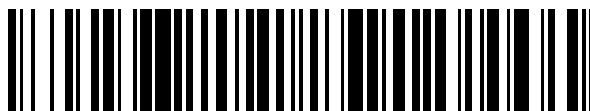


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 629 061**

51 Int. Cl.:

G01N 33/574 (2006.01)
C12Q 1/68 (2006.01)
G01N 33/53 (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01)
C07K 16/18 (2006.01)
C12N 15/02 (2006.01)
C12P 21/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.08.2012** **PCT/JP2012/069824**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.02.2013** **WO13018885**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2012** **E 12819473 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2017** **EP 2741085**

54 Título: **Método para la detección de cáncer pancreático**

30 Prioridad:

04.08.2011 JP 2011171364

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

07.08.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

IDO, TAKAYOSHI y
OKANO, FUMIYOSHI

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 629 061 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

Método para la detección de cáncer pancreático

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un método para la detección de cáncer pancreático utilizando como marcador tumoral CAPRIN-1.

10 Técnica anterior

Se ha informado que hay más de 10.000 pacientes con cáncer pancreático refractario en Japón, cuya aparición aumenta de año en año y se supone que el número de pacientes continuará aumentando. Aunque el cáncer pancreático se extraíese quirúrgicamente, a menudo pequeñas células cancerosas se han infiltrado y metastatizado a otros órganos. Por consiguiente, el cáncer pancreático a menudo reincide y el índice de supervivencia de 5 años tan solo es del 9 %; es decir, el pronóstico del cáncer pancreático es muy malo. Con el fin de prevenir la recurrencia postoperatoria, se ha empleado Gemcitabina, un agente contra el cáncer. Sin embargo, el propósito principal de la administración de Gemcitabina es aliviar el dolor y apenas puede esperarse la reducción del tamaño del tumor o una ventaja de supervivencia. En algunos hospitales, se utiliza otro agente contra el cáncer, TS-1, que actualmente se utiliza para el cáncer gástrico, aunque es difícil esperar algún efecto terapéutico.

Para mejorar el pronóstico del cáncer pancreático, es importante la detección temprana, al igual que ocurre con otros cánceres; sin embargo, la detección temprana es difícil porque el cáncer pancreático no muestra sustancialmente síntomas iniciales. Hasta ahora, se han empleado métodos de detección de cáncer pancreático utilizando antígeno carcinoembrionario (ACE) y glucoproteínas (CA19-9 y Dupan-2) en muestras biológicas como marcadores tumorales de cáncer pancreático de una manera activa. Sin embargo, los niveles de dichos marcadores tumorales no comienzan a elevarse a menos que el cáncer pancreático avance, y dichos marcadores muestran ocasionalmente valores normales en la fase progresiva. Por consiguiente, dichos marcadores tumorales no se consideran suficientes para la detección precisa del cáncer pancreático. Además, la mayoría de los marcadores tumorales que se conocen actualmente están presentes en cantidades muy pequeñas en los fluidos corporales (a nivel de pg/ml). Por consiguiente, para detectar dichas pequeñas cantidades de marcadores son necesarias técnicas de detección con alta sensibilidad o especiales. En dichas circunstancias, se espera que sea aplicable una nueva técnica para la detección del cáncer pancreático de una manera sencilla con alta sensibilidad para el diagnóstico del cáncer pancreático. Para detectar el cáncer pancreático de fase temprana es necesario someterse a exámenes periódicos completos. Por consiguiente, se está a la espera de un método de detección del cáncer que pueda realizarse de una manera sencilla utilizando muestras de suero sanguíneo o de orina sin la imposición de cargas físicas o financieras bien en individuos sanos sin cáncer pancreático o en pacientes con cáncer.

Además, el cáncer pancreático es refractario en perros. Aunque puede observarse un bulto en la región abdominal de un perro con cáncer pancreático, los síntomas principales son una rápida pérdida de energía, un andar inestable y anomalías al andar resultantes de hipoglucemia. En la mayoría de los casos, el desarrollo del cáncer no se detecta hasta que se observan estos síntomas. Además, con frecuencia es probable que el cáncer pancreático ya esté en una fase avanzada cuando se observan dichos síntomas. Por consiguiente, además de la extirpación quirúrgica del cáncer pancreático, las técnicas terapéuticas están limitadas a una terapia complementaria y a la administración de agentes anticancerosos. Al igual que en el caso de pacientes humanos, la detección temprana es importante en perros que padecen cáncer pancreático para tratar de un modo eficaz dicho cáncer pancreático. Al igual que en el caso de seres humanos, no hay agentes de diagnóstico para perros en el pasado que permitan la detección del cáncer pancreático en la fase temprana de una manera sencilla. En el campo de la medicina veterinaria, las técnicas de detección, tales como técnicas radiográficas con rayos X, CT o MRI aún no son habituales. Por ahora, la detección se realiza palpando, realizando análisis de sangre sencillos y placas de rayos X, y el diagnóstico depende enormemente de la experiencia de los médicos veterinarios. Si pudiese proporcionarse un medio sencillo para la detección del cáncer, con alta sensibilidad, que pudiese aplicarse para el diagnóstico del cáncer de pancreático en perros, podría realizarse un tratamiento adecuado, que tuviese grandes ventajas para los propietarios del perro y los veterinarios.

La proteína 1 citoplasmática y asociada a proliferación (CAPRIN-1, acrónimo de *Cytoplasmic- and proliferation-associated protein 1*), es una proteína intracelular que se expresa cuando las células normales en fase de reposo se activan o experimentan división celular. También se sabe que CAPRIN-1 interviene en el control del transporte y traducción de los ARNm a través de la formación de gránulos de estrés citoplasmáticos y ARN en una célula. Además, los genes que codifican las proteínas CAPRIN-1 han demostrado expresarse específicamente en testículos de perros y de ser humano y en células tumorales malignas, el análisis FCM de células de cáncer de mama utilizando anticuerpos contra CAPRIN-1 demuestra expresión de CAPRIN-1 en las superficies de células de cáncer de mama y la tinción inmunohistoquímica utilizando tejidos de cáncer de mama demuestra expresión de CAPRIN-1 a alto nivel en células de cáncer de mama. Además, se ha descrito que los anticuerpos mencionados anteriormente podrían dañar a las células de cáncer de mama a través de las funciones de los linfocitos, y que los anticuerpos contra CAPRIN-1 ejercen fuertes efectos antitumorales en modelos de ratón portadores de cáncer en los que se han

trasplantado células de cáncer de mama (Bibliografía de Patente 1). Además, se ha descrito que los cánceres, tales como el cáncer de mama, podrían diagnosticarse midiendo bien anticuerpos inducidos en el cuerpo de un sujeto contra CAPRIN-1 presentes en el suero sanguíneo o polipéptidos que experimentan reacciones antígeno-anticuerpo con CAPRIN-1 (Bibliografía de Patente 2). Sin embargo, hasta ahora, no ha habido informes acerca de que el cáncer pancreático pueda diagnosticarse midiendo bien anticuerpos contra CAPRIN-1 inducidos en el suero sanguíneo de un paciente con cáncer pancreático o polipéptidos que experimentan reacciones antígeno-anticuerpo con CAPRIN-1.

Bibliografía de la técnica anterior

10 Bibliografía de Patentes

Bibliografía de Patente 1: Publicación Internacional N.º WO 2010/016526

Bibliografía de Patente 2: Publicación Internacional N.º WO 2010/016527

15 Sumario de la invención

Problema a resolver por la invención

Es un objetivo de la presente invención proporcionar un medio para la detección del cáncer pancreático que sea útil para el diagnóstico del cáncer pancreático.

Medio para resolver el problema

Los autores de la presente invención han realizado estudios intensos. Como resultado, los inventores de la presente invención han descubierto ahora que el cáncer pancreático puede diagnosticarse, examinarse o detectarse basándose en la expresión de CAPRIN-1 en cáncer pancreático, midiendo (o ensayando) anticuerpos contra CAPRIN-1 inducidos en suero sanguíneo de un paciente con cáncer pancreático utilizando una proteína CAPRIN-1, y uniendo los anticuerpos producidos utilizando dichas proteínas contra CAPRIN-1 en el tejido de cáncer pancreático. Esto ha llevado a la finalización de la presente invención.

Específicamente, la presente invención proporciona un método, como se define en las reivindicaciones, para detectar cáncer pancreático, que comprende medir una expresión de CAPRIN-1 en una muestra aislada de un sujeto. El término "detectar", tal como se usa en el presente documento, puede utilizarse indistintamente con el término "examinar" o "evaluar". Además, la presente divulgación proporciona un reactivo o un kit para detectar cáncer pancreático que comprende un polipéptido que experimenta una reacción antígeno-anticuerpo con un anticuerpo contra CAPRIN-1 inducido o provocado en el cuerpo de un sujeto. Adicionalmente, la presente divulgación proporciona un reactivo o un kit para detectar cáncer pancreático que comprende un anticuerpo que experimenta una reacción antígeno-anticuerpo con CAPRIN-1 o un fragmento de unión a antígeno del anticuerpo. Adicionalmente, la presente divulgación proporciona un reactivo o un kit para detectar cáncer pancreático que comprende un polinucleótido que se hibrida específicamente con una secuencia parcial que comprende al menos de 15 a 19 nucleótidos o al menos de 20 a 30 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos representada por cualquiera de las SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13...29. El "reactivo o kit para detectar cáncer pancreático" como se usa en el presente documento también puede denominarse "reactivo o kit para la detección de cáncer pancreático".

