

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 619 322**

51 Int. Cl.:

A61K 38/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/04 (2006.01)

C07K 14/47 (2006.01)

C12N 15/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2009 E 14185710 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016 EP 2837383**

54 Título: **Agente inductor de inmunidad**

30 Prioridad:

05.08.2008 JP 2008202065

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

26.06.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**OKANO, FUMIYOSHI;
SHIMIZU, MASAKI y
SAITO, TAKANORI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 619 322 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

Agente inductor de inmunidad

5 **Campo de la técnica**

La presente invención se refiere a un nuevo agente inductor de la inmunidad que es útil como agente terapéutico y / o preventivo para el cáncer o similar.

10 **Técnica anterior**

El cáncer es la principal causa global de muerte. En la actualidad, la principal forma de técnica de tratamiento del cáncer es el tratamiento quirúrgico, que se lleva a cabo en combinación con tratamiento de radiación y quimioterapia. A pesar del desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas y el descubrimiento de nuevos agentes anticancerosos de los últimos años, los resultados del tratamiento del cáncer siguen sin haber mejorado, excepto en los casos de algunos tipos de cáncer. En los últimos años, los antígenos del cáncer reconocidos por linfocitos T citotóxicos son reactivos para el cáncer y se han identificado genes que codifican antígenos del cáncer junto con el desarrollo de biología molecular e inmunología del cáncer y han aumentado las expectativas para la inmunoterapia específica del antígeno (Tsuyoshi Akiyoshi, Gan to Kagaku Ryouhou (Cancer and Chemotherapy), 1997, vol. 24, pp. 551-519, Cancer and Chemotherapy Publishers Inc., Japan).

La inmunoterapia requiere la presencia de células de cáncer específicas de un péptido, polipéptido o proteína que es reconocida como un antígeno diana, así como la ausencia sustancial del mismo en las células normales desde la perspectiva del alivio de los efectos secundarios. En 1991, Boon et al. (the Ludwig Institute for Cancer Research, Belgium) aisló el antígeno de melanoma MAGE1 humano reconocido por los linfocitos T CD8 + a través de la clonación de la expresión de ADNc usando una línea celular de cáncer autóloga y linfocitos T reactivos al cáncer (Bruggen P. et al., Science, 254: 1643-1647, 1991). Después, se informó sobre el método SEREX (identificaciones serológicas de antígenos por clonación de expresión recombinante), que identifica el antígeno tumoral reconocido por el anticuerpo producido en respuesta al cáncer autólogo en el cuerpo de un paciente de cáncer a través de la clonación de la expresión génica (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 92: 11810-11813, 1995; y la patente de EE.UU. N° 5.698.396). Algunos antígenos del cáncer se han aislado mediante dichas técnicas (Int. J. Cancer, 72: 965-971, 1997; Cancer Res., 58: 1034-1041, 1998; Int. J. Cancer, 29: 652-658, 1998; Int. J. Oncol., 14: 703-708, 1999; Cancer Res., 56: 4766-4772, 1996; y Hum. Mol. Genet. 6: 33-39, 1997). Además, la prueba clínica de la inmunoterapia del cáncer dirigida a algunos de estos antígenos se ha iniciado.

Como en el caso de los humanos, se sabe que perros y gatos sufren varios tumores, como el cáncer de la glándula mamaria, la leucemia y el linfoma, y los tumores están en los puestos más altos en las estadísticas de las enfermedades caninas o felinas. Sin embargo, no hay agentes terapéuticos, preventivos o de diagnóstico eficaces para el cáncer canino o felino en la actualidad. La mayoría de los dueños de perros o gatos no notarían tumores caninos o felinos hasta que los tumores han avanzado y se han agrandado. Incluso si los tumores se eliminan través de operación quirúrgica o se administran fármacos para uso humano (por ejemplo, los medicamentos contra el cáncer), los tumores a menudo están más allá de la cura, y los animales suelen morir poco después del tratamiento. En dichas circunstancias, si se dispone de agentes terapéuticos, preventivos y de diagnóstico para el cáncer que sean eficaces para perros o gatos, se puede esperar su aplicación para el cáncer canino o felino cáncer.

La proteína 1 citoplasmática asociada con la proliferación 1 (CAPRIN-1) se expresa cuando las células normales latentes se activan o sufren división celular. La CAPRIN-1 es una proteína intracelular que se sabe que forma gránulos intracelulares de estrés con ARN en la célula y que está asociada con la regulación del transporte y la traducción del ARNm. La CAPRIN-1 también se conoce con otros nombres, y ejemplos de los mismos incluyen la proteína 1 de membrana anclada a GPI y la proteína 1 marcador de superficie del componente de la membrana 1 (M11S1). CAPRIN-1 tiene nombres que transmiten la impresión de que se ha conocido como una proteína de membrana de la célula. Tales otros nombres se derivan de un informe sobre el efecto que la secuencia del gen de CAPRIN-1 tiene una región de unión a GPI y es una proteína de membrana expresada en una línea celular derivada del intestino grueso (J. Biol Chem, 270: 20717-20723, 1995). Más tarde, sin embargo, se supo que la secuencia del gen CAPRIN-1 en este informe era incorrecta, y en la secuencia del gen, la delección de un solo nucleótido de la secuencia del gen CAPRIN-1 actualmente registrado en el GenBank o similar provoca un cambio de marco, lo que conduce a la delección de 80 aminoácidos del terminal C, y por lo tanto, el artefacto resultante (74 aminoácidos) era la región de unión a GPI mencionada en el informe anterior. Además, también se supo que la secuencia del gen CAPRIN-1 mostrada en el informe también tenía un error en el lado 5' y 53 residuos de aminoácidos se habían deleccionado del extremo N (J. Immunol., 172: 2389-2400, 2004). También se ha informado de que la proteína codificada por la secuencia del gen CAPRIN-1 actualmente registrada en GenBank o similar no es una proteína de membrana celular (J. Immunol., 172: 2389-2400, 2004).

Basándose en el informe de J. Biol. Chem., 270: 20717-20723, 1995, que CAPRIN-1 es una proteína de membrana celular, los documentos US 2008/0075722 y WO 2005/100998 describen que CAPRIN-1 puede ser una diana de la terapia del cáncer como una proteína de membrana celular con el nombre de M11S1. Sin embargo, no incluyen

ninguna descripción específica en los ejemplos. Como se informó en J. Immunol, 172.: 2389-2400, 2004, sin embargo, hasta ahora se ha aceptado ya que se presentó el documento US 2008/0075722 en el que la CAPRIN-1 no se expresa en una superficie celular. Es evidente que las divulgaciones de los documentos US 2008/0075722 y WO 2005/100998 basados únicamente en la información incorrecta de que CAPRIN-1 es una proteína de la membrana celular no deben entenderse como conocimiento técnico general en la técnica. Además, no hay ningún informe de que el nivel de expresión de CAPRIN-1 es mayor en las células cancerosas tales como las células de cáncer de mama que en las células normales.

Los documentos WO2008088583 y WO02083070 describen péptidos para su uso en el tratamiento del cáncer, incluyendo péptidos que tienen alguna homología con la CAPRIN-1.

Sumario de la invención

Problema que se ha de resolver mediante la invención

Es un objeto de la presente invención descubrir un nuevo polipéptido útil para un agente terapéutico y / o preventivo para el cáncer y proporcionar dicho polipéptido para su uso como un agente inductor de inmunidad.

Medios para resolver el problema

Los presentes inventores han realizado estudios concentrados, y después obtuvieron ADNc que codifican proteínas que se unen a los anticuerpos en el suero obtenido a partir de un cuerpo vivo portador de cáncer mediante el método SEREX usando una biblioteca de ADNc derivado de tejido testicular canino y el suero de un perro afectados con cáncer de mama, y prepararon un polipéptido de CAPRIN-1 canino que tiene las secuencias de aminoácidos mostradas por las SEQ ID NO 6, 8, 10, 12 y 14 usando dichos ADNc. Utilizando el gen homólogo humano del gen obtenido, también, prepararon un polipéptido CAPRIN-1 humano que tiene las secuencias de aminoácidos como se muestra por las SEQ ID NO 2 y 4. Además, encontraron que tales polipéptidos CAPRIN-1 se expresaban específicamente en un cáncer de mama, tumor cerebral, leucemia, linfoma, cáncer de pulmón, cáncer de esófago, y cáncer colorrectal. Además, encontraron que la administración de tales polipéptidos CAPRIN-1 a los cuerpos vivos daría lugar a la inducción de inmunocitos contra polipéptidos CAPRIN-1 en los cuerpos vivos y regresión de los tumores en los cuerpos vivos que expresan los genes de CAPRIN-1. Además, encontraron que los anticuerpos contra tales polipéptidos CAPRIN-1 romperían las células cancerosas que expresan los genes de CAPRIN-1 e inducen efectos antitumorales *in vivo*. Esto ha llevado a la realización de la presente invención.

De acuerdo con esto, la presente invención proporciona un agente para su uso como agente inductor de la inmunidad en el tratamiento o prevención de cáncer animal, como se define en las reivindicaciones.

La presente invención también proporciona un polipéptido, o un vector recombinante que comprende un polinucleótido que codifica dicho polipéptido y capaz de expresar dicho polipéptido *in vivo*, para su uso en la inducción de inmunidad en un método de tratamiento médico o veterinario, también como se define en las reivindicaciones.

La presente invención también proporciona una célula presentadora de antígeno y/o una célula T citotóxica para su uso en el tratamiento o prevención de cáncer animal y ambos como se define en las reivindicaciones.

Efectos de la invención

La presente invención proporciona un nuevo agente inductor de inmunidad útil para el tratamiento y/o la prevención del cáncer. Como se describe específicamente en los ejemplos siguientes, la administración del polipéptido usado en la presente invención a un animal portador de cáncer permite la inducción de un inmunocito en el cuerpo de dicho animales portador de cáncer, lo que permite una mayor reducción o regresión del cáncer existente.

Breve descripción de las figuras

La Fig. 1 muestra el patrón de expresión del gen que codifica el polipéptido CAPRIN-1 en el tejido normal y una línea celular tumoral. El número de referencia 1 representa el patrón de expresión del gen que codifica la proteína CAPRIN-1, y número de referencia 2 representa el patrón de expresión del gen de GAPDH.

En la Fig. 2, los números de referencia 3 a 31 en el eje horizontal representan cada uno la capacidad de las células T CD8 + HLA-A0201 + para producir IFN- γ estimulado por las células T2 pulsadas con los péptidos de SEQ ID NO 43 a 71. El número de referencia 32 representa los resultados en relación con un péptido control negativo de la SEQ ID NO 77 (un péptido que tiene una secuencia fuera del alcance de la presente invención).

En la Fig. 3, los números de referencia 3 a 37 en el eje horizontal representan cada uno la capacidad de las células T CD8 + HLA-A0201 + para producir IFN- γ estimulado por las células T2 pulsadas con los péptidos de SEQ ID NO 72 a 76. El número de referencia 38 representa los resultados en relación con un control negativo de la SEQ ID NO 77.

En la Fig. 4, LOS números de referencia 39 a 67 en el eje horizontal representan cada uno la actividad citotóxica

de las células T CD8 + HLA-A0201 + estimuladas con el uso de los péptidos de SEQ ID NO 43 a 71 sobre las células U-87MG. El número de referencia 68 representa la actividad citotóxica de las células T CD8 + inducidas con el uso de un péptido control negativo (SEQ ID NO 77).

5 En la Fig. 5, LOS números de referencia 69 a 73 en el eje horizontal representan cada uno la actividad citotóxica de las células T CD8 + HLA-A24+ estimuladas con el uso de los péptidos de SEQ ID NO 72 a 76 sobre las células JTK-LCL. El número de referencia 74 representa la actividad citotóxica de las células T CD8 + inducidas con el uso de un péptido control negativo (SEQ ID NO 77).

10 **Realizaciones para llevar a cabo la invención**

<Polipéptidos>

Los polipéptidos contenidos en el agente inductor de inmunidad de la presente invención como principio activo incluyen uno o una pluralidad de polipéptidos seleccionado de los siguientes polipéptidos (a), (b) y (c):

- 15 (a) un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada por cualquiera número par de SEQ ID seleccionado de las SEQ ID NO 2 a 30 en el listado de secuencias y que tiene actividad inductora de inmunidad;
- (b) un polipéptido que tiene 80 % o más de identidad de secuencia con el polipéptido (a); y que tiene actividad inductora de inmunidad; y
- 20 (c) un polipéptido que comprende el polipéptido (a) o (b) como secuencia parcial y que tiene actividad inductora de inmunidad.

25 El término "polipéptido" usado en el presente documento se refiere a una molécula formada mediante enlaces peptídicos entre una pluralidad de aminoácidos. El término se refiere no solo a una molécula de polipéptido constituida por un gran número de aminoácidos sino también una molécula de bajo peso molecular constituida por un pequeño número de aminoácidos (un oligopéptido) y una proteína de longitud completa. En la presente invención, el término "polipéptido" también se refiere a una proteína de una secuencia de longitud completa mostrada por cualquier número par de SEC ID entre las SEQ ID NO 2 a 30.

30 Las secuencias de nucleótidos de los polinucleótidos que codifican proteínas separadas que consisten en las secuencias de aminoácidos como se muestra por los números pares de SEC ID entre las SEQ ID NO 2 a 30 (es decir, las SEQ ID NO 2, 4, 6... 28, y 30) se muestran por los números impares de SEC ID entre las SEQ ID NO 1 a 29 (es decir, las SEQ ID NO 1, 3, 5...27, y 29).

35 La expresión "que tiene la secuencia de aminoácidos" usada en el presente documento se refiere a una secuencia compuesta por residuos de aminoácidos en un orden particular. Por ejemplo, la expresión "un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada por la SEQ ID NO 2 "se refiere a un polipéptido de 709 residuos de aminoácidos de longitud que poseen la secuencia de aminoácidos mostrada por la SEQ ID NO 2, es decir Met Pro Ser Ala Thr..(snip)..Gln Gln Val Asn.. La expresión "un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada por la SEQ ID NO 2 "puede en ocasiones abreviarse a" el polipéptido de SEQ ID NO 2." Lo mismo se aplica a la expresión "que tiene la secuencia de nucleótidos." En este contexto, el término "que tiene" es intercambiable con la expresión "que consiste en".

45 La expresión "actividad de inducción de inmunidad" usada en el presente documento se refiere a la capacidad para inducir un inmunocito que secreta citoquinas, tales como interferón o interleucina, *in vivo*.

50 Que un polipéptido tenga o no actividad inductora de inmunidad puede confirmarse a través de, por ejemplo, el ensayo de ELISPOT conocido. Específicamente, las células tales como las células mononucleares de sangre periférica se obtienen de un cuerpo vivo al que se ha administrado un polipéptido en el que se va a analizar la actividad de inducción de inmunidad, tales células se co-cultivaron en presencia de dicho polipéptido, y la cantidad de producción de citoquinas y / o quimiocinas, tales como IFN- γ o interleucina (IL), a partir de las células se mide con el uso de un anticuerpo específico, tal como se describe en los ejemplos siguientes, por ejemplo. Por lo tanto, se puede analizar el número de inmunocitos entre las células. Esto permite la evaluación de la actividad inductora de inmunidad.

55 Alternativamente, un polipéptido recombinante preparado basado en un secuencia de aminoácidos mostrada por cualquier SEC ID de número par entre las SEQ ID NO 02 a 30 pueden administrarse a un animal portador de cáncer, de modo que un tumor pueda remitir por la actividad de inducción de inmunidad, como se describe en los Ejemplos siguientes. Por lo tanto, la actividad de inducción de inmunidad puede evaluarse como la capacidad para suprimir el crecimiento de las células cancerosas que expresan un polipéptido mostrado por cualquier SEC ID de número par entre las SEQ ID NO 2 a 30 o la capacidad para reducir el tamaño o eliminar o el tejido de cáncer (tumor) (en lo sucesivo, dicha capacidad se denomina "actividad antitumoral"). La actividad antitumoral de los polipéptidos puede ser determinada mediante, por ejemplo, administración real de dicho polipéptido a un cuerpo vivo portador de cáncer y examinar si el tumor disminuye de tamaño o no, tal como se describe específicamente en los Ejemplos siguientes.

65 Alternativamente, si las células T estimuladas por el polipéptido (es decir, las células T puestas en contacto con las

células presentadoras de antígeno que presentan dicho polipéptido) exhiben o no actividad citotóxica sobre las células tumorales *in vitro* puede examinarse para evaluar la actividad antitumoral del polipéptido. Las células T se pueden poner en contacto con las células presentadoras de antígeno a través de cocultivo de las mismas en un medio líquido como se describe a continuación. La actividad citotóxica se puede analizar a través de una técnica conocida a la que se denomina la técnica de ensayo de liberación de ⁵¹Cr descrita en, por ejemplo, Int. J. Cancer, 58: p. 317, 1994. Cuando se utilizan los polipéptidos para el tratamiento y / o prevención del cáncer, es preferible evaluar la actividad inductora de inmunidad utilizando la actividad antitumoral como un indicador, aunque un método de evaluación no está particularmente limitado.

Las secuencias de aminoácidos mostradas por SEC ID de número par entre las SEQ ID NO 2 a 30 enumeradas en el listado de secuencias divulgado en la presente invención son las secuencias de aminoácidos de los polipéptidos CAPRIN-1 aislados como los polipéptidos de unión a los anticuerpos existentes específicamente en el suero obtenido de perro portador de cáncer y homólogos de ser humano, bovino, caballo, ratón, y de pollo de tales polipéptidos por el método SEREX usando la biblioteca de ADNc derivado de tejido testicular canino normal y el suero de un perro afectado con cáncer de mama (véase el Ejemplo 1 a continuación).

El polipéptido (a) indicado anteriormente tiene una secuencia de aminoácidos mostrada por cualquier SEC ID de número par entre las SEQ ID NO: 2 a 30. Como se conoce en la técnica, un polipéptido de al menos aproximadamente 7 restos de aminoácido puede ejercer antigenicidad. En consecuencia, un polipéptido de al menos siete residuos de aminoácidos contiguos de la secuencia de aminoácidos mostrada por cualquier SEC ID de número entre las SEQ ID NO 2 a 30 puede ejercer antigenicidad e inmunogenicidad. Es decir, un polipéptido de al menos siete residuos de aminoácidos contiguos de la secuencia de aminoácidos mostrada por cualquier SEC ID de número entre las SEQ ID NO 2 a 30 pueden tener actividad inmunidad que induce, y dicho polipéptido se puede utilizar para preparar el agente inductor de inmunidad. Basado en el hecho de que los anticuerpos producidos contra una sustancia antigénica *in vivo* son anticuerpos policlonales, un polipéptido compuesto por un mayor número de residuos de aminoácidos puede inducir una mayor variedad de anticuerpos que reconocen diversos sitios de la sustancia antigénica, mejorando de este modo la actividad de inducción de inmunidad. Con el fin de mejorar la actividad de inducción de inmunidad, en consecuencia, el número de residuos de aminoácidos puede ser, preferentemente, de al menos 30 o más, o 50 o más, más preferentemente al menos 100 o más, 150 o más, y aún más preferentemente al menos 200 o más, o más preferentemente 250 o más.

Como el principio de inducción de inmunidad a través de la administración de un polipéptido de antígeno de cáncer, se sabe que un polipéptido se incorpora en una célula presentadora de antígeno, el polipéptido es degradado por una peptidasa en la célula en un fragmento más pequeño (en adelante, puede denominarse "epítipo"), tal fragmento se presenta sobre la superficie celular, las células T citotóxicas o similares reconocer dicho fragmento y destruyen selectivamente las células presentadoras de antígeno. El tamaño de un polipéptido presentado sobre la superficie de la célula presentadora de antígeno es relativamente pequeño, y es aproximadamente 7 a 30 en términos del número de aminoácidos. Desde el punto de vista de presentación sobre la célula presentadora de antígeno, en consecuencia, es suficiente que el polipéptido tenga aproximadamente de 7 a 30 y preferentemente de aproximadamente 8 a 30 o de 9 a 30 aminoácidos contiguos en las secuencias de aminoácidos mostradas por cualquier SEC ID de número par entre las SEQ ID NO 2 a 30. Tal polipéptido de un tamaño relativamente pequeño se puede presentar directamente sobre la superficie de la célula presentadora de antígeno sin incorporarse en la célula presentadora de antígeno.

El polipéptido incorporado en la célula presentadora de antígeno se escinde en posiciones aleatorias con una peptidasa presente en las células, se generan varios fragmentos de polipéptidos y tales fragmentos de polipéptidos se presentan sobre la superficie de la célula presentadora de antígeno. Si se administra polipéptido grande, tal como una secuencia de longitud completa mostrada por cualquier SEC ID de número par entre las SEQ ID NO 2 a 30, en consecuencia, se generan de forma natural fragmentos de polipéptidos que son eficaces para la inducción de la inmunidad mediada por las células presentadoras de antígeno a través de la degradación en la célula presentadora de antígeno. Por lo tanto, un polipéptido de gran tamaño puede utilizarse preferentemente para la inducción de la inmunidad mediada por las células presentadoras de antígenos, y el número de aminoácidos puede ser de al menos 30, más preferentemente de al menos 100, más preferentemente de al menos 200, y aún más preferentemente de al menos 250.

Además, el polipéptido de la presente divulgación puede someterse a detección selectiva de un péptido con un posible epítipo con el uso de un medio equivalente que pueda buscar un péptido que sirva como un posible epítipo que tiene un motivo de unión para cada tipo de HLA, tales como HLA Peptide Binding Predictions of Bioinformatics & Molecular Analysis Selection (BIMAS) (http://bimas.dcrf.nih.gov/molbio/hla_bind/index.html). Específicamente, un polipéptido de al menos siete aminoácidos contiguos en la región de residuos de aminoácidos (aa) 41 a 400 o los residuos de aminoácidos (aa) 503 a 564 en las secuencias de aminoácidos mostradas por cualquier número par de SEC ID seleccionada de entre las SEQ ID NO 2 a 30 a excepción de la SEQ ID NO 6 y la SEQ ID NO 18 o un polipéptido que comprende dicho polipéptido como una secuencia parcial de la misma es preferible. En el polipéptido de la SEQ ID NO 2, es más preferible un polipéptido mostrado por cualquiera de las SEQ ID NO 43 a 76.

El polipéptido (b) anterior deriva del polipéptido (a) por sustitución, delección, adición, y / o inserción de un pequeño

número de (preferentemente uno o varios) residuos de aminoácidos, tiene 80 % o más, 85 % o más, preferentemente 90 % o más, más preferentemente 95 % o más, más preferentemente 98 % o más, 99 % o más, o 99,5 % o más de identidad de secuencia con la secuencia original, y tiene actividad inductora de inmunidad. Cuando un pequeño número de (preferentemente uno o varios) residuos de aminoácidos están sustituidos con, delecionados de, añadidos a, o insertados en la secuencia de aminoácidos del antígeno proteico, en general, se conoce ampliamente en la técnica que la proteína resultante de vez en cuando tiene sustancialmente la misma antigenicidad o inmunogenicidad que la de la proteína original. Por lo tanto, el polipéptido (b) anterior es capaz de ejercer la actividad de inducción de inmunidad y se puede, por lo tanto, usar para preparar el agente inductor de inmunidad de la presente invención. Como alternativa, el polipéptido (b) anterior es, preferentemente, un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de la secuencia de aminoácidos mostrada por cualquier SEQ ID de número de entre las SEQ ID NO 2 a 30 por sustitución, deleción, adición, y / o inserción de uno o varios residuos de aminoácidos. El término "varios" utilizado en el presente documento se refiere a un número entero de 2 a 10, preferentemente un número entero de 2 a 6, y aún más preferentemente un número entero de 2 a 4.

El término "identidad de secuencia" usado en el presente documento con respecto a la secuencia de aminoácidos o a la secuencia de nucleótidos representa un porcentaje (%) determinado mediante la alineación de dos secuencias de aminoácidos (o secuencias de nucleótidos) para comparar con el fin de maximizar el número de residuos de aminoácidos (o nucleótidos) coincidentes y dividiendo el número de residuos de aminoácidos coincidentes (o el número de nucleótidos emparejados) por el número total de residuos de aminoácidos (o el número total de nucleótidos). Al alinear las secuencias como se ha descrito anteriormente, un hueco se inserta adecuadamente en una o ambas de las dos secuencias a comparar, según las necesidades. Tal alineación de secuencias puede llevarse a cabo con el uso de un programa bien conocido, por ejemplo, BLAST, FASTA, o CLUSTAL W (Karin y Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 87: 2264-2268, 1993; Altschul et al., Nucleic Acids Res., 25: 3389-3402, 1997). Cuando se inserta un hueco, el número total de residuos de aminoácidos (o el número total de nucleótidos) es el número de residuos (o el número de nucleótidos) contados mediante la designación de un hueco como un residuo de aminoácido (o un nucleótido). Cuando el número total de residuos de aminoácidos (o el número total de nucleótidos) determinados de este modo difiere entre las dos secuencias a comparar, la identidad (%) se determina dividiendo el número de los residuos de aminoácidos emparejados (o el número de nucleótidos) por el número total de residuos de aminoácidos (o el número total de nucleótidos) de una secuencia más larga.

A sustitución de ácido amino preferible es una sustitución conservadora de aminoácidos. Veinte tipos de aminoácidos que constituyen una proteína de origen natural se pueden clasificar en grupos de aminoácidos que tienen propiedades similares: es decir, aminoácidos neutros que tienen cadenas laterales de baja polaridad (Gly, Ile, Val, Leu, Ala, Met y Pro); aminoácidos neutros que tienen cadenas laterales hidrófilas (Asn, Gln, Thr, Ser, Tyr, y Cys); aminoácidos ácidos (Asp, y Glu); aminoácidos básicos (Arg, Lys, y Su); y aminoácidos aromáticos (Phe, Tyr, Trp, y Su). Se sabe que la sustitución dentro de dichos grupos; es decir, sustitución conservadora, no alteraría las propiedades de los polipéptidos en muchos casos. Cuando los residuos de aminoácidos en el polipéptido (a) de la presente invención están sustituidos, en consecuencia, la sustitución puede llevarse a cabo dentro de tales grupos, de modo que se puede mejorar una posibilidad de mantener la actividad de inducción de inmunidad. En la presente invención, sin embargo, el polipéptido alterado puede tener una sustitución no conservadora, siempre que el polipéptido resultante tenga actividad inductora de inmunidad equivalente o sustancialmente equivalente a la de un polipéptido sin alterar.

El polipéptido (c) comprende el polipéptido (a) o (b) como una secuencia parcial del mismo y tiene una actividad inductora de inmunidad. Específicamente, el polipéptido (c) corresponde al polipéptido (a) o (b) a la que otro aminoácido (s) o polipéptido (s) se añaden en uno o ambos extremos del mismo y que tiene actividad inductora de inmunidad. Tal polipéptido se puede utilizar para preparar el agente inductor de inmunidad de la presente invención.

El polipéptido mencionado anteriormente se puede sintetizar químicamente de acuerdo con, por ejemplo, el método el método Fmoc (fluorenilmetiloxycarbonilo) o el método tBoc (t-butiloxycarbonilo) (la Japanese Biochemical Society (ed.), Seikagaku Jikken Kouza (el Course for Biochemical Experiment) 1, Tanpakrushi no Kagaku (Chemistry de proteína) IV, Kagaku Shushoku al péptido Gousei (modificación química y síntesis peptídica), Tokyo Kagaku Dojin, Japón, 1981). Además, varios sintetizadores de péptidos disponibles comercialmente se pueden utilizar para sintetizar el polipéptido de acuerdo con una técnica convencional. Además, se pueden usar las técnicas de ingeniería genética conocidas (por ejemplo, Sambrook et al., Molecular Cloning, vol. 2, Current Protocols in Molecular Biology, 1989, Cold Spring Harbor Laboratory Press; y Ausubel et al., Short Protocols in Molecular Biology, vol. 3, A compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology, 1995, John Wiley & Sons) para preparar un polinucleótido que codifica el polipéptido anterior, el polipéptido resultante se puede incorporar en un vector de expresión y después introducir en una célula huésped, y el polipéptido puede producirse en dicha célula huésped para obtener el polipéptido diana.

