala Arg Ala Asn Trp Ala Phe Asp Tyr
 1 5

<210> 80
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

10

<400> 80

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

Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly
 20 25 30

Lys Ala Leu Glu Trp Leu Gly Phe Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr
 35 40 45

Thr Thr Glu Tyr Ser Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
 50 55 60

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

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

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

15

<210> 81
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

20

<400> 81

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr Leu His
 1 5 10

25

<210> 8
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

30

<400> 82

Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser
 1 5

<210> 83

ES 2 609 846 T3

<211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5 <400> 83

Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser
 1 5

10 <210> 84
 <211> 94
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15 <400> 84

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

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

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

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

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

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

20 <210> 85
 <211> 329
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 85

ggcgcggtgc tagcctgggg gtctctgaga ctctcctgtg cacttctggg ttcaccttca 60
 ctgattacta catgagctgg gtccgccagc ctccaggaaa ggcacttgag tggttgggtt 120
 ttattagaaa caaagcta at ggttacacaa cagagtacag tgcattctgtg aagggtcgggt 180
 tcaccatctc cagagataat tcccaaagca tcctctatct tcaaatgaac accctgagag 240
 ctgaggacag tgccacttat tactgtgcaa gggctaactg ggcctttgac tactggggcc 300
 aagggaaccac ggtcaccgctc tcctcaaaa 329

25 <210> 86
 <211> 284
 <212> ADN

ES 2 609 846 T3

<213> *Mus musculus*

<400> 86

```

tcaggagata gagtcagtct ttctgcagg gccagtcaaa gtattagcaa ctacctaac      60
tggtatcaac aaaaatcaca tgagtctcca aggcttctca tcaagtatgc ttcccagctcc    120
atctctggga tcccctccag gttcagtggc agtggatcag ggacagattt cactctcagt    180
atcaacagtg tggagactga agattttgga atgtatttot gtcaacagag taacagctgg    240
cogtacacgt tcggaggagg taccaagctg gagatcaaac agaa                        284

```

5

<210> 87

<211> 5

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

10

<400> 87

Asn Tyr Leu Ile Val
1 5

15

<210> 88

<211> 17

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

20

<400> 88

Val Ile Ser Pro Gly Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

25

<210> 89

<211> 11

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

30

<400> 89

Glu Lys Ile Tyr Asp Asp Tyr Tyr Glu Gly Tyr
1 5 10

35

<210> 90

<211> 118

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

40

<400> 90

ES 2 609 846 T3

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

Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr Leu Ile Val Trp Ile Lys Gln
20 25 30

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

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

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

Ser Asp Glu Phe Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Glu Lys Ile Tyr Asp
85 90 95

Asp Tyr Tyr Glu Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Pro Arg His
100 105 110

Leu Leu Ala Ser Leu Ser
115

<210> 91
<211> 15
5 <212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 91

Thr Ile Ser Cys Ser Ala Ser Leu Gly Ile Gly Asn Tyr Leu Asn
10 1 5 10 15

<210> 92
<211> 7
15 <212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 92

Thr Ser Asn Leu His Ser Gly
1 5

<210> 93
<211> 9
20 <212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 93

His Tyr Ser Lys Leu Pro Leu Thr Phe
1 5

ES 2 609 846 T3

5 <210> 94
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 94

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

10 <210> 95
 <211> 354
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*
 15 <400> 95

gcagctgagc tggtaaggcc tgggacttca gtgaaggtgt cctgcaaggc ttctggatac 60
 gccttcacta attacttgat agtgtggata aagcagaggg ctggacaggg ccttgagtgg 120
 attgggggtga ttagtcctgg aagtgggtgt actaactaca atgagaagtt caagggcaag 180
 gcaatactga ctgcagacaa atcctccagc actgcctaca tgcagctcag cagcctgaca 240
 tctgatgagt ttgcgggtgta tttctgtgca agagagaaaa tctatgatga ttactacgag 300
 gggacttctg atgtctgggg cgcaggacca cgtcaccttc tagcatctct gtca 354

20 <210> 96
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*
 25 <400> 96

ES 2 609 846 T3

ggtaccagat gtgatatccg gttgacacag actacatcct cctgtctgc ctctctggga 60
 gacagagtca ocatcagttg cagtgcaagt ctgggcattg gcaattattht aaactggtat 120
 cagcagaaac cagatggaac tgttaaactc ctgatctatt acacatcaaa tttacactca 180
 ggagtcccat caaggttcag tggcagtggt tctgggacag attattctct caccatcagc 240
 aacctggaac ctgaagatat tgccacttac tattgtcagc actatagtaa gcttccgctc 300
 acgttcgggtg ctggaccaag c 321

5 <210> 97
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 97

10 Asp Tyr Asn Met Tyr
 1 5

15 <210> 98
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 98

Tyr Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15

20 Gly
 <210> 99
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 25 <400> 99

Asp Tyr Asp Asp Gly Gly Tyr Ala Met Asp Tyr
 1 5 10

30 <210> 100
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 35 <400> 100

ES 2 609 846 T3

Gly Ala Glu Leu Val Arg Ser Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys
 1 5 10 15

Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr Asn Met Tyr Trp Val Lys Gln
 20 25 30

Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Gly Asn
 35 40 45

Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr
 50 55 60

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

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

Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 100 105 110

Ser

<210> 101
 <211> 15
 5 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 101

Ser Val Gly Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn
 1 5 10 15

<210> 102
 <211> 7
 15 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 102

Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp
 1 5

<210> 103
 <211> 9
 20 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 25 <400> 103

ES 2 609 846 T3

Gln His Phe Trp Asn Ile Pro Trp Thr
 1 5

5 <210> 104
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 104

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

Lys Leu Asn Ser Arg
 115

10 <210> 105
 <211> 339
 <212> ADN
 15 <213> *Mus musculus*
 <400> 105

ggggctgagc tgggtgaggtc tggggcctca gtgaagatgt cctgcaaggc ttctggctac 60
 tcatttaccg attacaatat gtattgggta aaacagacac ctggacaggg cctggaatgg 120
 attggatata tttatcctgg aaatggtggt actaactaca atcagaagtt caagggcaag 180
 gccacattga ctgcagacac atcctccagc acagcctaca tgcagatcag cagcctgaca 240
 tctgaagact ctgcggtcta tttctgtgca agagactatg atgacggggg gtatgctatg 300
 gactactggg gccaaaggac cacggtcacg gtctcctca 339