Específicamente, la presente invención proporciona métodos, como se define en las reivindicaciones, para detectar cáncer pancreático.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un nuevo método para detectar cáncer pancreático. Como se describe específicamente en los ejemplos a continuación, un polipéptido recombinante preparado basándose en la secuencia de aminoácidos de CAPRIN-1 (o Caprin-1) puede reaccionar específicamente con un anticuerpo que existe en el suero de un paciente con cáncer pancreático. Como tal, el cáncer pancreático existente en un sujeto puede detectarse midiendo el anticuerpo en una muestra mediante el método de la presente invención. Además, el cáncer pancreático existente en un sujeto puede detectarse midiendo (o ensayando) la propia proteína CAPRIN-1. Como además se describe en los siguientes ejemplos, se observan altos niveles de expresión del gen de CAPRIN-1 específicamente en testículos y en células de cáncer pancreático de sujetos (en lo sucesivo en el presente documento, dicho producto de expresión se denominará ocasionalmente "ácido nucleico que codifica una (proteína) CAPRIN-1"). Por lo tanto, el cáncer pancreático también puede detectarse midiendo un ácido nucleico. Adicionalmente, la presencia o cantidad (expresión) de CAPRIN-1 en el tejido de cáncer pancreático puede medirse utilizando un anticuerpo contra CAPRIN-1. Los pacientes con cáncer pancreático pueden someterse con antelación a dicha medición, de manera que puedan seleccionarse los pacientes a quienes pueda aplicarse el agente terapéutico dirigido contra CAPRIN-1 (p. ej., medicina con anticuerpos).

Realizaciones para llevar a cabo la invención

De acuerdo con el método de la presente invención, la presencia o una cantidad (expresión) de CAPRIN-1 se mide utilizando una muestra aislada de un sujeto. Los ejemplos de métodos para medir la presencia o una cantidad

(expresión) de CAPRIN-1 incluyen: un método para medir inmunológicamente un anticuerpo contra CAPRIN-1 contenido en una muestra (el primer método); un método para medir inmunológicamente la propia CAPRIN-1 contenida en una muestra (el segundo método); y un método para medir un ácido nucleico que codifica CAPRIN-1 contenido en una muestra, tal como ARNm o ADNc sintetizado a partir de ARNm (el tercer método). En la presente invención, la presencia o una cantidad (expresión) de CAPRIN-1 puede medirse mediante cualquiera de los métodos anteriores. En la presente invención, el término "medir" pretende incluir cualquiera de los siguientes significados: detectar, medir cualitativamente, medir cuantitativamente y medir semicuantitativamente.

La secuencia de aminoácidos representada por las SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12 o 14 es una secuencia de aminoácidos de la proteína CAPRIN-1 canina. La proteína CAPRIN-1 canina que tiene dicha secuencia de aminoácidos se ha identificado como un polipéptido que se une a un anticuerpo existente específicamente en el suero procedente de un perro portador de cáncer (véase el Ejemplo 1). Un anticuerpo contra CAPRIN-1 que tiene la secuencia de aminoácidos representada por SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12 o 14 está específicamente inducido o suscitado en el cuerpo de un perro portador de cáncer. Específicamente, el cáncer pancreático canino puede detectarse midiendo mediante el primer método el anticuerpo anterior contra CAPRIN-1 que tiene la secuencia de aminoácidos representada por SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12 o 14. Además, el cáncer pancreático canino puede detectarse midiendo mediante el segundo método la propia CAPRIN-1 como un antígeno que tiene la secuencia de aminoácidos representada por SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12 o 14. Dado que el gen de CAPRIN-1 se expresa a niveles significativamente altos en células de cáncer pancreático, el cáncer pancreático canino puede detectarse midiendo el ácido nucleico de acuerdo con el tercer método.

La expresión "que tiene una secuencia de aminoácidos" utilizado en el presente documento se refiere a restos de aminoácido alineados en un orden determinado. Por lo tanto, por ejemplo, la expresión "polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos representada por SEQ ID NO: 2" se refiere a un polipéptido que tiene 709 restos de aminoácido, que consiste en la secuencia de aminoácidos de Met Pro Ser Ala ... (parcialmente omitida) ... Gln Gln Val Asn representada por SEQ ID NO: 2. Además, la expresión "polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos representada por SEQ ID NO: 2" también puede abreviarse como "el polipéptido de SEQ ID NO: 2", por ejemplo. Esto mismo se aplica a la expresión "que tiene una/secuencia de nucleótidos". En este caso, la expresión "que tiene" puede sustituirse por la expresión "que comprende" o "que consiste en".

Además, el término "polipéptido" utilizado en el presente documento se refiere a una molécula que se forma mediante un enlace peptídico de una pluralidad de aminoácidos. Los ejemplos de dicha molécula incluyen no solo moléculas polipeptídicas con grandes números de aminoácidos constituyentes, sino también moléculas de bajo peso molecular (oligopéptidos) con pequeños números de aminoácidos y proteínas de longitud completa. La presente invención incluye adicionalmente proteínas CAPRIN-1 de longitud completa, teniendo cada una de ellas la secuencia de aminoácidos representada por cualquiera de las SEQ ID NO: 2 a 30 par (es decir, SEQ ID NO: 2, 4, 6,... 26, 28 y 30).

El término "sujeto" utilizado en el presente documento se refiere a vertebrados, incluyendo mamíferos y aves, preferentemente mamíferos, y más preferentemente seres humanos, perros, vacas y caballos.

El término "muestra" utilizado en el presente documento se refiere a una muestra biológica sometida a examen para la detección de cáncer pancreático. Los ejemplos de la muestra incluyen fluidos corporales, tejidos y células aislados de un sujeto. Los ejemplos de fluidos corporales incluyen, pero sin limitación, sangre, suero, plasma sanguíneo, fluido ascítico y derrame pleural. Los tejidos o las células del páncreas que se sospecha que tienen cáncer se incluyen en el ámbito del término "muestra".

En el método de la presente invención, las dianas a medir no son solo CAPRIN-1 canina de SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12, 14 o 18, sino también CAPRIN-1 de otros mamíferos (en lo sucesivo en el presente documento, también puede denominarse "homólogo" (u "ortólogo") de CAPRIN-1 canina). Cuando ésta se refiere simplemente a "CAPRIN-1", la CAPRIN-1 de otro mamífero, incluyendo un ser humano, también es una diana a medir, además de la CAPRIN-1 de un perro. Como específicamente se describe en los ejemplos más adelante, el nivel de expresión del gen de CAPRIN-1 humano es significativamente alto en células de cáncer pancreático humano, mientras que no se detecta ningún anticuerpo contra el gen de CAPRIN-1 humano en un cuerpo humano sano. Como tal, el cáncer pancreático de un mamífero que no sea un perro puede detectarse midiendo la expresión de CAPRIN-1 en el mamífero. Un ejemplo de CAPRIN-1 de un mamífero que no es un perro, a medir mediante el método de la presente invención es, pero sin limitación, la proteína CAPRIN-1 humana. Las secuencias de nucleótidos que codifican la CAPRIN-1 humana y sus secuencias de aminoácidos se representan por las SEQ ID NO: 1 y 3 y SEQ ID NO: 2 y 4 en el Listado de Secuencias. La identidad de secuencia entre CAPRIN-1 humana y CAPRIN-1 canina es de 94 % para la secuencia de nucleótidos y de 98 % para la secuencia de aminoácidos. La identidad de secuencia de las secuencias de aminoácidos de CAPRIN-1 es tan alta como 98 % entre mamíferos genéticamente distantes, tal como un perro y un ser humano. Por lo tanto, se considera que la identidad de secuencia es de aproximadamente 85 % o mayor entre un perro y un mamífero distinto de un ser humano; es decir, CAPRIN-1 canina y su homólogo. CAPRIN-1, cuya expresión va a medirse mediante el método de la presente invención, tiene preferentemente una identidad de secuencia de 85 % o mayor, más preferentemente de 90 % o mayor, y más preferentemente de 95 % o mayor con la secuencia de aminoácidos de CAPRIN-1 canina representada por SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12 o 14, aunque las

identidades de secuencia no están limitadas a estas.

En el primer método, el anticuerpo que puede estar presente en una muestra puede medirse fácilmente mediante inmunoensayo utilizando una sustancia antigénica que experimenta una reacción antígeno-anticuerpo con el anticuerpo. El propio inmunoensayo es un método convencional bien conocido como se describe específicamente más adelante. Como una sustancia antigénica para inmunoensayo puede utilizarse, por ejemplo, la proteína CAPRIN-1 canina de SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12, o 14 que induce el anticuerpo en el cuerpo de un perro portador de cáncer o un fragmento que contiene un epítipo de dicha proteína. Además, el anticuerpo tiene reactividad cruzada. Una molécula distinta de una sustancia antigénica que realmente sirve como un inmunógeno también puede unirse, mediante una reacción antígeno-anticuerpo, a un anticuerpo inducido contra un inmunógeno, siempre que la molécula tenga una estructura análoga a un epítipo del inmunógeno. Entre una proteína de un determinado tipo de mamífero y un homólogo del mismo de otro mamífero, en particular, la identidad de sus secuencias de aminoácidos es alta, y las estructuras de epítipo son a menudo análogas entre sí. Como se describe específicamente en los siguientes ejemplos, la CAPRIN-1 canina de SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12 o 14 experimenta una reacción antígeno-anticuerpo con un anticuerpo inducido contra la CAPRIN-1 canina en el cuerpo de un perro portador de cáncer. Además, la CAPRIN-1 humana experimenta una reacción antígeno-anticuerpo con el anticuerpo inducido en el cuerpo de un perro portador de cáncer. Por consiguiente, la CAPRIN-1 de cualquier mamífero puede utilizarse como un antígeno para inmunoensayo de acuerdo con el primer método de la presente invención.