Un polinucleótido que codifica el polipéptido anterior se puede preparar fácilmente a través de una técnica de ingeniería genética conocida o una técnica convencional usando un sintetizador de ácidos nucleicos disponible comercialmente. Por ejemplo, el ADN que tiene la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO 1 se puede preparar mediante la realización de PCR con el uso de la biblioteca de ADNc o ADN de cromosoma humano como molde y un par de cebadores diseñados a fin de amplificar la secuencia de nucleótidos mostrada por la SEQ ID NO 1. De un

modo similar, el ADN que tiene la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO 5 se puede preparar con el uso de la biblioteca de ADNc o ADN de cromosoma canino como molde. Las condiciones de PCR se pueden determinar adecuadamente. Por ejemplo, un ciclo de reacción de desnaturalización a 94 °C durante 30 segundos, hibridación a 55 °C durante de 30 segundos a 1 minuto, y extensión a 72 °C durante 2 minutos con el uso de ADN polimerasa termoestable (por ejemplo, Taq polimerasa) y Mg²⁺- que contiene tampón de PCR se repite 30 veces, seguido de la reacción a 72 °C durante 7 minutos, aunque las condiciones de reacción no están limitados a estas. Las técnicas de PCR, condiciones, y similares se describen en, por ejemplo, Ausubel et al., Short Protocols in Molecular Biology, vol. 3, A compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology, 1995, John Wiley & Sons (Capítulo 15, en particular). Además, las sondas o cebadores adecuados pueden prepararse basándose en la información de las secuencias de nucleótidos y las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO 1 a 30 en el Listado de Secuencias de la presente invención, y las bibliotecas de ADNc humano, canino, bovino, o de otro tipo se pueden someter a detección selectiva con el uso de tales sondas o cebadores, por lo que el ADN de interés se puede aislar. Las bibliotecas de ADNc se preparan preferentemente a partir de células, órganos, o tejidos en los que se expresa una proteína mostrada por cualquier SEC ID de número para entre las SEQ ID NO 2 a 30. Procedimientos, tales como la preparación de sondas o cebadores, la construcción de la biblioteca de ADNc, la detección selectiva en la biblioteca de ADNc, y la clonación de los genes diana, descritos anteriormente son conocidos en la técnica. Por ejemplo, tales procedimientos pueden llevarse a cabo de acuerdo con los métodos descritos en Sambrook et al., Molecular Cloning, vol. 2, Current Protocols in Molecular Biology, 1989), Ausubel et al. (como se ha indicado anteriormente) El ADN que codifica el polipéptido (a) anterior se puede obtener a partir de ADN obtenido de este modo. Dado que se conoce un codón que codifica cada aminoácido, una secuencia de nucleótidos de un polinucleótido que codifica una secuencia de aminoácidos particular puede identificarse fácilmente. En consecuencia, la secuencia de nucleótidos de un polinucleótido que codifica el polipéptido (b) o (c) se puede identificar fácilmente, y tal polinucleótido también se puede sintetizar fácilmente con el uso de un sintetizador de ácidos nucleicos disponible comercialmente de acuerdo con una técnica convencional.

Las células huésped pueden ser cualquier célula, siempre que el polipéptido antes mencionado se pueda expresar en ella. Las células huésped incluyen, entre otras, una célula de *E. coli* como células procariotas; y células de riñón de mono (COS 1), células de ovario de hámster chino (CHO), la línea celular de riñón embrionario humano (HEK293) y la línea de células de la piel de feto de ratón (NIH3T3), células de levadura en gemación, células de levadura en división, células de gusanos de seda, y células de huevos de *Xenopus* como células eucariotas.

Cuando se usan células huésped procariotas, se usan vectores de expresión que tienen, por ejemplo, un origen, un promotor, un sitio de unión a ribosomas, un sitio de clonación múltiple, un terminador, un gen de tolerancia a fármacos y un gen auxotrófico complementario que puede replicarse en células procariotas. Ejemplos de vectores de expresión de *E. coli* incluyen pUC, pBluescriptII, el sistema de expresión pET, y el sistema de expresión pGEX. El ADN que codifica el polipéptido anterior puede incorporarse en tal vector de expresión, las células huésped procarióticas pueden transformarse con dicho vector, y el transformante resultante se puede cultivar. Por lo tanto, un polipéptido codificado por el ADN se puede expresar en células huésped procariotas. En este caso, dicho polipéptido se puede expresar en forma de una proteína de fusión con otra proteína.

Cuando se usan células huésped eucariotas, se usan los vectores de expresión en células eucariotas que tienen, por ejemplo, un promotor, una región de corte y empalme, y un sitio de adición de poli (A) Ejemplos de tales vectores de expresión incluyen los vectores pKA1, pCDM8, pSVK3, pMSG, pSVL, pBK-CMV, pBK-RSV, EBV, pRS, pcDNA3, y pYES2. Como se ha descrito anteriormente, el ADN que codifica el polipéptido anterior puede incorporarse en tal vector de expresión, las células huésped eucariotas pueden transformarse con dicho vector, y el transformante resultante se puede cultivar. Por lo tanto, un polipéptido codificado por el ADN se puede expresar en células huésped eucariotas. Cuando se usan pIND / V5-His, pFLAG-CMV-2, pEGFP-N1, pEGFP-C1, u otros vectores de expresión, el polipéptido se puede expresar en forma de una proteína de fusión con diversos marcadores, tales como el marcador de HIs (por ejemplo, (His)₆ a (His)₁₀), marcador FLAG, marcador myc, marcador HA o GFP.

Los vectores de expresión pueden introducirse en células huésped a través de técnicas convencionales, tales como la electroporación, el método del fosfato de calcio, el método de liposomas, el método de DEAE-dextrano, microinyección, infección por virus, lipofección, o la unión con un péptido permeable a células.

El polipéptido diana puede aislarse y purificarse a partir de células huésped mediante el empleo de técnicas de separación conocidas en combinación. Ejemplos de las mismas incluyen, entre otras, el tratamiento con el uso de un agente desnaturalizante tal como urea o un tensioactivo, ultrasonidos, digestión enzimática, desplazamiento salino o precipitación fraccionada con un disolvente, diálisis, centrifugación, ultrafiltración, filtración en gel, SDS-PAGE, isoelectroenfoque, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía hidrófoba, cromatografía de afinidad, y cromatografía de fase inversa.

Algunos polipéptidos obtenidos por tales métodos son en forma de proteínas de fusión con otras proteínas como se ha descrito anteriormente. Ejemplos de las mismas incluyen proteínas de fusión con glutatión-S-transferasa (GST) o marcador de His. Tales polipéptidos en forma de proteínas de fusión están dentro del alcance de la presente invención como polipéptido (c). Además, los polipéptidos expresados en las células transformadas se traducen, y los polipéptidos traducidos de vez en cuando se someten a varios tipos de modificación en las células. Tales

polipéptidos modificados postraduccionalmente están también dentro del alcance de la presente invención, siempre que tales polipéptidos tengan actividad inductora de inmunidad. Ejemplos de tales modificaciones postraduccionales incluyen la eliminación de la metionina en N-terminal, acetilación en N-terminal, además de la cadena de azúcar, degradación limitada con proteasa intracelular, miristoilación, isoprenilación y fosforilación.

<Agente inductor de inmunidad>

Como se describe específicamente en los ejemplos siguientes, la administración del polipéptido mencionado anteriormente que tiene actividad inductora de inmunidad a un cuerpo vivo portador de cáncer permite la regresión de un tumor existente. Por lo tanto, el agente inductor de la inmunidad puede usarse como agente terapéutico y / o preventivo para el cáncer.

Los términos "tumor" y "cáncer" utilizados en el presente documento se refieren a neoplasias malignas, y estos términos se utilizan indistintamente entre sí.

En este caso, los tipos de cáncer DIAN son aquellos que expresan un gen que codifica un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos mostrada por cualquier SEC ID de número de entre las SEC ID N1 2 a 30 o una secuencia parcial de la misma que consiste en al menos 7 aminoácidos contiguos. Preferentemente, tales tipos de cáncer son cáncer de mama, tumor cerebral, leucemia, cáncer de pulmón, linfoma, tumor de mastocitos, cáncer de esófago y cáncer colorrectal. Ejemplos de tales cánceres especificados incluyen, entre otros, cáncer de la glándula mamaria, cáncer de la glándula mamaria combinado, tumor mixto maligno de la glándula mamaria, adenocarcinoma papilar intraductal, leucemia linfocítica crónica, linfoma gastrointestinal, linfoma digestivo, y linfoma de células pequeñas a medianas.

Los animales destinatarios son mamíferos y ejemplos de los mismos incluyen animales mamíferos, incluidos los primates, mascotas, animales de granja y animales competitivos, siendo particularmente preferibles los seres humanos, perros, y gatos.

El agente inductor de la inmunidad para uso en la presente invención se puede administrar por vía oral o parenteral a un organismo. La administración parenteral, tal como administración intramuscular, subcutánea, intravenosa, o intraarterial es preferible. Cuando se utiliza dicho agente inductor de inmunidad para el propósito del tratamiento del cáncer, el agente puede administrarse a los ganglios linfáticos regionales en la proximidad del tumor a tratar, a fin de mejorar los efectos antitumorales como se describe en los ejemplos siguientes. La dosis puede ser cualquier cantidad siempre que sea eficaz para la inducción de inmunidad. Cuando se utiliza el agente para el tratamiento y / o prevención del cáncer, por ejemplo, una cantidad eficaz para el tratamiento y / o prevención del cáncer es suficiente, y tal cantidad puede alterarse dependiendo de, por ejemplo, el peso corporal, el sexo (es decir, hombre o mujer), o síntoma de un animal. La cantidad eficaz para el tratamiento y / o prevención del cáncer se determina adecuadamente de acuerdo con el tamaño del tumor, los síntomas, u otras afecciones. En general, una cantidad eficaz para un animal diana por día es de 0,0001 µg a 1.000 µg, y preferentemente de 0,001 µg a 1.000 µg, y el agente puede administrarse a través de una sola dosis o una pluralidad de dosis. Preferentemente, el agente se administra a través de varias dosis separadas cada varios días o meses. Como se describe específicamente en los ejemplos siguientes, el agente inductor de inmunidad para su uso en la presente invención permite la regresión de un tumor existente. Por lo tanto, el agente puede ejercer los efectos antitumorales en un pequeño número de células de cáncer en una etapa temprana de desarrollo. El uso del mismo antes de la aparición de cáncer o después del tratamiento conduce a la prevención del desarrollo o recurrencia de cáncer. Específicamente, el agente inductor de inmunidad para su uso en la presente invención es útil para el tratamiento y prevención del cáncer.

El agente inductor de la inmunidad para su uso en la presente invención puede consistir en un polipéptido, o puede mezclarse adecuadamente con un aditivo que es adecuado para una forma de dosificación relevante, tal como un vehículo, un diluyente, un excipiente farmacéuticamente aceptable o similares. Los métodos de preparación de un agente y los aditivos que se pueden utilizar son bien conocidos en el campo de preparación médica y se pueden emplear cualquier método y aditivo. Ejemplos específicos de aditivos incluyen, entre otros: diluyentes, tales como soluciones fisiológica tampón; excipientes, tales como azúcar, lactosa, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol y glicina; aglutinantes, tales como jarabe, gelatina, goma arábiga, sorbitol, cloruro de polivinilo, y tragacanto; y lubricantes, tales como estearato de magnesio, polietilenglicol, talco, y sílice. Ejemplos de formas de preparaciones incluyen agentes orales, tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, y soluciones de jarabe, y agentes parenterales, tales como inhaladores, preparaciones para inyección, supositorios, y medicamentos líquidos. Tales agentes se pueden preparar por métodos comunes.

El agente inductor de la inmunidad para su uso en la presente invención se puede utilizar en combinación con un agente inmunopotenciador capaz de potenciar una respuesta inmunológica *in vivo*. El agente inmunopotenciador puede incorporarse en el agente inductor de inmunidad para su uso en la presente invención, o puede administrarse a un paciente como otra composición en combinación con el agente de inducción de inmunidad para su uso en la presente invención.

El término "paciente" utilizado en el presente documento se refiere a un animal, un animal mamífero, en particular, y es preferentemente un ser humano, perro, o gato.

5 Un ejemplo del agente inmunopotenciador es un adyuvante. Un adyuvante proporciona un depósito de antígeno (fuera de la célula o en el macrófago), activa los macrófagos, y estimula los linfocitos en un tejido dado. Por lo tanto, un adyuvante puede potenciar una respuesta inmunológica y potenciar los efectos antitumorales. Cuando se utiliza el agente de inducción de inmunidad para su uso en la presente invención para el tratamiento y / o prevención del cáncer, en consecuencia, es particularmente preferible que el agente inductor de inmunidad comprenda adicionalmente un adyuvante además del polipéptido como un principio activo. Varios tipos de adyuvantes son bien conocidos en la técnica, y se puede usar cualquiera de tales adyuvantes. Ejemplos específicos de los mismos incluyen: MPL (SmithKline Beecham); un equivalente obtenido por purificación e hidrólisis ácida de un lipopolisacárido de *Salmonella minnesota* Re 595; QS21 (SmithKline Beecham); un saponina QA-21 pura purificada a partir del extracto de *Quillja saponaria*; DQS21 divulgado en solicitud PCT (WO 96/33739, SmithKline Beecham); QS-7, QS-17, QS-18 y QS-L1 (So et al, moléculas y células, 1997, 7.: 178-186); adyuvante incompleto de Freund; adyuvante completo de Freund; vitamina E; Montanide; alumbre; oligonucleótido CpG (por ejemplo, Kreig et al., Nature, 1995, 374: 546-549); poli IC y un derivado del mismo (por ejemplo, poli ICLC); y diversas emulsiones de agua en aceite preparadas a partir de aceite biodegradable, tal como escualeno y / o tocoferol. Son particularmente preferibles adyuvante incompleto de Freund, Montanide, poli I:C, un derivado del mismo, y oligonucleótido CpG. La proporción del adyuvante mezclado con un polipéptido es normalmente de aproximadamente 1:10 a 10: 1, preferentemente de aproximadamente 1: 5 a 5: 1, y aún más preferentemente de aproximadamente 1: 1. Cabe señalar que los adyuvantes no están limitados a los ejemplos anteriormente, y otros adyuvantes conocidos en la técnica también se pueden utilizar en el momento de la administración del agente inductor de inmunidad para su uso en la presente invención (por ejemplo, Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, vol. 2, 1986). Un método para preparar una mezcla de polipéptido y adyuvante o una emulsión es bien conocido para una persona experta en el campo de la inmunización.

Como el agente inmunopotenciador, se pueden usar factores que estimulan una respuesta inmunológica de interés además de los adyuvantes mencionados anteriormente. Por ejemplo, diversas citoquinas que estimulan los linfocitos o células presentadoras de antígeno se pueden usar como agente inmunopotenciador en combinación con el agente de inducción de inmunidad para su uso en la presente invención. Muchas citoquinas que pueden potenciar las respuestas inmunológicas se conocen en la técnica. Ejemplos de los mismos incluyen, entre otros, interleucina-12 (IL-12), GM-CSF, IL-18, interferón α , interferón β , interferón ω interferón γ , y ligando Flt 3 que se sabe que potencian los efectos protectores de una vacuna. Tal factor puede usarse como agente inmunopotenciador y se puede administrar a un paciente en forma de una mezcla de los mismos con el agente de inducción de inmunidad para su uso en la presente invención o en combinación con el agente de inducción de inmunidad para su uso en la presente invención como otra composición.

<Célula presentadora de antígenos>

40 Además, los polipéptidos antes mencionados pueden ponerse en contacto con células presentadoras de antígeno *in vitro* para presentar dichos polipéptidos a las células presentadoras de antígeno. Específicamente, los polipéptidos (a) a (c) se pueden utilizar como agentes para el tratamiento de las células presentadoras de antígeno. Ejemplos de células presentadoras de antígeno incluyen células dendríticas, células B y preferentemente se usan macrófagos y células dendríticas o células B que tienen moléculas de clase I del MHC. Se han identificado y conocido varias moléculas de clase I del MHC. Moléculas de MHC humano se denominan "HLA". Ejemplos de moléculas de HLA de clase I incluyen HLA-A, HLA-B y HLA-C. Los ejemplos específicos incluyen HLA-A1, HLA-A0201, HLA-A0204, HLA-A0205, HLA-A0206, HLA-A0207, HLA-A11, HLA-A24, HLA-A31, HLA-A6801, HLA-B7, HLA-B8, HLA-B2705, HLA-B37, HLA-Cw0401, y HLA-Cw0602.

50 Las células dendríticas o células B que tienen moléculas de MHC de clase I pueden prepararse a partir de la sangre periférica mediante una técnica bien conocida. Por ejemplo, las células dendríticas son inducidas a partir de la médula ósea, la sangre umbilical, o sangre periférica de un paciente con el uso de los factores estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) e IL-3 (o IL-4), y péptidos asociados a tumores se añaden al sistema de cultivo. Así, se pueden inducir células dendríticas específicas de tumor.

55 La administración de una cantidad eficaz de tales células dendríticas permite la inducción de una respuesta deseable para el tratamiento del cáncer. Ejemplos de células que pueden usarse incluyen la médula ósea y la sangre umbilical proporcionada por un individuo sano y la médula ósea y la sangre periférica del paciente. Cuando se usan las propias células autólogas del paciente, un nivel de seguridad es alto, y los efectos secundarios graves se pueden evitar. La sangre periférica o la médula ósea puede ser una muestra fresca, almacenada en hipotermia o crioconservada. La sangre periférica se puede preparar mediante el cultivo de sangre entera o cultivo de los componentes de leucocitos separados, siendo este último preferible desde el punto de vista de la eficiencia. Además, las células mononucleares se pueden aislar de los componentes de leucocitos. Cuando se prepara la muestra de la médula ósea o de sangre de cordón umbilical, las células enteras que constituyen la médula ósea pueden cultivarse, o las células mononucleares pueden separarse de la misma y cultivarse. La sangre periférica, el componente leucocitario de la misma y las células de médula ósea comprenden células mononucleares, células

madre hematopoyéticas, células dendríticas inmaduras o células CD4 + a partir de las cuales se originan las células dendríticas. Las citoquinas pueden ser de un tipo recombinante génico o de origen natural, y los métodos para producir las mismas no están limitados, siempre que se hayan verificado la seguridad y las actividades fisiológicas de los mismos. Preferentemente, se utiliza el requisito mínimo de muestras con cualidades médicas verificadas. La concentración de citoquina añadida no está particularmente limitada, siempre que se induzcan las células dendríticas. En general, la concentración total de citoquinas de aproximadamente 10 a 1.000 ng / ml es preferible, y alrededor de 20 a 500 ng / ml es aún más preferible. El cultivo puede llevarse a cabo con el uso de un medio bien conocido que se utiliza generalmente para el cultivo de leucocitos. Una temperatura de cultivo no está particularmente limitada, siempre que los leucocitos puedan multiplicarse, y la temperatura del cuerpo humano (es decir, aproximadamente 37 °C) es la más preferible. Un ambiente gaseoso durante el cultivo no está particularmente limitado, siempre que los leucocitos se puedan multiplicar. La aireación con 5 % de CO₂ es preferible. Además, una duración cultivo no está particularmente limitada, siempre que se induzca un número necesario de las células. Generalmente es de 3 días a 2 semanas. Un aparato adecuado puede usarse para separación o cultivo celular, y es preferible que tales aparatos tengan la seguridad médica aprobada y la operatividad estable y simple. En particular, los aparatos de cultivo celular no se limitan a los recipientes habituales, tales como placas petri, matraces y botellas, y recipientes laminados y de múltiples etapas, también se pueden usar botellas rotatorias, botellas de centrifuga, aparato de cultivo de tipo bolsa, columnas de fibra hueca, o similares.

Los polipéptidos mencionados anteriormente se pueden poner en contacto con las células presentadoras de antígeno *in vitro* a través de una técnica bien conocida. Por ejemplo, las células presentadoras de antígeno pueden cultivarse en una solución de cultivo que contiene tales polipéptidos. La concentración de péptido en un medio no está particularmente limitada. En general, es aproximadamente 1 a 100 µg / ml, y preferentemente de aproximadamente 5 a 20 µg / ml. La densidad celular durante el cultivo no está particularmente limitada y es generalmente de aproximadamente 10³ a 10⁷ células / ml, y preferentemente de aproximadamente 5 x 10⁴ a 5 x 10⁶ células / ml. Es preferible que el cultivo se lleve a cabo a 37 °C en 5 % de CO₂ de acuerdo con una técnica convencional. Una longitud de péptido que se puede presentar en la superficie de la célula presentadora de antígeno es, generalmente, de aproximadamente 30 residuos de aminoácidos como máximo. Cuando las células presentadoras de antígeno se ponen en contacto con polipéptidos *in vitro*, en consecuencia, la longitud del polipéptido puede ajustarse a aproximadamente 30 residuos de aminoácidos o menos, aunque la longitud no está particularmente limitada a la misma.

Mediante el cultivo de las células presentadoras de antígeno en presencia de los polipéptidos, los péptidos se incorporan en las moléculas de MHC de las células presentadoras de antígeno y se presentan en las superficies de los mismos. Por tanto, las células presentadoras de antígeno aisladas que contienen el complejo de polipéptidos y moléculas de MHC se pueden preparar con el uso de tales polipéptidos. Tales células presentadoras de antígeno pueden presentar los polipéptidos a las células T *in vivo* o *in vitro*, inducir células T citotóxicas específicas de los polipéptidos, y multiplicar dichas células T.

Las células presentadoras de antígeno preparadas de este modo que contienen el complejo de polipéptidos y moléculas de MHC pueden ponerse en contacto con las células T *in vitro*, de modo que las células T citotóxicas específicas para tales polipéptidos pueden inducirse y multiplicarse. Se puede lograr mediante el cultivo de las células presentadoras de antígeno junto con las células T en un medio líquido. Por ejemplo, el cultivo puede llevarse a cabo mediante suspensión de células presentadoras de antígeno en un medio líquido, introducción de la suspensión resultante en un recipiente tal como pocillos de una microplaca, y la adición de las células T a la misma. La relación de mezcla de las células presentadoras de antígeno y las células T en el momento del cocultivo no está particularmente limitada y es generalmente de aproximadamente 1: 1 a 1:10, y preferentemente de aproximadamente 1: 5 a 1:20 en términos del recuento de células. Además, la densidad de las células presentadoras de antígeno suspendidos en un medio líquido no está particularmente limitada y es generalmente de aproximadamente 100 a 10⁷ células / ml, y preferentemente de aproximadamente 10⁴ a 10⁶ células / ml. El co-cultivo se lleva a cabo preferentemente de acuerdo con una técnica convencional a 37 °C en 5 % de CO₂. Una duración del cultivo no está particularmente limitada y es generalmente de 2 días a 3 semanas, y preferentemente de aproximadamente 4 días a 2 semanas. Es preferible que el cocultivo se lleve a cabo en presencia de un solo tipo o una pluralidad de tipos de interleuquinas, tales como IL-2, IL-6, IL-7 e IL-12. En tal caso, la concentración de IL-2 o de IL-7 es generalmente de aproximadamente 5 U / ml a 20 U / ml, la concentración de IL-6 es generalmente de aproximadamente 500 U / ml a 2.000 U / ml, y la concentración de IL-12 es generalmente de aproximadamente 5 ng / ml a 20 ng / ml, aunque la concentración no se limita a ellas. La unidad "U" usada en el presente documento indica una unidad de actividad. El cocultivo puede repetirse una o varias veces con la adición de las células presentadoras de antígeno frescas. Por ejemplo, el sobrenadante de cultivo se desecha después de cocultivo, el cocultivo se lleva a cabo adicionalmente con la adición de una suspensión de células presentadoras de antígeno frescas, y tal procedimiento se puede repetir una o varias veces. Las condiciones de cocultivo pueden ser como se ha descrito anteriormente.

Las células T citotóxicas específicas de los polipéptidos se inducen y se multiplican a través del cocultivo. Por tanto, las células T aisladas que se unen selectivamente al complejo de polipéptidos y moléculas de MHC se pueden preparar con el uso los polipéptidos anteriores.

- Como se describe en los Ejemplos siguientes, los genes que codifican polipéptidos de cualquier SEC ID de número par entre las SEQ ID NO 2 a 30 se expresan específicamente en las células de cáncer de mama, las células de leucemia y las células de linfoma. Por consiguiente, se considera que un número significativamente mayor de polipéptidos de SEC ID de número entre las SEQ ID NO 2 a 30 están presentes en dichas células cancerosas que en las células normales. Cuando algunos polipéptidos en células cancerosas se presentan a las moléculas de MHC en la superficie de la célula cancerosa y las células T citotóxicas preparadas como se ha descrito anteriormente se administran en un cuerpo vivo, las células T citotóxicas pueden romper las células cancerosas usando el mismo como un marcador. Dado que las células presentadoras de antígeno que presentan los polipéptidos son capaces de inducir y multiplicar las células T citotóxicas específicas de los polipéptidos *in vivo*, la administración de las células presentadoras de antígeno en un cuerpo vivo también puede romper las células cancerosas. Esto es, las células T citotóxicas preparados con el uso de los polipéptidos o las células presentadoras de antígeno son útiles como agente terapéutico y / o preventivo para el cáncer como con el agente de inducción de inmunidad para su uso en la presente invención.
- 15 Cuando las células presentadoras de antígeno aisladas o las células T aisladas se administran a un cuerpo vivo, es preferible que dichas células aisladas se preparen a partir de las células presentadoras de antígeno o las células T obtenidas de muestras del paciente que recibe el tratamiento con el uso de los polipéptidos (a) a (c) con el fin de evitar una respuesta inmunológica que reconozca dichas células como extrañas y ataque a tales células *in vivo*.
- 20 La vía de administración de un agente terapéutico y / o preventivo para el cáncer que comprende, como principio activo, las células presentadoras de antígeno o las células T aisladas es, preferentemente, una vía parenteral, tal como administración intravenosa o intraarterial. Una dosis se selecciona adecuadamente de acuerdo con el síntoma, el propósito de la administración y otras condiciones, y en general, se usan de 1 a 10^{13} células, y preferentemente de 10^6 a 10^9 células para la administración, y dichas células se administran preferentemente una vez cada varios días o varios meses. Una preparación puede ser, por ejemplo, una suspensión de células en una solución salina fisiológica tamponada, y se puede usar en combinación con otros agentes antitumorales o citoquinas. Además, se pueden añadir uno o más aditivos bien conocidos en el campo de preparación médica.
- 30 <Vacuna basada en los genes>
- Los polinucleótidos que codifican los polipéptidos (a) a (c) se pueden expresar en el cuerpo de un animal diana, de forma que se pueda inducir la producción de anticuerpos o células T citotóxicas en el cuerpo, y pueden conseguirse efectos equivalentes a los alcanzados mediante la administración de polipéptido. Específicamente, el agente inductor de inmunidad para su uso en la presente invención puede comprender polinucleótidos que codifican los polipéptidos (a) a (c) y comprenden, como principio activo, un vector recombinante capaz de expresar dicho polipéptido *in vivo*. Dicho vector recombinante capaz de expresar un polipéptido de antígeno también se conoce como una "vacuna basada en los genes".
- 40 Un vector utilizado para la preparación de una vacuna basada en los genes no está particularmente limitado, siempre que pueda expresar polipéptidos de interés en las células animales diana (preferentemente células animales de mamífero). Puede ser un vector plásmido o virus, y puede usarse cualquier vector conocido en el campo de las vacunas a base de genes. Los polinucleótidos, tales como ADN o ARN que codifican los polipéptidos, se pueden preparar fácilmente de acuerdo con una técnica convencional como se ha descrito anteriormente. Además, los polinucleótidos se pueden incorporar en un vector mediante un método bien conocido en la técnica.
- 45 Preferentemente, una vacuna basada en genes se administra parenteralmente (por ejemplo, administración vía intramuscular, subcutánea, intravenosa, intraarterial), y la dosis puede seleccionarse adecuadamente de acuerdo con un tipo de antígeno o de otras condiciones. Una dosis es generalmente de aproximadamente 0,1 µg a 100 mg, y preferentemente de aproximadamente 1 µg a 10 mg, en términos del peso de la vacuna a base de genes por kg de peso corporal.
- 50 Ejemplos de métodos que implican el uso de vectores de virus incluyen métodos en los que el polinucleótido que codifica el polipéptido anterior se incorpora en el virus de ARN o el virus de ADN, tales como retrovirus, lentivirus, adenovirus, virus adenoasociados, virus herpes, virus vacunal, poxvirus, poliovirus, o virus Sindbis, y el animal diana se infecta con el mismo. Son particularmente preferidos los métodos que implican el uso de retrovirus, adenovirus, virus adenoasociados, virus vacunales.
- 55 Ejemplos de otros métodos incluyen un método en el que un plásmido de expresión se administra directamente en el músculo (el método de la vacuna de ADN), el método del liposoma, el método de Lipofectin, microinyección, el método del fosfato de calcio y electroporación, siendo particularmente preferidos el método de vacuna de ADN el método de liposomas.
- 60 El gen que codifica el polipéptido usado en la presente invención realmente puede funcionar como un producto farmacéutico por el método *in vivo* en el que el gen se introduce directamente en el cuerpo o el método *ex vivo* en el que una célula dada se obtiene de una muestra de un animal diana, el gen se introduce en la célula *ex vivo*, y la célula se devuelve después al cuerpo (Nikkei Science (versión japonesa de Scientific American), April 1994, pp. 20-
- 65

45, Japan; Gekkan Yakuji (the Pharmaceuticals Monthly), 1994, vol. 36, No. 1, pp. 23-48, Japan; Jikken Igaku Zoukan (un número extra de Experimental Medicine), 1994, vol. 12, No. 15, Japón; y documentos citados en los mismos). El método *in vivo* es más preferible.