20

ES 2 609 846 T3

<210> 106
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5 <400> 106

```

ctgctgctgt ggcttacagg tgccagatgt gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc      60
ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc atcacatgtc gagcaagtgg gaatattcac      120
aattatntaa catggtatca gcagaaacag ggaaaatctc ctcagctect ggtctataat      180
gcaaaaacct tagcagatgg tgtgccatca aggttcagtg gcagtggatc aggaacacaa      240
tattctctca agatcaatag actgcagcct gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat      300
ttttggaata ttccgtggac gttcgggtgga ggcaccaagc tgaatagccg c              351
  
```

10 <210> 107
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15 <400> 107

Asp His Ser Ile His
 1 5

20 <210> 108
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

25 <400> 108

Tyr Ile Ser Pro Gly Asn Gly Asn Ile Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Gly

30 <210> 109
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

35 <400> 109

Ser Leu Gly Arg Gly Gly Pro Tyr Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10

40 <210> 110
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 110

ES 2 609 846 T3

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

Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His Ser Ile His Trp Val Gln Gln
 20 25 30

Lys Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Pro Gly Asn
 35 40 45

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

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

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

Gly Pro Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
 100 105 110

Ser Ser

5 <210> 111
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 111

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

15 <210> 112
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 112

20 Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser
 1 5

25 <210> 113
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 113

ES 2 609 846 T3

Met Gln His Arg Glu Tyr Pro Val Thr
 1 5

5
 <210> 114
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 114

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

Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
 85 90 95

Arg Glu Tyr Pro Val Thr Phe Gly Ser Gly Pro Asn
 100 105

10
 <210> 115
 <211> 342
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*
 <400> 115

gacgctgagt tgggtgaaacc cggggcttca gtgaagatat cgtgcaaggc ttctggctac 60
 accttcactg accattctat tcactgggtg cagcagaagc ctgaacaggg cctggaatgg 120
 attggatata tttctccggg aaatggtaat attaagtaca atgagaaatt caagggcaag 180
 gccacactga ctgcagacaa atcctccagc actgcctaca tgcagctcaa cagcctgaca 240
 tctgaggatt ctgcagtgta tttctgtaaa agatctctgg gacgtggggg cccgtactac 300
 tttgactact ggggccaaagg gaccacggtc accgtctcct ca 342

<210> 116
 <211> 323

ES 2 609 846 T3

<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 116

5
atattgtgct gactcaggct gcaccctctc tacctgtcac tcctggagag tcagtatcca 60
tctcctgcag gtctagtaag agtctcctgc atagtaatgg caacacttac ttgtattggt 120
tcctgcagag gccaggccag tctcctcagc tcctgatata tcggatgtcc aacottgcct 180
caggagtccc agacaggttc agtggcagtg ggtcaggaac tgctttcaca ctgagaatca 240
gtagagtgga ggctgaggat gtgggtgttt attactgtat gcaacatcga gaatatccgg 300
tcacgttcgg ttctggacca aac 323

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

10

<400> 117

Ser Tyr Trp Ile Glu
1 5

15

<210> 118
<211> 17
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

20

<400> 118

Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

25

<210> 119
<211> 11
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

30

<400> 119

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

35

<210> 120
<211> 111
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

40

<400> 120

ES 2 609 846 T3

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

5 <210> 121
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 121

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

15 <210> 122
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 122

20 Arg Val Ser Asn Leu Ala Ser
 1 5

25 <210> 123
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 123

30 Ala Gln Leu Leu Glu Leu Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 124
 <211> 109
 <212> PRT

ES 2 609 846 T3

<213> *Mus musculus*

<400> 124

```

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

```

5

<210> 125

<211> 333

<212> ADN

10 <213> *Mus musculus*

<400> 125

```

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

```

15

<210> 126

<211> 327

<212> ADN

20 <213> *Mus musculus*

<400> 126

ES 2 609 846 T3

attgtgatga cgcaggctgc cttctccaat ccagtcactc ttggaacatc agottccoatc 60
 tcttgcagggt ctagtaagaa tctcctacat agtaatggca tcacttattt gtattgggat 120
 ctgcagaggc caggccagtc tcctcagctc ctgatatato ggggtgtocaa totggootca 180
 ggagtcccaa acaggttcag tggcagtgag tcaggaactg atttcacact gagaatcagc 240
 agagtggagg ctgaggatgt ggggtgtttat tactgtgctc aactgctaga actccogtac 300
 acgtcggagg ggaccaagcg ctggggag 327

5 <210> 127
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 127

10 Ser Phe Gly Met His
 1 5

15 <210> 128
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 128

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

20 Gly
 <210> 129
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

25 <400> 129

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

30 <210> 130
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

35 <400> 130

ES 2 609 846 T3

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> 131
 <211> 339
 5 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*
 <400> 131

gatgtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttagtgcagc ctggagggtc cgggaaactc	60
tctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctttggaa tgcactgggt tcgtcaggct	120
ccagagaagg ggctggagtg ggtcgcatac attagtagtg gcagtagtac catctactat	180
gcagacacag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atcccaagaa caccctgttc	240
ctgcaaatac ccagtctaag gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagtactata	300
ggtacgacta ctggccaag gcaccacttc acgctccgc	339

10
 <210> 132
 <211> 5
 <212> PRT
 15 <213> *Mus musculus*
 <400> 132

Ser Tyr Asp Met Ser
 1 5

20

ES 2 609 846 T3

<210> 133
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5 <400> 133

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

Gly

10 <210> 134
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15 <400> 134

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

20 <210> 135
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

25 <400> 135

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

30 <210> 136
 <211> 15
 <212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 136

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

<210> 137

<211> 7

<212> PRT

10 <213> *Mus musculus*

<400> 137

15 Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
 1 5

<210> 138

<211> 9

<212> PRT

20 <213> *Mus musculus*

<400> 138

25 Gln Gln Asp Asp Arg Phe Pro Leu Thr
 1 5

<210> 139

<211> 113

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

30 <400> 139

ES 2 609 846 T3

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

5 <210> 140
 <211> 327
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 140

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

10
 15 <210> 141
 <211> 339
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 141