Cuando una sustancia antigénica es una proteína o similar que tiene una estructura complicada y un peso molecular alto, en general, en la molécula existe una pluralidad de sitios que tienen diferentes estructuras. Por lo tanto, en el cuerpo de un sujeto, se produce una pluralidad de tipos de anticuerpos capaces de reconocer y unirse a diferentes sitios de dichas sustancias antigénicas. Específicamente, un anticuerpo que se produce en el sujeto contra una sustancia antigénica, tal como una proteína, es un anticuerpo policlonal que es una mezcla de una pluralidad de tipos de anticuerpos. Un anticuerpo descubierto ahora por los autores de la presente invención es también un anticuerpo policlonal que está específicamente presente en el suero obtenido de un sujeto portador de cáncer y que se une específicamente, mediante una reacción antígeno-anticuerpo, a una proteína CAPRIN-1 recombinante. La expresión "anticuerpo policlonal" utilizada en la presente invención se refiere a un anticuerpo que existe en el suero obtenido de un sujeto que contiene una sustancia antigénica y que se induce contra dicha sustancia antigénica.

En los siguientes ejemplos, los polipéptidos de SEQ ID NO: 6 y SEQ ID NO: 8 (ambos CAPRIN-1 canina) y el polipéptido de SEQ ID NO: 2 (CAPRIN-1 humana) se prepararon como antígenos para inmunoensayo de anticuerpos específicos en animales vivos portadores de cáncer. La reactividad entre estos polipéptidos y los anticuerpos en el suero obtenidos de un sujeto portador de cáncer se confirmó después. Sin embargo, los anticuerpos mencionados anteriormente son anticuerpos policlonales, y se unen de manera natural a polipéptidos que consisten en los homólogos de SEQ ID NO: 6, 8 y 2. Incluso en el caso de un fragmento de dicho polipéptido, este puede unirse a un anticuerpo contenido en el suero obtenido de un sujeto portador de cáncer, dado que algunos anticuerpos policlonales pueden reconocer la estructura del fragmento. Esto es, tanto el polipéptido (que es la proteína CAPRIN-1 de longitud completa) del homólogo de SEQ ID NO: 6, 8 o 2 como un fragmento del mismo pueden utilizarse de manera similar para el ensayo de un anticuerpo policlonal contenido específicamente en el suero de un sujeto portador de cáncer, y son ser útiles para la detección del cáncer. Por consiguiente, un polipéptido a utilizar como un antígeno para inmunoensayo en el primer método de la presente invención no está limitado a un polipéptido solo que consta de la región de longitud completa de una proteína CAPRIN-1 (p. ej., SEQ ID NO: 6, 8 o 12). Este puede ser un fragmento polipeptídico que comprende al menos de 7 a 12, y preferentemente al menos 8, 9 o 10 aminoácidos continuos de la secuencia de aminoácidos de una proteína CAPRIN-1 que experimenta una reacción antígeno-anticuerpo con un anticuerpo policlonal contra la proteína CAPRIN-1 (en lo sucesivo en el presente documento, esta puede denominarse, por comodidad, "polipéptido parcial específicamente reactivo"). En la técnica se sabe que un polipéptido que comprende aproximadamente de 7 a 12 o más restos de aminoácido puede ejercer antigenicidad. Sin embargo, si el número de restos de aminoácido es demasiado bajo, es muy probable que dicho polipéptido reaccione en cruzado con un anticuerpo contra una proteína distinta de la proteína CAPRIN-1 que exista en la muestra. Por consiguiente, a la vista de potenciar la precisión del inmunoensayo, el número de restos de aminoácido de un fragmento polipeptídico es preferentemente de 20 o más, de 30 o más, y de 50 o más, más preferentemente de 100 o más o de 150 o más, adicionalmente se prefiere de 300 o más, e incluso adicionalmente se prefiere de 600 o más. El número de restos de aminoácido puede ser de 1.000 o más, o de 1.500 o más.

Los ejemplos preferidos de los polipéptidos a utilizar como antígenos, incluyen los polipéptidos de las SEQ ID NO: 2 a 30 de número par o sus fragmentos, que comprenden epítipos (p. ej., un fragmento polipeptídico que comprende de aproximadamente 7 a 12 o más restos de aminoácido).

Las secuencias de nucleótidos de los polipéptidos que codifican las proteínas que consisten en las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 2 a 30 de número par (es decir, SEQ ID NO: 2, 4, 6...28 y 30) se representan mediante las SEQ ID NO: 1 a 29 de número impar (es decir, SEQ ID NO: 1,3, 5...27 y 29).

En general, es bien sabido en la técnica que los antígenos de proteína conservan una antigenicidad casi equivalente a la de la proteína original incluso si se ha sustituido, deletado, añadido o insertado un pequeño número de restos de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de la proteína. Por lo tanto, puede utilizarse un polipéptido

que tenga una secuencia procedente de la secuencia de aminoácidos de una proteína CAPRIN-1 por sustitución, delección y/o inserción de un número pequeño de (preferentemente uno o varios) restos de aminoácido, que tenga una identidad de secuencia de 80 % o mayor, de 85-90 % o mayor, preferentemente de 90 % o mayor, más preferentemente de 95 % o mayor, mas preferentemente de 98 % o mayor, e incluso más preferentemente de 99 % o mayor con la secuencia original, y que se una específicamente mediante una reacción antígeno-anticuerpo a un anticuerpo contra CAPRIN-1 (en lo sucesivo en el presente documento, el mismo puede referirse a un "polipéptido modificado específicamente reactivo" por comodidad) para la detección del cáncer de una manera similar al caso de los polipéptidos descritos anteriormente. Preferentemente, un polipéptido modificado específicamente reactivo tiene una secuencia de aminoácidos procedente de la secuencia de aminoácidos de una proteína CAPRIN-1 por sustitución, delección y/o inserción de uno o varios restos de aminoácido. El término "varios" como se utiliza en el presente documento se refiere a un número entero de 2 a 10, preferentemente un número entero de 2 a 6, y más preferentemente un número entero de 2 a 4.

La expresión "identidad de secuencia", utilizada en el presente documento con referencia a secuencias de aminoácidos se determina alineando dos secuencias de aminoácidos a comparar, de tal manera que muchos restos de aminoácido coincidan tanto como sea posible, dividiendo el número de restos de aminoácido que coinciden entre el número total de restos de aminoácidos, y después expresando los resultados en términos de porcentaje (%). Después del alineamiento anterior, se insertan huecos según sea apropiado en una o ambas secuencias a comparar, de acuerdo con las necesidades. Dicho alineamiento de secuencias puede realizarse utilizando un programa o algoritmo bien conocido tal como BLAST, FASTA o CLUSTAL W (Karlin y Altschul, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 87:2264-2268, 1993; Altschul *et al.*, Nucleic Acids Res., 25:3389-3402, 1997).

Veinte tipos de aminoácidos constituyen las proteínas de origen natural que pueden dividirse en grupos de aminoácidos que tienen propiedades análogas entre sí: aminoácidos neutros que tienen cadenas laterales con polaridad baja (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 His) y aminoácidos aromáticos (Phe, Tyr, Trp y His). Se sabe que la sustitución entre estos aminoácidos (es decir, sustitución conservativa) raramente altera las propiedades del polipéptido resultante. Cuando los restos de aminoácido de CAPRIN-1 van a sustituirse, por consiguiente, la sustitución se realiza entre miembros del mismo grupo, de tal manera que la posibilidad de mantener la unión con el anticuerpo correspondiente es muy alta. Sin embargo, en la presente invención, la variante anterior puede implicar una sustitución no conservativa, siempre que se confiera actividad inductora de inmunidad, equivalente a o casi equivalente, a la de un polipéptido no modificado.

Para la detección de cáncer pancreático también puede utilizarse un polipéptido (que, por comodidad, en lo sucesivo en el presente documento, puede denominarse polipéptido de adición específicamente reactivo) que contiene, como una secuencia parcial, el polipéptido anterior a utilizar en la presente invención (p. ej., preparado por adición de otro (poli) péptido en un extremo o en ambos extremos de un polipéptido a utilizar en la presente invención) y que se une específicamente mediante una reacción antígeno-anticuerpo a un anticuerpo contra CAPRIN-1, de una manera similar a la de los casos de los polipéptidos anteriores.

Los polipéptidos que se utilizan en la presente invención pueden sintetizarse de acuerdo con un método de síntesis química, tal como el método Fmoc (el método de fluorenilmetoxycarbonilo) o el método tBoc (el método de t-butiloxycarbonilo) (Sociedad Bioquímica Japonesa (ed.), Seikagaku Jikken Koza (Biochemical Experimental Lecture Series) 1, Tanpakushitsu no Kagaku (Protein Chemistry) IV, Kagaku Shushoku to Peptide Gousei (Chemical Modification and Peptide Synthesis), TOKYO KAGAKU DOZIN CO., LTD, Japón, 1981) Además, los polipéptidos pueden sintetizarse mediante un método convencional utilizando diversos sintetizadores peptídicos disponibles en el comercio. Como alternativa, los polipéptidos pueden prepararse fácilmente por técnicas de modificación genética conocidas (p. ej., Sambrook *et al.*, Molecular Cloning, 2ª Edición, Current Protocols in Molecular Biology, 1989, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Ausubel *et al.*, Short Protocols in Molecular Biology, 3ª Edición, A Compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology, 1995, John Wiley & Sons). A partir de ARN extraído de un tejido que expresa un gen que codifica la CAPRIN-1 humana de SEQ ID NO: 2 o un homólogo de la misma, por ejemplo, se prepara ADNc del gen mediante RT-PCR, la secuencia de longitud completa o una secuencia parcial deseada del ADNc se incorpora en un vector de expresión y después el vector se introduce en una célula hospedadora. Por tanto, puede obtenerse un polipéptido de interés. Las secuencias de nucleótidos de los ADNc que codifican la CAPRIN-1 canina de SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12 y 14 se muestran en las SEQ ID NO: 5, 7, 9, 11 y 13, respectivamente. Las secuencias de nucleótidos de sus homólogos humanos; es decir, los ADNc que codifican la CAPRIN-1 humana de SEQ ID NO: 2 y 4, se muestran en las SEQ ID NO: 1 y 3, respectivamente. Por consiguiente, pueden diseñarse fácilmente cebadores utilizados para RT-PCR con referencia a estas secuencias de nucleótidos. Como se describe más adelante, además, un gen que codifica la CAPRIN-1 de un mamífero no humano puede amplificarse utilizando cebadores diseñados con referencia a las secuencias de nucleótidos de SEQ ID NO: 1 a 29 de número impar. Por consiguiente, el ADNc que codifica, por ejemplo, la CAPRIN-1 felina puede prepararse fácilmente mediante técnicas similares a las técnicas anteriores. La extracción de ARN, la RT-PCR, la incorporación de ADNc en un vector, y la introducción de un vector en una célula hospedadora puede realizarse, por ejemplo, por métodos bien conocidos como se describe más adelante. Además, los vectores y las células hospedadoras que se utilizan en el presente documento son muy conocidos, y en el comercio se dispone de diversos vectores y células hospedadoras.