5 Cuando se administra un agente farmacéutico a través del método *in vivo*, el agente puede administrarse a través de una vía adecuada de conformidad con las enfermedades, los síntomas y otras condiciones del objetivo del tratamiento. Por ejemplo, la administración puede llevarse a cabo por vía intravenosa, intraarterial, subcutánea, o intramuscular. Cuando se administra el agente a través del método *in vivo*, por ejemplo, el agente puede estar en la forma de un medicamento líquido. En general, el agente está en la forma de una preparación inyectable que
10 contiene ADN que codifica el péptido para su uso en la presente invención como principio activo, y se pueden añadir vehículos habituales según las necesidades. Además, el liposoma o liposoma de fusión a la membrana (por ejemplo, virus hemaglutinante de Japón (HVJ) -liposoma) que comprende el ADN puede estar en forma de una preparación de liposomas tal como una suspensión, criógeno, o criógeno condensado por centrifugación.

15 En la presente invención, la expresión la secuencia de nucleótidos mostrada por la SEQ ID NO 1" se refiere no solo a la secuencia de nucleótidos que en realidad está mostrada por la SEQ ID NO 1 sino también una secuencia complementaria de la misma. Por consiguiente, la expresión "un polinucleótido que tiene la secuencia de nucleótidos mostrada por la SEQ ID NO 1" se refiere a un polinucleótido monocatenario que tiene la secuencia de nucleótidos que en realidad está mostrada por la SEQ ID NO 1, un polinucleótido monocatenario que comprende una secuencia de nucleótidos complementaria al mismo, y un polinucleótido de doble cadena compuesto de tales polinucleótidos de una sola hebra. Al preparar un polinucleótido que codifica el polipéptido usado en la presente invención, se debe seleccionar una secuencia de nucleótidos adecuada. Una persona experta en la técnica seleccionaría fácilmente dicha secuencia adecuada.

25 Ejemplos

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describe con mayor detalle con referencia a los ejemplos, aunque el alcance técnico de la presente invención no se limita a los ejemplos concretos siguientes.

30 Ejemplo 1: Adquisición de nueva proteína antigénica de cáncer por el método SEREX

(1) Preparación de biblioteca de ADNc

35 El ARN total se extrajo a partir del tejido testicular de un perro sano por el método de guanidinio ácido-fenol-cloroformo y poli (A) ARN se purificó con el uso del kit de purificación de ARNm Oligotex-dT30 (Takara Shuzo Co., Ltd.) de acuerdo con los protocolos incluidos en el kit.

40 La biblioteca de fagos de ADNc de testículo canino se sintetizó utilizando el ARNm obtenido (5 µg). La biblioteca de fagos de ADNc se preparó usando el kit de síntesis de ADNc, theZAP-cDNA Synthesis Kit y el kit ZAP-cDNA GigapackIII Gold Cloning Kit (STRATAGENE) de acuerdo con los protocolos incluidos en los kits. El tamaño de la biblioteca de fagos de ADNc preparada era $7,73 \times 10^5$ ufp / ml.

(2) Detección selectiva de la biblioteca de ADNc con el uso de suero

45 El inmunocribado se llevó a cabo utilizando la biblioteca de fagos de ADNc de testículo canino preparada anteriormente. En concreto, las células huésped *E. coli* (XL1-Blue MRF⁺) se infectaron con la biblioteca de fagos en 2.210 clones por una placa de agarosa NZY (Φ90 x 15 mm), se cultivaron a 42 °C durante 3 a 4 horas para formar placas, la placa se cubrió con la membrana de nitrocelulosa (Hybond C Extra: GE Healthcare Bio-Science) infiltrada con IPTG (isopropil-β-D-tiogalactósido) a 37 °C durante 4 horas para inducir y expresar proteínas y las proteínas se transfirieron a la membrana. Después, la membrana se recuperó, se sumergió en TBS que contiene 0,5 % de leche descremada seca (Tris-HCl 10 mM, NaCl 150 mM, pH 7,5), y se agitó a 4 °C durante la noche para bloquear una reacción no específica. El filtro se dejó reaccionar con el suero diluido 500 veces de un perro clínicamente afectado a temperatura ambiente durante de 2 a 3 horas.

55 Como suero del perro afectado clínicamente, se utilizó el suero de la muestra de un perro con cáncer de mama. Las muestras de suero se almacenaron a -80 °C y se pretrataron inmediatamente antes del uso. Las muestras de suero se trataron previamente de la manera siguiente. Específicamente, las células huésped *E. coli* (XL1-Blue MRF⁺) se infectaron con los fagos λ ZAP Express en los que no se habían introducido genes extraños y, después, se realizó el cultivo en medio de placa NZY a 37 °C durante la noche. Posteriormente, a la placa se añadió tampón NaHCO₃ 0,2 M (pH 8,3) que contiene NaCl 0,5M, la placa se dejó en reposo a 4 °C durante 15 horas, y el sobrenadante se recuperó como un *E. coli* / extracto de fago. Posteriormente, el extracto de fago/ *E. coli* recuperado se dejó fluir a través de la columna de NHS-(GE Healthcare Bio-Science), y las proteínas derivadas de *E. coli* / fagos se inmovilizaron sobre la misma. El suero de un perro clínicamente afectado se dejó fluir a través de la columna con la proteína inmovilizada para reaccionar con la misma y los anticuerpos que se habían adsorbido a *E. coli* y los fagos se retiraron del suero. La fracción de suero que había fluido a través de la columna se diluyó 500 veces con TBS que contiene 0,5 % de leche descremada en polvo y el resultante se utiliza como muestra para inmunocribado.

La membrana sobre la cual se transfirió dicho suero tratado y proteína de fusión mencionada anteriormente tales se lavó 4 veces con TBS-T (0,05 % de Tween 20 / TBS), la IgG de cabra anti-perro (conjugado IgG-h de cabra anti-perro +I HRP: Bethyl Laboratories), que se había diluido 5.000 veces con TBS que contiene 0,5 % de leche descremada en polvo como el anticuerpo secundario, se dejó reaccionar con el mismo a temperatura ambiente durante 1 hora, la detección se llevó a cabo a través de la reacción enzimática que desarrollo de color usando la solución de reacción NBT / BCIP (Roche), las colonias que corresponden a la región positiva para el desarrollo de color se retiraron de la placa de agarosa NZY ($\Phi 90 \times 15$ mm), y las colonias retiradas se disolvieron en 500 μ l de tampón SM (NaCl 100 mM, $MgClSO_4$ 10 mM, Tris-HCl 50 mM, 0,01 % de gelatina, pH 7,5). Las detecciones selectivas secundarias y terciarias se repitieron hasta que las colonias positivas al desarrollo de color representaban clones individuales de la misma manera que se ha descrito anteriormente, y se aislaron 5 clones positivos como un resultado de la detección selectiva de 30.940 clones de fagos que reaccionan con IgG en el suero.

(3) Búsqueda de homología del gen del antígeno aislado

Con el fin de someter a los 5 clones positivos aislados de la manera descrita anteriormente a análisis de la secuencia de nucleótidos, los vectores de fagos se convirtieron en vectores plasmídicos. Específicamente, 200 μ l de una solución de *E. coli* huésped (XL1-Blue MRF ') ajustada a DO_{600} de 1,0 se mezcló con 250 μ l de la solución de fago purificado y 1 μ l de fago auxiliar ExAssist (Stratagene), el resultante se sometió a la reacción a 37 °C durante 15 minutos, se añadieron 3 ml de medio LB, el cultivo se llevó a cabo a 37 °C durante 2,5 a 3 horas, el producto de cultivo se incubó en un baño de agua a 70 °C durante 20 minutos inmediatamente después, el resultante se centrifugó a 4 °C y 1.000 xg durante 15 minutos, y el sobrenadante se recuperó como una solución de fagemido. Posteriormente, 200 μ l de una solución del fagemido huésped *E. coli* (SOLR) ajustado a DO_{600} de 1,0 se mezclaron con 10 μ l de la solución de fago purificado, el resultante se sometió a la reacción a 37 °C durante 15 minutos, 50 μ l del mismo se sembraron en medio agar LB que contenía ampicilina (concentración final: 50 μ g/ml), y el cultivo se llevó a cabo a 37 °C durante la noche. Se escogió una sola colonia de la SOLR transformado y se cultivó en medio de agar LB que contenía ampicilina (concentración final: 50 μ g/ml) a 37 °C, y el ADN plasmídico que tiene un inserto de interés se purificó usando el Kit QIAGEN plasmid Miniprep Kit (QIAGEN).

El plásmido purificado se sometió a análisis de la secuencia de longitud completa de la inserción a través de primer recorrido usando el cebador T3 de la SEQ ID NO 31 y el cebador de T7 se la SEQ ID NO 32. Las secuencias génicas mostradas por las SEQ ID NO 5, 7, 9, 11, y 13 se obtuvieron a través del análisis de la secuencia. Las secuencias de nucleótidos de los genes y las secuencias de aminoácidos de los mismos (SEQ ID NO 6, 8, 10, 12, y 14) se usaron para llevar a cabo la búsqueda de homología con los genes conocidos con el uso de un programa de búsqueda de homología, BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>). Como resultado, se encontró que todos los 5 genes obtenidos codificaban la CAPRIN-1. La identidad de secuencia entre los 5 genes fue como sigue: la secuencia de nucleótidos de identidad de 100 % y el aminoácido de identidad de secuencia de 99 % en las regiones que se van a traducir a proteínas. La identidad de secuencia del gen con un gen que codifica un homólogo humano fue como sigue: la secuencia de nucleótidos de identidad de 94 % y el aminoácido de identidad de secuencia de 98 % en las regiones que se van a traducir a proteínas. Las secuencias de nucleótidos de los homólogos humanos se muestran por las SEQ ID NO 1 y 3 y las secuencias de aminoácidos de las mismas se muestran por las SEQ ID NO 2 y 4. La identidad de secuencia del gen canino obtenido con un gen que codifica un homólogo bovino fue como sigue: la secuencia de nucleótidos de identidad de 94 % y el aminoácido de identidad de secuencia de 97 % en las regiones que se van a traducir a proteínas. La secuencia de nucleótidos del homólogo bovino se muestra en la SEQ ID NO 15 y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra mediante la SEQ ID NO 16. La identidad de secuencia entre el gen que codifica el homólogo humano y el gen que codifica el homólogo bovino fue como sigue: la secuencia de nucleótidos de identidad de 94 % y el aminoácido de identidad de secuencia de 93 % a 97 % en las regiones que se van a traducir a proteínas. La identidad de secuencia del gen canino obtenido con un gen que codifica un homólogo humano fue como sigue: la secuencia de nucleótidos de identidad de 93 % y el aminoácido de identidad de secuencia de 97 % en las regiones que se van a traducir a proteínas. La secuencia de nucleótidos del homólogo equino se muestra en la SEQ ID NO 17 y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra mediante la SEQ ID NO 18. La identidad de secuencia entre el gen que codifica el homólogo humano y el gen que codifica el homólogo equino fue como sigue: la secuencia de nucleótidos de identidad de 93 % y el aminoácido de identidad de secuencia de 96 % en las regiones que se van a traducir a proteínas. La identidad de secuencia del gen canino obtenido con un gen que codifica un homólogo de ratón fue como sigue: la secuencia de nucleótidos de identidad de 87 % a 89 % y el aminoácido de identidad de secuencia de 95 % a 97 % en las regiones que se van a traducir a proteínas. Las secuencias de nucleótidos de los homólogos de ratón se muestran por las SEQ ID NO 19, 21, 23, 25, y 27 y las secuencias de aminoácidos de las mismas se muestran por las SEQ ID NO 20, 22, 24, 26, y 28. La identidad de secuencia entre un gen que codifica un homólogo humano y un gen que codifica un homólogo de ratón fue como sigue: la secuencia de nucleótidos de identidad de 89 % a 91 % y el aminoácido de identidad de secuencia de 95 % a 96 % en las regiones que se van a traducir a proteínas. La identidad de secuencia del gen canino obtenido con un gen que codifica un homólogo de pollo fue como sigue: la secuencia de nucleótidos de identidad de 82 % y el aminoácido de identidad de secuencia de 87 % en las regiones que se van a traducir a proteínas. La secuencia de nucleótidos del homólogo de pollo se muestra en la SEQ ID NO 29 y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestra mediante la SEQ ID NO 30. La identidad de secuencia entre un gen que codifica un homólogo humano y un gen que codifica un homólogo de pollo fue como sigue: la secuencia de nucleótidos de identidad de 81 % a 82 % y el aminoácido de identidad de secuencia de 86 % en las regiones que se van a traducir a proteínas.

(4) Análisis de la expresión génica en tejido

La expresión de los genes obtenidos en la manera descrita anteriormente en los tejidos normales caninos y humanos y varias cepas de células se examinó mediante transcripción inversa-PCR (RT-PCR). La transcripción inversa se llevó a cabo de la siguiente manera. Específicamente, el ARN total se extrajo de 50 a 100 mg de muestras de tejido y de 5 a 10x 10⁶ cepas de células con el uso del reactivo Trizol (Invitrogen) de acuerdo con el protocolo incluido en el mismo. El ADNc se sintetizó con el uso de la ARN total extraído usando el Sistema de Superscript First-Strand Synthesis System para RT-PCR (Invitrogen) de acuerdo con el protocolo incluido en el mismo. La PCR se llevó a cabo usando cebadores específicos para los genes obtenidos (mostrado por las SEQ ID NO 33 y 34) de la siguiente manera. Específicamente, los reactivos (0,25 µl de la muestra preparada a través de transcripción inversa, 2 µM de cada uno de los cebadores, 0,2 mM de cada uno de los dNTP, y 0,65 U de ExTaq polimerasa (Takara Shuzo Co., Ltd.)) se mezclaron con un tampón de acompañamiento para ajustar para que coincida con el volumen total de 25 µl. El resultante se sometió a la reacción de 30 ciclos a 94 °C durante 30 segundos, 60 °C durante 30 segundos, y 72 °C durante 30 segundos utilizando el ciclador térmico (BIO RAD). Los cebadores específicos de genes anteriores se utilizaron para amplificar una región de los nucleótidos 206 a 632 de la secuencia de nucleótidos mostrada por la SEQ ID NO 5 (es decir, el gen de CAPRIN-1 canino) y una región de los nucleótidos 698 a 1124 de la secuencia de nucleótidos mostrada por la SEQ ID NO 1 (es decir, el gen CAPRIN-1 de ser humano). Para comparación, los cebadores específicos de GAPDH (como se muestra con las SEQ ID NO 35 y 36) se utilizaron simultáneamente. Como resultado, la expresión potente se observó en un tejido testicular canino sano y se observó expresión en tejido de cáncer de mama y adenocarcinoma canino, mostrado en la Fig. 1. Además, también se examinó la expresión del homólogo humano del gen obtenido, y la expresión del mismo se observó solo en los testículos en el caso de tejido normal, como en el caso del gen de CAPRIN-1 canino. Sin embargo, la expresión del mismo se detectó en una amplia variedad de líneas celulares de cáncer, como cáncer de mama, tumor cerebral, leucemia, cáncer de pulmón, y las líneas celulares de cáncer de esófago, y, en particular, la expresión del mismo se observó en muchas líneas celulares de cáncer de mama. Los resultados demuestran que la expresión de CAPRIN-1 no se observa en tejidos normales distintos del tejido testicular, sin embargo, CAPRIN-1 se expresa en muchas células cancerosas y líneas celulares de cáncer de mama, en particular.

En la Fig. 1, número de referencia 1 en el eje vertical muestra el patrón de expresión del gen identificado anteriormente y el número de referencia 2 muestra el patrón de expresión del gen control de GAPDH.

(5) Tinción inmunohistoquímica

(5)-1: Expresión de CAPRIN-1 en tejido normal de ratón y canino

Los ratones (Balb / c, hembras) y perros (perros beagle, hembras) se desangraron con anestesia con éter y con anestesia de ketamina / isoflurano, se abrió la cavidad abdominal, y los órganos (estómago, hígado, globo ocular, timo, músculo, médula ósea, útero, intestino delgado, esófago, corazón, riñón, glándula salival, intestino grueso, glándula mamaria, cerebro, pulmón, piel, glándula suprarrenal, ovario, páncreas, bazo, y vejiga) se transfirieron de forma independiente a una placa de 10 cm que contiene PBS. Se realizó incisión de los órganos en PBS y se inmovilizaron con tampón fosfato 0,1 M que contiene 4 % de paraformaldehído (PFA) (pH 7,4) en condiciones de reflujo durante la noche. Una solución de reflujo se desechó, las superficies de los tejidos de los órganos se enjuagaron con PBS, se introdujo una solución de PBS que contiene 10 % de sacarosa en un tubo de centrifuga de 50 ml, y los tejidos se introdujeron en ella y se agitaron a 4 °C durante 2 horas utilizando una rotor. El resultante se transfirió a una solución de PBS que contiene 20 % de sacarosa, se dejó en reposo a 4 °C hasta que los tejidos sedimentaron y después se transfirió a una solución de PBS que contiene 30 % de sacarosa y se dejó reposar a 4 °C hasta que los tejidos sedimentaron. Los tejidos se retiraron y las regiones necesarias se escindieron utilizando un bisturí quirúrgico. Posteriormente, el compuesto OCT (Tissue Tek) se aplicó sobre la superficie del tejido, y los tejidos se colocaron luego en el criomolde. Después de colocar el criomolde en hielo seco y congelar rápidamente, los tejidos se cortaron a un espesor de 10 µm a 20 µm utilizando el criostato (Leica), y las láminas de tejido sobre los portaobjetos de vidrio se dejaron secar al aire con un secador de pelo durante 30 minutos para preparar portaobjetos de vidrio que tienen láminas de tejido sobre los mismos. Posteriormente, los portaobjetos de vidrio se introdujeron en un frasco de tinción lleno con PBS-T (solución salina fisiológica que contenía 0,05 % de Tween 20), el PBS-T se reemplazó con PBS-T fresco cada 5 minutos, y este procedimiento se repitió 3 veces. La humedad extra alrededor de los portaobjetos se limpió usando Kimwipes, las láminas se rodearon con Dakopen (DAKO), un reactivo de MOM Ig de ratón de bloqueo (VECTASTAIN) se colocó en el tejido de ratón como una solución de bloqueo, una solución de PBS-T que contiene 10 % de suero bovino fetal se colocó en el tejido canino como una solución de bloqueo, y se dejaron en reposo en una cámara húmeda a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se aplicó una solución ajustada para comprender un anticuerpo monoclonal contra CAPRIN-1 que tiene la cadena pesada de la región variable de la SEQ ID N°: 78 y la región variable de la cadena ligera de SEQ ID NO 79 a 10 µg / ml con una solución de bloqueo, que reacciona con la superficie de células de cáncer preparadas en el Ejemplo de Referencia 1 y el resultante se dejó en reposo en una cámara húmeda a 4 °C durante la noche. Después de lavar los portaobjetos de vidrio 3 veces con PBS-T durante 10 minutos, se añadió el anticuerpo anti-IgG marcado con MOM biotina (VECTASTAIN) diluido 250 veces con una solución de bloqueo después se dejó en reposo en una cámara húmeda a una temperatura ambiente durante 1 hora. Después de lavar portaobjetos 3 veces con PBS-T durante 10 minutos, se aplicó un reactivo ABC con avidina-biotina (VECTASTAIN) se sobre la misma, y los portaobjetos se

dejaron en reposo en una cámara húmeda a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después de lavar portaobjetos 3 veces con PBS-T durante 10 minutos, se aplicó una solución de desarrollo de color DAB (10 mg de DAB + 10 µl de 30 % H₂O₂ /Tris-HCl 0,05 M, pH 7,6, 50 ml) sobre la misma, y los portaobjetos se dejaron reposar en una cámara húmeda a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los portaobjetos se enjuagaron con agua destilada, un reactivo de hematoxilina (DAKO) se aplicó a los mismos y los portaobjetos se dejaron en reposo a temperatura ambiente durante 1 minuto, seguido de aclarado con agua destilada. Los portaobjetos de vidrio se sumergieron sucesivamente en 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 100 % de soluciones de etanol durante 1 minuto cada uno y luego se dejaron reposar en xileno durante la noche. Se eliminaron los portaobjetos de vidrio, se montaron con medio de montaje Glycergel (Dako), y luego se observaron. Como resultado, se observó una débil expresión de CAPRIN-1 dentro de las células de la glándula salival, riñón, colon, y tejidos gástricos; sin embargo, la expresión del mismo no se observó en las superficies celulares, y no se observó expresión en tejidos derivados de otros órganos.

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

Las 108 muestras de tejido de cáncer de mama congeladas de perros, que habían sido diagnosticados con cáncer de mama maligno a través de diagnóstico patológico, se utilizaron para preparar portaobjetos que comprenden láminas congeladas en el mismo y para llevar a cabo la tinción inmunohistoquímica con el uso de un anticuerpo monoclonal contra CAPRIN-1 que tiene la región variable de la cadena pesada de la SEQ ID NO 78 y la región variable de la cadena ligera de SEQ ID NO 79 de la misma manera como se describió anteriormente. Como resultado, se observó expresión de CAPRIN-1 en 100 de los 108 especímenes (92,5 %), y se encontró que la expresión de CAPRIN-1 era particularmente potente en la superficie de células de cáncer con un alto grado de atipismo.

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

La tinción inmunohistoquímica se llevó a cabo en 188 especímenes de tejido de cáncer de mama en el pecho humano matriz de tejido de cáncer de embebido en parafina (BIOMAX). La matriz de tejido de cáncer de mama humano se trató a 60 °C durante 3 horas, la matriz se introdujo en un frasco de tinción lleno con xileno, el xileno se reemplazó con xileno fresco cada 5 minutos, y este procedimiento se repitió 3 veces. Posteriormente, los procedimientos similares se repitieron con el uso de etanol y PBS-T en lugar de xileno. La matriz de tejido de cáncer de mama humano se introdujo en un frasco de tinción lleno con tampón de citrato 10 mM que contiene 0,05 % de Tween 20 (pH 6,0), la matriz se trató a 125 °C durante 5 minutos, y la matriz se dejó reposar a temperatura ambiente durante al menos 40 minutos. La humedad extra alrededor de las láminas se limpió usando Kimwipes, el tejido se rodeó con Dakopen, y se añadió una cantidad adecuada de peroxidasa Block (DAKO) gota a gota. Después de dejar que la matriz reposara a temperatura ambiente durante 5 minutos, la matriz se introdujo en un frasco de tinción lleno con PBS-T, PBS-T fue sustituido con PBS-T fresco cada 5 minutos, y este procedimiento se repitió 3 veces. Una solución PBS-T que contiene 10 % de FBS se aplicó sobre el mismo como una solución de bloqueo y se dejó reposar en una cámara húmeda a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se aplicó una solución ajustada para comprender un anticuerpo monoclonal contra CAPRIN-1 que tiene la cadena pesada de la región variable de la SEQ ID N°: 78 y la región variable de la cadena ligera de SEQ ID NO 79 a 10 µg / ml con una solución de PBS-T que contiene 5 % de FBS, que reacciona con la superficie de células de cáncer preparadas en el Ejemplo de Referencia 1, se aplicó el mismo, y la matriz se dejó en reposo en una cámara húmeda a 4 °C durante la noche. Después de lavar la matriz 3 veces con PBS-T durante 10 minutos, se añadió gota a gota una cantidad adecuada del conjugado polimérico marcado con peroxidasa (DAKO) gota a gota, y luego la matriz se dejó en reposo en una cámara húmeda a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de lavar matriz 3 veces con PBS-T durante 10 minutos, se aplicó sobre ella una solución de desarrollo de color DAB (DAKO), la matriz se dejó reposar a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos, y la solución de desarrollo de color se desechó. La matriz se lavó 3 veces con PBS-T durante 10 minutos, se lavó con agua destilada, se sumergió sucesivamente en soluciones de etanol al 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 100 % durante 1 minuto cada una, y luego se dejó reposar en xileno durante la noche. Se eliminaron los portaobjetos de vidrio, se montaron con medio de montaje Glycergel (Dako), y luego se observaron. Como resultado se observó una potente expresión de CAPRIN-1 en 138 del total de 188 muestras de tejido de cáncer de mama (73 %).

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

Se realizó tinción inmunohistoquímica en 247 muestras de tejido de tumor cerebral humano maligno sobre la matriz de tejido de tumor cerebral maligno humano embebido en parafina (BIOMAX), con un anticuerpo monoclonal contra CAPRIN-1 que tiene la región variable de la cadena pesada de la SEQ ID NO 78 y la región variable de la cadena ligera de SEQ ID NO 79 de la misma manera que en (5)-3 anterior. Como resultado se observó una potente expresión de CAPRIN-1 en 227 del total de 247 muestras de tejido de tumor cerebral maligno (92 %).

(5)-5: Expresión de CAPRIN-1 en cáncer de mama humano metastatizado a los ganglios linfáticos

Se realizó tinción inmunohistoquímica en 150 muestras de tejido de ganglios linfáticos con metástasis de cáncer de mama sobre la matriz de tejido de ganglios linfáticos con metástasis de cáncer de mama embebido en parafina (BIOMAX), con un anticuerpo monoclonal contra CAPRIN-1 que tiene la región variable de la cadena pesada de la

SEQ ID NO 78 y la región variable de la cadena ligera de SEQ ID NO 79 de la misma manera que en (5)-3 anterior. Como resultado se observó una potente expresión de CAPRIN-1 en 136 del total de 150 muestras de ganglio linfático con metástasis de cáncer de mama (90 %). Se descubrió que la expresión de CAPRIN-1 era potente en tejido de cáncer de metástasis de cáncer de mama.

5 Ejemplo de referencia 1: Preparación de anticuerpo monoclonal contra CAPRIN-1

10 100 µg de la proteína antigénica de la SEQ ID NO 2 2 preparada en el Ejemplo 2 (CAPRIN-1 humana) se mezcló con la cantidad equivalente de MPL + TDM adyuvante (Sigma Corporation), y la mezcla se utilizó como una solución antigénica por ratón. La solución de antígeno se administró por vía intraperitoneal a ratones Balb / c de 6 semanas (Japón SLC, Inc.), y la solución se administró 3 veces más cada semana. El bazo extirpado 3 días después de la inmunización final se colocó entre dos portaobjetos de vidrio esterilizados, conectados a tierra, se lavó con PBS (-) (Nissui), y se centrifugó a 1.500 rpm durante 10 minutos, y se eliminó el sobrenadante. Este procedimiento se repitió 3 veces para obtener células de bazo. Las células de bazo obtenidas se mezclaron con células de mieloma SP2 / 0 de ratón (adquirido de ATCC) a 10: 1, a ello se añadió una solución de PEG preparada mediante la mezcla de 200 µl de medio RPMI 1640 que contiene 10 % de FBS con 800 µl de PEG1500 (Boehringer) calentada a 37 °C y el resultante se dejó en reposo durante 5 minutos para llevar a cabo la fusión celular. El resultante se centrifugó a 1.700 rpm durante 5 minutos, se retiró el sobrenadante, las células se suspendieron en 150 ml de medio RPMI 1640 que contiene 15 % de FBS al que se añadieron 2 % de equivalentes de una solución de HAT (Gibco) (medio de selección HAT) y 100 µl de cada una se sembraron por pocillo de 15 placas de 96 pocillos (Nunc). El cultivo se llevó a cabo durante 7 días a 37 °C en 5 % de CO₂ para obtener hibridomas resultantes de la fusión de las células de bazo con las células de mieloma.