ES 2 609 846 T3

```

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

```

5 <210> 142
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 142

10 Asn Tyr Gly Met Asn
 1 5

15 <210> 143
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 143

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
 1 5 10 15

20 Gly
 <210> 144
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 144

Gly Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Ala Lys Asp Ser
 1 5 10

30 <210> 145
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

35 <400> 145

ES 2 609 846 T3

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

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

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95

Ala Thr Gly Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Ala Lys Asp Ser Ser Arg His
 100 105 110

<210> 146
 <211> 15
 5 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 146

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

<210> 147
 <211> 7
 15 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 147

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr
 1 5

<210> 148
 <211> 9
 25 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 148

Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
 1 5

<210> 149
 <211> 107
 30 <212> PRT

ES 2 609 846 T3

<213> *Mus musculus*

<400> 149

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

5

<210> 150

<211> 336

<212> ADN

10 <213> *Mus musculus*

<400> 150

cagatccagt tgggtgcagtc tggacctgag ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc 60
 tcctgcaagg cttctgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120
 ccaggaaagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacatat 180
 gctgatgact tcaagggacg gtttgccttc tctttggaaa cctctgccag cactgcctat 240
 ttgcagatca acaacctcaa aaatgaggac acggctacat atttctgtgc aactggggcc 300
 tggtttgctt actgggcca ggactcttca cgccac 336

15

<210> 151

<211> 333

<212> ADN

<213> *Mus musculus*

20

<400> 151

ES 2 609 846 T3

ataatatcca gaggacaaat tgttctcacc cagtctccag caatcatgtc tgcattctcca 60
 ggggagaagg tcacccatgac ctgcagtgcc agctcaagtg taagttacat gcactgggtac 120
 cagcagaagt caggcacctc ccccaaaaga tggatttatg acacatccaa actggcttct 180
 ggagtccttg ctgccttcag tggcagtggg tctgggacct ottactctct cacaatcagc 240
 agcatggagg ctgaagatgc tgccacttat tactgccagc agtggagtag taaccacccc 300
 atctcagtt cggtgctgga ccaagcgagc tgc 333

5 <210> 152
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 152

10 Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His
 1 5 10 15

15 <210> 153
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 153

20 Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser
 1 5

25 <210> 154
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 154

30 Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Ile
 1 5

35 <210> 155
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 155

ES 2 609 846 T3

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

Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser
 20 25 30

Ser Val Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro
 35 40 45

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80

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

Ser Asn Pro Pro Ile Ser Arg Ser Val Leu Asp Gln Ala Ser Cys
 100 105 110

5 <210> 156
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 156

5 ggtggtgaag gagacattgt gatgaccag tctcacaat tcatgtccac atcagtagga 60
 10 gacaggggtca gcatcacctg caaggccagt caggatgtgg gtactgctgt agcctggtat 120
 caacagaaac cagggcaatc tectaaacta ctgatttact gggcatccac ccggcacact 180
 ggagtccctg atcgcttcac aggcagtgga tctgggacag atttcactct caccattagc 240
 aatgtgcagt ctgaagactt ggcagattat ttctgtcagc aatatagcag ctatcctctc 300
 10 acgttcggtg ctggaccaag c 321

15 <210> 157
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 157

20 Asp Phe Trp Met Asn
 1 5

<210> 158
 <211> 19

ES 2 609 846 T3

<212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 158

5

Glu Ile Arg Leu Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser
 1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 159
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

10

<400> 159

Leu Phe Tyr Tyr Tyr Asp Gly Thr Ser Gly Phe Ala Tyr
 1 5 10

15

<210> 160
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

20

<400> 160

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

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

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

Asn Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
 50 55 60

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn
 65 70 75 80

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

Tyr Tyr Asp Gly Thr Ser Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

Val Thr Val Leu Leu Lys
 115

25

<210> 161
 <211> 17

ES 2 609 846 T3

<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 161

5

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asp Gln Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Thr

<210> 162
<211> 7
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

10

<400> 162

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

15

<210> 163
<211> 9
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

20

<400> 163

Gln Asn Asp Tyr Asp Tyr Pro Leu Thr
1 5

25

<210> 164
<211> 109
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

30

<400> 164

ES 2 609 846 T3

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

<210> 165
 <211> 354
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 165

ggaggaggct tggtgcaacc tggaggatcc atgaaagtct cctgtggtgc ctctggattc 60
 tttttcattg acttttggat gaactgggtc cgccagtctc cagagaaggg gcttgagtgg 120
 gttgctgaaa ttagattgaa atctaataat tatgcaacac attatgcgga gtctgtgaaa 180
 gggaggttca ccatctcaag agatgattcc aaaagtagtg tctacctgca aatgaacaac 240
 ttaagacctg aagacactgg catttattac tgtaccagcc tttttatta ctatgatggt 300
 acttcgggggt ttgcttactg gggccaaggg accacgggtca ccgttctcct caaa 354

10

<210> 166
 <211> 327
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 166

ES 2 609 846 T3

gacattgtga tgacacagtc tccgtcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggtcact 60
 atgcactgca agtccagtca gagtctttta aacagtggag atcaaaagaa ctacttgacc 120
 tgggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aaactgttga totactgggc atccactcgg 180
 gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg gaacagattt cactctcacc 240
 atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatgattat 300
 ccgctcacgt tcggtgctgg accaagc 327

5 <210> 167
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 167

10 Asp Tyr Asn Met Asp
 1 5

15 <210> 168
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 168

Asp Ile Asn Pro Asn Tyr Asp Ser Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Gly

20 <210> 169
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

25 <400> 169

Ser Arg Ser Tyr Asp Tyr Glu Gly Phe Ala Tyr
 1 5 10

30 <210> 170
 <211> 148
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

35 <400> 170

ES 2 609 846 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Tyr
 145

5 <210> 171
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 171

10 Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala
 1 5 10

15 <210> 172
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 172

20 Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp
 1 5

<210> 173

ES 2 609 846 T3

<211> 8
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5 <400> 173

Gln His Phe Trp Ser Thr Leu Thr
 1 5

10 <210> 174
 <211> 139
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15 <400> 174