Las células hospedadoras anteriores pueden ser cualquier célula, siempre y cuando puedan expresar los polipéptidos anteriores. Como un ejemplo de célula hospedadora procariota se incluye *Escherichia coli*. Como ejemplos de células hospedadoras eucariotas se incluyen células de mamífero cultivadas, tales como células de riñón de mono (COS1), células de ovario de hámster chino (CHO), la línea celular de riñón humano embrionario (HEK293) y la línea celular de piel de ratón embrionario (NIH3T3), células de levaduras en gemación, de levaduras en fisión, de gusano de seda y ovocitos de *Xenopus*.

Cuando se utilizan células procariotas como células hospedadoras, se utiliza un vector de expresión que tiene un origen de replicación en células procariotas, un promotor, un sitio de unión a ribosoma, un sitio de clonación múltiple, un terminador, un gen de resistencia a fármacos, un gen complementario auxotrófico y similares. Los ejemplos de vectores de expresión de *Escherichia coli* incluyen vectores pUC, pBluescriptII, sistemas de expresión pET y sistemas de expresión pGEX. El ADN que codifica los polipéptidos anteriores se incorpora en dicho vector de expresión, las células hospedadoras procariotas se transforman con el vector, y el transformante así obtenido se cultiva. Por tanto, el polipéptido codificado por el ADN puede expresarse en las células hospedadoras procariotas. En este momento, el polipéptido también puede expresarse como una proteína de fusión con otra proteína. El ADN que codifica el polipéptido anterior puede obtenerse preparando ADNc, por ejemplo, por RT-PCR, como se ha descrito anteriormente. Como alternativa, dicho ADN puede sintetizarse mediante una técnica convencional utilizando un sintetizador de ácido nucleico disponible en el comercio. Las secuencias de nucleótidos de los ADNc de los genes que codifican CAPRIN-1 de SEQ ID NO: 2 y 4 se muestran en las SEQ ID NO: 1 y 3 en el Listado de Secuencias, respectivamente.

Cuando como células hospedadoras se utilizan células eucariotas, se utiliza un vector de expresión de células eucariotas que tiene un promotor, una región de corte y empalme, un sitio de adición de poli (A), y similar. Como ejemplos de dicho vector de expresión se incluyen pKA1, pCDM8, pSVK3, pMSG, pSVL, pBK-CMV, pBK-RSV, un vector EBV, pRS, pcDNA3 y pYES2. Como se ha descrito anteriormente, el ADN que codifica un polipéptido utilizado en la presente invención se incorpora en dicho vector de expresión, las células hospedadoras se transforman con el vector y el transformante así obtenido se cultiva. Por tanto, el polipéptido codificado por el ADN anterior puede expresarse en células hospedadoras eucariotas. Cuando como un vector de expresión se utiliza pIND/V5-His, pFLAG-CMV-2, pEGFP-N1, pEGFP-C1, o similar, el polipéptido anterior puede expresarse como una proteína de fusión con diversas etiquetas, tales como las etiquetas de His (p. ej., (His)₆ a (His)₁₀), una etiqueta FLAG, una etiqueta myc, una etiqueta HA o GFP.

De acuerdo con una técnica muy conocida, tal como electroporación, un método basado en fosfato de calcio, un método basado en liposomas, un método basado en DEAE dextrano, microinyección, infección vírica, lipofección o unión con un péptido permeable a la membrana celular, un vector de expresión puede introducirse en una célula hospedadora.

Un polipéptido de interés puede aislarse y purificarse de células hospedadoras utilizando técnicas de aislamiento combinadas conocidas. Los ejemplos de dichas técnicas incluyen tratamiento utilizando un agente desnaturante, tal como urea o un tensioactivo, ultrasonido, digestión enzimática, salinización, fraccionamiento y precipitación con disolventes, diálisis, centrifugación, ultracentrifugación, filtración en gel, SDS-PAGE, isoelectroenfoque, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía hidrófoba, cromatografía de afinidad y cromatografía de fase inversa.

Los polipéptidos obtenidos a través de los métodos anteriores incluyen polipéptidos en forma de proteínas de fusión con cualquier otra proteína. Como ejemplos de dichas proteínas de fusión se incluyen una proteína de fusión con glutatión-S-transferasa (GTS) y una proteína de fusión con una etiqueta de His. Los polipéptidos en forma de dichas proteínas de fusión también están incluidos en el ámbito de los polipéptidos de adición específicamente reactivos descritos anteriormente, y dichos polipéptidos pueden utilizarse para el primer método de detección de la presente invención. Además, los polipéptidos expresados en células transformadas pueden someterse ocasionalmente a diversos tipos de modificación dentro de las células después de la traducción. Dicho polipéptido modificado postraduccionalmente puede utilizarse en el primer método de detección de la presente invención, siempre que tenga la capacidad de unirse específicamente, mediante una reacción antígeno-anticuerpo, a un anticuerpo contra una proteína CAPRIN-1. Como ejemplos de dicha modificación postraducciona se incluyen la retirada de una metionina N-terminal, acetilación N-terminal, glucosilación, proteólisis limitada por proteasas intracelulares, miristoilación, isoprenilación y fosforilación.

Un anticuerpo presente en una muestra puede medirse fácilmente mediante inmunoensayo utilizando el polipéptido anterior como un antígeno. El propio inmunoensayo es muy conocido en la técnica. Los inmunoensayos se clasifican en: el método de tipo sándwich, el método de competición, el método de aglutinación, el método de transferencia de Western, y métodos similares, en función de los tipos de reacciones. Además, el inmunoensayo se clasifica en función de los marcadores utilizados, por ejemplo, en radioinmunoensayo, inmunoensayo con fluorescencia, inmunoensayo enzimático e inmunoensayo con biotina. El inmunoensayo del anticuerpo anterior puede realizarse utilizando cualquiera de estos métodos. El método ELISA de tipo sándwich o el método de aglutinación se emplean preferentemente como una técnica de inmunoensayo para el anticuerpo anterior en el método de la presente invención, dado que los procedimientos de estos métodos son convenientes y no requieren grandes aparatos y

similar, aunque las técnicas no se limitan a estos métodos. Cuando se utiliza una enzima como un marcador para un anticuerpo, dichas enzimas no están particularmente limitadas, siempre que satisfaga condiciones tales como que: la tasa de utilización sea alta; permanezca estable incluso si se une a un anticuerpo; y causa específicamente el revelado de color del sustrato. Las enzimas que pueden utilizarse para un inmunoensayo enzimático general son enzimas tales como peroxidasa, β -galactosidasa, fosfatasa alcalina, glucosa oxidasa, acetilcolinesterasa, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y ácido málico deshidrogenasa. Además, pueden utilizarse sustancias inhibitoras de enzimas, coenzimas y similares. La unión de estas enzimas con los anticuerpos puede realizarse mediante métodos conocidos que implican el uso de un agente reticulante, tal como un compuesto de maleimida, o un sistema de biotina-(estrept)avidina, o similar. Como sustrato puede utilizarse una sustancia conocida dependiendo del tipo de una enzima que vaya a utilizarse. Cuando se utiliza peroxidasa como una enzima, puede utilizarse, por ejemplo, 3,3',5,5'-tetrametilbencidina. Cuando se utiliza fosfatasa alcalina, puede utilizarse, por ejemplo, para-nitrofenol. Puede utilizarse un radioisótopo que generalmente se utilice en un radioinmunoensayo, tal como, ^{125}I o ^3H . Puede utilizarse un colorante fluorescente que se utilice en técnicas generales basadas en anticuerpos fluorescentes, tal como isotiocianato de fluoresceína (FITC), isotiocianato de tetrametilrodamina (TRITC) o un colorante de cianina fluorescente (p. ej., Cy3 o Cy5).