25 Los hibridomas fueron seleccionados utilizando la afinidad de unión del anticuerpo producido por los hibridomas resultantes para la proteína CAPRIN-1 como el indicador. La solución de proteína CAPRIN-1 (1 µg/ml) preparada en el Ejemplo 2 se añadió a la placa de 96 pocillos en cantidades de 100 µg/ml por pocillo, y la placa se dejó en reposo a 4 °C durante 18 horas. Los pocillos se lavaron 3 veces con PBS-T, se añadió una solución de albúmina de suero (BSA) bovina de 0,5 % (Sigma Corporation) en cantidades de 400 µl por pocillo, y la placa se dejó reposar a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se retiró, los pocillos se lavaron 3 veces con 400 µl de PBS-T por pocillo, los sobrenadantes de cultivo de los hibridomas obtenidos anteriormente se añadieron en cantidades de 100 µl +por pocillo, y la placa se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de lavar los pocillos 3 veces con PBS-T, se añadió el anticuerpo IgG (H+L) anti-ratón marcado con HRP (Invitrogen) diluido 5.000 veces con PBS en cantidades de 100 µl por pocillo, y la placa se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de lavar los pocillos 3 veces con PBS-T, se añadió una solución de sustrato TMB (Thermo) en cantidades de 100 µl por pocillo, y la placa se dejó reposar durante 15 a 30 minutos para realizar una reacción de desarrollo de color. Después de que se desarrollara el color, se añadió ácido sulfúrico 1 N en cantidades de 100 µl por pocillo para terminar la reacción y se analizó la absorbancia a 450 nm y a 595 nm utilizando un espectrómetro de absorción. Como resultado, se seleccionó una pluralidad de anticuerpos productores de hibridomas con altos valores de absorbancia.

40 Los hibridomas seleccionados se añadieron a una placa de 96 pocillos en cantidades de 0,5 células por pocillo y se cultivaron. Una semana más tarde, se observó que algunos hibridomas formaban colonias individuales en los pocillos. Las células en dichos pocillos se cultivaron adicionalmente y los hibridomas se seleccionaron utilizando la afinidad de unión de los anticuerpos producidos a partir de los hibridomas clonados frente a la proteína CAPRIN-1 como indicador. La solución de proteína CAPRIN-1 (1 µg/ml) preparada en el Ejemplo 2 se añadió a una placa de 96 pocillos en cantidades de 100 µg por pocillo, y la placa se dejó en reposo a 4 °C durante 18 horas. Después de lavar los pocillos 3 veces con PBS-T, se añadió una solución de BSA de 0,5 % en cantidades de 400 µl por pocillo, y la placa se dejó reposar a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se retiró, los pocillos se lavaron 3 veces con 400 µl de PBS-T por pocillo, los sobrenadantes de cultivo de los hibridomas obtenidos anteriormente se añadieron en cantidades de 100 µl +por pocillo, y la placa se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de lavar los pocillos 3 veces con PBS-T, se añadió el anticuerpo IgG (H+L) anti-ratón marcado con HRP (Invitrogen) diluido 5.000 veces con PBS en cantidades de 100 µl por pocillo, y la placa se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de lavar los pocillos 3 veces con PBS-T, se añadió una solución de sustrato TMB (Thermo) en cantidades de 100 µl por pocillo, y la placa se dejó reposar durante 15 a 30 minutos para realizar una reacción de desarrollo de color. Después de que se desarrollara el color, se añadió ácido sulfúrico 1 N en cantidades de 100 µl por pocillo para terminar la reacción y se analizó la absorbancia a 450 nm y a 595 nm utilizando un espectrómetro de absorción. Como resultado, se obtuvo una pluralidad de cepas de hibridoma productores de anticuerpos monoclonales que mostraban reactividad con la proteína CAPRIN-1, el sobrenadante del cultivo de los hibridomas se purificó usando un transportador de proteína G para obtener 150 anticuerpos monoclonales que se unen a la proteína CAPRIN-1.

65 Posteriormente, los anticuerpos monoclonales que tienen reactividad con las superficies de las células de cáncer de mama que expresan CAPRIN-1 se seleccionaron de entre los anticuerpos monoclonales anteriores. Específicamente, 10⁶ células de la línea celular de cáncer de mama humana, MDA-MB-231V, se centrifugaron en un tubo de microcentrífuga de 1,5 ml, a ello se añadieron 100 µl de los sobrenadantes de los hibridomas preparados anteriormente y los resultantes se dejaron reposar en hielo durante 1 hora. Después de lavar la placa con PBS, se

añadió el anticuerpo IgG anti-ratón marcado con FITC (Invitrogen) diluido 500 veces con PBS que contiene 0,1 % y la placa se dejó en reposo en hielo durante 1 hora. Después de lavar la placa con PBS, la intensidad de la fluorescencia se midió usando el FACSCalibur (Becton Dickinson). Por separado, como control, se realizó el mismo procedimiento a excepción de que se añadió un medio en lugar de los anticuerpos. Como resultado se seleccionaron 11 anticuerpos monoclonales que muestran la intensidad de fluorescencia más fuerte que el control; es decir, 11 anticuerpos monoclonales que reaccionan con las superficies de las células de cáncer de mama. La secuencia de la región variable de la cadena pesada de uno de tales anticuerpos monoclonales se muestra en la SEC ID N°: 78 y la de la región variable de la cadena ligera del mismo se muestra en la SEQ ID NO 79.

10 Ejemplo 2: Preparación de nuevas proteínas antigénicas de cáncer de mama y humano

(1) Preparación de la proteína recombinante

15 Una proteína recombinante se preparó usando el gen de la SEQ ID NO 5 obtenido en el Ejemplo 1 de la manera que se describe a continuación. Los reactivos (el vector (1 µl) preparado a partir de la solución de fagemido obtenida en el Ejemplo 1 y sometida a análisis de la secuencia, 0,4 µM cada uno de dos tipos de cebadores que contienen los sitios de restricción *NdeI* y *KpnI* (SEQ ID NO 37 y 38), 0,2 mM de dNTP, y 1,25 U de PrimeStar HS polimerasa (Takara Shuzo Co., Ltd.)) se mezclaron con el tampón de acompañamiento para ajustar para que coincida con el volumen total de 50 µl. El resultante se sometió a la reacción de 30 ciclos a 98 °C durante 10 segundos y 68 °C durante 1,5 minutos utilizando el ciclador térmico (BIO RAD). Se usaron los dos tipos anteriores de cebadores para amplificar una región que codifica la secuencia de aminoácidos de longitud completa de SEQ ID NO 6. Después de llevar a cabo la PCR, el ADN amplificado se sometió a electroforesis en gel de agarosa al 1 %, y un fragmento de ADN de aproximadamente 1,4 kpb se purificó usando el kit de extracción en gel QIAquick Gel Extraction Kit (QIAGEN).

25 El fragmento de ADN purificado se ligó en el vector de clonación pCR-Blunt (Invitrogen). El resultante se transformó en *E. coli*, el plásmido se recuperó y se confirmó que el fragmento de gen amplificado coincidía con la secuencia de interés a través de secuenciación. El plásmido, que se había encontrado que coincidía con la secuencia de interés se trató con las enzimas de restricción *NdeI* y *KpnI*, el producto resultante se purificó con el kit de extracción en gel QIAquick, y la secuencia del gen de interés se insertó en un vector de expresión de *E. coli* (pET30b, Novagen) tratado con las enzimas de restricción *NdeI* y *KpnI*. El uso de este vector permite la producción de una proteína recombinante fusionada a un marcador de His. El plásmido se transformó en *E. coli* BL21 (DE3) y se indujo con IPTG 1 mM para expresar la proteína de interés en *E. coli*.

35 Por separado, una proteína recombinante del gen homólogo canino se preparó usando el gen de la SEQ ID NO 7 del modo que se describe a continuación. Los reactivos (ADNc (1 µl), cuya expresión se confirmó mediante RT-PCR entre el ADNc tisular o celular preparado en el Ejemplo 1, 0,4 µM de cada uno de dos tipos de cebadores que contienen los sitios de restricción *NdeI* y *KpnI* (SEQ ID NO 39 y 40), 0,2 mM de dNTP, y 1,25 U de PrimeStar HS polimerasa (Takara Shuzo Co., Ltd.)) se mezclaron con el tampón de acompañamiento para ajustar para que coincida con el volumen total de 50 µl. El producto resultante se sometió a la reacción de 30 ciclos a 98 °C durante 10 segundos y 68 °C durante 2,5 minutos utilizando el ciclador térmico (BIO RAD). Se usaron los dos tipos anteriores de cebadores para amplificar una región que codifica la secuencia de aminoácidos de longitud completa de SEQ ID NO 8. Después de llevar a cabo la PCR, el ADN amplificado se sometió a electroforesis en gel de agarosa al 1 %, y un fragmento de ADN de aproximadamente 2,2 kpb se purificó usando el kit de extracción en gel QIAquick Gel Extraction Kit (QIAGEN).

50 El fragmento de ADN purificado se ligó en el vector de clonación pCR-Blunt (Invitrogen). El producto resultante se transformó en *E. coli*, el plásmido se recuperó y se confirmó que el fragmento de gen amplificado coincidía con la secuencia de interés a través de secuenciación. El plásmido, que se había encontrado que coincidía con la secuencia de interés se trató con las enzimas de restricción *NdeI* y *KpnI*, el producto resultante se purificó con el kit de extracción en gel QIAquick, y la secuencia del gen de interés se insertó en un vector de expresión de *E. coli* (pET30b, Novagen) tratado con las enzimas de restricción *NdeI* y *KpnI*. El uso de este vector permite la producción de una proteína recombinante fusionada a un marcador de His. El plásmido se transformó en *E. coli* BL21 (DE3) y se indujo con IPTG 1 mM para expresar la proteína de interés en *E. coli*.

55 Una proteína recombinante del gen homólogo humano se preparó usando el gen de la SEQ ID NO 1 del modo que se describe a continuación. Los reactivos (ADNc (1 µl), cuya expresión se confirmó mediante RT-PCR entre el ADNc tisular o celular preparado en el Ejemplo 1, 0,4 µM de cada uno de dos tipos de cebadores que contienen los sitios de restricción *SacI* y *XhoI* (SEQ ID NO 41 y 42), 0,2 mM de dNTP, y 1,25 U de PrimeStar HS polimerasa (Takara Shuzo Co., Ltd.)) se mezclaron con el tampón de acompañamiento para ajustar para que coincida con el volumen total de 50 µl. El producto resultante se sometió a la reacción de 30 ciclos a 98 °C durante 10 segundos y 68 °C durante 2,5 minutos utilizando el ciclador térmico (BIO RAD). Se usaron los dos tipos anteriores de cebadores para amplificar una región que codifica la secuencia de aminoácidos de longitud completa de SEQ ID NO 2. Después de llevar a cabo la PCR, el ADN amplificado se sometió a electroforesis en gel de agarosa al 1 %, y un fragmento de ADN de aproximadamente 2,1 kpb se purificó usando el kit de extracción en gel QIAquick Gel Extraction Kit (QIAGEN).

El fragmento de ADN purificado se ligó en el vector de clonación pCR-Blunt (Invitrogen). El producto resultante se transformó en *E. coli*, el plásmido se recuperó y se confirmó que el fragmento de gen amplificado coincidía con la secuencia de interés a través de secuenciación. El plásmido, que se había encontrado que coincidía con la secuencia de interés se trató con las enzimas de restricción *SacI* y *XhoI* el producto resultante se purificó con el kit de extracción en gel QIAquick, y la secuencia del gen de interés se insertó en un vector de expresión de *E. coli* (pET30b, Novagen) tratado con las enzimas de restricción *SacI* y *XhoI*. El uso de este vector permite la producción de una proteína recombinante fusionada a un marcador de His. El plásmido se transformó en *E. coli* BL21 (DE3) y se indujo con IPTG 1 mM para expresar la proteína de interés en *E. coli*.

10 (2) Purificación de la proteína recombinante

Las células de *E. coli* recombinantes que expresan el gen de la SEQ ID NO 1, 5, o 7 obtenidas anteriormente se cultivaron en medio LB que contiene 30 µg / ml de kanamicina a 37 °C hasta que la absorbancia a 600 nm se convirtió en aproximadamente 0,7, se añadió isopropil-β-D-1-tiogalactopiranosido hasta una concentración final de 1 mM, y el cultivo se llevó a cabo a 37 °C durante 4 horas. Posteriormente, las células se centrifugaron a 4.800 rpm durante 10 minutos y se recogieron. El sedimento celular se suspendió en solución salina fisiológica tamponada con fosfato, el producto resultante se centrifugó a 4.800 rpm durante 10 minutos adicionales y las células se lavaron a continuación.

20 Las células se suspendieron en solución salina fisiológica tamponada con fosfato y se rompieron con ultrasonidos en hielo. La solución de células de *E. coli* alteradas por ultrasonidos se centrifugó a 6.000 rpm durante 20 minutos, el sobrenadante resultante se designó como una fracción soluble, y el precipitado se designó como una fracción insoluble.

25 La fracción soluble se añadió a una columna quelante de níquel preparada de acuerdo con una técnica convencional (vehículo: Chelating Sepharose Fast Flow™ (GE Health Care); volumen de la columna: 5 ml; tampón de equilibrado: 50 mM de tampón de clorhidrato, pH 8,0). Una fracción no adsorbida se lavó con 10 volúmenes de columna de tampón de clorhidrato 50 mM (pH 8,0) y 20 mM de tampón de fosfato que contenía imidazol 20 mM (pH 8,0), seguido de elución con 6 volúmenes de lecho de tampón fosfato 20 mM que contienen imidazol 100 mM (pH 8,0) inmediatamente después. La fracción eluida con tampón fosfato 20 mM que contenía imidazol 100 mM (pH 8,0), en la que la elución de la proteína de interés se había confirmado mediante tinción de Coomassie, se añadió a una columna de intercambio de aniones fuertes (vehículo: Q Sepharose™ Fast Flow (GE Health Care); volumen de la columna: 5 ml; 20 mM de tampón de fosfato (pH 8,0) como tampón de equilibrado). Una fracción no adsorbida se lavó con 10 volúmenes de columna de tampón de clorhidrato 20 mM (pH 7,0) y 20 mM de tampón de fosfato que contenía cloruro sódico 20 mM (pH 7), seguido de elución con 5 volúmenes de lecho de tampón fosfato 20 mM que contienen cloruro sódico 400 mM (pH 7,0) inmediatamente después. Se obtuvieron las fracciones purificadas de proteínas que comprendían cada una las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO 2, 6, y 8 y después se designaron como materiales para la prueba de administración.

40 Una fracción (200 µl) de las muestras purificadas obtenidas por el método descrito anteriormente se dispensó en 1 ml de un tampón de reacción (Tris-HCl 20 mM, NaCl 50 mM, CaCl₂, 2 mM, pH 7,4), se añadieron 2 µl de enteroquinasa (Novagen), el producto resultante se dejó en reposo a temperatura ambiente durante la noche, la reacción se dejó proceder, se escindió un marcador de His y después se llevó a cabo la purificación usando el kit de captura de enteroquinasa Enterokinase Cleavage Capture Kit (Novagen) de acuerdo con los protocolos adjuntos. Posteriormente, 1,2 ml de la muestra purificada obtenida por el método descrito anteriormente se sometió a la sustitución de tampón con tampón fosfato salino (Nissui) a través de ultrafiltración utilizando Nanosep 10K Omega (Pall), se realizó filtración aséptica se a través de HT Tuffryn Acrodisc (tamaño de poro: 0,22 µm, Pall), y el producto resultante se utilizó para el siguiente experimento.

50 Ejemplo 3: Prueba de administración de la proteína recombinante a perros portadores de cáncer

(1) Evaluación antitumoral

55 Un perro portador de cáncer (cáncer de mama) que tiene un tumor en la epidermis se sometió a la evaluación de los efectos antitumorales de la proteína recombinante purificada anteriormente.

El polipéptido recombinante que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada por la SEQ ID NO 6 purificada de la manera descrita anteriormente (100 µg, 0,5 ml) se mezcló con la cantidad equivalente de adyuvante incompleto de Freund el (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) para preparar un agente terapéutico del cáncer. El agente resultante se administró 3 veces en total en los ganglios linfáticos regionales en la proximidad del tumor, como una administración inicial, y 3 días y 7 días después. Como resultado, un tumor de un tamaño de aproximadamente 86 mm³ cuando se administró el agente terapéutico del cáncer se redujo a 55 mm³, 30 mm³, y 20 mm³ 10 días, 20 días, y 30 días después de la administración inicial, respectivamente.

65 Una mezcla de 0,5 ml del polipéptido recombinante que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada por la SEQ ID NO 2 y 0,5 ml de adyuvante incompleto de Freund se administró a otro perro que tiene cáncer de mama 3 veces en

total de la misma manera que se ha descrito anteriormente. Además, se administraron 100 µg de interleucina 12 canina junto con el agente por vía subcutánea. Como resultado, un tumor de tamaño aproximadamente 123 mm³ cuando se administró el agente terapéutico del cáncer remitió completamente 45 días después de la administración inicial del agente terapéutico del cáncer.

5 Además, una mezcla de 0,5 ml del polipéptido recombinante que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada por la SEQ ID NO 8 y 0,5 ml de adyuvante incompleto de Freund se administró a otro perro que tiene cáncer de mama 3 veces en total de la misma manera que se ha descrito anteriormente. Además, se administraron 100 µg de interleucina 12 canina junto con el agente por vía subcutánea. Como resultado, un tumor de tamaño
10 aproximadamente 96 mm³ cuando se administró el agente terapéutico del cáncer remitió completamente 27 días después de la administración inicial del agente terapéutico del cáncer.

(2) Evaluación de la capacidad inductora inmunidad-

15 Las muestras de sangre de los perros clínicamente afectados a la que se han administrado los polipéptidos recombinantes que tienen las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO 6, la SEQ ID NO 2 y la SEC ID N°: 8 en la prueba de administración llevada a cabo en (1) anteriormente se obtuvieron antes de la administración y 10 días y 30 días después de la administración inicial, las células mononucleares de sangre periférica se separaron de acuerdo con una técnica convencional, y se evaluó la capacidad de las proteínas recombinantes para
20 la inducción de inmunidad se evaluó mediante el ensayo ELISPOT de IFN γ usando las células mononucleares de sangre periférica.

Se añadió etanol al 70 % a una placa de 96 pocillos (MultiScreen-IP, MAIPS4510, Millipore) en cantidades de 100 µl / pocillo, la placa se dejó en reposo durante 5 minutos, el etanol se retiró por aspiración, la placa se lavó con agua esterilizada, se añadió bicarbonato de sodio 200 mM (pH 8,2) en cantidades de 300 µl / pocillo, la placa se dejó
25 reposar durante 5 minutos, el bicarbonato de sodio se retiró por aspiración, y se lavó la placa. Posteriormente, el anticuerpo monoclonal interferón γ anti-canino (clon 142529, MAB781, R & D) añadido a 200 mM de bicarbonato de sodio se añadió a la placa en cantidades de 0,5 µg / pocillo, la incubación se llevó a cabo a 37 °C durante la noche, y el anticuerpo primario se pasó por fase sólida. Después de que el anticuerpo primario en la solución se retirara por aspiración, se añadió una solución de bloqueo (1 % de BSA-5 % de sacarosa-bicarbonato de sodio 200 mM, pH 8,2) en cantidades de 300 µl / pocillo, y la incubación se llevó a cabo en 4 °C durante la noche para bloquear la placa. Después de retirar por aspiración la solución de bloqueo se añadió medio RPMI que contenía suero bovino fetal al 10 % (Invitrogen) en cantidades de 300 µl / pocillo, la placa se dejó reposar durante 5 minutos, y el medio se retiró por aspiración. Después, se añadieron a la placa células mononucleares de sangre periférica caninas en suspensión
35 en medio RPMI que contenía suero bovino fetal al 10 % en cantidades de 5 x 10⁵ células / pocillo, el polipéptido derivado de perro o el polipéptido derivado de ser humano utilizados para la administración se añadieron a la misma en cantidades de 10 µl / pocillo, y el cultivo se llevó a cabo a 37 °C en 5 % de CO₂ durante 24 horas para producir interferón γ y a partir de los inmunocitos de entre las células mononucleares de sangre periférica. Después de realizar el cultivo, se retiró el medio, y los pocillos se lavaron 6 veces con un lavado (0,1 % de Tween 20-bicarbonato sódico 200 mM, pH 8,2). Los anticuerpos policlonales de conejo anti-perro diluidos 1.000 veces con la solución de bloqueo se añadieron a la placa en cantidades de 100 µl / pocillo y después se incubaron a 4 °C durante la noche. Después de lavar los pocillos 3 veces con el lavado, los anticuerpos anti-conejo marcados con HRP diluidos 1.000 veces con la solución de bloqueo se añadieron a la placa en cantidades de 100 µl / pocillo, y la reacción se dejó proceder a 37 °C durante 2 horas. Después de lavar los pocillos 3 veces con el lavado, se desarrolló un color con la ayuda de
45 inmunotinción Konica (Konica), y los pocillos se lavaron con agua para terminar la reacción. Después de terminar la reacción, la membrana se secó y el número de manchas desarrolladas se contó usando el KS Elispot (Carl Zeiss). Como resultado, no se detectaron manchas en las células mononucleares de sangre periférica de perros clínicamente afectados antes de la administración del polipéptido. En el caso después de administrar los polipéptidos, sin embargo, se detectaron 13 y 82 manchas en las células mononucleares de sangre periférica obtenidas de los perros clínicamente afectados a los que se había administrado el polipéptido recombinante que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada por la SEQ ID NO 6, 10 y 30 días después de la administración. En el caso de los perros clínicamente afectados a los que se había administrado el polipéptido recombinante que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en las SEQ ID NO 2, se detectaron 53 y 189 manchas en las células mononucleares de la sangre periférica 10 y 30 días después de la administración. En el caso de los perros clínicamente afectados a los que se había administrado el polipéptido recombinante que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en las SEQ ID NO 8, se detectaron 32 y 117 manchas en las células mononucleares de la sangre periférica 10 y 30 días después de la administración.

Los resultados anteriores demuestran que los inmunocitos que producen interferón γ y específicamente en respuesta a las proteínas recombinantes que se han administrado se inducen en perros afectados clínicamente a los que se había administrado el polipéptido recombinante. Los resultados también demuestran que las reacciones inmunes en las que tales inmunocitos desempeñan un papel central producen los efectos antitumorales descritos en (1) anteriormente.

Ejemplo 4: Efectos antitumorales de las vacunas de ADN

Un plásmido recombinante se preparó usando el gen de la SEQ ID NO 19 del siguiente modo. Los reactivos (ADNc (1 µl) extraído de la misma manera que en el Ejemplo 1 (4) desde la línea celular de cáncer colorrectal de ratón (CT26, adquirido de la ATCC) en el que se había observado expresión de CAPRIN-1, 0,4 µM de cada uno de dos tipos de cebadores (mostrados por las SEQ ID NO 80 y 81), 0,2 mM de dNTP, y 1,25 U de PrimeStar HS polimerasa se mezclaron con el tampón de acompañamiento para ajustar para que coincida con el volumen total de 50 µl. El producto resultante se sometió a PCR de 30 ciclos a 98 °C durante 10 segundos, 55 °C durante 15 segundos, y 72 °C durante 4 minutos, utilizando un termociclador. Se usaron los dos tipos anteriores de cebadores para amplificar una región que codifica la secuencia de aminoácidos de longitud completa de SEQ ID NO 20. Después de llevar a cabo la PCR, el ADN amplificado se sometió a electroforesis en gel de agarosa al 1 %, y un fragmento de ADN de aproximadamente 2,100 kpb se purificó usando el kit de extracción en gel QIAquick Gel Extraction Kit.

El fragmento de ADN purificado se ligó en el vector de clonación pCR-Blunt (Invitrogen). El producto resultante se transformó en *E. coli*, el plásmido se recuperó, se analizó la secuencia del fragmento, y se obtuvo un plásmido que tenía un fragmento de gen amplificado que coincidía con la secuencia de interés. El plásmido se trató con la enzima de restricción *EcoRI*, el producto resultante se purificó con el kit de extracción de gel QIAquick, y la secuencia del gen de interés se insertó en un vector de expresión de mamífero (pcDNA3,1, Invitrogen) tratado con la enzima de restricción *EcoRI* de acuerdo con una técnica convencional.

50 µg de partículas de oro (Bio Rad), 100 µl de espermidina (Sigma) y 100 µl de CaCl₂ 1 M se añadieron a 100 µg de ADN plásmido preparado anteriormente, la mezcla se agitó con un agitador de vórtice y el producto resultante se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 10 minutos (en lo sucesivo denominado "partículas de ADN-oro"). Después de centrifugar la mezcla a 3.000 rpm durante 1 minuto, se descartó el sobrenadante, y las partículas se lavaron 3 veces con etanol al 100 %. Se añadió etanol al 100 % (6 ml) a las partículas de ADN-oro, el producto resultante se agitó a fondo mediante agitación de vórtice, y las partículas de ADN-oro se introdujeron en el tubo de Tefzel (Bio Rad) y se precipitaron en la pared. El etanol en el tubo de Tefzel al que se han añadido las partículas de ADN-oro se secó con aire, y el tubo de secado se cortó a una longitud adecuada para aplicaciones de pistola de genes.

Las células CT26 se trasplantaron por vía subcutánea en las regiones dorsales de 20 ratones Balb / c (Japan SLC, Inc.) en cantidades de 10⁶ células / ratón y se hicieron crecer hasta un diámetro del tumor de aproximadamente 7 mm. A partir de entonces, el tubo preparado anteriormente se fijó en la pistola de genes, las células se administraron por vía percutánea en las cavidades abdominales de ratones afeitados a una presión de 400 psi utilizando un gas de helio puro (la cantidad de ADN plásmido inoculado es 2 µg / ratón), y se evaluaron los efectos antitumorales.

Como resultado, los tumores aumentaron de tamaño en 10 ratones de control a los que se habían administrado plásmidos vacíos que comprenden los genes de CAPRIN-1 genes, y los 10 ratones murieron 63 días después del trasplante del tumor. En el caso de 10 ratones a los que se habían administrado los plásmidos que comprenden los genes de CAPRIN-1 insertados en el mismo, sin embargo, los tumores remitieron completamente a los 25 días del trasplante del tumor, y todos los ratones permanecieron vivos 63 días después del trasplante del tumor, cuando todos los ratones control murieron.

Ejemplo 5: Inducción de células T CD8 + reactivas-epitopo peptídico

(1) Predicción del motivo peptídico de unión a HLA-A0201 y el motivo peptídico de unión a HLA-A24

La información sobre la secuencia de aminoácidos del polipéptido CAPRIN-1 humano se obtuvo de GenBank. Con el fin de predecir un motivo peptídico de unión a HLA-A0201 y un motivo peptídico de unión HLA-A24, la secuencia de aminoácidos del polipéptido CAPRIN-1 humano se analizó a través de un programa de predicción de ordenador utilizando softwares conocidos BIMAS (disponible en http://bimas.dcrn.nih.gov/molbio/hla_bind/), se seleccionaron 29 tipos de péptidos mostrados por las SEC ID N°: 43 a la SEQ ID NO 71 que se ha previsto que serán capaces de unirse a las moléculas de HLA-A0201 y 5 tipos de péptidos mostrados por la SEQ ID NO 72 a la SEQ ID NO 76 que se ha predicho que serán capaces de unirse a las moléculas de HLA-A24.

(2) Inducción de células T CD8 + reactivas-epitopo peptídico

La sangre periférica se separó de un individuo sano positivo a HLA-A0201, superpuesto en el medio de separación de linfocitos (OrganonpTeknika, Durham, NC), y se centrifugó a 1.500 rpm a temperatura ambiente durante 20 minutos. Una fracción que contiene PBMC se recuperó y se lavó 3 (o más) veces en tampón de fosfato frío para obtener células mononucleares de sangre periférica (PBMC). Las PBMC obtenidas se suspendieron en 20 ml de medio AIM-V (Life Technologies) y se adhirieron a un matraz de cultivo (Falcon) a 37 °C en 5 % de CO₂ durante 2 horas. Las células no adheridas se utilizaron para la preparación de células T y las células adheridas se utilizaron para la preparación de células dendríticas.

Las células adheridas se cultivaron en medio AIM-V en presencia de IL-4 (1.000 U / ml) y GM-CSF (1.000 U / ml). El medio se intercambió con otro medio AIM-V al que se había añadido IL-4 (1.000 U / ml), GM-CSF (1.000 U / ml), la IL-6 (1.000 U / ml, Genzyme, Cambridge, MA), IL-1 β (10 ng / ml, Genzyme, Cambridge, MA), y TNF- α (10 ng / ml, Genzyme, Cambridge, MA) 6 días más tarde, el cultivo se llevó a cabo durante 2 días adicionales y la población de células no adheridas obtenida se utilizó como células dendríticas.