Met Ser Val Leu Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
 1 5 10 15

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

Ala Ser Val Gly Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn
 35 40 45

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

Gln Leu Leu Val Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser
 65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn
 85 90 95

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp
 100 105 110

Ser Thr Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala
 115 120 125

Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Asn Pro Tyr Asp
 130 135

20 <210> 175
 <211> 444
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 175

ES 2 609 846 T3

atggaatgga gcggggtcct tatctttctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
 gtccagctgc atcagtttgg agctgagctg gtgaagcctg gggcttcagt gaagatatcc 120
 tgcaaggctt ctggctacac attcactgac tacaacatgg actgggtgaa gcagagccat 180
 ggaaagagcc ttgagtggat tggagatatt aatcctaact atgatagtac tagctacaac 240
 cagaagttca agggaaaggg cacattgact gtagacaagt cctccagcac agcctacatg 300
 gagctccgca gcctgacatc tgaggacact gcagtctatt actgtgcaag atcgaggagc 360
 tatgattacg aaggatttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgcagcc 420
 aaaacaacac ccccatcagt ctat 444

5 <210> 176
 <211> 444
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 176

atggaatgga gcggggtcct tatctttctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60
 gtccagctgc atcagtttgg agctgagctg gtgaagcctg gggcttcagt gaagatatcc 120
 tgcaaggctt ctggctacac attcactgac tacaacatgg actgggtgaa gcagagccat 180
 ggaaagagcc ttgagtggat tggagatatt aatcctaact atgatagtac tagctacaac 240
 cagaagttca agggaaaggg cacattgact gtagacaagt cctccagcac agcctacatg 300
 gagctccgca gcctgacatc tgaggacact gcagtctatt actgtgcaag atcgaggagc 360
 tatgattacg aaggatttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgcagcc 420
 aaaacaacac ccccatcagt ctat 444

10 <210> 177
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 177

Leu Trp Ser Val Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser
 1 5 10

20 <210> 178
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 178

Gly Ala Ser Ile Arg Glu Ser
 1 5

ES 2 609 846 T3

5 <210> 179
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 179

10 Gln His Asn His Gly Ser Phe Leu Pro
 1 5

15 <210> 180
 <211> 139
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 180

Met Ser Val Leu Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
 1 5 10 15

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

Ala Ser Val Gly Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn
 35 40 45

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

Gln Leu Leu Val Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser
 65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn
 85 90 95

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp
 100 105 110

Ser Thr Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala
 115 120 125

Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Asn Pro Tyr Asp
 130 135

20 <210> 181
 <211> 398
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*
 25 <400> 181

ES 2 609 846 T3

gcggtcctgc ggtgctctag aggactacta gtcatatgga tttccgatat ccagctgacc 60
 cagtctccat cctccctggc tgtgacagca ggagagaagg tcactatgag ctgcaagtcc 120
 agtcagagtc ttttgtggag tgtaaaccag aagaactact tgtcctggta ccagcagaaa 180
 caaaggcagc ctctaaact gcttatotat ggggcatoca ttagagaatc ttgggtccct 240
 gatcggttca caggaagtgg atctgggaca gacttcactc tcaccattag caatgtgcat 300
 gctgaagacc tagcagttta ttactgtcaa cacaatcatg gcagctttct ccctcacgt 360
 tcggagcagg taccaagctg gagatcaaac aatcggat 398

5 <210> 182
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 182

10 Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala
 1 5 10

15 <210> 183
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 183

20 Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp
 1 5

25 <210> 18
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 184

30 Gln His Phe Trp Ser Thr Leu Thr Phe
 1 5

35 <210> 185
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 185

ES 2 609 846 T3

Arg Thr Thr Ser His Met Asp Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro
 1 5 10 15

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

Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln
 35 40 45

Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp
 50 55 60

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

Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Gln His Phe Trp Ser Thr Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu
 100 105 110

Ile Lys Gln Ser Asp
 115

5 <210> 186
 <211> 353
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 186

gaggactact agtcatatgg attccgatat ccagctgacc cagtctccag cctccctatc 60
 tgcattctgtg ggagaaactg tcaccatcac atgtcgagca agtggaata ttcacaatta 120
 tttagcatgg tatcagcaga aacagggaaa atctcctcag ctccctggtct ataatgcaaa 180
 aaccttagca gatggtgtgc catcaaggtt cagtggcagt ggatcaggaa cacaatattc 240
 tctcaagatc aacagcctgc agcctgaaga ttttgggagt tattactgtc aacatttttg 300
 10 gagtacgctc acgttcggag gtggtaccaa gctggagatc aaacaatcgg atc 353

15 <210> 187
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 187

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr Leu His
 1 5 10

20 <210> 188
 <211> 7

ES 2 609 846 T3

<212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 188

5

Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser
 1 5

<210> 189
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

10

<400> 189

Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Tyr Thr
 1 5

15

<210> 190
 <211> 94
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

20

<400> 190

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

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

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

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

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

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

<210> 191
 <211> 283
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

25

<400> 191

30

ES 2 609 846 T3

tcaggagata gagtcagtct ttctctgcagg gccagtcaaa gtattagcaa ctacctaac 60
 tggatcaac aaaaatcaca tgagtctcca aggtcttctca tcaagtatgc ttcccagtec 120
 atctctggga tcccctccag gttcagtggc agtggatcag ggacagattt cactctcagt 180
 atcaacagtg tggagactga agattttgga atgtatttct gtcaacagag taacagctgg 240
 ccgtacacgt tcggtgcagg taccaagctg gagatcaaac aga 283

5 <210> 192
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 192

10 Leu Ser Ile Val Asn Arg Tyr His Tyr Met Ser
 1 5 10

15 <210> 193
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 193

20 Glu Ala Ser Ile Thr Lys
 1 5

25 <210> 194
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 194

30 Gln His Asn Arg Gly Ser Phe Leu Pro
 1 5

35 <210> 195
 <211> 105
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 195