No es preciso explicar las técnicas de inmunoensayo anteriores en el presente documento dado que estas técnicas son muy conocidas; sin embargo, brevemente, por ejemplo, el método de tipo sándwich comprende: la inmovilización del polipéptido anterior utilizado como un antígeno en una fase sólida, lo que permite que el polipéptido reaccione con una muestra tal como suero; un lavado, lo que permite que un anticuerpo secundario apropiado reaccione con un anticuerpo de la muestra; lavar de nuevo y después medir el anticuerpo secundario unido a la fase sólida. A inmovilizar un polipéptido antigénico en una fase sólida, un anticuerpo secundario no unido puede retirarse fácilmente. Por consiguiente, es preferible como una realización del método para detectar el cáncer de la presente invención. Como un anticuerpo secundario, si la muestra procede de un perro, puede utilizarse, por ejemplo, un anticuerpo anti-IgG de perro. Un anticuerpo secundario se marca por adelantado con una sustancia marcadora, cuyos ejemplos se han indicado anteriormente, de tal manera que puede medirse el anticuerpo secundario unido a una fase sólida. La cantidad de anticuerpo secundario así medida corresponde a la cantidad del anticuerpo anterior en la muestra de suero. Cuando se utiliza una enzima como una sustancia marcadora, la cantidad del anticuerpo puede medirse añadiendo un sustrato que se degrada para revelar un color mediante acción enzimática y después medirse ópticamente la cantidad de sustrato degradado. Cuando se utiliza un radioisótopo como una sustancia marcadora, la cantidad de radiación del isótopo puede medirse utilizando un contador de centelleo o similar.

En el segundo método de la presente invención, se mide la proteína CAPRIN-1 que puede haber en una muestra obtenida de un sujeto. Como se ha descrito anteriormente, la cantidad de un anticuerpo que experimenta una reacción antígeno-anticuerpo con CAPRIN-1 de un perro, un ser humano, o similar, es significativamente mayor en sujetos con cáncer pancreático, en comparación con sujetos sanos. Esto indica que la cantidad de CAPRIN-1 acumulada como un antígeno es significativamente alta en células de cáncer pancreático. En el caso de sujetos sanos, el nivel de expresión de CAPRIN-1 está por debajo del límite de detección, o la expresión de CAPRIN-1 en tejido es débil y aparecería simplemente en las células. El cáncer pancreático también puede detectarse midiendo directamente CAPRIN-1, como se describe específicamente en los ejemplos más adelante. Por lo tanto, el cáncer pancreático puede detectarse en un sujeto midiendo la propia CAPRIN-1, como es el caso del primer método.

Un polipéptido en una muestra puede medirse fácilmente mediante técnicas de inmunoensayo muy conocidas. Específicamente, se prepara un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que experimenta una reacción antígeno-anticuerpo con CAPRIN-1, y se realiza un inmunoensayo utilizando el mismo. De esta manera puede medirse la presencia de CAPRIN-1 en la muestra. Como se describe anteriormente, un anticuerpo tiene reactividad cruzada. Por consiguiente, utilizando un anticuerpo que experimenta una reacción antígeno-anticuerpo con CAPRIN-1 canina de SEQ ID NO: 6, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, no solo puede medirse la proteína CAPRIN-1 canina de SEQ ID NO: 6, sino también sus homólogos en otros mamíferos (p. ej., CAPRIN-1 humana de SEQ ID NO: 2 o 4). La propia técnica de inmunoensayo es una técnica convencional muy conocida, como se ha descrito anteriormente.

Este estudio revela que CAPRIN-1 es una proteína de membrana celular que se expresa en la superficie de células de cáncer pancreático. Un sujeto con cáncer contiene muchas proteasas en tejidos de cáncer. Por consiguiente, la parte de la secuencia de CAPRIN-1 expresada fuera de las células cancerosas se degrada y se separa de las células cancerosas, y dicha parte es mayor en cantidad que la parte de la secuencia de CAPRIN-1 expresada en las células cancerosas. Por consiguiente, si en la medición se utiliza un anticuerpo capaz de unirse a las superficies de células de cáncer pancreático como un anticuerpo contra CAPRIN-1, o si se utiliza un fragmento de unión a antígeno del mismo, puede detectarse una mayor cantidad de CAPRIN-1, y las células de cáncer pancreático pueden diagnosticarse con mayor sensibilidad.

Por consiguiente, en la presente invención, se prefiere el uso de un anticuerpo que se una a una parte expresada en la superficie de una célula de cáncer pancreático de una molécula de la proteína CAPRIN-1. Un ejemplo de un péptido parcial de una proteína CAPRIN-1 expresada en la superficie de una célula de cáncer pancreático es un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos de 7 a 12 o más restos de aminoácido continuos dentro

de la región de restos de aminoácidos (aa) 50 a 98 o restos de aminoácidos (aa) 233 a 305 en cualquiera de las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NO: 2 a 30 de número par en el Listado de Secuencias, excluyendo las SEQ ID NO: 6 y SEQ ID NO: 18. Un ejemplo específico de las mismas es, pero sin limitación, la secuencia de aminoácidos representada por SEQ ID NO: 43 o SEQ ID NO: 61 (en la secuencia de aminoácidos representada por SEQ ID NO: 61, es preferible una región de la secuencia de aminoácidos representada por SEQ ID NO: 62 o SEQ ID NO: 63) o una secuencia de aminoácidos que tenga una identidad de secuencia de 80 % o mayor, preferentemente de 85 % o mayor, más preferentemente de 90 % o mayor, y más preferentemente de 95 % o mayor con la secuencia de aminoácido relevante. Además, todos los anticuerpos que se unen a estos polipéptidos se encuentran dentro del ámbito de los anticuerpos utilizados en la presente invención. Como ejemplos específicos se incluyen, un anticuerpo, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une a un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos representada por SEQ ID NO: 43, un anticuerpo monoclonal, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que tiene las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NO: 44 y 45, un anticuerpo monoclonal, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que tiene las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NO: 44 y 46, un anticuerpo monoclonal, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que tiene las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NO: 44 y 47, un anticuerpo monoclonal, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que tiene las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NO: 44 y 48, un anticuerpo monoclonal, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que tiene las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NO: 49 y 50, un anticuerpo monoclonal, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que tiene las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NO: 51 y 52, un anticuerpo monoclonal, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que tiene las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NO: 53 y 54, un anticuerpo monoclonal, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que tiene las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NO: 55 y 56, un anticuerpo monoclonal, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que tiene las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NO: 57 y 58 y un anticuerpo monoclonal, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que tiene las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NO: 59 y 60.

La expresión "fragmento de unión a antígeno" utilizada en el presente documento se refiere a un fragmento de anticuerpo, tal como un fragmento Fab, un fragmento F(ab')₂ o un fragmento Fv, contenido en una molécula de anticuerpo, que tiene la capacidad de unirse a un antígeno. Un anticuerpo también puede ser un anticuerpo policlonal o un anticuerpo monoclonal. Para el inmunoensayo, se prefiere un anticuerpo monoclonal con alta reproducibilidad. Los métodos para preparar un anticuerpo policlonal y un anticuerpo monoclonal utilizando un polipéptido como un inmunógeno son muy conocidos y pueden realizarse fácilmente de una manera convencional. Por ejemplo, un animal se inmuniza con CAPRIN-1 o solo con un fragmento de la misma, o con CAPRIN-1 o un fragmento de la misma, unido a una proteína transportadora, tal como hemocianina de lapa americana (KLH, *keyhole limpet hemocyanin*), caseína, o albúmina de suero, como un inmunógeno, junto con un adyuvante, y después puede inducirse un anticuerpo contra CAPRIN-1. Las células productoras de anticuerpos, tales como esplenocitos o linfocitos, extraídas del animal inmunizado, se fusionan con células de mieloma para preparar hibridomas, y se seleccionan hibridomas que producen un anticuerpo que se une a CAPRIN-1 y después se desarrollan. Por tanto, en el sobrenadante del cultivo puede obtenerse un anticuerpo monoclonal cuyo antígeno correspondiente sea CAPRIN-1. El método descrito anteriormente es un método convencional muy conocido.

En el tercer método de la presente invención, se mide un ácido nucleico que codifica a CAPRIN-1 (por ejemplo, ARNm o ADNc sintetizado a partir de ARNm) que puede estar contenido en una muestra obtenida de un organismo vivo. Como se describe específicamente en los ejemplos más adelante, un ácido nucleico que codifica CAPRIN-1 canina de SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12 o 14 o CAPRIN-1 humana de SEQ ID NO: 2 o 4 se expresa a un nivel significativamente alto en células de cáncer pancreático. Por lo tanto, midiendo dicho ácido nucleico en una muestra, puede detectarse un cáncer existente en el organismo vivo.

El ARNm presente en una muestra puede medirse cuantitativamente, por ejemplo, mediante un método convencional, tal como RT-PCR con detección en tiempo real, utilizando, como molde, ARNm. En general, dicho ARNm puede medirse cuantitativamente basándose en la intensidad de la tinción o similar en el método de transferencia de Northern convencional. Las secuencias de ADNc que codifican a CAPRIN-1 de las SEQ ID NO: 2 a 30 de número par se representan por las SEQ ID NO: 1 a 29 de número impar, respectivamente. Por consiguiente, un polinucleótido que se hibrida específicamente con una región parcial en la secuencia de nucleótidos representada por cualquiera de las SEQ ID NO: 1 a 29 de número par (en lo sucesivo en el presente documento, denominado "polinucleótido para la detección de cáncer") se prepara basándose en estas secuencias y dicho polinucleótido se utiliza como una sonda o como un cebador para la amplificación de ácido nucleico para determinar la cantidad del ARNm en una muestra. Si un polinucleótido es capaz de hibridarse específicamente con una región parcial en la secuencia de nucleótidos representada por cualquiera de las SEQ ID NO: 1 a 29 de número impar, también puede medirse el ARNm que codifica a CAPRIN-1 en mamíferos distintos de perro y ser humano, como se describe más adelante. En la presente invención, un polinucleótido puede ser ARN o ADN.

La expresión "se hibrida específicamente con" utilizada en el presente documento, se refiere a una situación en la que dicho polinucleótido se hibrida solo con una región parcial diana y no se hibrida sustancialmente con ninguna otra región en condiciones de hibridación rigurosas.