Las células dendríticas preparadas se suspendieron en medio AIM-V a una densidad celular de 1×10^6 células / ml, los péptidos mostrados por las SEQ ID NO 43 a la SEQ ID NO 71 que se ha predicho que son capaces de unirse a las moléculas de HLA-A0201 seleccionadas en (1) anteriormente se añadieron a 10 μ g/ml, y el cultivo se realizó usando una placa de 96 pocillos a 37 °C en 5 % de CO₂ durante 4 horas. Después de realizar el cultivo, las células se irradiaron con rayos X (3.000 rad), se lavaron con medio AIM-V, se suspendieron en medio AIM-V que contiene 10 % de suero AB humano (Nabi, Miami, FL), IL-6 (1.000 U / ml), e IL-12 (10 ng / ml, Genzyme, Cambridge, MA), y se añadieron a una placa de 24 pocillos en cantidades de 1×10^5 células / pocillo. Además, se añadió la población de células T preparada en cantidades de 1×10^6 células / pocillo y se cultivaron a 37 °C en 5% de CO₂. Los sobrenadantes del cultivo se descartaron 7 días más tarde, las células dendríticas tratadas con péptidos obtenidos de la manera anteriormente descrita e irradiados después con rayos X se suspendieron en medio AIM-V que contiene 10 % de suero AB humano (Nabi, Miami, FL), IL-7 (10 U / ml, Genzyme, Cambridge, MA), e IL-2 (10 U / ml, Genzyme, Cambridge, MA) (densidad celular: 1×10^5 células / ml), se añadieron las células a una placa de 24 pocillos en cantidades de 1×10^5 células / pocillo, y se llevó a cabo adicionalmente el cultivo. Después de repetir dicho procedimiento 4 a 6 veces cada 7 días, las células T estimuladas se recuperaron, y la inducción de células T CD8 + se confirmó mediante citometría de flujo.

En cuanto a los péptidos de SEQ ID NO 72 a la SEQ ID NO 76 que se ha predicho que son capaces de unirse a la de las moléculas HLA-A24, también se intentó la inducción de células T CD8 + reactivas- epítipo peptídico de la misma manera que se ha descrito anteriormente con el uso de células dendríticas y la población de células T inducidas a partir de la sangre periférica de un individuo sano positivo para HLA-A24.

Como control negativo se usó un péptido que tiene una secuencia fuera del alcance de la presente invención (SEQ ID NO 77).

Ejemplo 6: Determinación del epítipo antigénico de las células T citotóxicas

(1) Capacidad para la producción de IFN- γ

Con el fin de determinar la especificidad de las células T que se había observado que crecían hasta epítomos peptídicos, entre las células T inducidas en el Ejemplo 5 (2), se añadieron 5×10^3 células T a 5×10^4 células T2 que expresan moléculas HLA-A0201 (Salter RD et al, Inmunogenética, 21.: 235-246, 1985, las células T2 se adquirieron en la ATCC) pulsadas con los péptidos que se ha predicho que son capaces de unirse a las moléculas HLA-A0201 (los péptidos se añadieron a medio AIM-V medio a 10 μ g / ml y se cultivaron a 37 °C en 5 % de CO₂ durante 4 horas), y el producto resultante se cultivó en una placa de 96 pocillos en medio AIM-V que contiene 10 % de suero AB humano durante 24 horas. Los sobrenadantes se recogieron después del cultivo y la cantidad de IFN- γ producido se midió mediante ELISA. Como resultado, la producción de IFN- γ se observó más en los sobrenadantes de cultivo obtenidos a partir de los pocillos en los que se usaron las células T2 pulsadas con los péptidos de SEQ ID NO 43 a la SEQ ID NO 71 que en los sobrenadantes de cultivo obtenidos a partir de los pocillos en los que se utilizaron células T2 no pulsadas con péptidos (Fig. 2). Los resultados demuestran que los péptidos anteriores son péptidos de epítomos de células T capaces de estimular específicamente la proliferación de células T HLA-A0201 + CD8 + para inducir la producción de IFN- γ .

De la misma manera que se ha descrito anteriormente, la especificidad de las células T CD8 + reactivas-epítipo peptídico inducidas con el uso de los péptidos de SEQ ID NO 72 a la SEQ ID NO 76 en el Ejemplo 5 (2) a los epítomos peptídicos se determinó de la manera siguiente. Específicamente, el nivel de producción de IFN- γ por las células T contra las células JTK-LCL pulsadas con el péptido que expresan las moléculas de HLA-A24 (las células JTK-LCL se adquirieron de RIKEN, Japón) se midió mediante ELISA. Como resultado, la producción de IFN- γ se observó más en los sobrenadantes de cultivo obtenidos a partir de los pocillos en los que se usaron las células T2 pulsadas con los péptidos de SEQ ID NO 72 a la SEQ ID NO 76 que en los sobrenadantes de cultivo obtenidos a partir de los pocillos en los que se utilizaron células JTK-LCL no pulsadas con péptidos (Fig. 3). Los resultados demuestran que los péptidos de SEQ ID NO 72 a la SEQ ID NO 76 T son péptidos de epítomos de células T capaces de estimular específicamente la proliferación de células T CD8 + HLA-A24+ para inducir la producción de IFN- γ .

(2) Evaluación de la citotoxicidad

Posteriormente, se examinó si los péptidos de SEQ ID NO 43 a la SEQ ID NO 71 utilizados en la presente invención se presentaban o no en las moléculas de HLA-A0201 sobre las células tumorales HLA-A0201+ que expresan el polipéptido CAPRIN-1 humano y si o no las células T CD8 + estimuladas con los péptidos eran capaces de destruir las células tumorales HLA-A0201 + que expresan el polipéptido CAPRIN-1 humano. 10^6 células de células de glioma humano U-87MG (adquiridas de ATCC), que se verificaron para que expresaran el polipéptido CAPRIN-1 humano se

recogieron en un tubo de centrifuga de 50 ml, se añadieron 100 µCi de cromo-51, y la incubación se llevó a cabo a 37 °C durante 2 horas. Posteriormente, las células se lavaron 3 veces con medio RPMI (Gibco) que contenía suero bovino fetal al 10 % (en lo sucesivo, "FBS", Gibco) y se añadieron a una placa de 96 pocillos de fondo en V en cantidades de 10³ células / pocillo. Además, se añadieron 5 x 10⁴ células T CD8 + reactivas al epítipo peptídico HLA-A0201+ estimuladas con los péptidos en suspensión en medio RPMI que contiene 10 % de FBS, y el cultivo se llevó a cabo a 37 °C en 5 % de CO₂ durante 4 horas. Después del cultivo, se midió la cantidad de cromo-51 en el sobrenadante de cultivo liberado de las células tumorales alteradas para determinar la actividad citotóxica de las células T CD8 + estimuladas con péptidos. Como resultado, se encontró que las células T CD8 + HLA-A0201+ estimuladas con péptido tenían actividad citotóxica contra las células U-87MG (Fig. 4). En contraste, las células T CD8 + inducidas con el uso de un péptido de control negativo (SEQ ID NO 77) no mostraron actividad citotóxica. Por lo tanto, los péptidos utilizados en la presente invención (es decir, los péptidos de SEQ ID NO 43 a la SEQ ID NO 71) estaban presentes en las moléculas de HLA-A0201 en las células tumorales HLA-A0201 + que expresan el polipéptido CAPRIN-1 humano. Además, también se encontró que los péptidos serán capaces de inducir células T citotóxicas CD8+ que podrían romper dichas células tumorales.

Posteriormente, se examinó si los péptidos de SEQ ID NO 72 a la SEQ ID NO 76 se presentaban o no en las moléculas HLA-A24 sobre las células tumorales HLA-A24+ que expresan el polipéptido CAPRIN-1 humano y si o no las células T CD8 + estimuladas con los péptidos eran capaces de destruir las células tumorales HLA-A24+ + que expresan el polipéptido CAPRIN-1 humano del mismo modo que se ha descrito anteriormente. El cromo-51 se incorporó en las células JTK-LCL HLA-A24 + que expresan el polipéptido CAPRIN-1 humano, se añadieron células T CD8 + HLA-A24+ y epitopo reactivo de péptidos HLA-A24 + y, se llevó a cabo el cultivo y se midió la cantidad de cromo-51 en el sobrenadante del cultivo liberado de las células rotas. Como resultado, se descubrió que las células T CD8 + HLA-A24+ estimuladas con los péptidos de SEQ ID NO 72 a la SEQ ID NO 76 tenían la actividad citotóxica contra las células JTK-LCL (Fig. 5). En cuanto a los péptidos de SEQ ID NO 72 a la SEQ ID NO 76 se encontró que estaban presentes en las moléculas HLA-A24 sobre las células HLA-A24 + que expresan el polipéptido CAPRIN-1 humano, y se encontró que los péptidos eran capaces de inducir células T citotóxicas CD8 + capaces de romper dichas células. Las células T CD8 + inducidas con el uso de un péptido de control negativo (SEQ ID NO 77) no exhibieron citotoxicidad.

Con el fin de determinar la actividad citotóxica, 5 x 10⁴ células T CD8 + estimuladas e inducidas por los péptidos utilizados en la presente invención se mezclaron con 10³ células U-87MG o JTK-LCL en las que el cromo-51 se había incorporado, cultivado durante 4 horas, y se midió la cantidad de cromo-51 liberado en el medio después del cultivo. La actividad citotóxica usada en el presente documento significa la actividad citotóxica de las células T CD8 + contra las células U-87MG o las células JTK-LCL (es decir, células diana) determinado de acuerdo con la siguiente ecuación*.

Ecuación* Actividad citotóxica (%) = cantidad de cromo-51 liberado de la célula U-87MG o JTK-LCL tras la adición de células T CD8 + / cantidad de cromo-51 liberado de la célula diana después de la adición de ácido clorhídrico 1 N X 100

Aplicabilidad industrial

La presente invención es industrialmente útil para el propósito de tratamiento y prevención de cáncer.

Listado de secuencias texto libre

SEC ID N°: 31: Cebador T3
 SEC ID N°: 32: Cebador de T7
 SEQ ID N°: 33 a 34: cebadores
 SEQ ID N°: 35 a 36: Cebadores de GAPDH
 SEQ ID N°: 37 a 42 y 80 a 81 cebadores

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> TORAY INDUSTRIES, INC.
 <120> Agente inductor de inmunidad
 <130> CMD/FP7063456
 <140> Solicitud divisional de EP 09805008.1
 <141> 05-08-2009
 <150> PCT/JP2009/063881
 <151> 05-08-2009

ES 2 619 322 T3

<150> JP 2008-202065
 <151> 05-08-2008

<160> 81

<170> PatentIn versión 3.1

<210> 1

<211> 5562

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> CDS

<222> (190)..(2319)

<223>

<400> 1

```

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

20

ES 2 619 322 T3

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					
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		
				340						345					350		

ES 2 619 322 T3

gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gta caa gac ctt atg gca caa atg Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met	1287
355 360 365	
cag ggt ccc tat aat ttc ata cag gat tca atg ctg gat ttt gaa aat Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn	1335
370 375 380	
cag aca ctt gat cct gcc att gta tct gca cag cct atg aat cca aca Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr	1383
385 390 395	
caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc cct cca gtt cat tct gaa Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His Ser Glu	1431
400 405 410	
tct aga ctt gct cag cct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcg aca Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr	1479
415 420 425 430	
cag gtt cct ttg gta tca tcc aca agt gag ggg tac aca gca tct caa Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln	1527
435 440 445	
ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag caa cga cca cag aag gaa Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu	1575
450 455 460	
cca att gat cag att cag gca aca atc tct tta aat aca gac cag act Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr	1623
465 470 475	
aca gca tca tca tcc ctt cct gct gcg tct cag cct caa gta ttt cag Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln	1671
480 485 490	
gct ggg aca agc aaa cct tta cat agc agt gga atc aat gta aat gca Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala	1719
495 500 505 510	
gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gcc cca gtt Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val	1767
515 520 525	
cct cct gtt aat gaa cca gaa act tta aaa cag caa aat cag tac cag Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln	1815
530 535 540	
gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag cct cac caa gta gaa caa Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln	1863
545 550 555	
aca gag ctt cag caa gaa cag ctt caa aca gtg gtt ggc act tac cat Thr Glu Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His	1911
560 565 570	
ggt tcc cca gac cag tcc cat caa gtg act ggt aac cac cag cag cct Gly Ser Pro Asp Gln Ser His Gln Val Thr Gly Asn His Gln Gln Pro	1959
575 580 585 590	
cct cag cag aac act gga ttt cca cgt agc aat cag ccc tat tac aat Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Asn Gln Pro Tyr Tyr Asn	2007
595 600 605	

ES 2 619 322 T3

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 cgt gga ggg ccc cca aga ccc aac aga ggg atg cgg 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
ccctttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca ggactacaat	2469
tgtcagcttt ctattacctg gatatggaag gaaactatct ttactctgca tgttctgtcc	2529
taagcgtcat cttgagcctt gcacatgata ctcagattcc tcacccttgc ttaggagtaa	2589
aacaatatac tttacagggt gataataatc tccatagtta tttgaagtgg cttgaaaaag	2649
gcaagattga cttttatgac attggataaa atctacaaat cagccctcga gttattcaat	2709
gataactgac aaactaaatt atttccctag aaaggaagat gaaaggagtg gagtgtggtt	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 aacaaatag ggatgtaatc cggatggccg cttctgtact taatgtgaaa	3069
tatttagata cctttttgaa cacttaacag tttctttgag acaatgactt ttgtaaggat	3129
tggctactatc tatcattcct tatgacatgt acattgtctg tcactaatcc ttggattttg	3189
ctgtattgtc acctaaattg gtacaggtac tgatgaaaat ctctagtgga taatcataac	3249
actctcggtc acatgttttt ccttcagctt gaaagctttt ttttaaaagg aaaagatacc	3309
aatgectgc tgctaccacc cttttcaatt gctatctttt gaaaggcacc agtatgtgtt	3369

ES 2 619 322 T3

ttagattgat ttccctgttt cagggaaatc acggacagta gtttcagttc tgatggtata 3429
 agcaaaacaa ataaaacggt tataaaagtt gtatcttgaa aacttggtgt tcaacagcta 3489
 gcagcttatg tgattcacc ccatgccacgt tagtgtcaca aattttatgg tttatctcca 3549
 gcaacatttc tctagtactt gcacttatta tcttttgtct aatttaacct taactgaatt 3609
 ctccgtttct cctggaggca tttatattca gtgataattc cttcccttag atgcataggg 3669
 agagtctcta aatttgatgg aaatggacac ttgagtagtg acttagcctt atgtactctg 3729
 ttggaatttg tgctagcagt ttgagcacta gttctgtgtg cctaggaagt taatgctgct 3789
 tattgtctca ttctgacttc atggagaatt aatccacct ttaagcaaag gctactaagt 3849
 taatggtatt ttctgtgcag aaattaat ttatttcag catttagccc aggaattctt 3909
 ccagtaggtg ctccagctatt taaaaacaaa actattctca aacattcatc attagacaac 3969
 tggagttttt gctggttttg taacctacca aaatggatag gctggtgaac atccacatt 4029
 caaaagtfff gtaggggtgt gggaaatggg ggatcttcaa tgtttatfff aaaataaaat 4089
 aaaataagtt cttgactfff ctcatgtgtg gttgtggtac atcatattgg aagggttaac 4149
 ctgttactfff ggcaaatgag tatttttttg ctagcacctc cccttgctg ctttaaatga 4209
 catctgcctg ggatgtacca caaccatag ttacctgtat cttaggggaa tggataaaat 4269
 atttgtggtt tactgggtaa tccctagatg atgtatgctt gcagtcctat ataaaactaa 4329
 atttgctatc tgtgtagaaa ataatttcat gacatttaca atcaggactg aagtaagttc 4389
 ttcacacagt gacctctgaa tcagtttcag agaagggatg ggggagaaaa tgccttctag 4449
 gttttgaact tctatgcatt agtgcagatg ttgtgaatgt gtaaaggtgt tcatagtttg 4509
 actgtttcta tgtatgtfff ttcaaagaat tgttcctfff tttgaactat aatttttctt 4569
 tttttggtta ttttaccatc acagtttaaa tgtatatctt ttatgtctct actcagacca 4629
 tatttttaaa ggggtgcctc attatggggc agagaacttt tcaataagtc tcattaagat 4689
 ctgaatcttg gttctaagca ttctgtataa tatgtgattg cttgtcctag ctgcagaagg 4749
 ccttttgttt ggtcaaagtc atattttagc agagtttcaa ggaaatgatt gtcacacatg 4809
 tcactgtagc ctcttggtgt agcaagctca catacaaaat acttttgtat atgcataata 4869
 taaatcatct catgtggata tgaaacttct tttttaaaac ttaaaaaggt agaagttat 4929
 tgattacctt gattagggca gttttatttc cagatcctaa taattcctaa aaaatatgga 4989
 aaagtfffft ttcaatcatt gtacctgat attaaaacaa atatccttta agtatttcta 5049
 atcagtagc ttctacagtt cttttgtctc ctttttatatg cagctcttac gtgggagact 5109
 tttccactta aaggagacat agaatgtgtg cttattctca gaaggttcat taactgaggt 5169
 gatgagttaa caactagttg agcagtcagc ttocctaatg ttttaggaca tttgttcatt 5229
 atattttccg tcatataact agaggaagtg gaatgcagat aagtgcgcaa ttcaaacctt 5289

ES 2 619 322 T3

tcattttatg ttttaagctcc tgaatctgca ttccacttgg gttgttttta agcattctaa 5349
 attttagttg attataagtt agatttcaca gaatcagtat tgcccttgat cttgtccttt 5409
 ttatggagtt aacggggagg aagaccctc agggaaacga aagtaaattg ttaaggctca 5469
 tcttcatacc tttttccatt ttgaatccta caaaaatact gcaaaagact agtgaatggt 5529
 taaaattaca ctagattaaa taatatgaaa gtc 5562

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

5

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

10

ES 2 619 322 T3

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
225 230 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 619 322 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 619 322 T3

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
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

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

<400> 3

```

cagagggctg ctggctggct aagtccctcc cgctcccggc tctcgctca ctaggagcgg 60
ctctcgggtgc agcgggacag ggcgaagcgg cctgcgcccc cggagcgcgc gacactgccc 120
ggaagggacc gccacccttg cccctcagc tgcccactcg tgatttcag cggcctccgc 180
gcgcgcacg atg ccc tcg gcc acc agc cac agc ggg agc ggc agc aag tcg 231
      Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser
      1           5           10

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

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

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

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

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

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

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

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

15

ES 2 619 322 T3

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

ES 2 619 322 T3

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 ott 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 2 619 322 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 aat att ttg tgg tgg tga tcc tagctcc taagtggagc			2294
Pro Arg Gly Asn Ile Leu Trp Trp			
	690		
ttctgttctg gccttgaag agctgttaat agtctgcatg ttaggaatac atttatecct			2354
tccagacttg ttgctagggg 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
tatttatatt tagggccaga cacccttaa tggcoggata agccatagtt aacatttaga			2714
gaaccattta gaagtgatag aactaatgga atttgcaatg ctttttgac ctctattagt			2774
gatataaata tcaagttatt tctgactttt aaacaaaact cccaattcc taacttattg			2834
agctatactt aaaaaaatt acaggtttag agagtttttt gtttttcttt tactgttgga			2894
aaactacttc ccattttggc aggaagttaa cctatttaac aattagagct agcatttcat			2954
gtagtctgaa attctaaatg gttctctgat ttgagggagg ttaaacatca aacaggttc			3014
ctctattggc cataacatgt ataaaatgtg tgtaaggag gaattacaac gtactttgat			3074
ttgaatacta gtagaaactg gccaggaaaa aggtacattt ttctaaaaat taatggatca			3134
cttggaatt actgacttga ctagaagtat caaaggatgt ttgcatgtga atgtgggtta			3194
tgttctttcc cacctgtag catattcgat gaaagttgag ttaactgata gctaaaaatc			3254
tgttttaaca gcatgtaaaa agttatttta tctgttaaaa gtcattatac agttttgaat			3314
gttatgtagt ttctttttaa cagtttaggt aataaggtct gttttcattc tgggtgctttt			3374
attaattttg atagtatgat gttacttact actgaaatgt aagctagagt gtacactaga			3434
atgtaagctc catgagagca ggtaccttgt ctgttctctc tgetgtatct attcccaacg			3494
cttgatgatg gtgcctggca catagtaggc actcaataaa tatttgttga atgaatgaa			3553

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

<400> 4

ES 2 619 322 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
245 250 255

ES 2 619 322 T3

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

ES 2 619 322 T3

gtcacaaata acttggagtt tgcaaaagaa ttacagagga gtttc atg gca tta agt 57

Met Ala Leu Ser
1

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

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

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

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

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

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

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

cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag tca aat tac ttt gac agc 441
Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser
120 125 130

act cac aac cac cag aat ggg cta tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca 489
Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Ala Ala Ser
135 140 145

gca cct aca gtt gaa gac cag gta gct gaa gct gag cct gag cca gca 537
Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala
150 155 160

gaa gaa tac act gaa caa agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat 585
Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn
165 170 175 180

aga caa ttt atg gca gaa aca cag ttc agc agt ggt gaa aag gag cag 633
Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln
185 190 195

gta gat gag tgg acg gtc gaa aca gtg gag gtg gtg aat tca ctc cag 681
Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln
200 205 210

cag caa cct cag gct gcg tct cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg 729
Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu
215 220 225

act ccg gtg gct cag gca gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gtc cag 777
Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln
230 235 240

ES 2 619 322 T3

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
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 aactcagca	1402
Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Gly Cys Arg Lys	
440	445
agtgaattaa tctgattcac aggattatgt ttaaacgccca aaaacacact ggccagtgta	1462
ccataaatatg ttaccagaag agttattatc tattttgttct ccctttcagg aaacttattg	1522
taaagggact gttttcatcc cataaagaca ggactacaat tgtcagcttt atattacctg	1582
gaaaaaaaa aaaaaaaaaaaa aaa	1605

<210> 6
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*
 <400> 6

ES 2 619 322 T3

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

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

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

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

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

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

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

Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn
 115 120 125

Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu
 130 135 140

Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu
 145 150 155 160

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

Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly
 180 185 190

Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val
 195 200 205

Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu
 210 215 220

Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg
 225 230 235 240

ES 2 619 322 T3

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

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

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

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

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

5

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

10

ES 2 619 322 T3

<400> 7

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

ES 2 619 322 T3

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

ES 2 619 322 T3

tcagattcct cacccttget taggagtaaa acataataca ctttacaggg tgatatctcc 2454
 atagttatth gaagtggctt ggaaaaagca agattaactt ctgacattgg ataaaaatca 2514
 acaaatcagc cctagagtta ttcaaatggt aattgacaaa aactaaaata tttcccttog 2574
 agaaggagtg gaatgtggtt tggcagaaca actgcatttc acagcttttc cggttaaatt 2634
 ggagcactaa acgtttagat gcataccaaa ttatgcatgg gcccttaata taaaaggctg 2694
 gctaccagct ttgacacagc actattcatt ctctggccaa acaactgtgg ttaaacaaca 2754
 catgtaaatt gctttttaac agctgatact ataataagac aaagccaaaa tgcaaaaatt 2814
 gggctttgat tggcactttt tgaaaaatat gcaacaaata tgggatgtaa tctggatggc 2874
 cgcttctgta cttaatgtga agtatttaga tacctttttg aacacttaac agtttcttct 2934
 gacaatgact tttgtaagga ttggtactat ctatcattcc ttataatgta cattgtctgt 2994
 caactaatcct cagatcttgc tgtattgtca cctaaattgg tacaggtact gatgaaaata 3054
 tctaattgat aatcataaca ctcttggta catgtttttc ctgcagctg aaggttttta 3114
 aaagaaaaag atatcaaatg cctgctgcta ccaccctttt aattgctat cttttgaaaa 3174
 gcaccagtat gtgttttaga ttgatttccc tattttaggg aatgacaga cagtagtttc 3234
 agttctgatg gtataagcaa aacaaataaa acatgtttat aaaagttgta tcttgaaaca 3294
 ctgggtgtca acagctagca gcttatgtgg ttcaccccat gcattgttag tgtttcagat 3354
 tttatggta tctcagcag ctgtttctgt agtacttgca tttatctttt gtctaacct 3414
 aatattctca cggaggcatt tatattcaaa gtggtgatcc cttcacttag acgcataggg 3474
 agagtcacaa gtttgatgaa gaggacagtg tagtaattta tatgctgttg gaatttgtgc 3534
 tagcagtttg agcactagtt ctgtgtgctt atgaacttaa tgctgcttgt catattccac 3594
 tttgacttca tggagaatta atcccatcta ctacagcaag gctatactaa tactaagtta 3654
 atggtattht ctgtgcagaa attgaattht gttttattag catttagcta aggaattht 3714
 ccagtaggtg ctacgctact aaagaaaaac aaaaacaaga cacaaaacta ttctcaaaaa 3774
 ttcattgtta gacaactgga gtttttgctg gttttgtaac ctactaaaat ggataggctg 3834
 ttgaacattc cacattcaaa agttttttgt aggggtggtg ggaagggggg gtgtcttcaa 3894
 tgtttattht aaaataaaat aagttcttga cttttctcat gtgtggttgt ggtacatcat 3954
 attggaaggg ttatctgtht acttttgcaa atgagtatth ctcttgctag cacctcccgt 4014
 tgtgogctth aatgacatc tgctgggat gtaccacaac catatgttag ctgtatthta 4074
 tggggaatag ataaaatatt cgtggttht tgggtaatcc ctagatgtgt atgcttacia 4134
 tcotatatat aaaactaaat 4154

<210> 8
 <211> 717
 <212> PRT

<213> *Canis familiaris*

<400> 8

ES 2 619 322 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala

ES 2 619 322 T3

Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser
 485 490 495
 Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser
 500 505 510
 Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe
 515 520 525
 Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys
 530 535 540
 Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln
 545 550 555 560
 Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr
 565 570 575
 Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr
 580 585 590
 Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser
 595 600 605
 Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg
 610 615 620
 Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe
 625 630 635 640
 Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn
 645 650 655
 Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly
 660 665 670
 Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln
 675 680 685
 Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro
 690 695 700
 Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn
 705 710 715

ES 2 619 322 T3

<211> 4939
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

5 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(2109)
 <223>

10 <400> 9

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

ES 2 619 322 T3

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	
	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	

ES 2 619 322 T3

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	Thr 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 Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys				
	530	535	540	
caa caa aat cag tac cag gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag				1680
Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln				
	545	550	555	560
cct cac caa gta gaa caa aca gac ctt cag caa gaa cag ctt caa aca				1728
Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr				
	565	570	575	
gtg gtt ggc act tac cat ggt tcc cag gac cag ccc cac caa gtg act				1776
Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr				
	580	585	590	
ggt aac cat cag cag cct ccc cag cag aac act gga ttt cca cgt agc				1824
Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser				
	595	600	605	
agt cag ccc tat tac aat agt cgt ggt gtg tct cgt ggt ggt tcc cgt				1872
Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg				
	610	615	620	
ggt gct aga ggc tta atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttc				1920
Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe				
	625	630	635	640
aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac				1968
Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn				
	645	650	655	
agt ggt tat aca cag tct cag ttc agt gct ccc cgg gac tac tct ggc				2016
Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly				
	660	665	670	
tat cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag				2064
Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln				
	675	680	685	
agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt aat att ttg tgg tgg tga				2109
Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Asn Ile Leu Trp Trp				
	690	695	700	
tctagctcc taagtggagc ttctgtctg gccttggag agctgttcca tagtctgcat				2169
gtaggttaca tgttaggaat acatttatca ttaccagact tgttgctagg gattaaatga				2229
aatgctctgt ttctaaaact tctcttgaac ccaaatttaa ttttttgaat gactttccct				2289