ES 2 609 846 T3

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

5 <210> 196
 <211> 317
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 196

ggactcttct gctctgtgga gagatgtcac tatcaactgc aatccagtca gaatcttttg 60
 agtattgtaa accggtatca ctacatgtcc ggaaaccctc ctaaactcct ggtctatcct 120
 gcaactgctta tctatgaggc atccattaca aaatcctgtg tccctgatcg gttcacacga 180
 agtggatctg ggacaaaactt cactctcacc attaattttg tgcattgctga tgacctaat 240
 ttttattact gtcaacacaa togtggcagc tttctcccct caagttcggg gcaggtacca 300
 agaaggagat caaacia 317

15 <210> 197
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 197

Gly Tyr Thr Met Asn
 1 5

20 <210> 198
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

25 <400> 198

ES 2 609 846 T3

Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys
 1 5 10 15

5 <210> 199
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 199

Trp Gly Val Trp Ser Ala Met Asp Tyr
 1 5

10 <210> 200
 <211> 100
 <212> PRT
 15 <213> *Mus musculus*
 <400> 200

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Lys
 100

20 <210> 201
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 25 <400> 201

Lys Ala Ser Gln Asn Val Arg Thr Ala Val Ala
 1 5 10

30 <210> 202
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

ES 2 609 846 T3

<400> 202

Leu Ala Ser Asn Arg Asp Thr
1 5

5

<210> 203
<211> 9
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

10

<400> 203

Leu Gln His Cys Asn Tyr Pro Asn Glu
1 5

15

<210> 204
<211> 90
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

20

<400> 204

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

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile
20 25 30

Tyr Leu Ala Ser Asn Arg Asp Thr Gly Leu Pro Asp Arg Phe Pro Gly
35 40 45

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

Glu Asp Leu Glu Asp Tyr Phe Cys Leu Gln His Cys Asn Tyr Pro Asn
65 70 75 80

Glu Phe Arg Gly Cys Thr Lys Val Pro Ile
85 90

25

<210> 205
<211> 301
<212> ADN
<213> *Mus musculus*

<400> 205

ES 2 609 846 T3

gatatcctgc aggccttctgg ttactcattc actggctaca ccatgaactg ggtgaagcag 60
 agccatggaa agaaccttga gtggattgga cttattaatc cttacaatgg tggtagtagc 120
 tacaaccaga agttcaaggg caagggcaca ttaactgtag acaagtcac cagcacagcc 180
 tacatggagc tcctcagtct gacatctgag gactctgcag tctattactg tgcaagatgg 240
 ggggtatggt cggctatgga ctactggggc caagggacca cggtcaccgt ctctcaaaa 300
 a 301

5 <210> 206
 <211> 290
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 206

gacaggggtca gcatcacctg caagggcagt caaaatgttc gtactgctgt agcctggat 60
 caacagaaac cacggcagtc tcctaaagca ctgatttact tggcatccaa ccgggacact 120
 ggactccttg atcgcttccc aggcagggga tctgggacag atttactct caacattacc 180
 aatgtgcaat ctgaagacct ggaagattat ttctgtctgc aacattgtaa ttatcctaac 240
 gagttcagag gttgtaccaa ggtgccaatc taaagaacaa acaccccctg 290

10
 15 <210> 207
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 207

Ser Tyr Trp Met Gln
 1 5

20
 25 <210> 208
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 208

Ala Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Gly

30 <210> 209
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

35 <400> 209

ES 2 609 846 T3

Ala Arg Gly Glu Tyr Gly Asn Tyr Phe Ala Tyr
 1 5 10

5 <210> 210
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 210

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Asn
 115

10 <210> 211
 <211> 11
 <212> PRT
 15 <213> *Mus musculus*
 <400> 211

Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Ser
 1 5 10

20 <210> 212
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

25 <400> 212

Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp
 1 5

ES 2 609 846 T3

5 <210> 213
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 213

Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu Thr
 1 5

10 <210> 214
 <211> 100
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 15 <400> 214

Thr Ser Asp Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala
 1 5 10 15

Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
 20 25 30

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

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu
 50 55 60

Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu
 65 70 75 80

Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu
 85 90 95

Ile Lys Gln Lys
 100

20 <210> 215
 <211> 352
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*
 25 <400> 215

aactgcagga gtctggggct gagctggcaa gacctggggc ttcagtgaag ttgtcctgca 60
 aggcttctgg ctacacctt actagctact ggatgcagtg ggtaaaacag aggcctggac 120
 agggctctgga atggattggg gctatttatc ctggagatgg tgatactagg tacactcaga 180

ES 2 609 846 T3

agttcaaggg caaggccaca ttgactgcag ataaatcctc cagcacagcc tacatgcaac 240
 tcagcagctt ggcacatctgag gactctgogg tctattactg tgcaagaggg gagtatggta 300
 actattttgc ttactggggc caagggacca cggtcaccgt ctctctcaat cg 352

5 <210> 216
 <211> 302
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

<400> 216

ggacatcgga tgcacatctta ggagagagag tcactatcac ttgcaagggc agtcaggaca 60
 ttaatagcta ttaagctgg ttccagcaga aaccagggaa atctcctaag accctgatct 120
 atcgtgcaaa cagattggta gatgggggtcc catcaaggtt cagtggcagt ggatctgggc 180
 aagattattc tctcaccatc agcagcctgg agtatgaaga tatgggaatt tattattgtc 240
 tacagtatga tgagtttccg ctccacgttcg gaggaggtac caagctggag atcaaacaaa 300
 aa 302

10
 15 <210> 217
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 217

Asp Thr Tyr Met His
 1 5

20
 25 <210> 218
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 218

Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

30 <210> 219
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

35 <400> 219

Ala Arg Pro Ile His Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser Leu Ala Tyr
 1 5 10

40 <210> 220
 <211> 108
 <212> PRT

ES 2 609 846 T3

<213> *Mus musculus*

<400> 220

```

Ala Trp Leu Ser Gln Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys
1           5           10           15

Asp Thr Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu
          20           25           30

Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Asp Pro
          35           40           45

Lys Phe Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr
50           55           60

Ala Tyr Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr
65           70           75           80

Tyr Cys Ala Arg Pro Ile His Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser Leu Ala Tyr
          85           90           95

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Lys
          100           105

```

5

<210> 221

<211> 11

<212> PRT

10 <213> *Mus musculus*

<400> 221

```

Ser Val Asp Ser Tyr Gly Asn Ser Phe Met His
1           5           10

```

15

<210> 222

<211> 7

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

20

<400> 222

```

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1           5