La expresión "en condiciones de hibridación rigurosas" utilizada en el presente documento, se refiere a condiciones empleadas para el emparejamiento en PCR general o para detección utilizando una sonda. En el caso de PCR utilizando Taq polimerasa, por ejemplo, se realiza una reacción a una temperatura de emparejamiento apropiada que varía de aproximadamente 54 °C a 60 °C utilizando un tampón general, tal como un tampón que contiene KCl 50 mM, Tris-HCl 10 mM (PH 8,3 a 9,0) y MgCl₂ 1,5 mM. En el caso de hibridación Northern, por ejemplo, una reacción se realiza utilizando una solución de hibridación general tal como 5x SSPE, formamida 50 %, 5x solución Denhardt y SDS 0,1-0,5 %, o 0,1-5x SSC y SDS 0,1-0,5 %, a una temperatura de hibridación apropiada que varía de aproximadamente 42 - 65 °C. Después de la hibridación, se realiza un lavado, por ejemplo, con 0,1-0,2 x SSC y SDS 0,1 %. Las temperaturas de emparejamiento o de hibridación apropiadas no están limitadas a las de los ejemplos anteriores, y dichas temperaturas se determinan basándose en el valor de la temperatura de fusión, T_f, para un polinucleótido para la detección del cáncer que se utiliza como un cebador o como una sonda y en las normas empíricas de las personas que realizan los experimentos. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente dicho intervalo de temperatura.

La expresión "no se hibrida sustancialmente con" utilizada en el presente documento, se refiere a una situación en la que dicho polinucleótido no se hibrida en absoluto con una región parcial diana o una cantidad extremadamente baja del polinucleótido se hibrida con una región parcial diana, es decir, en una cantidad relativamente inapreciable, incluso cuando se hibrida con una región parcial diana. Un ejemplo de un polinucleótido que se hibrida específicamente en dichas condiciones es un polinucleótido que tiene un determinado nivel o mayor de una identidad de secuencia con la secuencia de nucleótidos de una región parcial diana. Por ejemplo, dicho polinucleótido tiene una identidad de secuencia de 70 % o mayor, preferentemente de 80 % o mayor, más preferentemente de 85 % o mayor, más preferentemente de 90 % o mayor, incluso más preferentemente de 93 % o mayor, aún más preferentemente de 95 % o mayor, y en particular preferentemente de 98 % o mayor. Más preferentemente, el polinucleótido tiene una secuencia de nucleótidos idéntica a la secuencia de nucleótidos de una región parcial diana. La identidad de secuencia se define de la misma manera que la identidad de secuencia de la secuencia de aminoácidos descrita anteriormente. Incluso si un extremo de un polinucleótido para la detección del cáncer contiene una región que no se hibrida con la misma, en el caso de una sonda, este puede utilizarse para la detección siempre que una región de hibridación ocupe aproximadamente una mitad o más de toda la sonda. En el caso de un cebador, este puede utilizarse para la detección siempre que una región de hibridación ocupe aproximadamente una mitad o más de todo el cebador y se localice en el lado 3' terminal, dado que esto permite que se produzca un emparejamiento y una reacción de extensión normales. Cuando un extremo de un polinucleótido para la detección del cáncer contiene una región de no hibridación, como se describe anteriormente, la identidad de secuencia con una secuencia de nucleótidos diana se calcula centrándose solo en la región de hibridación sin tener en cuenta una región de no hibridación.

En la presente invención, la expresión "secuencia parcial" (o "región parcial") se refiere a una parte de una secuencia de nucleótidos representada por cualquiera de las SEQ ID NO: 1 a 29 de número impar. Específicamente, la secuencia parcial comprende al menos de 15 a 19 nucleótidos continuos, preferentemente 18 o más nucleótidos continuos, más preferentemente al menos 20 o 25 nucleótidos continuos, y más preferentemente al menos 30, 40 o 50 nucleótidos continuos. La expresión "la secuencia de nucleótidos representada por SEQ ID NO: 5", utilizada en el presente documento, se refiere a, además de la secuencia de nucleótidos realmente mostrada en SEQ ID NO: 5, a una secuencia complementaria a la misma. Por consiguiente, la expresión "un polinucleótido que tiene la secuencia de nucleótidos representada por SEQ ID NO: 5" se refiere, por ejemplo, a un polinucleótido monocatenario que tiene la secuencia de nucleótidos realmente representada por SEQ ID NO: 5, a un polinucleótido monocatenario que tiene una secuencia de nucleótidos complementaria a la secuencia de nucleótidos representada por SEQ ID NO: 5, o a un polinucleótido bicatenario que consiste en dos polinucleótidos monocatenarios. Cuando se prepara un polinucleótido que se va a utilizar en la presente invención o cuando se prepara un polinucleótido que codifica un polipéptido que se va a utilizar en la presente invención, cualquiera de las secuencias de nucleótidos se selecciona apropiadamente, y un experto en la materia puede realizar fácilmente dicha selección.

El número de nucleótidos en un polinucleótido para la detección del cáncer es preferentemente de 18 o más con vistas a garantizar la especificidad. Cuando el polinucleótido se utiliza como una sonda, este comprende preferentemente 18 o más nucleótidos, y además, comprende, preferentemente de 20 nucleótidos a toda la longitud de la región codificante. Cuando el polinucleótido se utiliza como un cebador, este comprende preferentemente de 18 a 50 nucleótidos. Un ejemplo preferible del polinucleótido para la detección del cáncer es un polinucleótido que comprende 18 o más nucleótidos continuos en una secuencia de nucleótidos representada por cualquiera de las SEQ ID NO: 1 a 29 de número impar.

Será obvio para un experto en la materia que en la descripción de la presente invención se haga referencia a que: un polinucleótido que se hibrida específicamente con una región parcial en SEQ ID NO: 5, 7, 9, 11 o 13 se utilice para medir la cantidad de un ácido nucleico (p. ej., ARNm o ADNc sintetizado a partir de ARNm) que codifica la proteína CAPRIN-1 canina de SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12 o 14, respectivamente; y un polinucleótido que se hibrida específicamente con una región parcial en SEQ ID NO: 1 o 3 se utilice para medir la cantidad de un ácido nucleico (p. ej., ARNm o ADNc sintetizado a partir de ARNm) que codifica la proteína CAPRIN-1 humana de SEQ ID NO: 2 o 4, respectivamente. Sin embargo, una proteína de un mamífero determinado y un homólogo de la misma de otro mamífero generalmente comparten una alta identidad de secuencia incluso a nivel de secuencias de nucleótidos.

Por tanto, la identidad de secuencia entre las secuencias de nucleótidos de las SEQ ID NO: 1 a 13 es también tan alta como de 94 % a 100 %. Por consiguiente, un polinucleótido que se hibrida específicamente con una región parcial de la secuencia de SEQ ID NO: 5 también puede hibridarse específicamente con una región parcial que corresponde a la región parcial de cualquiera de las SEQ ID NO: 1 a 29 de número impar.

De hecho, un par de cebadores que tienen las secuencias de nucleótidos representadas por SEQ ID NO: 33 y 34 se hibridan específicamente tanto a una región parcial de cualquiera de las SEQ ID NO: 1 a 29 de número impar como a una región parcial de la secuencia de SEQ ID NO: 5, como se describe más adelante en los ejemplos. Por tanto, puede medirse tanto el ARNm que codifica la CAPRIN-1 canina de SEQ ID NO: 6 como el ARNm que codifica una secuencia homóloga de la misma. Por consiguiente, utilizando un polinucleótido que se hibrida específicamente con una región parcial de la secuencia de SEQ ID NO: 5, no solo puede medirse el ARNm que codifica a CAPRIN-1 canina de SEQ ID NO: 6 sino también el ARNm que codifica a CAPRIN-1 humana de SEQ ID NO: 2 o 4. De manera similar, también puede medirse el ARNm que codifica a CAPRIN-1 de otro mamífero, tal como de un gato. Cuando se diseña un polinucleótido para la detección del cáncer, es más deseable seleccionar regiones parciales que tengan particularmente alta identidad de secuencia de entre las SEQ ID NO: 1 a 29 de número impar (y se prefieren secuencias de nucleótidos idénticas). Si hay una identidad de secuencia particularmente alta que tenga una región parcial entre CAPRIN-1 canina y CAPRIN-1 humana, se espera que también haya una región que muestre una identidad de secuencia alta con dicha región en un gen homólogo de otra especie animal. A través de la selección de dicha región parcial, puede aumentarse la precisión para medir el ARNm que codifica a CAPRIN-1 de una especie animal distinta de un perro o un ser humano.

Para medir un ácido nucleico en un objeto de ensayo utilizando un polinucleótido que se hibrida específicamente con una región parcial del ácido nucleico como una sonda o como uno o más cebadores, se conoce bien un método de amplificación de ácido nucleico tal como PCR. Como ejemplos de dicho método se incluyen, además de RT-PCR como se describe más adelante específicamente en los siguientes, transferencia de Northern e hibridación *in situ*. Cuando en la presente invención se mide la cantidad de ARNm, pueden emplearse cualquiera de dichos métodos de medición bien conocidos.