ES 2 619 322 T3

gttactatat aaattgtcctt gaaaactaga acattttctcc tcctcagaaa aagtgttttt 2349
 ccaactgcaa attatthttc aggtcctaaa acctgctaaa tgthtttagg aagtacttac 2409
 tgaaacattt ttgtaagaca tttttggaat gagattgaac atttatataa atttattatt 2469
 attcctcttt catttttgaa catgcatatt atatttttagg gtcagaaatc ctthaatggc 2529
 caaataagcc atagttacat ttagagaacc atttagaagt gatagaacta actgaaatth 2589
 caatgccttt ggatcattaa tagcgatata aatttcaaat tgthttctgac tthtaataa 2649
 aacatccaaa atcctaacta acttctgaa ctatattthaa aaattacagg tthtaaggagt 2709
 ttctggthtt tthttctctta ccataggaaa actgthttcct gthttggccag gaagtcaacc 2769
 tgtgtaataa ttagaagtag catttcatat gatctgaagt tctaaatggt tctctgattt 2829
 aagggaaagt aaattgaata ggthttcctct agthattggc cataacatgt ataaaatgta 2889
 tattaaggag gaatacaaag tactttgatt tcaatgctag tagaaactgg ccagcaaaaa 2949
 ggtgcatttt atthtttaaat taatggatca cttgggaatt actgacttga agtatcaaag 3009
 gatatttgca tgtgaatgtg ggthtatgthc tthctcacct tgtagcatat tctatgaaag 3069
 ttgagttgac tggtagctaa aaatctgtht taacagcatg taaaaagtht tthtatctgt 3129
 tacaagtcat tatacaatth tgaatgtht gtagthttct tthaacagth taggthaacaa 3189
 ggtctgthtt tcattctggt gctthttatta atthtgatag tatgatgtht ctthactactg 3249
 aaatgthaagc tagagtgtac actagaatgt aagctccatg agagcaggha ccttgtctgt 3309
 ctthactgct gtatctatth ccaacgcctg atgacagthc ctgacacata gtaggcactc 3369
 aataaatact tgttgaatga atgaatgaat gagthctggt ggaatactcc atthagctcta 3429
 ctcttcttht agctagagaa catgagcaaa tthgctcatg acaactthca ggacagghga 3489
 aactgaaaga atthacctct taaacctaat aatgtgthga caagctgccc acatgctthc 3549
 tgacttcaga tgaaaatctg cttgaaggca aagcaataa tathtgaaag aaaaaccaa 3609
 tgccatthtt gtcttctagg tctgtggagg ccccaagac ccaacagagg gatgcccga 3669
 atgaacactc agcaagtga ttaatctgat tcacaggatt atgthtaaac gccaaaaaca 3729
 cactggccag tgtaccataa tatgthacca gaagagtht tatctattht tthctcctth 3789
 caggaaactt atthgaaag gactgthttc atccataaa gacaggacta caatthctag 3849
 ctthataata cctggatath gaaggaaact atthttatth tgcatgthct tcttaagcgt 3909
 catcttgagc cthgcatath atactcagat tcctcacctt tgcttaggag taaaaataa 3969
 tacactthac agggthgat ctccatagth atthgaaag gctthgaaaa agcaagatha 4029
 acttctgaca thggataaaa atcaacaaat cagccctaga gthattcaa thgthaattga 4089
 caaaaactaa aataththcc thcgagaagg agthggaatgt gthttggcag acaactgca 4149

ES 2 619 322 T3

tttcacagct tttccgggta aattggagca ctaaacgttt agatgcatac caaattatgc 4209
 atggggccett aatataaaag gctggctacc agctttgaca cagcactatt catcctctgg 4269
 ccaaacaact gtgggttaac aacacatgta aattgctttt taacagctga tactataata 4329
 agacaaagcc aaaatgcaaa aattgggctt tgattggcac tttttgaaaa atatgcaaca 4389
 aatatgggat gtaatctgga tggcogcttc tgtacttaat gtgaagtatt tagatacctt 4449
 tttgaacact taacagtttc ttctgacaat gacttttgta aggattggtta ctatctatca 4509
 ttcottataa tgtacattgt ctgtcactaa tcctcagatc ttgctgtatt gtcacctaaa 4569
 ttggtacagg tactgatgaa aatatctaat ggataatcat aacactcttg gtcacatggt 4629
 tttcctgcag cctgaagggt tttaaaagaa aaagatatca aatgcctgct gctaccaccc 4689
 ttttaaattg ctatcttttg aaaagcacca gtatgtgttt tagattgatt tocctathtt 4749
 agggaaatga cagacagtag tttcagttct gatggtataa gcaaaacaaa taaaacatgt 4809
 ttataaaagt tgtatcttga aacactggtg ttcaacagct agcagcttat gtggttcacc 4869
 ccatgcattg ttagtgtttc agattttatg gttatctcca gcagctgttt ctgtagtact 4929
 tgcatttacc 4939

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

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 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

10

ES 2 619 322 T3

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

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

ES 2 619 322 T3

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 2 619 322 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	Asn	Ile	Leu	Trp	Trp		
	690					695					700				

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

10 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(2040)
 <223>
 <400> 11

ES 2 619 322 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	
cog 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

ES 2 619 322 T3

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	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	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				

ES 2 619 322 T3

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 Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys	
530 535 540	
caa caa aat cag tac cag gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag	1680
Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln	
545 550 555 560	
cct cac caa gta gaa caa aca gac ctt cag caa gaa cag ctt caa aca	1728
Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr	
565 570 575	
gtg gtt ggc act tac cat ggt tcc cag gac cag ccc cac caa gtg act	1776
Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr	
580 585 590	
ggt aac cat cag cag cct ccc cag cag aac act gga ttt cca cgt agc	1824
Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser	
595 600 605	
agt cag ccc tat tac aat agt cgt ggt gtg tct cgt ggt ggt tcc cgt	1872
Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg	
610 615 620	

ES 2 619 322 T3

```

ggg 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 gga tgc cgc aaa tga aactcagca agtgaattaa tctgattcac      2070
Tyr Gln Arg Gly Cys Arg Lys
                               675

aggattatgt ttaaagcca aaaacacact ggccagtgt ccataatatg ttaccagaag      2130

agttattatc tatttgttct ccctttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc      2190

cataaagaca ggactacaat tgtcagcttt atattacctg gatatggaag gaaactattt      2250

ttattctgca tgttcttctt aagcgtcatc ttgagccttg cacatgatac tcagattcct      2310

cacccttgct taggagtaaa acataatata ctttacaggg tgatatctcc atagttattt      2370

gaagtggctt ggaaaaagca agattaactt ctgacattgg ataaaaatca acaaatcagc      2430

cctagagtta ttcaaatggt aattgacaaa aactaaaata tttcccttgc agaaggagtg      2490

gaatgtggtt tggcagaaca actgcatttc acagcttttc cggttaaatt ggagcactaa      2550

acgttttagat 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 agtattttaga tacctttttg aacacttaac agtttcttct gacaatgact      2850

tttgtaagga ttggtactat ctatcattcc ttataatgta cattgtctgt cactaatcct      2910

cagatcttgc tgtattgtca cctaaattgg tacaggtact gatgaaaata tctaattgat      2970

aatcataaca ctcttgggtca catgtttttc ctgcagcctg aaggttttta aaagaaaaag      3030

atatcaaagc cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat cttttgaaaa gcaccagtat      3090

gtgtttttaga ttgatttccc tattttaggg aaatgacaga cagtagtttc agttctgatg      3150

gtataagcaa aacaaataaa acatgtttat aaaagttgta tcttgaaaca ctggtgttca      3210

acagctagca gcttatgtgg ttcaccccat gcattgttag tgtttcagat tttatggtta      3270

tctccagcag ctgtttctgt agtacttgca tttatc      3306

```

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

ES 2 619 322 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 619 322 T3

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

ES 2 619 322 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Gln Arg Gly Cys Arg Lys
675

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

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

<400> 13

atg ccg tcg gcc acc agc ctc agc gga agc ggc agc aag tcg tcg ggc
Met Pro Ser Ala Thr Ser Leu Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly

48

15

ES 2 619 322 T3

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

ES 2 619 322 T3

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	ggg	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		
				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				

ES 2 619 322 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 619 322 T3

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

ES 2 619 322 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 15
<211> 3386
<212> ADN
<213> *Bos taurus*
<220>

ES 2 619 322 T3

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

5

<400> 15

```

cgcgctctcgc ccogtccacc gattgactcg ccgctcttgt ccttcctccc gctctttctt      60
ctctcccctt acggtttcaa g atg cct tcg gcc acc agc cac agc gga agc      111
                               Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser
                               1                               5                               10
ggc agc aag tcg tcc gga ccg cca ccg ccg tcg ggt tcc tcc ggg aat      159
Gly Ser Lys Ser Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Asn
                               15                               20                               25
gag gcg ggg gcc ggg gcc gcc gcg ccg gct tcc caa cac ccc atg acc      207
Glu Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Met Thr
                               30                               35                               40
ggc acc ggg gct gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggg gtg      255
Gly Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val
                               45                               50                               55
atc gac aag aaa ctt cgg aac ctg gag aag aaa aag ggc aag ctt gat      303
Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp
                               60                               65                               70
gat tat cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt aat caa gat cag      351
Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln
                               75                               80                               85                               90
ctg gat gcc gtg tct aag tac cag gaa gtc aca aat aac ttg gag ttt      399
Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe
                               95                               100                               105
gca aaa gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agc caa gat att cag      447
Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln
                               110                               115                               120
aaa aca ata aag aag aca gca cgt ccg gag cag ctt atg aga gag gaa      495
Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu
                               125                               130                               135
gct gaa cag aaa cgt tta aaa aca gta ctt gag ctg cag tat gtt ttg      543
Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu
                               140                               145                               150
gac aaa cta gga gat gat gaa gtg aga act gac ctg aag caa ggt ttg      591
Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu
                               155                               160                               165                               170
aat gga gtg cca ata ttg tct gaa gag gag ttg tcg ttg tta gat gag      639
Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu
                               175                               180                               185
ttc tac aaa tta gca gac cct gaa cga gac atg agc ttg agg ttg aat      687
Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn
                               190                               195                               200
gag cag tat gaa cat gcc tcc att cac ctg tgg gac ttg ctg gaa gga      735
Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly
                               205                               210                               215
    
```

ES 2 619 322 T3

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	
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	

ES 2 619 322 T3

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

ttg atg aat gga tac aga gga cct gct aat gga ttc aga gga gga tat 1983
Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr
620 625 630

gat ggt tac cgc cct tca ttc tct act aac act cca aac agt ggt tat 2031
Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Thr Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr
635 640 645 650

aca caa tct caa ttc agt gct ccc cgg gac tac tct ggc tat cag cgg 2079
Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg
655 660 665

gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca 2127
Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro
670 675 680

cgg gga gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga ccc aac aga ggg 2175
Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly
685 690 695

atg ccg caa atg aac act cag caa gtg aat taa tctgattcac aggattatgt 2228
Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn
700 705

ttaatcgcca aaaacacact ggccagtgtta ccataatatg ttaccagaag agttattatc 2288

ES 2 619 322 T3

tatttgttct cccttccagc aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca 2348
 ggactacaat tgtcagcttt atattacctg gatatggaag gaaactatct ttactctgca 2408
 tgttctgtcc taagcgtcat cttgagcctt gcacatgata ctcagattcc tcacccttgc 2468
 ttaggagtaa aacataatat actttaatgg ggtgatatct ccatagttat ttgaagtggc 2528
 ttggataaag caagactgac ttctgacatt ggataaaatc tacaatcag ccctagagtc 2588
 attcagtggc aactgacaaa actaaaatat ttcccttgaa aggaagatgg aaggagtgga 2648
 gtgtggtttg gcagaacaac tgcatttcac agcttttcca cttaaattgg agcactgaac 2708
 atttagatgc atacogaatt atgcatgggc cctaatacaca cagacaaggc tgggtgccagc 2768
 cttagccttg acacggcagt gttcaccctc tggccagacg actgtggttc aagacacatg 2828
 taaattgctt ttaacagct gatactgtat aagacaaagc caaatgcaa aattaggctt 2888
 tgattggcac ttttcgaaa atatgcaaca attaaggat ataactctgga tggccgcttc 2948
 tgtacttaat gtgaaatatt tagatacctt tcaaacactt aacagtttct ttgacaatga 3008
 gttttgtaag gattggtagt aaatatcatt ccttatgacg tacattgtct gtcactaatc 3068
 cttggatcct gctgtattgt cacctaaatt ggtacaggta ctgatgaaaa tctaattgat 3128
 aatcataaca ctcttggtta catgttttcc ctgcagcctg aaagttttta taagaaaaag 3188
 acatcaaatg cctgctgctg ccaccctttt aaattgctat cttttgaaaa gcaccagtat 3248
 gtgttttaga ttgatttccc tatttttagg aaatgacagt cagttagttc acttctgatg 3308
 gtataagcaa acaataaaaa catgtttata aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3368
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3386

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

5

<400> 16

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

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

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

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

Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met

ES 2 619 322 T3

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
225					230					235					240
Ser	Asn	Tyr	Phe	Asp	Ser	Thr	His	Asn	His	Gln	Asn	Gly	Leu	Cys	Glu
				245					250					255	
Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser	Ala	Pro	Thr	Val	Glu	Asp	Gln	Ala	Ala	Glu
			260					265					270		
Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Val	Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Gln	Asn	Glu	Val	Glu
		275					280					285			
Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn	Arg	Gln	Phe	Met	Ala	Glu	Thr	Gln	Phe	Ser
	290					295					300				
Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln	Val	Asp	Asp	Trp	Thr	Val	Glu	Thr	Val	Glu
305					310					315					320

ES 2 619 322 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 Ala Asp Pro Leu Val
340 345 350

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 619 322 T3

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

5 <210> 17
 <211> 3150
 <212> ADN
 <213> *Equus caballus*

10 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(1917)
 <223>

<400> 17

ES 2 619 322 T3

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 Gln Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr	
210 215 220	
gta aat aga cag ttt atg gca gaa gcg cag ttc agt ggt gag aag gag	720
Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Ala Gln Phe Ser Gly Glu Lys Glu	
225 230 235 240	
cag gtg gat gag tgg aca gtc gag acg gtc gag gtg gta aat tca ctc	768
Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu	
245 250 255	
cag cag caa cct cag gct gca tct cct tca gta ccg gag ccc cac tct	816
Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser	
260 265 270	
ttg act cca gtg gct cag gca gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gta	864
Leu Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val	
275 280 285	
cag gac ctt atg gcg caa atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat	912
Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp	
290 295 300	
tca atg ctg gat ttt gaa aac cag aca ctt gat cct gcc att gta tct	960
Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser	

ES 2 619 322 T3

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

ES 2 619 322 T3

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	gccagtgtac	cataatatgt											1977
taccagaaga	gttattatct	atttgttctc	cctttcagga	aacttattgt	aaagggactg											2037
ttttcatccc	ataaagacag	gactacagtt	gtcagcttta	tattacctgg	atatggaagg											2097
aaactatfff	tactctgcat	gttctgtcct	aagcgtcatc	ttgagccttg	cacatgatac											2157
tcagattcct	ttcccttgct	taggagtaaa	acataatata	ctttatgggg	tgataatatac											2217
tccatagtta	tttgaagtgg	cttggaaaaa	gcaagattga	cttttgacat	tgataaaaat											2277
ctacaaatca	gcocctagagt	ttcatgggtca	ttcacaaaac	taaaatattt	ccottgaaag											2337
gaagatggaa	ggactggagt	gtggtttggc	agaacaactg	catttcacag	cttttcctat											2397
taaattggag	cactgaatgt	taaatgcata	ccaattatg	catgggccct	taatcacaca											2457
tacatggcta	ccagctttga	cacagcacta	ttcatcctct	ggccaaacga	ctgtgggttaa											2517
aaacacgtgt	aaattgcttt	ttaacagctg	atactgtaaa	agacaaagct	aaaatgcaaa											2577
attaggcttt	cattggcact	tttcgaaaaa	tatgcaacaa	atttgggatg	taatctggat											2637
ggccacttct	gtacttaatg	tgaagtattt	agataccttt	ttgaacactt	aacagtttct											2697
tcgacaatga	cttttgtaag	gattggtagt	atatatcatt	cottatgaca	tacattgtct											2757
gttgctaatac	cttggatctt	gctgtattgt	cacctaaatt	ggtacaggta	ctgatgaaaa											2817
tctctcatgg	ataaacctaa	cactcttctg	cacatgtttt	tctgcagcc	tgaaggtttt											2877
taaaaggaaa	agatatcaaa	tgctgtctgc	taccaccctt	ttaaattgct	atcttttgaa											2937
aagcaccagt	atgtgttttt	agattgattt	ccctatttta	gggaaatgac	agtcagtagt											2997
ttcagttctg	atggtataag	caaagcaaat	aaaacgtgtt	tataaaagtt	gtatcttgaa											3057
acactggtgt	tcaacagcta	gcagcttctg	tggttcaccc	cctgccttgt	tagtgttacc											3117
catttatggt	tatctccagc	agcaatttct	cta													3150

<210> 18
<211> 638

ES 2 619 322 T3

<212> PRT
 <213> Equus caballus

<400> 18

5

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Ala Gln Phe Ser Gly Glu Lys Glu

ES 2 619 322 T3

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>
- <221> CDS
- 10 <222> (179)..(2302)
- <223>
- <400> 19

ES 2 619 322 T3

```

gctggctggc taagtccctc cgcgcccggc tcttgtccca ctaggagcag ctcaagagccg      60
cggggacagg gcgaagcggc ctgcgcccac ggagcgcacg tctctgttct caacgcagca      120
ccacccttgc cccctcggc tgcccactcc agacgtccag cggctcgcg 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
cgc cgc cgc cgc 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

```


ES 2 619 322 T3

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	oct	cag	gct	gcg	tcc	cct	tca	gtc		1186
Val	Val	Asn	Ser	Leu	Gln	Gln	Gln	Pro	Gln	Ala	Ala	Ser	Pro	Ser	Val		
				325					330					335			
cca	gag	ccc	cac	tct	ttg	act	cca	gtg	gct	cag	tca	gat	cca	ctt	gtg		1234
Pro	Glu	Pro	His	Ser	Leu	Thr	Pro	Val	Ala	Gln	Ser	Asp	Pro	Leu	Val		
			340					345					350				
aga	agg	cag	cgt	gta	caa	gat	ctt	atg	gca	caa	atg	caa	ggg	ccc	tat		1282
Arg	Arg	Gln	Arg	Val	Gln	Asp	Leu	Met	Ala	Gln	Met	Gln	Gly	Pro	Tyr		
		355					360					365					
aat	ttc	ata	cag	gat	tca	atg	ttg	gat	ttt	gaa	aat	cag	acg	ctt	gat		1330
Asn	Phe	Ile	Gln	Asp	Ser	Met	Leu	Asp	Phe	Glu	Asn	Gln	Thr	Leu	Asp		
		370				375					380						
cct	gcc	att	gta	tcc	gca	cag	cct	atg	aac	cct	acc	cag	aac	atg	gat		1378
Pro	Ala	Ile	Val	Ser	Ala	Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Thr	Gln	Asn	Met	Asp		
					390					395					400		
atg	cct	cag	ctg	gtt	tgc	cct	cag	gtt	cat	tct	gaa	tct	aga	ctt	gcc		1426
Met	Pro	Gln	Leu	Val	Cys	Pro	Gln	Val	His	Ser	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala		
				405					410					415			
caa	tct	aat	caa	gtt	cct	gta	caa	cca	gaa	gcc	aca	cag	gtt	cct	ttg		1474
Gln	Ser	Asn	Gln	Val	Pro	Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu		
			420					425					430				
gtt	tca	tcc	aca	agt	gag	ggg	tat	aca	gca	tct	cag	ccc	ttg	tac	cag		1522
Val	Ser	Ser	Thr	Ser	Glu	Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Tyr	Gln		
			435			440						445					
cca	tct	cat	gct	acg	gag	cag	cgg	ccg	cag	aaa	gag	cca	atg	gat	cag		1570
Pro	Ser	His	Ala	Thr	Glu	Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	Glu	Pro	Met	Asp	Gln		
			450			455					460						
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		
					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					

ES 2 619 322 T3

gaa cca gaa acg tta aaa caa cag agt cag tac cag gcc act tat aac Gln Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn 530 535 540	1810
cag agt ttt tcc agt cag cct cac caa gtg gaa caa aca gag ctt caa Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln 545 550 555 560	1858
caa gac caa ctg caa acg gtg gtt ggc act tac cat gga tcc cag gac Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp 565 570 575	1906
cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa ccc cca cag cag aac Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn 580 585 590	1954
act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac aac agt cgt ggg gta Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val 595 600 605	2002
tct cga gga ggg tct cgt ggt gcc aga ggc ttg atg aat gga tac agg Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg 610 615 620	2050
ggc cct gcc aat gga ttt aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser 625 630 635 640	2098
ttc tcg aac act cca aac agt ggt tat tca cag tct cag ttc act gct Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala 645 650 655	2146
ccc cgg gac tac tct ggt tac cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe 660 665 670	2194
aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt cgt Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg 675 680 685	2242
gga ggg ccc cca aga ccc aac aga ggg atg ccg caa atg aac act cag Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln 690 695 700	2290
caa gtg aat taa tgtgatacac aggattatgt ttaatcgcca aaaacacact Gln Val Asn 705	2342
ggccagtgta ccataatatg ttaccagaag agttattatc tatttgttct ccctttcagg	2402
aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca ggactgcaat tgtcagcttt	2462
acattacctg gatatggaag gaaactatct ttattctgca tgttctgtcc taagcgtcat	2522
cttgagcctt gcacacaata caatactcag attcctcacc cttgcttagg agtaaaacat	2582
tatatactta tggggtgata atatctccat agttagttga agtggcttgg aaaaaaatg	2642
caagattgaa tttttgacct tggataaaat ctacaatcag ccctagaact attcagtggt	2702
aattgacaaa gttaaagcat tttctttgaa aggaagatgg aaggagtgga gtgtggttta	2762
gcaaaaactgc atttcatagc tttcccatta aattggagca ccgacagatt aaaagcatac	2822

ES 2 619 322 T3

caaattatgc atgggtcctt actcacacaa gtgaggctgg ctaccagcct tgacatagca 2882
 ctcaactagtc ttctggccaa acgactgtga ttaaaacaca tgtaaattgc tcttttagtag 2942
 tggatactgt gtaagacaaa gccaaattgc aatcaggct ttgattggct cttctggaaa 3002
 atatgcatca aatattggggg ataactctgga tgggctgctg ctgtgctcaa tgtgaactat 3062
 ttagatacct ttggaacact taacagtttc tctgaacaat gacttacatg gggattggtc 3122
 ctgtttgtca ttctcacca taattgcatt gtcactcaata atccttggat cttgctgtat 3182
 tgttactcaa attggttaata ggtactgatg gaaatcgcta atggatggat aatcataaca 3242
 cttttgggtca catgttttct cctgcagcct gaaagttctt aaagaaaaag atatcaaatg 3302
 cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat ctttagaaaa gcaccggat gtgttttaga 3362
 ttcatttccc tgttttaggg aatgacagg cagtagtttc agttctgatg gcaaaacaaa 3422
 taaaaacatg tttctaaaag ttgtatcttg aaacactggt gttcaacagc tagcagctaa 3482
 agtaattcaa ccatgcatt gctagtgtca cagcctttgg ttatgtctag tagctgtttc 3542
 tgaagtattt tcatttatct tttgtcaaat ttaacctgt ttgaattctc tcotttctc 3602
 aaggagacac ttatgttcaa agtgttgatt ctttgcctta ggtgcataga gagtagacag 3662
 tttggagatg gaaaggtag cagtgactta gccatattgt ctgtgttggga atttgtgcta 3722
 gcagtttgag caetagetct gegtgcctat gaactgaatg ctgcttgtcc cattccattt 3782
 tatgtcatgg agaaataatt ccacttggtta acacaaaggc taagttaatg ttattttctg 3842
 tacagaaatt aaattttact tttagccttt tgtaaacttt tttttttttt ttccaagccg 3902
 gtatcagcta ctcaaaacaa ttctcagata ttcatcatta gacaactgga gtttttgctg 3962
 gttttgtagc ctactaaaac tgctgagget gttgaacatt ccacattcaa aagttttgta 4022
 ggggtgggga taatggggaa gcttcaatgt ttattttaaa ataaataaaa taagttcttg 4082
 acttttctca tgtgtggtta tggtagatca 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 ttctaccaa agtgtagggc agaagggtgta aaagttgttt gtagtttgac 4442
 ttgtttattt tttaagttgc 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

ES 2 619 322 T3

ttttaccaga gtacagggaa ctgatggtcc tacatgtctc ttagtgtagt aagactataa 4742
 aatcttttgt acatgcacaa ttcacagtat gtttagatac cacgtgtata atgccccccc 4802
 ctccccagg tagcatgcca ttgatgactt tttgcttagg gccattttat taccagggcc 4862
 ttaatattcc taaaaagatg attttttttc atcctttctc ctcttttgat cattgtatct 4922
 tgatattaaa aacatgacct tccaatgatt gtagtaaatt aacttctata gttcttttgt 4982
 ctctatatgt attcatatat atgctattgt atagagactt caaggagaca tggagatgca 5042
 tgcttattct caggttcatt cactaagggtg cttggcagac aaccagtttc taagtgcaga 5102
 atgtagttaa gcagcttcat atatgtgcca ggcaatttgt tttgttaa at tttcatctac 5162
 ttaaggaaat aggggtattgt agcttaggct gatcatacc ctcatttcaa ccttaagctc 5222
 tcaacctgca tccatccgac ttgagctatt aagtacttta gttttatcga gtataagtta 5282
 acagaaaaag taaattaagc tttgccttta ctattttgaa tttatataca ttctggaaaa 5342
 acttagaaac tgttgtatat ttcattagat taaattatat gaaaatgtga ttgtttatag 5402
 caaagcctgt gagttgcata caccctaagg aaaactcctt aagtgtcctt tgaagagaga 5462
 agaaacaatt ctgggtctgg tctttttaag aacaaagcta gactactgta tgttagcact 5522
 gtacattaat agtctgttgt gaagcttgag cagtttctg catagccttg atccttoacc 5582
 gttggcattg aaaatagcag tatccctgat gtacttaaaa cttaaagtca ggttttggta 5642
 tatttatttg taagtcttaa tttcctctaa atactatato tctttagcga gacaacctga 5702
 aatttattag cacatttggg tatctcttgc ttggcattat ggccagtgtt aactattcag 5762
 tggtgaaaaa attaccctc aagacactgg agtgacccca gatgtgtgta gtaagtggca 5822
 tggttcaact gtgtggttaa tgataaatat atgacttagt cggtatgatc tggaaagact 5882
 tgattgaaag ataattcagc tgacataagg atgagtgagg agtggcaaac tggataaaag 5942
 agtcaagaga cctgtattcc agtgactcct gttttgttta agcattagca agatctgtct 6002
 ggggaaactg gatagggcag ttttcttcca tgtttagttt ttgtctcaac atttgggaagc 6062
 tattgaaggt tttaaaatgg tgtgtattgt ttttttttgg ggggggggtg gccagaatag 6122
 tgggtcatct aataaaaactg ccatttaaaa gatcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 6181

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

<400> 20

5

ES 2 619 322 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

ES 2 619 322 T3

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

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

ES 2 619 322 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Val Asn
705

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

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

<400> 21

cccaccgcgc gcgcgcgtag ccgcctgcc cccgcaccgc tgcgcgtttt gtcccgcgtc 60

tctcccagtc cgtctctctga attgctggtc ttgtccttac ctcccgcttt tttcctatcc 120

ES 2 619 322 T3

tctcttctcg	gtctaaag	atg	ccc	tcg	gcc	acc	agc	cac	agc	gga	agc	ggc	171			
		Met	Pro	Ser	Ala	Thr	Ser	His	Ser	Gly	Ser	Gly				
		1				5					10					
agc	aaa	tcg	tcg	gga	ccg	ccg	ccg	ccg	tcc	ggt	tcc	tcc	ggg	agt	gag	219
Ser	Lys	Ser	Ser	Gly	Pro	Pro	Pro	Pro	Ser	Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Glu	
			15					20					25			
gcg	gcg	gcc	ggg	gca	gct	gcg	ccg	gct	tct	cag	cat	ccg	gca	acc	ggc	267
Ala	Ala	Ala	Gly	Ala	Ala	Ala	Pro	Ala	Ser	Gln	His	Pro	Ala	Thr	Gly	
		30					35					40				
acc	ggc	gcc	gtc	cag	acc	gag	gcc	atg	aag	cag	att	ctc	ggc	gta	atc	315
Thr	Gly	Ala	Val	Gln	Thr	Glu	Ala	Met	Lys	Gln	Ile	Leu	Gly	Val	Ile	
	45					50					55					
gac	aag	aaa	ctt	cgg	aac	ctg	gag	aag	aaa	aag	ggt	aaa	ctt	gat	gat	363
Asp	Lys	Lys	Leu	Arg	Asn	Leu	Glu	Lys	Lys	Lys	Gly	Lys	Leu	Asp	Asp	
60					65					70					75	
tac	cag	gaa	cga	atg	aat	aaa	ggg	gaa	agg	ctc	aat	caa	gac	cag	ctg	411
Tyr	Gln	Glu	Arg	Met	Asn	Lys	Gly	Glu	Arg	Leu	Asn	Gln	Asp	Gln	Leu	
				80					85					90		
gat	gcc	gta	tct	aag	tac	cag	gaa	gtc	aca	aat	aat	ttg	gag	ttt	gca	459
Asp	Ala	Val	Ser	Lys	Tyr	Gln	Glu	Val	Thr	Asn	Asn	Leu	Glu	Phe	Ala	
			95					100					105			
aag	gaa	tta	cag	agg	agt	ttc	atg	gca	tta	agt	caa	gat	att	cag	aaa	507
Lys	Glu	Leu	Gln	Arg	Ser	Phe	Met	Ala	Leu	Ser	Gln	Asp	Ile	Gln	Lys	
		110					115					120				
aca	ata	aag	aag	aca	gca	cgt	ccg	gaa	cag	ctt	atg	aga	gaa	gaa	gca	555
Thr	Ile	Lys	Lys	Thr	Ala	Arg	Arg	Glu	Gln	Leu	Met	Arg	Glu	Glu	Ala	
	125					130					135					
gaa	cag	aag	cgc	tta	aaa	act	gta	ctt	gag	tta	cag	tat	gta	ttg	gat	603
Glu	Gln	Lys	Arg	Leu	Lys	Thr	Val	Leu	Glu	Leu	Gln	Tyr	Val	Leu	Asp	
140					145					150					155	
aag	ctg	gga	gat	gat	gat	gtg	aga	aca	gat	ctg	aaa	caa	ggt	ttg	agt	651
Lys	Leu	Gly	Asp	Asp	Asp	Val	Arg	Thr	Asp	Leu	Lys	Gln	Gly	Leu	Ser	
				160					165					170		
gga	gtg	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	