```

25

<210> 223

<211> 9

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 223

```

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Gly Arg
1           5

```

30

<210> 224

ES 2 609 846 T3

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

5 <400> 224

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

<210> 225
 <211> 326
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

10

<400> 225

15

gcatggctca	gtcagttgtc	ctgcacagct	tctggcttca	acattaaaga	cacctatatg	60
cactgggtga	agcagaggcc	tgaacagggc	ctggagtgga	ttggaaggat	tgatcctgcg	120
aatggtaata	ctaaatatga	cccgaagttc	cagggcaagg	ccactataac	agcagacaca	180
tcctccaaca	cagcctacct	gcagctcagc	agcctgacat	ctgaggacac	tgccgtctat	240
tactgtgcta	gaccgattca	ttattactac	ggtagtagcc	ttgcttactg	gggccaaggg	300
accacggtca	ccgtctcctc	aaaaaa				326

<210> 226
 <211> 313
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

20

<400> 226

ES 2 609 846 T3

```

gagtttcatg ctgtgtctct agggcagagg gccacatat cctgcagagc cagtgaaagt      60
gttgatagtt atggcaatag ttttatgcac tggtagcagc agaaaccagg acagccaccc     120

aaactcctca tctatcgtgc atccaaccta gaatctggga tccctgccag gttcagtggc     180
agtgggtcta ggacagactt caccctcacc attaatcctg tggaggctga tgatggtgca     240
acctattact gtcagcaaag taatgaggat cctggacggt cggaggtggt accaagctgg     300
agatcaaaca aaa                                                            313

```

5 <210> 227
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 227

Asp Tyr Tyr Met Ser
 1 5

10 <210> 228
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15 <400> 228

Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Thr Glu Tyr Ser Ala Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

20 <210> 229
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

25 <400> 229

Ala Arg Ala Asn Trp Ala Phe Asp Tyr
 1 5

30 <210> 230
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

35 <400> 230

ES 2 609 846 T3

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

Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly
 20 25 30

Lys Ala Leu Glu Trp Leu Gly Phe Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr
 35 40 45

Thr Thr Glu Tyr Ser Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
 50 55 60

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

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

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

5 <210> 231
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 231

10 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr Leu His
 1 5 10

15 <210> 232
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 232

20 Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser
 1 5

25 <210> 233
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 233

Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Tyr Thr
 1 5

30 <210> 234
 <211> 94
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

ES 2 609 846 T3

<400> 234

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

5 <210> 235
 <211> 329
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

10 <400> 235

ggcgcggtgc tagcctgggg gtctctgaga ctctctgtg cacttctggg ttcaccttca 60
 ctgattacta catgagctgg gtcgcccagc ctccaggaaa ggcacttgag tggttggggt 120
 ttattagaaa caaagcta at ggttacacaa cagagtacag tgcattctgtg aagggtcgg 180
 tcaccatctc cagagataat tcccaaagca tcctctatct tcaaatgaac accctgagag 240
 ctgaggacag tgccacttat tactgtgcaa gggctaactg ggcctttgac tactggggcc 300
 aagggaccac ggtcaccgtc tcctcaaaa 329

15 <210> 236
 <211> 284
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

20 <400> 236

tcaggagata gagtcagtct ttccctgcagg gccagtcaaa gtattagcaa ctacctacac 60
 tggatcaac aaaaatcaca tgagtctcca aggcttctca tcaagtatgc ttcccagtcc 120
 atctctggga tcccctccag gttcagtggc agtggatcag ggacagattt cactctcagt 180
 atcaacagtg tggagactga agattttgga atgtatttct gtcaacagag taacagctgg 240
 ccgtacacgt tccgaggagg taccaagctg gagatcaaac agaa 284

ES 2 609 846 T3

<210> 237
<211> 5
<212> PRT
<213> *Mus musculus*
5
<400> 237

Asp Tyr Tyr Met Ser
1 5

10 <210> 238
<211> 17
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

15 <400> 238
Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Thr Glu Tyr Ser Ala Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

20 <210> 239
<211> 12
<212> PRT
<213> *Mus musculus*
<400> 239

25 Ala Arg Ala Pro Leu Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

30 <210> 240
<211> 111
<212> PRT
<213> *Mus musculus*
<400> 240

ES 2 609 846 T3

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

Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro
 20 25 30

Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Gly Phe Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly
 35 40 45

Tyr Thr Thr Glu Tyr Ser Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
 50 55 60

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

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

Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 100 105 110

5 <210> 241
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 241

10 Asn Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Met His
 1 5 10

15 <210> 242
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 242

20 Leu Val Ser Asn Leu Glu Ser
 1 5

25 <210> 243
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 243

30 Gln His Ile Arg Glu Leu Thr Arg
 1 5

<210> 244
 <211> 102
 <212> PRT

ES 2 609 846 T3

<213> *Mus musculus*

<400> 244

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

5

<210> 245

<211> 340

<212> ADN

10

<213> *Mus musculus*

<400> 245

ccggcctgct	tgctggtgg	ttctctgaga	ctctctgtg	caacttctgg	gttcaccttc	60
actgattact	acatgagctg	ggcgcgccag	cctccaggaa	aggcacttga	gtggttgggt	120
tttattagaa	aaaagctaa	tggttacaca	acagagtaca	gtgcatctgt	gaagggtcgg	180
ttcaccatct	ccagagataa	ttcccaaagc	atcctctatc	ttcaaatgaa	caccctgaga	240
gctgaggaca	gtgccactta	ttactgtgca	agagcccctc	tactttacta	tgctatggac	300
tactggggcc	aagggaccac	ggtcaccgtc	tcctaaatta			340

15

<210> 246

<211> 306

<212> ADN

<213> *Mus musculus*

20

<400> 246

ES 2 609 846 T3

```

cgcccttcctt tctattctct ggagcagagg gccaccatct catacagggc cagcaaaaat    60
gtcagtacat ctggctatag ttatatgcac tggaaccaac agaaaccagg acagccaccc    120
aaactcctca tctatcttgt atccaacctt gaatctgggg tccctgccag gttcagtggc    180
agtgggtctg ggacagactt caccctcaac atccatcctg tggaggagga ggatgctgca    240
acctattact gtcagcacat tagggagctt acacgttcgg agctggtacc aagctggaaa    300
tcaaac                                          306