Un método de amplificación de ácido nucleico, tal como la PCR, es muy conocido en la técnica, y en el comercio se dispone de kits con reactivos y aparatos para efectuar dicho método, de tal manera que pueda realizarse fácilmente. Específicamente, cada una de las etapas de desnaturalización, emparejamiento y extensión se realizan utilizando un ácido nucleico en un objeto de ensayo (p. ej., el ADNc de un gen que codifica una proteína que tiene una secuencia de aminoácidos representada por cualquiera de las SEQ ID NO: 2 a 30 de número par) como un molde y un par de polinucleótidos (cebadores) para la detección del cáncer en un tampón conocido en presencia de ADN polimerasa termoestable tal como Taq polimerasa o Pfu polimerasa y los dNTP (en este caso, N = A, T, C y G) modificando la temperatura de la solución de reacción en cada etapa. En general, la etapa de desnaturalización se realiza de 90 °C a 95 °C, la etapa de emparejamiento se realiza a o cerca de la T_f del molde y los cebadores (preferentemente entre ± 4 °C), y la etapa de extensión se realiza a 72 °C, que es la temperatura óptima de la ADN polimerasa termoestable tal como Taq polimerasa o Pfu polimerasa, o a una temperatura próxima a la temperatura óptima. La duración de cada etapa se establece adecuadamente entre aproximadamente 30 segundos y 2 minutos. Este ciclo de calentamiento se repite unas 25 a 40 veces, por ejemplo, de tal manera que la región de ácido nucleico molde intercalada entre un par de cebadores se amplifica. El método de amplificación de ácido nucleico no se limita a la PCR, pudiendo emplearse cualquiera de los otros métodos de amplificación de ácido nucleico bien conocidos en la materia. Cuando realiza un método de amplificación de ácido nucleico utilizando como cebadores un par de polinucleótidos para la detección del cáncer y como molde un ácido nucleico en el objeto de ensayo, como se describe anteriormente, el ácido nucleico se amplifica. Sin embargo, si una muestra no contiene el ácido nucleico de ensayo, la amplificación no tiene lugar. Por consiguiente, para determinar la presencia o la ausencia del ácido nucleico en la muestra puede detectarse un producto de amplificación. Dicho producto puede detectarse mediante un método que comprenda someter a electroforesis una solución de reacción después de amplificación y posteriormente teñir la banda con bromuro de etidio o similar o mediante un método que comprenda la inmovilización de un producto de amplificación después de electroforesis en una fase sólida, tal como una membrana de nailon, realizar la hibridación con una sonda de marcaje que se hibrida específicamente con un ácido nucleico, lavar, y después detectar el marcador. Además, la denominada PCR de detección en tiempo real se realiza utilizando un colorante fluorescente inactivador y un colorante fluorescente indicador, y la cantidad de ácido nucleico en un espécimen puede por tanto cuantificarse. Dado que en el comercio se dispone de kits para la PCR de detección en tiempo real, dicha PCR puede realizarse fácilmente. Además, la medición semicuantitativa de un ácido nucleico en un objeto de ensayo también puede realizarse basándose en la intensidad de banda de la electroforesis. Un ácido nucleico en objeto de ensayo puede ser ARNm o ADNc transcrito de manera inversa a partir de ARNm. Cuando el ARNm se amplifica como un ácido nucleico, también puede emplearse un método NASBA (el método 3SR o método TMA) utilizando los pares de cebadores anteriores. El método NASBA es muy conocido y en el comercio también se dispone de kits para realizarlo de manera que el método puede realizarse fácilmente utilizando los pares de cebadores anteriores.

Como una sonda, también puede utilizarse una sonda marcada que se prepara marcando un polinucleótido para la detección del cáncer con un marcador fluorescente, un radiomarcador, un marcador de biotina o similar. Se conocen bien métodos para marcar un polinucleótido. La presencia o ausencia de un ácido nucleico en una muestra puede

examinarse inmovilizando un ácido nucleico o un producto de amplificación del mismo, realizando hibridación con una sonda marcada, lavando y después midiendo el marcador unido a la fase sólida. Como alternativa, un polinucleótido para la detección de cáncer se inmoviliza, un ácido nucleico en el objeto de ensayo se hibrida con este y el ácido nucleico de ensayo unido a la fase sólida puede después detectarse utilizando la sonda marcada o similar. En dicho caso, un polinucleótido para la detección del cáncer unido a una fase sólida también se denomina "sonda". Los métodos para medir un ácido nucleico utilizando una sonda de polinucleótidos también son muy conocidos en la técnica. Dicho método puede realizarse en un tampón, poniendo en contacto una sonda polinucleotídica con un ácido nucleico en el objeto de ensayo a la Tf o próxima a la Tf (preferentemente, $\pm 4^\circ\text{C}$) para la hibridación, lavando y después midiendo la sonda marcada hibridada o el ácido nucleico molde unido a la sonda en fase sólida. Como ejemplos de dicho métodos se incluyen métodos muy conocidos tales como transferencia de Northern, hibridación *in situ* y transferencia de Southern. En la presente invención, puede aplicarse cualquier método bien conocido.

De acuerdo con el método de detección de la presente invención, se evalúa si un sujeto animal (o un sujeto) padece o no cáncer pancreático, basándose en la presencia o en la cantidad de expresión de CAPRIN-1 medida como se ha descrito anteriormente. Aunque el cáncer pancreático puede detectarse midiendo solo la presencia o la cantidad de expresión de CAPRIN-1 en un animal sujeto, es preferible examinar los niveles de expresión (el nivel de anticuerpo, el nivel de polipéptido o el nivel de ARNm) de CAPRIN-1 en una o más muestras de sujetos sanos y el valor determinado de un sujeto animal se compara con el valor patrón obtenido de individuos sanos, en vistas a potenciar la precisión de la detección. Para potenciar adicionalmente la precisión de la detección, los niveles de expresión de CAPRIN-1 se miden en muestras obtenidas de muchos pacientes en los que se encontró que tenían cáncer pancreático, para obtener un valor patrón para pacientes de cáncer pancreático, y el valor determinado de un sujeto animal puede después compararse tanto con el valor patrón de sujetos sanos como con el valor patrón de pacientes con cáncer pancreático. Los valores patrones anteriores pueden determinarse, por ejemplo, cuantificando el nivel de expresión de CAPRIN-1 en cada muestra y calculando su valor promedio. El valor patrón de sujetos sanos y el mismo para pacientes con cáncer pancreático puede determinarse por adelantado midiendo los niveles de expresión de CAPRIN-1 en muchos sujetos sanos y en pacientes con cáncer pancreático. Por consiguiente, cuando en el método de la presente invención se realiza la comparación con el valor patrón, puede utilizarse un valor patrón determinado por adelantado.

El método de detección de la presente invención puede comprender realizar un diagnóstico basándose en otros antígenos del cáncer o en marcadores del cáncer en combinación. Esto puede potenciar adicionalmente la precisión de la detección del cáncer pancreático. Cuando un anticuerpo, especialmente existente en pacientes con cáncer pancreático, se mide mediante el método de la presente invención, por ejemplo, puede utilizarse otro polipéptido que a menudo se exprese en un tejido con cáncer en combinación como un antígeno de una manera similar a la que se utiliza para los polipéptidos descritos anteriormente. Además, el método de la presente invención puede realizarse en combinación con el diagnóstico utilizando un marcador de cáncer previamente conocido.

El cáncer pancreático que va a someterse al método para detectar cáncer pancreático de la presente invención, es cáncer pancreático que expresa CAPRIN-1. Como ejemplos de dicho cáncer se incluyen, pero sin limitación, carcinoma ductal pancreático, carcinoma ductal pancreático invasivo, adenocarcinoma, carcinoma de células acinares, carcinoma adenoescamoso, tumor de células gigantes, neoplasia papilar mucinosa intraductal (NPMI), neoplasia quística mucinosa (NQM), pancreatoblastoma, cistoadenocarcinoma seroso, tumor sólido pseudopapilar (TSP), gastrinomas (síndrome de Zollinger-Ellison), glucagonomas, insulinomas, neoplasia endocrina múltiple de Tipo 1 (MEN1) (síndrome de Wermer), tumor no funcional de células de los islotes, somatostatonomas y VIPomas. Un sujeto en el método de la presente invención es un mamífero, preferentemente un ser humano o un perro.

Como ejemplos de muestras que van a someterse al método de la presente invención se incluyen fluidos corporales, tales como sangre, suero, plasma sanguíneo, fluido ascítico y derrame pleural, tejidos y células. En el primer método y en el segundo método, en particular, se utilizan preferentemente muestras de suero, plasma sanguíneo, fluido ascítico, derrame pleural, tejido y células. En el tercer método que comprende medir un ácido nucleico, tal como ARNm, se prefieren muestras de tejido y células.

Para la detección de cáncer pancreático, como reactivos o kits pueden proporcionarse uno o más polipéptidos a utilizar como antígenos para inmunoensayo en el primer método descrito anteriormente (es decir, CAPRIN-1 canina de SEQ ID NO: 2 o una secuencia homóloga de la misma, un polipéptido parcial específicamente reactivo, un polipéptido modificado específicamente reactivo, y un polipéptido de adición específicamente reactivo) Un reactivo de este tipo puede consistir en el polipéptido anterior, o puede contener individualmente diversos aditivos útiles para la estabilización del polipéptido, un tampón necesario para el ensayo, anticuerpos secundarios, sustratos para enzimas o similar. Como alternativa, dicho reactivo puede inmovilizarse en una fase sólida tal como una placa o una membrana. Anteriormente se han proporcionado ejemplos preferidos de dichos polipéptidos.

Para la detección de cáncer pancreático, también puede proporcionarse en forma de reactivo, un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que experimenta una reacción antígeno-anticuerpo con CAPRIN-1, utilizado para inmunoensayos de CAPRIN-1 mediante el segundo método. El reactivo para la detección de cáncer pancreático puede consistir en el anticuerpo anterior o en un fragmento de unión a antígeno del mismo. El reactivo

puede contener diversos aditivos útiles para la estabilización de dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo. Como alternativa, al anticuerpo, o al fragmento de unión a antígeno del mismo, puede unirse un metal, tal como manganeso o hierro. Cuando dicho anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, unido a metal se administra a un organismo vivo, el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, unido a metal se acumula a un nivel aumentado en un sitio en el cual la proteína antigénica está presente a un nivel más alto. Cuando dicho anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, unido a metal se administra a un organismo vivo, el anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, unido a metal se acumula a un nivel aumentado en un sitio en el cual la proteína antigénica está presente a un nivel más alto. Por lo tanto, el metal se mide mediante MRI o similar, y de esta manera puede detectarse la presencia de células cancerosas productoras de la proteína antigénica.