ES 2 619 322 T3

240				245				250								
aat	ggg	ttg	tgt	gag	gag	gaa	gag	gcg	gct	tca	gcg	ccc	aca	gtg	gag	939
Asn	Gly	Leu	Cys	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser	Ala	Pro	Thr	Val	Glu	
			255					260					265			
gac	cag	gta	gct	gaa	gct	gaa	cct	gag	cca	gcg	gaa	gaa	tac	aca	gag	987
Asp	Gln	Val	Ala	Glu	Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Ala	Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu	
		270					275					280				
caa	agt	gag	gtt	gaa	tca	aca	gag	tat	gtc	aat	agg	cag	ttc	atg	gca	1035
Gln	Ser	Glu	Val	Glu	Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn	Arg	Gln	Phe	Met	Ala	
	285					290					295					
gaa	aca	cag	ttc	agc	agt	ggt	gag	aag	gag	caa	gtg	gat	gag	tgg	aca	1083
Glu	Thr	Gln	Phe	Ser	Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln	Val	Asp	Glu	Trp	Thr	
300					305					310					315	
gtt	gaa	aca	gtt	gag	gtt	gta	aac	tca	ctc	cag	cag	caa	cct	cag	gct	1131
Val	Glu	Thr	Val	Glu	Val	Val	Asn	Ser	Leu	Gln	Gln	Gln	Pro	Gln	Ala	
				320					325					330		
gcg	tcc	cct	tca	gtc	cca	gag	ccc	cac	tct	ttg	act	cca	gtg	gct	cag	1179
Ala	Ser	Pro	Ser	Val	Pro	Glu	Pro	His	Ser	Leu	Thr	Pro	Val	Ala	Gln	
			335					340					345			
tca	gat	cca	ctt	gtg	aga	agg	cag	cgt	gta	caa	gat	ctt	atg	gca	caa	1227
Ser	Asp	Pro	Leu	Val	Arg	Arg	Gln	Arg	Val	Gln	Asp	Leu	Met	Ala	Gln	
		350					355					360				
atg	caa	ggg	ccc	tat	aat	ttc	ata	cag	gat	tca	atg	ttg	gat	ttt	gaa	1275
Met	Gln	Gly	Pro	Tyr	Asn	Phe	Ile	Gln	Asp	Ser	Met	Leu	Asp	Phe	Glu	
	365					370					375					
aat	cag	acg	ctt	gat	cct	gcc	att	gta	tcc	gca	cag	cct	atg	aac	cct	1323
Asn	Gln	Thr	Leu	Asp	Pro	Ala	Ile	Val	Ser	Ala	Gln	Pro	Met	Asn	Pro	
380					385					390					395	
acc	cag	aac	atg	gat	atg	cct	cag	ctg	gtt	tgc	cct	cag	gtt	cat	tct	1371
Thr	Gln	Asn	Met	Asp	Met	Pro	Gln	Leu	Val	Cys	Pro	Gln	Val	His	Ser	
				400					405					410		
gaa	tct	aga	ctt	gcc	caa	tct	aat	caa	gtt	cct	gta	caa	cca	gaa	gcc	1419
Glu	Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Ser	Asn	Gln	Val	Pro	Val	Gln	Pro	Glu	Ala	
			415					420					425			
aca	cag	gtt	cct	ttg	gtt	tca	tcc	aca	agt	gag	ggg	tat	aca	gca	tct	1467
Thr	Gln	Val	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Thr	Ser	Glu	Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	
		430					435					440				
cag	ccc	ttg	tac	cag	cca	tct	cat	gct	acg	gag	cag	cgg	ccg	cag	aaa	1515
Gln	Pro	Leu	Tyr	Gln	Pro	Ser	His	Ala	Thr	Glu	Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	
	445					450					455					
gag	cca	atg	gat	cag	att	cag	gca	aca	ata	tct	ttg	aat	aca	gac	cag	1563
Glu	Pro	Met	Asp	Gln	Ile	Gln	Ala	Thr	Ile	Ser	Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	
460					465				470						475	
act	aca	gca	tcc	tca	tcc	ctt	cct	gct	gct	tct	cag	cct	caa	gtg	ttc	1611
Thr	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Leu	Pro	Ala	Ala	Ser	Gln	Pro	Gln	Val	Phe	
				480					485					490		
cag	gct	ggg	aca	agt	aaa	cct	ttg	cac	agc	agt	gga	atc	aat	gta	aat	1659

ES 2 619 322 T3

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	ott	caa	caa	gac	caa	ctg	caa	acg	gtg	ggt	ggc	act	tac		1851
Gln	Thr	Glu	Leu	Gln	Gln	Asp	Gln	Leu	Gln	Thr	Val	Val	Gly	Thr	Tyr		
				560					565					570			
cat	gga	tcc	cag	gac	cag	cct	cat	caa	gtg	cct	ggt	aac	cac	cag	caa		1899
His	Gly	Ser	Gln	Asp	Gln	Pro	His	Gln	Val	Pro	Gly	Asn	His	Gln	Gln		
			575					580					585				
ccc	cca	cag	cag	aac	act	ggc	ttt	cca	cgt	agc	agt	cag	cct	tat	tac		1947
Pro	Pro	Gln	Gln	Asn	Thr	Gly	Phe	Pro	Arg	Ser	Ser	Gln	Pro	Tyr	Tyr		
		590					595					600					
aac	agt	cgt	ggg	gta	tct	cga	gga	ggg	tct	cgt	ggt	gcc	aga	ggc	ttg		1995
Asn	Ser	Arg	Gly	Val	Ser	Arg	Gly	Gly	Ser	Arg	Gly	Ala	Arg	Gly	Leu		
	605					610					615						
atg	aat	gga	tac	agg	ggc	cct	gcc	aat	gga	ttt	aga	gga	gga	tat	gat		2043
Met	Asn	Gly	Tyr	Arg	Gly	Pro	Ala	Asn	Gly	Phe	Arg	Gly	Gly	Tyr	Asp		
620					625					630					635		
ggt	tac	cgc	cct	tca	ttc	tcg	aac	act	cca	aac	agt	ggt	tat	tca	cag		2091
Gly	Tyr	Arg	Pro	Ser	Phe	Ser	Asn	Thr	Pro	Asn	Ser	Gly	Tyr	Ser	Gln		
				640					645					650			
tct	cag	ttc	act	gct	ccc	cgg	gac	tac	tct	ggt	tac	cag	cgg	gat	gga		2139
Ser	Gln	Phe	Thr	Ala	Pro	Arg	Asp	Tyr	Ser	Gly	Tyr	Gln	Arg	Asp	Gly		
			655					660					665				
tat	cag	cag	aat	ttc	aag	cga	ggc	tct	ggg	cag	agt	gga	cca	cgg	gga		2187
Tyr	Gln	Gln	Asn	Phe	Lys	Arg	Gly	Ser	Gly	Gln	Ser	Gly	Pro	Arg	Gly		
		670					675					680					
gcc	cca	cga	ggt	cgt	gga	ggg	ccc	cca	aga	ccc	aac	aga	ggg	atg	ccg		2235
Ala	Pro	Arg	Gly	Arg	Gly	Gly	Pro	Pro	Arg	Pro	Asn	Arg	Gly	Met	Pro		
		685				690					695						
caa	atg	aac	act	cag	caa	gtg	aat	taa	tgtgatacac	aggattatgt							2282
Gln	Met	Asn	Thr	Gln	Gln	Val	Asn										
700					705												
ttaatgcca	aaaacacact	ggccagtgta	ccataatatg	ttaccagaag	agttattatc												2342
tatttgttct	ccctttcagg	aaacttattg	taaagggact	gttttcatcc	cataaagaca												2402
ggactgcaat	tgtcagcttt	acattacctg	gatatggaag	gaaactatgt	ttattctgca												2462
tgttctgtcc	taagcgtcat	cttgagcctt	gcacacaata	caatactcag	attcctcacc												2522

ES 2 619 322 T3

cttgcttagg agtaaaacat tatatactta tggggtgata atatctccat agttagttga 2582
 agtggcttgg aaaaaaatg caagattgaa tttttgacct tggataaaat ctacaatcag 2642
 ccctagaact attcagtggg aattgacaaa gttaaagcat tttctttgaa aggaagatgg 2702
 aaggagtgga gtgtggttta gcaaaactgc atttcatagc tttcccatta aattggagca 2762
 cggacagatt aaaagcatac caaattatgc atgggtcctt actcacacaa gtgaggctgg 2822
 ctaccagcct tgacatagca ctcaactagc ttctggccaa acgactgtga ttaaaacaca 2882
 tgtaaattgc tcttttagtag tggatactgt gtaagacaaa gccaaattgc aaatcaggct 2942
 ttgattggct cttctggaaa atatgcatca aatatggggg ataactctgga tgggctgctg 3002
 ctgtgctcaa tgtgaactat ttagatacct ttggaacact taacagtttc tctgaacaat 3062
 gacttacatg gggattggtc ctgtttgca ttctcacca taattgcatt gtcactacta 3122
 atccttggat cttgctgtat tgttactcaa attggttaata ggtactgatg gaaatcgcga 3182
 atggatggat aatcataaca cttttggca catgttttct cctgcagcct gaaagttctt 3242
 aaagaaaaag atatcaaatg cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat ctttagaaaa 3302
 gcaccgggat gtgttttaga ttcatttccc tgttttaggg aaatgacagg cagtagtttc 3362
 agttctgatg gcaaaacaaa taaaaacatg tttctaaaag ttgtatcttg aaacactggg 3422
 gttcaacagc tagcagctaa agtaattcaa cccatgcatt gctagtgtca cagccttggg 3482
 ttatgtctag tagctgtttc tgaagtattt tcatttatct tttgtcaaat ttaaccctgt 3542
 ttgaattctc tcctttctc aaggagacac ttatgttcaa agtgttgatt ctttgcctta 3602
 ggtgcataga gagtagacag tttggagatg gaaagggttag cagtgactta gccatatgtt 3662
 ctgtgttggg atttgtgcta gcagtttgag cactagctct gcgtgcctat gaactgaatg 3722
 ctgcttgtcc cattccattt tatgtcatgg agaaataatt ccacttggtg acacaaaggc 3782
 taagttaatg ttattttctg tacagaaatt aaattttact tttagccttt tgtaaacttt 3842
 tttttttttt ttccaagccg gtatcagcta ctcaaaacaa ttctcagata ttcatcatta 3902
 gacaactgga gtttttgctg gttttgtagc ctactaaaac tgctgaggct gttgaacatt 3962
 ccacattcaa aagttttgta gggtggtgga taatggggaa gcttcaatgt ttattttaaa 4022
 ataaataaaa taagttcttg acttttctca tgtgtgggta tggtagatca tattggaagg 4082
 gttatctgtt tacttttgcc aagactattt tgccagcacc tacacttgtg tgctttaaaa 4142
 gacaactacc tgggatgtac cacaaccata tgttaattgt attttattgg gatggataaa 4202
 atgtttgtgg tttattggat aatccctaga tgggtgtgta cgtgtgtaga atataatttt 4262
 atgatagtaa gaaagcaaaa ttgaagaaaa taagtttagt attgaatttg agttctgaag 4322
 tgaattcagg gaatgtctca cgtttcgggc ttctacccaa agtgtagggc agaagggtga 4382
 aaagttgttt gtagtttgac ttgtttattt ttttaagttgc ttattccttt caacagcaac 4442

ES 2 619 322 T3

atatcattag ctgtcattct accattgcag ttctagtgag ttttaacgtc tgcattcaag 4502
 actgttttaa aagcaacctc actggacaga gaactgctaa agtcctttcc ttaagatctg 4562
 agtcctttgt actcagtatc ttctataata tgcaaatgct tgtctagagg cagaagaact 4622
 tttgtttggt caagtgtgta ttttaccaga gtacagggaa ctgatgggcc tacatgtctc 4682
 ttagtgtagt aagactataa aatcctttgt acatgcacaa ttcacagtat gtttagatac 4742
 cacgtgtata atgccccccc ctccccagg tagcatgcc a ttgatgactt tttgcttagg 4802
 gccattttat taccagggcc ttaatattcc taaaaagatg attttttttc atcctttctc 4862
 ctcttttgat cattgtatct tgatattaaa aacatgacct tccaatgatt gtagtaaatt 4922
 aacttctata gttcctttgt ctctatatgt attcatatat atgctattgt atagagactt 4982
 caaggagaca tggagatgca tgcttattct caggttcatt cactaagggtg cttggcagac 5042
 aaccagtttc taagtgcaga atgtagttaa gcagcttcat atatgtgcc a ggcaatttgt 5102
 tttgttaa at tttcatctac ttaaggaaat agggatttgt agcttaggct gatcataccc 5162
 ttcatttcaa cottaagctc tcaacctgca tccatccgac ttgagctatt aagtaactta 5222
 gttttatcga gtataagtta acagaaaaag taaattaagc tttgccttta ctattttgaa 5282
 tttatataca ttctggaaaa acttagaaac tgttgtatat ttcattagat taaattatat 5342
 gaaaatgtga ttgtttatag caaagcctgt gagttgcata caccctaagg aaaactcctt 5402
 aagtgtcctc tgaagagaga agaacaatt ctgggtctgg tctttttaag aacaaagcta 5462
 gactactgta tgtagcact gtacattaat agtctgttgt gaagcttgag cagtttcctg 5522
 catagccttg atccttcacc gttggcattg aaaatagcag tatccctgat gtacttaaaa 5582
 cttaaagtca ggttttggta tatttatttg taagtcttaa tttcctctaa atactatatac 5642
 tctttagcga gacaacctga aatttattag cacatttggg tatctcttgc ttggcattat 5702
 ggccagtgtt aactattcag tggtgaaaaa attaccctc aagacactgg agtgacccca 5762
 gatgtgtgta gtaagtggca tggttcaact gtgtgggtta tgataaatat atgacttagt 5822
 cggtatgatc tggaaagact tgattgaaag ataattcagc tgacataagg atgagtgagg 5882
 agtggcaaac tggataaaag agtcaagaga cctgtattcc agtgactcct gttttgttta 5942
 agcattagca agatctgtct ggggaaactg gatagggcag ttttcttcca tgtttagttt 6002
 ttgtctcaac atttggaagc tattgaaggt tttaaaatgg tgtgtattgt tttttttgg 6062
 ggggggggtg gccagaatag tgggtcatct aataaaactg ccatttaaaa gatcaaaaaa 6122
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 6141

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

5

<400> 22

ES 2 619 322 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 619 322 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn Phe Ile Gln 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

ES 2 619 322 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 Ala Asn
 515 520 525

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Val Asn
 705

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

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

5

10

<223>

<400> 23

```

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

```

ES 2 619 322 T3

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	ggt	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	ggt	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		
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	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		
ggt	tgc	cct	cag	ggt	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		
ggt	cct	gta	caa	cca	gaa	gcc	aca	cag	ggt	cct	ttg	ggt	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						

ES 2 619 322 T3

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
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 aaacacact ggccagtgta ccataatatg	2295
ttaccagaag agttattatc tatttgttct ccctttcagg aaacttattg taaagggact	2355

ES 2 619 322 T3

gttttcatcc cataaagaca ggactgcaat tgtcagcttt acattacctg gatatggaag 2415
 gaaactatth ttattctgca tgttctgtcc taagcgtcat cttgagcctt gcacacaata 2475
 caatactcag attcctcacc cttgcttagg agtaaaacat tatatactta tggggtgata 2535
 atatctccat agttagttga agtggcttgg aaaaaaatg caagattgaa tttttgacct 2595
 tggataaaat ctacaatcag ccctagaact attcagtggt aattgacaaa gttaaagcat 2655
 tttctttgaa aggaagatgg aaggagtgga gtgtggttta gcaaaaactgc atttcatagc 2715
 tttcccatta aattggagca ccgacagatt aaaagcatac caaattatgc atgggtcctt 2775
 actcacacaa gtgaggctgg ctaccagcct tgacatagca ctactagtc ttctggccaa 2835
 acgactgtga ttaaacacaca tgtaaattgc tctttagtag tggatactgt gtaagacaaa 2895
 gccaaaattgc aatcaggct ttgattggct cttctggaaa atatgcatca aatatggggg 2955
 ataactctgga tgggctgctg ctgtgctcaa tgtgaactat ttagatacct ttggaacact 3015
 taacagtttc tctgaacaat gacttacatg gggattggtc ctgtttgca ttctcacca 3075
 taattgcatt gtcactacta atccttggat cttgctgtat tgttactcaa attgtaata 3135
 ggtactgatg gaaatcgcta atggatggat aatcataaca cttttggtca catgttttct 3195
 cctgcagcct gaaagttctt aaagaaaaag atatcaaag cctgctgcta ccaccctttt 3255
 aaattgctat ctttagaaaa gcaccgggat gtgttttaga ttcatttccc tgttttaggg 3315
 aaatgacagg cagtagtttc agttctgatg gcaaaacaaa taaaacatg tttctaaaag 3375
 ttgtatcttg aaacactggg gttcaacagc tagcagctaa agtaattcaa cccatgcatt 3435
 gctagtgtca cagcctttgg ttatgtctag tagctgttcc tgaagtatth tcatttatct 3495
 tttgtcaaat ttaaccctgt ttgaattctc tcctttcctc aaggagacac ttatgttcaa 3555
 agtgttgatt ctttgccctta ggtgcataga gagtagacag tttggagatg gaaaggtag 3615
 cagtgactta gccatatgtt ctgtgttgga atttgtgcta gcagtttgag cactagctct 3675
 gcgtgcctat gaactgaatg ctgcttgtcc cattccattt tatgtcatgg agaaataatt 3735
 ccacttggtg acacaaaggc taagttaatg ttatthctg tacagaaatt aaattttact 3795
 tttagcctth tgtaaactth tttttttth ttccaagccg gtatcagcta ctcaaaacaa 3855
 ttctcagata ttcatcatta gacaactgga gtttttgctg gttttgtagc ctactaaaac 3915
 tgctgaggct gttgaacatt ccacattcaa aagttttgta ggggtggtgga taatggggaa 3975
 gcttcaatgt ttatthtaaa ataaataaaa taagttcttg actthtctca tgtgtggtta 4035
 tggatcatca tattggaagg gttatctgtt tactthtgcc aagactatth tgccagcacc 4095
 tacacttgty tgctthtaaaa gacaactacc tgggatgtac cacaaccata tgttaattgt 4155
 atthtattgg gatggataaa atgtttgtgg tttattggat aatccctaga tgggtgtgta 4215

ES 2 619 322 T3

cgtgtgtaga atataatfff atgatagtaa gaaagcaaaa ttgaagaaaa taagtttagt 4275
 attgaatttg agttctgaag tgaattcagg gaatgtctca cgtttcgggc ttctacccaa 4335
 agtgtagggc agaaggtgta aaagttgfff gtagtttgac ttgtttatff tffaagttgc 4395
 ttattcctff caacagcaac atatcattag ctgtcattct accattgcag ttctagttag 4455
 tfftaacgfc tgcattcaag actgtffftaa aagcaacctc actggacaga gaactgctaa 4515
 agtctffftcc ttaagatctg agtctffftgt actcagatc ttctataata tgcaaagtct 4575
 tgtctagagg cagaagacct tttgtffftgt caagtgtgta tffftaccaga gtacagggaa 4635
 ctgatggfcc tacatgtctc ttagttagt aagactataa aatctffftgt acatgcacaa 4695
 ttcacagtat gtttagatac cacgtgtata atgccccccc ctccccagg tagcatgcca 4755
 ttgatgactt tttgcttagg gccatffftat taccagggcc tfaatattcc taaaaagatg 4815
 atffftfffc atcctffftctc ctctffftgat cattgtatct tgatattaaa aacatgacct 4875
 tccaatgatt gtagtaaatt aacttctata gttctffftgt ctctatatgt attcatatat 4935
 atgctattgt atagagactt caaggagaca tggagatgca tgcttattct caggttcatt 4995
 cactaaggctg cttggcagac aaccagttc taagtgcaga atgtagtta gcagcttcat 5055
 atatgtgcca ggcaattffftgt tttgttaaat tttcatctac ttaaggaaat agggattffftgt 5115
 agcttaggct gatcataccc ttcattffftcaa ccttaagctc tcaacctgca tccatccgac 5175
 ttgagctatt aagtactfffta gttffftatcga gtataagtta acagaaaaag taaattaagc 5235
 tttgcctfffta ctatffftgaa tffftatataca tttctggaaaa acttagaaac tgttgtatat 5295
 ttcattagat taaattatat gaaaatgtga ttgtffftatag caaagcctgt gagttgcata 5355
 caccctaagg aaaactcctt aagtgtcctt tgaagagaga agaaacaatt ctgggtctgg 5415
 tctfffttaag aacaaagcta gactactgta tgttagcact gtacattaat agtctgtffftgt 5475
 gaagcttgag cagtttctctg catagccttg atccttcacc gttggcattg aaaatagcag 5535
 tatccctgat gtacttaaaa cttaaagtca ggtffftgta tattffftttg taagtcttaa 5595
 tttcctctaa atactatatac tctffftagcga gacaacctga aattffftattag cacattffftggg 5655
 tatctcttgc ttggcattat ggccagtgffft aactattcag tggtgaaaaa attaccctc 5715
 aagacactgg agtgacccca gatgtgtgta gtaagtggca tggffftcaact gtgtggfffttaa 5775
 tgataaatat atgacttagt cggtatgatc tggaaagact tgattgaaag ataattcagc 5835
 tgacataagg atgagtgagg agtggcaaac tggataaaaag agtcaagaga cctgtattcc 5895
 agtgactcct gttffftgfffta agcattagca agatctgtct ggggaaactg gatagggcag 5955
 tffftctffftca tgtffftagffft tffftctcaac atffftggaagc tattgaaaggt tffftaaaatgg 6015
 tgtgtattgt tffftfffttgg ggggggggtg gccagaatag tgggtcatct aataaaactg 6075
 ccattffftaaa gatcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 6114

ES 2 619 322 T3

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

5

<400> 24

```

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 619 322 T3

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 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

ES 2 619 322 T3

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

5

<400> 25

```

gctggctggc taagtccctc ccgcgccggc tcttgtccca ctaggagcag ctacagagccg      60
cggggacagc gcgaagcggc ctgcccaccac 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
cgc cgc cgc cgc 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
    
```

ES 2 619 322 T3

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
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

ES 2 619 322 T3

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		
	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																

ES 2 619 322 T3

aactgttcat agtccgcatg taggttacat gtttaggaata catttatctt ttccagactt 2357
 gttgctaaag attaaatgaa atgctctggt tctaaaattt catcttgaat ccaaatttta 2417
 atttttgaat gactttccct gctggtgtct tcaaaatcag aacattttct ctgcctcaga 2477
 aaagcgtttt tccaactgga aattttatttt tcaggtotta aaacctgcta aatgttttta 2537
 ggaagtacct actgaaactt tttgtaagac atttttggaa cgagcttgaa catttatata 2597
 aatttattac cctctttgat ttttgaaaca tgcatattat atttaggctg agaagccctt 2657
 caaatggcca gataagccac agtttttagct agagaacctt ttagaattga cataactaat 2717
 ctaaacttga acacttttag gaccaatggt agtgttctaa ataccaacat atttctgatg 2777
 tttaaacaga tctoccaa tcttaggacc ttgatgtcat taaaatttag aatgacaagc 2837
 ttaagaggct ttagtttcat ttgtttttca agtaatgaaa aataatttct tacatgggca 2897
 gatagttaat ttgttgaaca attacaggta gcatttcoatg 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 ttctatocca cettgtagca 3197
 tattctatga aagttgagtt aatgatagc taaaatatct gtttcaacag catgtaaaaa 3257
 gttattttta ctgttacaag tcattataca attttgaatg ttctgtagtt tctttttaac 3317
 agtttaggta caaaggctctg ttttcattct ggtgcttttt attaattttg atagtatgat 3377
 gtcacttctt attgaaatgt aagctagcgt gtaccttaga atgtgagctc catgagagca 3437
 ggtaccttgt ttgtcttcac tgctgtatct attcccaacg cctcatgaca gtgcctggca 3497
 catagtaggc actcaataaa tacttggtga atgaatgaaa aaaaaaaaaa a 3548

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

<400> 26

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

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

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

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

5

10

ES 2 619 322 T3

50																	
Asn	Leu	Glu	Lys	Lys	Lys	Gly	Lys	Leu	Asp	Asp	Tyr	Gln	Glu	Arg	Met		
65					70					75					80		
Asn	Lys	Gly	Glu	Arg	Leu	Asn	Gln	Asp	Gln	Leu	Asp	Ala	Val	Ser	Lys		
				85					90					95			
Tyr	Gln	Glu	Val	Thr	Asn	Asn	Leu	Glu	Phe	Ala	Lys	Glu	Leu	Gln	Arg		
			100					105					110				
Ser	Phe	Met	Ala	Leu	Ser	Gln	Asp	Ile	Gln	Lys	Thr	Ile	Lys	Lys	Thr		
		115					120					125					
Ala	Arg	Arg	Glu	Gln	Leu	Met	Arg	Glu	Glu	Ala	Glu	Gln	Lys	Arg	Leu		
	130					135							140				
Lys	Thr	Val	Leu	Glu	Leu	Gln	Tyr	Val	Leu	Asp	Lys	Leu	Gly	Asp	Asp		
145					150					155					160		
Asp	Val	Arg	Thr	Asp	Leu	Lys	Gln	Gly	Leu	Ser	Gly	Val	Pro	Ile	Leu		
				165					170						175		
Ser	Glu	Glu	Glu	Leu	Ser	Leu	Leu	Asp	Glu	Phe	Tyr	Lys	Leu	Val	Asp		
			180					185						190			
Pro	Glu	Arg	Asp	Met	Ser	Leu	Arg	Leu	Asn	Glu	Gln	Tyr	Glu	His	Ala		
		195					200						205				
Ser	Ile	His	Leu	Trp	Asp	Leu	Leu	Glu	Gly	Lys	Glu	Lys	Pro	Val	Cys		
	210					215					220						
Gly	Thr	Thr	Tyr	Lys	Ala	Leu	Lys	Glu	Ile	Val	Glu	Arg	Val	Phe	Gln		
225					230					235					240		
Ser	Asn	Tyr	Phe	Asp	Ser	Thr	His	Asn	His	Gln	Asn	Gly	Leu	Cys	Glu		
				245					250					255			
Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser	Ala	Pro	Thr	Val	Glu	Asp	Gln	Val	Ala	Glu		
			260					265					270				
Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Ala	Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Gln	Ser	Glu	Val	Glu		
		275					280					285					
Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn	Arg	Gln	Phe	Met	Ala	Glu	Thr	Gln	Phe	Ser		
	290					295					300						

ES 2 619 322 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 619 322 T3

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

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

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

<400> 27

ES 2 619 322 T3