```

5 <210> 247
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 247

Ser Tyr Trp Met His
 1 5

10 <210> 248
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 15 <400> 248

Met Ile Asp Pro Ser Asn Ser Glu Thr Arg Leu Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Asp

20 <210> 249
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 25 <400> 249

Ala Arg Gly Leu Arg His Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10

30 <210> 250
 <211> 101
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 35 <400> 250

ES 2 609 846 T3

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

5 <210> 251
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 251

10 Ser Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Met His
 1 5 10
 15 <210> 252
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 252

20 Leu Val Ser Asn Leu Glu Ser
 1 5
 25 <210> 253
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 253

30 Gln His Ile Arg Glu Leu Thr Arg Ser
 1 5
 <210> 254
 <211> 99

ES 2 609 846 T3

<212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 254

5

```

  Thr Ile Leu Trp Arg Glu Gly Pro Phe Ser Tyr Arg Ala Ser Lys Ser
  1                               5                               10                               15

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

  Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Asn Leu Glu Ser
                               35                               40                               45

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

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

  Gln His Ile Arg Glu Leu Thr Arg Ser Glu Glu Val Pro Ser Trp Arg
  85                               90                               95

  Ser Asn Lys
  
```

<210> 255
 <211> 304
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

10

<400> 255

```

  gtgtcctgca aggcttcagg ctataccttc accagctact ggatgcactg ggtgaaacag      60
  aggcctggac aaggccttga gtggattggc atgattgatc cttccaatag tgaaactagg      120
  ttaaatacaga agttcaagga caaggccaca ttgaatgtag acaaatcctc caacacagcc      180
  tacatgcagc tcagcagcct gacatctgag gactctgcag tctattactg tgcaagaggg      240
  ttacgccact actggtactt cgatgtctgg ggccaagggg ccacggtcac cgtctcctca      300
  aaaa                                                                304
  
```

15

<210> 256
 <211> 298
 <212> ADN
 <213> *Mus musculus*

20

<400> 256

ES 2 609 846 T3

actattctct ggagagaggg ccccttctca tacagggcca gcaaaagtgt cagtacatct 60
 ggctatagtt atatgcaacty gaaccaacag aaaccaggac agccaccag actcctcatc 120
 tatcttgat ccaacctaga atctggggtc cctgccaggt tcagtggcag tgggtctggg 180
 acagacttca cctcaacat ccatcctgtg gaggaggagg atgctgcaac ctattactgt 240
 cagcacatta gggagcttac acgttcggag gaggtaccaa gctggagatc aaacaaaa 298

5 <210> 257
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Cebador

10 <400> 257
 aggtsharct gcagsagtcw gg 22

15 <210> 258
 <211> 34
 <212> ADN
 <213> Cebador

20 <400> 258
 tgaggagacg gtgassgtgg tccctggcc ccag 34

25 <210> 259
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Cebador

30 <400> 259
 tccgatatcc agctgacca gtctcca 27

35 <210> 260
 <211> 31
 <212> ADN
 <213> Cebador

40 <400> 260
 gtttgatctc cagcttgga cchscdccga a 31

45 <210> 261
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Cebador

50 <400> 261
 agtcacgacg ttgta 15

55 <210> 262
 <211> 15
 <212> ADN
 <213> Cebador

<400> 262
 caggaaacag ctatgac 17

<210> 263
 <211> 240
 <212> ADN
 <213> *Gallus gallus*

<400> 263

ES 2 609 846 T3

accatgagcc cactcgtctc ctccctcctg ctctctggccg ccttgccagg tgagggcgct 60
 gtggggctct atggggctct atggggctc agcggggctc tgcgggctca atgggggcca 120
 aagggggggt ctgcggctc tatggggggg tcaacggggg gtctcacggg gggccggctc 180
 cgcgagggcg tgtggcggcg gctccgtcag cgctttctgt ccttccccac agggcgcgcc 240

<210> 264
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 264

5
 10

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

ES 2 609 846 T3

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 265
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 265

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45

5

10

ES 2 609 846 T3

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105

5 <210> 266
 <211> 63
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 266

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

Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Thr Ser Gly Glu Lys Glu Gln
 20 25 30

Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln
 35 40 45

10 Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser
 50 55 60

15 <210> 267
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 267

Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu
 1 5 10

20 <210> 268
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 25 <400> 268

Phe Thr Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp
 1 5 10

30 <210> 269
 <211> 1

ES 2 609 846 T3

<212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 269

5

Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln
 1 5 10 15

Ala Ser

<210> 270
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10

<400> 270

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> 271
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20