```

cccaccgcgc gcgcgcgtag ccgcctgccc gcccgcccgc tgccgcgttt gtcccgcgtc      60
tctcccgcgc cgtctcctga cttgctggtc ttgtccttcc ctcccgcgttt tttcctctcc      120
tctcttctcg gtctaaag atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc      171
                Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly
                1                5                10
agc aaa tcg tcg gga ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag      219
Ser Lys Ser Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu
                15                20                25
gcg gcg gcc ggg gca gct gcg ccg gct tct cag cat ccg gca acc gcc      267
Ala Ala Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly
                30                35                40

```

ES 2 619 322 T3

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

ES 2 619 322 T3

285	290	295	
gaa aca cag ttc agc agt ggt gag aag gag caa gtg gat gag tgg aca Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr 300 305 310 315			1083
gtt gaa aca gtt gag gtt gta aac tca ctc cag cag caa cct cag gct Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala 320 325 330			1131
gcg tcc cct tca gtc cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln 335 340 345			1179
tca gat cca ctt gtg aga agg cag cgt gta caa gat ctt atg gca caa Ser Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln 350 355 360			1227
atg caa ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca atg ttg gat ttt gaa Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu 365 370 375			1275
aat cag acg ctt gat cct gcc att gta tcc gca cag cct atg aac cct Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro 380 385 390 395			1323
acc cag aac atg gat atg cct cag ctg gtt tgc cct cag gtt cat tct Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser 400 405 410			1371
gaa tct aga ctt gcc caa tct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcc Glu Ser Arg Leu Ala Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala 415 420 425			1419
aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag ggg tat aca gca tct Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser 430 435 440			1467
cag ccc ttg tac cag cca tct cat gct acg gag cag cgg ccg cag aaa Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys 445 450 455			1515
gag cca atg gat cag att cag gca aca ata tct ttg aat aca gac cag Glu Pro Met Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln 460 465 470 475			1563
act aca gca tcc tca tcc ctt cct gct gct tct cag cct caa gtg ttc Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe 480 485 490			1611
cag gct ggg aca agt aaa cct ttg cac agc agt gga atc aat gta aat Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn 495 500 505			1659
gca gct cca ttc cag tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gct cca Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro 510 515 520			1707
gtc cct cct gct aat gaa cca gaa acg tta aaa caa cag agt cag tac Val Pro Pro Ala Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr 525 530 535			1755
cag gcc act tat aac cag agt ttt tcc agt cag cct cac caa gtg gaa			1803

ES 2 619 322 T3

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	ggt	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	tcctagctcc	tatgtggagc						2237
Ala	Pro	Arg	Gly	Asn	Ile	Leu	Trp	Trp									
	685					690											
ttctgttctg	gccttgaag	aactgttcat	agtcgcgatg	taggttacct	gtaggaata												2297
catttatctt	ttccagactt	gttgctaaag	attaaatgaa	atgctctggt	tctaaaattt												2357
catcttgaat	ccaaatttta	atthttgaat	gactttccct	gctgttgtct	tcaaatcag												2417
aacattttct	ctgcctcaga	aaagcgtttt	tccaactgga	aatttatttt	tcaggtctta												2477
aaacctgcta	aatgttttta	ggaagtacct	actgaaactt	tttgtaagac	atthttggaa												2537
cgagcttgaa	catttatata	aatttattac	cctctttgat	ttttgaaaca	tgcatattat												2597
atthagctg	agaagccctt	caaatggcca	gataagccac	agttttagct	agagaaccat												2657
ttagaattga	cataactaat	ctaaacttga	acacttttag	gaccaatggt	agtgttctaa												2717
ataccaacat	atthttgatg	tttaaacaga	tctcccaaat	tcttaggacc	ttgatgtcat												2777
taaaatttag	aatgacaagc	ttaagaggct	ttagtttcat	ttgtttttca	agtaatgaaa												2837
aataattttct	tacatgggca	gatagttaat	ttgttgaaca	attacaggtg	gcatttcatg												2897
taatctgatg	ttctaaatgg	ttctcttatt	gaaggagggt	aaagaattag	gtttcttaca												2957

ES 2 619 322 T3

```

gtttttggct ggccatgaca tgtataaaat gtatattaag gaggaattat aaagtacttt 3017
aatttgaatg ctagtggcaa ttgatcatta agaaagtact ttaaagcaaa aggttaatgg 3077
gtcatctggg aaaaatactg aagatcaaaa ggtatttgc tgtgaatgtg ggttatgttc 3137
ttctatccca cctttagca tattctatga aagttgagtt aaatgatagc 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 tacttggtga atgaatgaaa 3497
aaaaaaaaa a 3508

```

5

```

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

<400> 28

```


ES 2 619 322 T3

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 2 619 322 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

ES 2 619 322 T3

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

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

<400> 29

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

15

ES 2 619 322 T3

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	

ES 2 619 322 T3

tgc cct cca gtt cat act gag tca aga ctt gcc cag cct aat caa gtt Cys Pro Pro Val His Thr Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val 405 410 415	1248
cct gtg caa cca gaa gct acg cag gtt ccc ttg gtt tca tct aca agt Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser 420 425 430	1296
gag gga tat aca gcc tcc cag ccc atg tat cag cct tct cat acc aca Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Met Tyr Gln Pro Ser His Thr Thr 435 440 445	1344
gag caa cgg cca cag aag gaa tcc att gac cag att cag gct tca atg Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Ser Ile Asp Gln Ile Gln Ala Ser Met 450 455 460	1392
tca ctg aat gca gac cag acc ccg tca tca tca tca ctt ccc act gca Ser Leu Asn Ala Asp Gln Thr Pro Ser Ser Ser Ser Leu Pro Thr Ala 465 470 475 480	1440
tcc cag ccg caa gtt ttc caa gct gga tct agc aaa cct ttg cat agc Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Ser Ser Lys Pro Leu His Ser 485 490 495	1488
agc gga atc aat gtt aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa aca gta Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val 500 505 510	1536
ttc aac atg aat gca cct gtt cct cct gtt aat gag cca gaa gcc ctt Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Ala Leu 515 520 525	1584
aag caa caa aat cag tac cag gcc agt tac aac cag agt ttc tcc aat Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Asn 530 535 540	1632
cag cca cac caa gta gaa caa tca gat ctt cag caa gaa cag ctc cag Gln Pro His Gln Val Glu Gln Ser Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln 545 550 555 560	1680
aca gtg gtt ggt act tac cat ggt tct ccg gac cag acc cat caa gtg Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Pro Asp Gln Thr His Gln Val 565 570 575	1728
gca gga aac cac cag caa cct ccc cag cag aat act gga ttt cca cgc Ala Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg 580 585 590	1776
aac agt cag cct tat tac aac agt ccg gga gtg tct cgt ggt gga tca Asn Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser 595 600 605	1824
cgt ggg act cgt gga ttg atg aat ggt tac agg gga cct gca aat gga Arg Gly Thr Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly 610 615 620	1872
ttt aga gga gga tat gat ggc tac cgt cct tca ttt tcc aac act ccg Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro 625 630 635 640	1920
aac agt ggt tac acg cag ccc caa ttt aat gct cct cga gat tat tca Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Pro Gln Phe Asn Ala Pro Arg Asp Tyr Ser 645 650 655	1968

ES 2 619 322 T3

aac tac cag cgg gat gga tat cag cag aac ttc aaa cgt ggt tct gga 2016
 Asn Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly
 660 665 670

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

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

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

5

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

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

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

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

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

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

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

Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln
 115 120 125

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

Leu Gln Phe Ile Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Ser Asp
 145 150 155 160

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

10

ES 2 619 322 T3

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

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

ES 2 619 322 T3

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

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

10 <220>
 <223> Cebador T3

<400> 31
 aattaaccct cactaaaggg 20

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

20 <220>
 <223> Cebador T7

<400> 32
 taatacgact cactatagg 19

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

30 <220>
 <223> cebador

<400> 33
 aaggttgaa tggagtgc 18

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

40 <220>
 <223> Cebador

45 <400> 34
 tgctccttt caccactg 18

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

50 <220>
 <223> Cebador GAPDH

55 <400> 35
 gggctgcttt taactctg 18

<210> 36
 <211> 18

ES 2 619 322 T3

	<212> ADN	
	<213> Artificial	
5	<220> <223> Cebador GAPDH	
	<400> 36 ccaggaaatg agcttgac	18
10	<210> 37 <211> 27 <212> ADN <213> Artificial	
15	<220> <223> Cebador	
20	<400> 37 catatggcat taagcaaga tattcag	27
25	<210> 38 <211> 23 <212> ADN <213> Artificial	
30	<220> <223> Cebador	
35	<400> 38 ggtaccttg cggcatccct ctg	23
40	<210> 39 <211> 21 <212> ADN <213> Artificial	
45	<220> <223> Cebador	
50	<400> 39 catatgccgt cggccaccag c	21
55	<210> 40 <211> 22 <212> ADN <213> Artificial	
60	<220> <223> Cebador	
65	<400> 40 ggtaccattc actgctgag tg	22
70	<210> 41 <211> 23 <212> ADN <213> Artificial	
75	<220> <223> Cebador	
80	<400> 41 gagctcatgc cctggccac cag	23
85	<210> 42 <211> 23	

ES 2 619 322 T3

Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val
 1 5 10

5
 <210> 48
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 48

Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val
 1 5

10
 <210> 49
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 49

Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala
 1 5

20
 <210> 50
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 50

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

30
 <210> 51
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 51

Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val
 1 5

40
 <210> 52
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 52

Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val
 1 5 10

45
 <210> 53

ES 2 619 322 T3

<211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 5 <400> 53

 Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr
 1 5

 <210> 54
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 10 <400> 54

 Lys Leu Val Asp Pro Glu Arg Asp Met
 1 5

 <210> 55
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 20 <400> 55

 Leu Val Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu
 1 5 10

 <210> 56
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 25 <400> 56

 Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu
 1 5 10

 <210> 57
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 30 <400> 57

 Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val
 1 5

 <210> 58
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 45 <400> 58

 <400> 58
 50

ES 2 619 322 T3

Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met
1 5

5
<210> 59
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 59

10
Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Thr Ser
1 5

15
<210> 60
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 60

20
Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val
1 5

25
<210> 61
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 61

Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val
1 5 10

30
<210> 62
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

35
<400> 62

Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val
1 5

40
<210> 63
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

45
<400> 63

Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala
1 5

<210> 64
<211> 10

ES 2 619 322 T3

<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5 <400> 64

Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val
1 5 10

10 <210> 65
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 65

15 Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val
1 5

20 <210> 66
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 66

25 Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala
1 5 10

30 <210> 67
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 67

35 Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala
1 5

40 <210> 68
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 68

45 Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val
1 5 10

50 <210> 69
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 69

ES 2 619 322 T3

Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val
 1 5 10

5
 <210> 70
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 70

Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val
 1 5

10
 <210> 71
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 71

Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val
 1 5 10

20
 <210> 72
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 25
 <400> 72

Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu
 1 5

30
 <210> 73
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 35
 <400> 73

Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp
 1 5 10

40
 <210> 74
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 74

45
 Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser
 1 5 10

<210> 75

ES 2 619 322 T3

<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5 <400> 75

Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu
1 5

10 <210> 76
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

15 <400> 76

Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe
1 5 10

20 <210> 77
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 77

25 Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Met His Glu
1 5 10

30 <210> 78
<211> 109
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 78

ES 2 619 322 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> 79
 <211> 94
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 79

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

10

<210> 80
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Artificial

15

ES 2 619 322 T3

<220>
5 <223> Cebador
<400> 80
atgccctcgg ccaccagcca cagc 24
10 <210> 81
<211> 24
<212> ADN
<213> Artificial
15 <220>
<223> Cebador
<400> 81
ttaattcact tgctgagtgt tcat 24

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un agente para su uso como agente inductor de inmunidad en el tratamiento o la prevención de cáncer animal, comprendiendo el agente, como principio activo, al menos un polipéptido que tiene actividad inductora de inmunidad y seleccionado de los siguientes polipéptidos (a), (b) y (c), o un vector recombinante que comprende un polinucleótido que codifica dicho polipéptido y capaz de expresar dicho polipéptido *in vivo*:
- 10 (a) un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada por cualquier SEQ ID de número par seleccionada de las SEQ ID NO: 2 a 30 en el listado de secuencias;
- (b) un polipéptido que tiene el 80 % o más de identidad de secuencia con el polipéptido (a); y
- (c) un polipéptido que comprende los polipéptidos (a) o (b).
- 15 2. El agente para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el polipéptido (b) es un polipéptido que tiene el 95 % o más de identidad de secuencia con el polipéptido (a).
- 20 3. El agente para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el polipéptido que tiene actividad inductora de inmunidad es un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada por cualquier SEQ ID de número par seleccionada de las SEQ ID NO: 2 a 30 enumeradas en el listado de secuencias, o un polipéptido que comprende dicho polipéptido.
- 25 4. El agente para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende, como principio activo, uno o una pluralidad de dichos polipéptidos.
- 30 5. El agente para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, que es:
- para usar tratando *in vitro* una célula presentadora de antígeno con el agente y administrando a un paciente la célula presentadora de antígeno; o
- para usar tratando *in vitro* una célula presentadora de antígeno con el agente, poniendo en contacto *in vitro* la célula presentadora de antígeno con las células T y administrando a un paciente células T aisladas que se unen selectivamente a la célula presentadora de antígeno; o
- para usar administrando el agente al paciente.
- 35 6. El agente para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el cáncer es cáncer de mama, tumor cerebral, leucemia, linfoma, cáncer de pulmón, cáncer de esófago o cáncer colorrectal.
- 40 7. El agente para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el animal es un ser humano, un perro o un gato.
- 45 8. El agente para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende además un agente inmunopotenciador.
9. El agente para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el agente inmunopotenciador es al menos un adyuvante o una citoquina seleccionados del grupo que consiste en adyuvante incompleto de Freund, Montanide, poli IC y un derivado del mismo, oligonucleótido CpG, interleucina 12, interleucina 18, interferón α , interferón β , interferón ω , interferón γ y ligando de Flt3.
- 50 10. Un polipéptido, o un vector recombinante, que comprende un polinucleótido que codifica dicho polipéptido y capaz de expresar dicho polipéptido *in vivo*, para su uso en la inducción de inmunidad en un método de tratamiento médico o veterinario, en donde dicho polipéptido tiene actividad inductora de inmunidad y se selecciona de los polipéptidos (a) a (c) siguientes:
- (a) un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada por cualquier SEQ ID de número par seleccionada de las SEQ ID NO: 2 a 30 enumeradas en el Listado de Secuencias;.
- (b) un polipéptido que tiene una identidad de secuencia del 80 % o más con el polipéptido (a); y
- (c) un polipéptido que comprende los polipéptidos (a) o (b).
- 55 11. Una célula presentadora de antígeno para su uso en el tratamiento o la prevención de cáncer animal, en la que la célula presentadora de antígeno presenta un fragmento polipeptídico derivado de la proteína CAPRIN-1 en una molécula del MHC y se prepara mediante un método que comprende poner en contacto una célula presentadora de antígeno con un polipéptido seleccionado del grupo que consiste en:
- (a) un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada por cualquier SEQ ID de número par seleccionada de las SEQ ID NO: 2 a 30 enumeradas en el Listado de Secuencias;
- (b) un polipéptido que tiene una identidad de secuencia del 80 % o más con el polipéptido (a); y
- (c) un polipéptido que comprende los polipéptidos (a) o (b).
- 60 65

12. Una célula T aislada para uso en el tratamiento o la prevención de cáncer animal, en donde la célula T citotóxica es específica para una proteína CAPRIN-1 y se prepara mediante un método que comprende:

5 co-cultivar una célula presentadora de antígeno que presenta un fragmento polipeptídico derivado de la proteína CAPRIN-1 en una molécula del MHC con una célula T para inducir y multiplicar una célula T citotóxica,

10 en donde la célula presentadora de antígeno que presenta un fragmento polipeptídico derivado de una proteína CAPRIN-1 en una molécula del MHC se prepara mediante un método que comprende poner en contacto una célula presentadora de antígeno con un polipéptido seleccionado del grupo que consiste en:

15 (a) un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada por cualquier SEQ ID de número par seleccionada de las SEQ ID NO: 2 a 30 enumeradas en el Listado de Secuencias;

(b) un polipéptido que tiene una identidad de secuencia del 80 % o más con el polipéptido (a); y

(c) un polipéptido que comprende los polipéptidos (a) o (b).

13. La célula presentadora de antígeno para su uso de la reivindicación 11 o la célula T citotóxica de la reivindicación 12, que son para usar como se define en la reivindicación 6 o la reivindicación 7.

Fig. 1

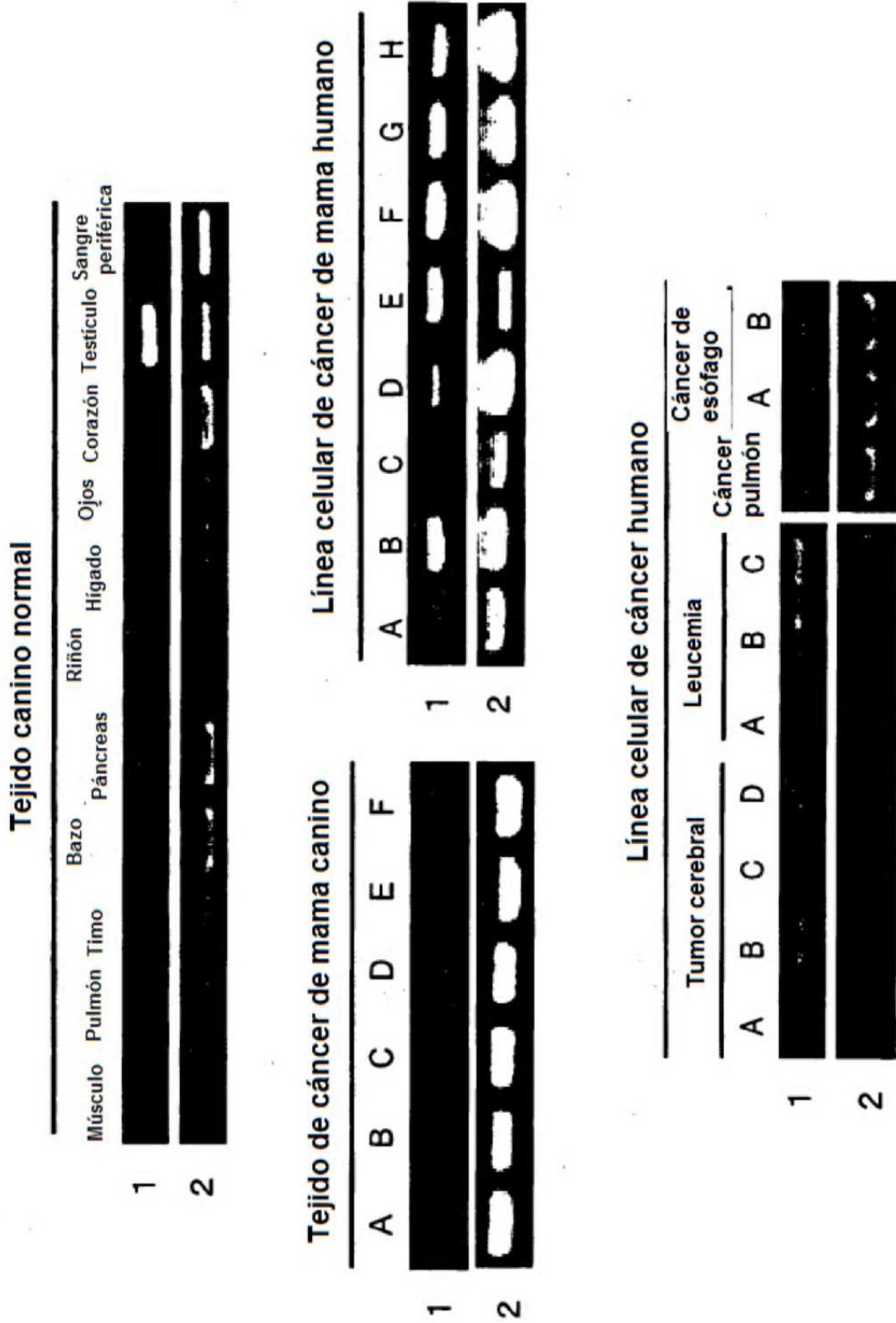


Fig. 2

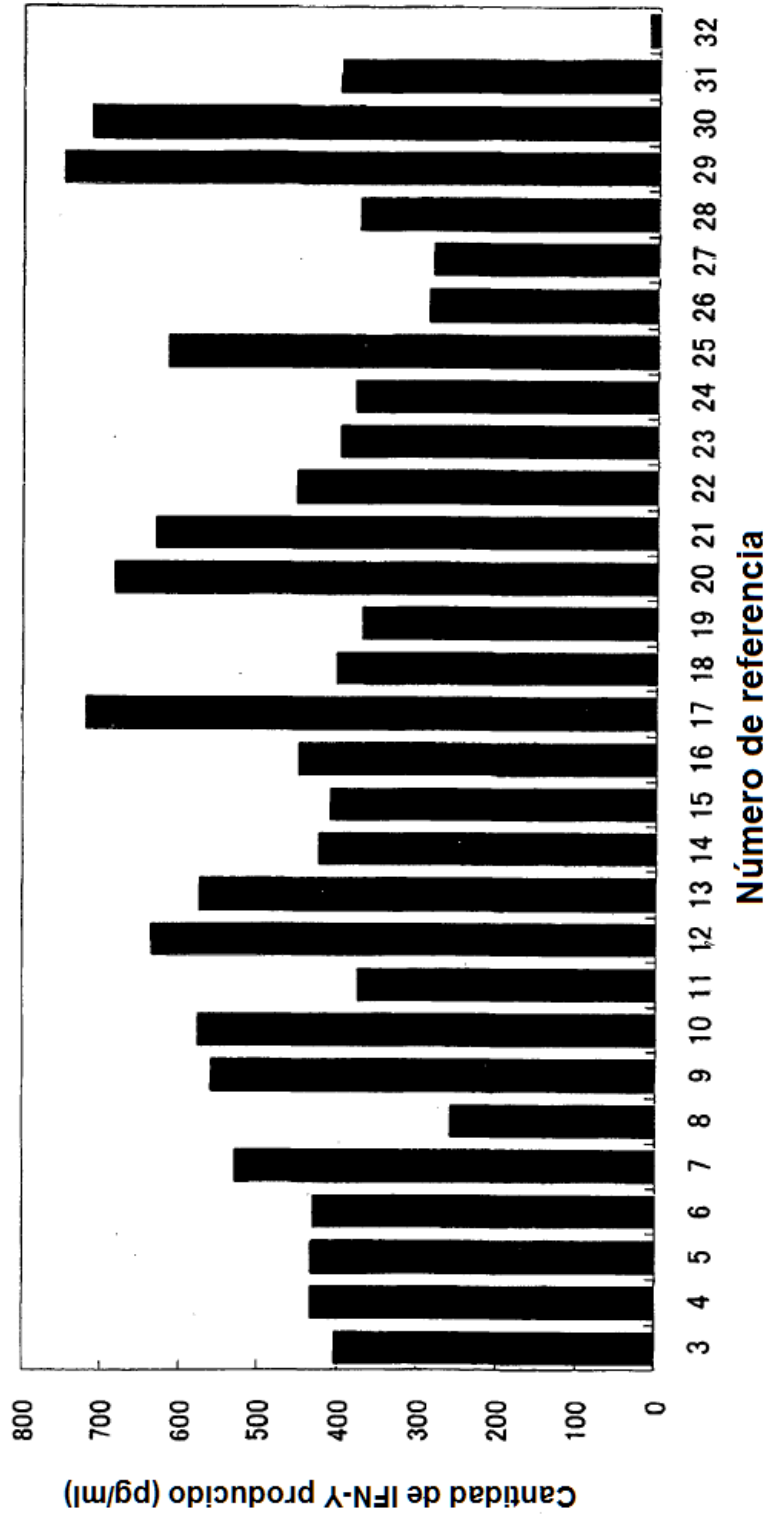


Fig. 3

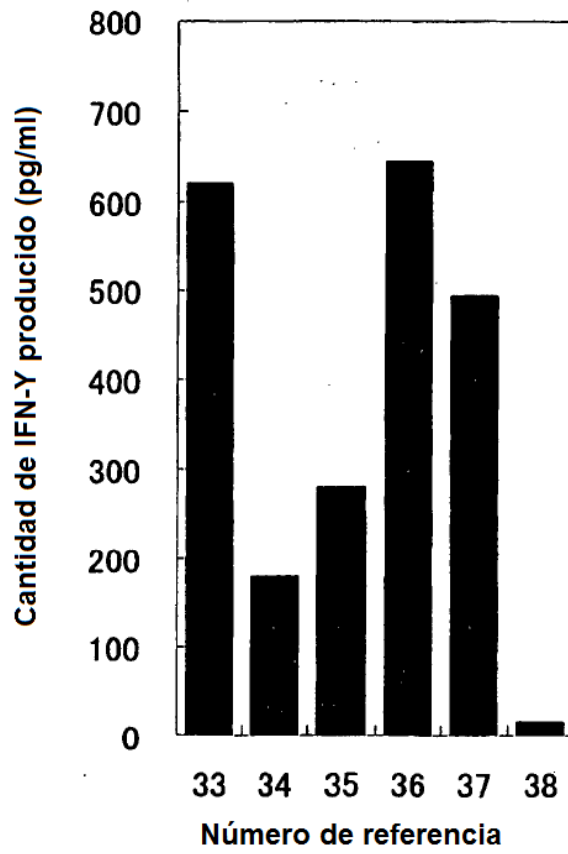


Fig. 4

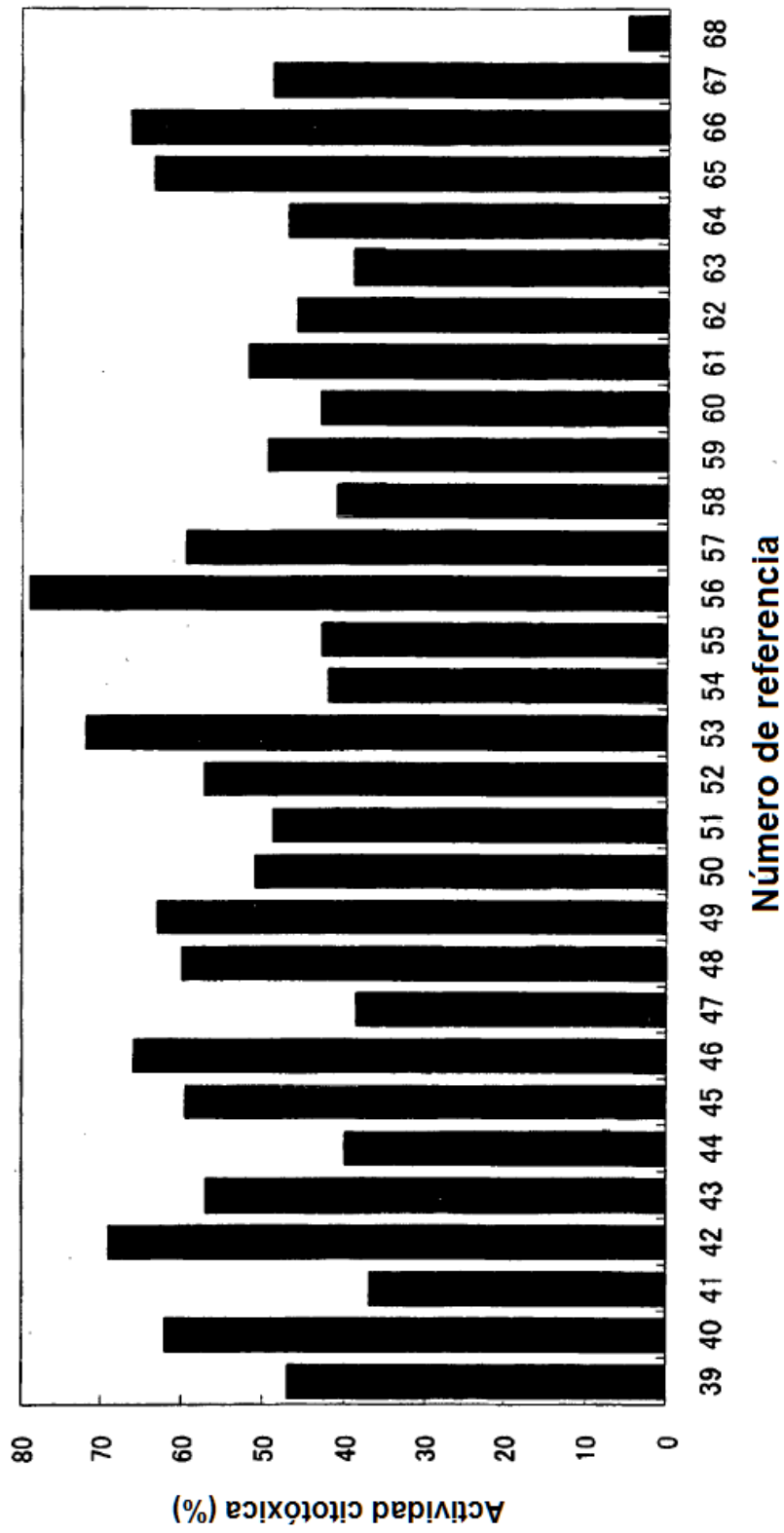


Fig. 5