<400> 271

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

25

<210> 272
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

30

<400> 272

Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln
 1 5 10 15

Met Asn Thr Gln Gln Val Asn
 20

35

<210> 273
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

40

<400> 273

ES 2 609 846 T3

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

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

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

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

5 <210> 274
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 274

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

15 <210> 275
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 275

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

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento del cáncer pancreático, que comprende, como principio activo, un anticuerpo o un fragmento del mismo que tienen reactividad inmunológica específica con una proteína CAPRIN-1 o un fragmento de la misma que comprende de 7 a 12 o más restos de aminoácidos consecutivos.
2. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la proteína CAPRIN-1 tiene una secuencia de aminoácidos representada por cualquiera de las SEQ ID NO: 2 a 30 con número par, o una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia del 80 % o más con la secuencia de aminoácidos.
3. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde la composición farmacéutica comprende, como principio activo, un anticuerpo o un fragmento del mismo que tienen reactividad inmunológica con el fragmento de la proteína CAPRIN-1, siendo el fragmento un polipéptido que consiste en 7 o más restos de aminoácidos consecutivos en una región de restos de aminoácidos con los números 50 a 98, una región de restos de aminoácidos con los números 233 a 343, o una región del resto de aminoácido con el número 527 respecto del extremo C-terminal, de una secuencia de aminoácidos representada por cualquiera de las SEQ ID NO: 2 a 30 con número par salvo para las SEQ ID NO: 6 y 18, o un polipéptido que comprende el polipéptido como una secuencia parcial.
4. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el anticuerpo o el fragmento del mismo son un anticuerpo o un fragmento del mismo que tienen reactividad inmunológica con un polipéptido parcial de CAPRIN-1 que tiene una secuencia de aminoácidos representada por las SEQ ID NO: 273, 266, 270, 272 o 269, o una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia del 80 % o más con la secuencia de aminoácidos, o un fragmento de la misma que comprende de 7 a 12 o más restos de aminoácidos consecutivos.
5. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal o un anticuerpo policlonal.
6. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el anticuerpo es un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo monocatenario o un anticuerpo multispecífico.
7. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el anticuerpo o el fragmento del mismo son cualquiera de los siguientes (a) a (j):
- (a) un anticuerpo o un fragmento del mismo, que comprenden una región variable de cadena pesada que comprende las regiones determinantes de la complementariedad (CDR) de las SEQ ID NO: 37, 38 y 39 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 41, 42 y 43 y tiene reactividad inmunológica con la proteína CAPRIN-1;
 - (b) un anticuerpo o un fragmento del mismo, que comprenden una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 47, 48, y 49 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 51, 52 y 53 y tiene reactividad inmunológica con la proteína CAPRIN-1;
 - (c) un anticuerpo o un fragmento del mismo, que comprenden una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 57, 58 y 59 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 61, 62 y 63 y tiene reactividad inmunológica con la proteína CAPRIN-1;
 - (d) un anticuerpo o un fragmento del mismo, que comprenden una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 67, 68 y 69 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 71, 72 y 73 y tiene reactividad inmunológica con la proteína CAPRIN-1;
 - (e) un anticuerpo o un fragmento del mismo, que comprenden una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 77, 78 y 79 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 81, 82, y 83 y tiene reactividad inmunológica con la proteína CAPRIN-1;
 - (f) un anticuerpo o un fragmento del mismo, que comprenden una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 87, 88 y 89 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 91, 92 y 93 y tiene reactividad inmunológica con la proteína CAPRIN-1;
 - (g) un anticuerpo o un fragmento del mismo, que comprenden una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 97, 98 y 99 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 101, 102, y 103 y tiene reactividad inmunológica con la proteína CAPRIN-1;
 - (h) un anticuerpo o un fragmento del mismo, que comprenden una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 107, 108 y 109 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 111, 112, y 113 y tiene reactividad inmunológica con la proteína CAPRIN-1;
 - (i) un anticuerpo o un fragmento del mismo, que comprenden una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 117, 118 y 119 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 121, 122 y 123 y tiene reactividad inmunológica con la proteína CAPRIN-1;
 - (j) un anticuerpo o un fragmento del mismo, que comprenden una región variable de cadena pesada que

- comprende las CDR de las SEQ ID NO: 127, 128 y 129 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 121, 122 y 123 y tiene reactividad inmunológica con la proteína CAPRIN-1;
- 5 (k) un anticuerpo o un fragmento del mismo, que comprenden una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 132, 133 y 134 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 136, 137 y 138 y tiene reactividad inmunológica con la proteína CAPRIN-1;
- (l) un anticuerpo o un fragmento del mismo, que comprenden una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 142, 143 y 144 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 146, 147 y 148 y tiene reactividad inmunológica con la proteína CAPRIN-1;
- 10 (m) un anticuerpo o un fragmento del mismo, que comprenden una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 142, 143 y 144 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 152, 153 y 154 y tiene reactividad inmunológica con la proteína CAPRIN-1;
- (n) un anticuerpo o un fragmento del mismo, que comprenden una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 157, 158 y 159 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 161, 162 y 163 y tiene reactividad inmunológica con la proteína CAPRIN-1;
- 15 (o) un anticuerpo o un fragmento del mismo, que comprenden una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 167, 168 y 169 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 171, 172 y 173 y tiene reactividad inmunológica con la proteína CAPRIN-1;
- (p) un anticuerpo o un fragmento del mismo, que comprenden una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 167, 168 y 169 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 177, 178 y 179 y tiene reactividad inmunológica con la proteína CAPRIN-1;
- 20 (q) un anticuerpo o un fragmento del mismo, que comprenden una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 167, 168 y 169 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 182, 183 y 184 y tiene reactividad inmunológica con la proteína CAPRIN-1;
- (r) un anticuerpo o un fragmento del mismo, que comprenden una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 167, 168, y 169 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 187, 188 y 189 y tiene reactividad inmunológica con la proteína CAPRIN-1;
- 25 (s) un anticuerpo o un fragmento del mismo, que comprenden una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 167, 168 y 169 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 192, 193 y 194 y tiene reactividad inmunológica con la proteína CAPRIN-1;
- 30 (t) un anticuerpo o un fragmento del mismo, que comprenden una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 197, 198 y 199 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 201, 202 y 203 y tiene reactividad inmunológica con la proteína CAPRIN-1;
- (u) un anticuerpo o un fragmento del mismo, que comprenden una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 207, 208 y 209 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 211, 212 y 213 y tiene reactividad inmunológica con la proteína CAPRIN-1;
- 35 (v) un anticuerpo o un fragmento del mismo, que comprenden una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 217, 218 y 219 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 221, 222 y 223 y tiene reactividad inmunológica con la proteína CAPRIN-1;
- (w) un anticuerpo o un fragmento del mismo, que comprenden una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 227, 228 y 229 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 231, 232 y 233 y tiene reactividad inmunológica con la proteína CAPRIN-1;
- 40 (x) un anticuerpo o un fragmento del mismo, que comprenden una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 237, 238 y 239 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 241, 242 y 243 y tiene reactividad inmunológica con la proteína CAPRIN-1; y
- 45 (y) un anticuerpo o un fragmento del mismo, que comprenden una región variable de cadena pesada que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 247, 248 y 249 y una región variable de cadena ligera que comprende las CDR de las SEQ ID NO: 251, 252 y 253 y tiene reactividad inmunológica con la proteína CAPRIN-1.
8. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el anticuerpo o el fragmento del mismo están conjugados con un agente antitumoral.
- 50 9. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que es para su uso mediante la administración del anticuerpo o del fragmento del mismo en combinación con un agente antitumoral.
- 55 10. Una combinación farmacéutica para su uso en un método de tratamiento del cáncer pancreático, que comprende la composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y una composición farmacéutica que comprende un agente antitumoral.