Adicionalmente, como reactivo o kit para la detección de cáncer pancreático, también pueden proporcionarse uno o más de los polinucleótidos anteriores a utilizar para medir un ácido nucleico, tal como ARNm, en el tercer método. En dicho caso, el reactivo para la detección de cáncer pancreático puede consistir en el polinucleótido, o puede contener individualmente diversos aditivos útiles para la estabilización del polipéptido, un tampón necesario para el ensayo (p. ej., un marcador fluorescente) y similar. El polinucleótido para la detección de cáncer pancreático contenido en el reactivo es preferentemente uno o más cebadores o una o más sondas. Anteriormente se han descrito las condiciones y los ejemplos preferibles del polinucleótido para la detección del cáncer pancreático.

Ejemplos

La presente invención se describirá con más detalle con referencia a los siguientes ejemplos, aunque el alcance técnico de la misma no está limitado a los ejemplos.

[Ejemplo 1] Obtención de la proteína antigénica de cáncer pancreático por el método SEREX (1) Construcción de una biblioteca de ADNc

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

Utilizando el ARNm así obtenido (5 µg), se sintetizó una fagoteca de ADNc de testículo de perro. La fagoteca de ADNc se construyó utilizando un Kit de Síntesis de ADNc, un Kit de Síntesis ZAP-ADNc y un Kit de Clonación ZAP-ADNc GigapackIII Gold (STRATAGENE), de acuerdo con los protocolos incluidos en los kits. El tamaño de la fagoteca de ADNc así construida fue de $7,73 \times 10^5$ ufp/ml.

(2) Cribado de biblioteca de ADNc utilizando suero

Se realizó inmunocribado utilizando la fagoteca de ADNc de testículo de perro construida anteriormente. Específicamente, el hospedador *Escherichia coli* (XL1-Blue MRF') se infectó con el fago de modo que se obtuvieron 2210 clones presentes en una placa de agarosa NZY (Φ90 x 15 mm). Las células de *E. coli* se cultivaron a 42 °C durante 3 a 4 horas para formar las placas. La placa se cubrió con una membrana de nitrocelulosa (Hybond C Extra: GE Healthcare Bio-Science) impregnada con IPTG (isopropil-β-D-tiogalactosido) a 37 °C durante 4 horas, de tal manera que las proteínas se indujeron, se expresaron y después se transfirieron a la membrana. Después de esto, la membrana se recuperó y se sumergió en TBS (Tris-HCl 10 mM, NaCl 150 mM, pH 7,5) que contenía leche desnatada en polvo al 0,5 %, seguido de agitación a 4 °C durante una noche, para suprimir las reacciones no específicas. El filtro se sometió a una reacción con suero de un perro con cáncer diluido 500 veces a temperatura ambiente durante 2 a 3 horas.

Al igual que el suero anterior de un perro con cáncer, se utilizó un suero recogido de un perro con cáncer pancreático. El suero se conservó a -80 °C y después se sometió a pretratamiento inmediatamente antes de su uso. El pretratamiento del suero se realizó por el siguiente método. Específicamente, el hospedador *Escherichia coli* (XL1-Blue MRF') se infectó con un fago λ ZAP Express en el que no se había insertado gen exógeno, y después se cultivó en medio de placa NZY a 37 °C durante una noche. Posteriormente, a la placa se añadió un tampón (NAHCO₃ 0,2 M (pH 8,3) que contenía NaCl 0,5 M y después la placa se dejó reposar a 4 °C durante 15 horas y a continuación se recogió un sobrenadante como un extracto de *Escherichia coli*/fago. Después de esto, el extracto de *Escherichia coli*/fago recogido se aplicó a una columna NHS (GE Healthcare Bio-Science), para inmovilizar la proteína procedente de *Escherichia coli*/fago. Se aplicó el suero de un perro con cáncer a la columna a la cual se había inmovilizado la proteína para la reacción y retirando de ese modo del suero *Escherichia coli* y un anticuerpo adsorbido al fago. La fracción de suero que se había pasado a través de la columna se diluyó 500 veces con TBS que contenía leche desnatada en polvo al 0,5 %. La fracción de suero diluida se utilizó como un material de inmunocribado.

Una membrana a la que se había transferido el suero tratado y la proteína de fusión anterior, se lavó 4 veces con TBS-T (Tween20 al 0,05 %/TBS) y la membrana se hizo reaccionar con anticuerpo de cabra anti-IgG de perro (conjugado de cabra con HRP anti IgG-h+I de perro: BETHYL Laboratories) diluido 5000 veces como anticuerpo

secundario con TBS que contenía leche desnatada en polvo al 0,5 % a temperatura ambiente durante 1 hora. La detección se realizó mediante una reacción enzimática de revelado de color utilizando la solución de reacción NBT/BCIP (Roche). Las colonias correspondientes al sitio positivo de la reacción de revelado de color se recogieron de la placa de agarosa NZY (φ90 x 15 mm), y después se disolvió en 500 µl de tampón SM (NaCl 100 mM, MgClSO₄ 100 mM, Tris-HCl 50 mM, gelatina al 0,01 %, pH 7,5). Hasta la unificación de las colonias positivas en la reacción de revelado de color, se repitió el cribado secundario y el cribado terciario por un método similar al anterior, por tanto, se exploraron 30940 clones de fagos que habían reaccionado con IgG de suero. De este modo se aislaron 5 clones positivos.

(3) Búsqueda de homologías para el gen antigénico aislado

Se realizó un procedimiento para la conversión de los vectores fágicos en vectores plasmídicos para los 5 clones positivos aislados por el método anterior con el fin de someter los clones a análisis de secuencia de nucleótidos. Específicamente, se prepararon 200 µl de una solución que contenía el hospedador *Escherichia coli* (XL1-Blue MRF⁺) a una absorbancia (DO 600) de 1,0. La solución se mezcló con 250 µl de una solución purificada de fagos y con 1 µl de fago auxiliar ExAssist (STRATAGENE) y la mezcla se sometió a una reacción a 37 °C durante 15 minutos, después de eso, se añadieron 3 ml de medio LB y el cultivo se realizó después a 37 °C durante 2,5 a 3 horas. Inmediatamente después, la temperatura de la solución se mantuvo en un baño de agua a 70 durante 20 minutos, se realizó centrifugación a 4 °C y a 1000 x g durante 15 minutos, y después se recogió el sobrenadante como una solución de fagémido. Posteriormente, se mezclaron 200 µl de una solución que contenía fagémido de hospedador *Escherichia coli* (SOLR) a la absorbancia DO600 de 1,0. La solución resultante se mezcló con 10 µl de una solución purificada de fagos, seguido de 15 minutos de reacción a 37 °C. El producto de reacción (50 µl) se sembró en medio de agar LB que contenía ampicilina (a una concentración final de 50 µg/ml) y después se cultivó durante una noche a 37 °C. Se recogió una única colonia de SOLR transformada y después se cultivó en medio LB que contenía ampicilina (a una concentración final de 50 µg/ml) a 37 °C. Después de esto, utilizando el kit QIAGEN plasmid Miniprep (QIAGEN), se purificó el ADN plasmídico que contenía un inserto de interés.

El plásmido purificado se sometió a análisis de la secuencia de inserto de longitud completa mediante el método de cebador andante utilizando el cebador T3 representado por SEQ ID NO: 31 y el cebador T7 representado por SEQ ID NO: 32. Como un resultado del análisis de secuencia, se obtuvieron las secuencias génicas representadas por SEQ ID NO: 5, 7, 9, 11 y 13. Se realizó un programa de búsqueda de homología, búsqueda BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>), utilizando las secuencias de nucleótidos y las de aminoácidos (SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12 y 14) de los genes. Como un resultado de esta búsqueda de homología con genes conocidos, se descubrió que los 5 genes obtenidos codificaban a CAPRIN-1. La identidad de secuencia entre los 5 genes fue del 100 % para la secuencia de nucleótidos y del 99 % para la secuencia de aminoácidos en regiones traducidas en proteínas. Además, la identidad de secuencia entre el gen canino (cualquiera de SEQ ID NO: 5, 7, 9, 11, o 13) y un gen que codifica un homólogo humano del mismo fue de 94 % para la secuencia de nucleótidos y de 98 % para la secuencia de aminoácidos en regiones traducidas en proteínas. Las secuencias de nucleótidos del homólogo humano se representan por SEQ ID NO: 1 y 3 y las secuencias de aminoácidos del mismo se representan por SEQ ID NO: 2 y 4. Además, la identidad de secuencia entre el gen canino obtenido y un gen que codifica un homólogo de ganado fue de 94 % para la secuencia de nucleótidos y de 97 % para la secuencia de aminoácidos en regiones traducidas en proteínas. La secuencia de nucleótidos del homólogo de ganado se representa por SEQ ID NO: 15 y la secuencia de aminoácidos de la misma se representa por SEQ ID NO: 16. La identidad de secuencia entre el gen que codifica el homólogo humano y el gen que codifica el homólogo de ganado fue de 94 % para las secuencias de nucleótidos y varió de 93 % a 97 % para la secuencia de aminoácidos en regiones traducidas en proteínas. Además, la identidad de secuencia entre el gen canino obtenido y un gen que codifica un homólogo equino fue de 93 % para la secuencia de nucleótidos y de 97 % para la secuencia de aminoácidos en regiones traducidas en proteínas. La secuencia de nucleótidos del homólogo equino se representa por SEQ ID NO: 17 y la secuencia de aminoácidos del mismo se representa por 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 de 93 % para la secuencia de nucleótidos y de 96 % para la secuencia de aminoácidos en regiones traducidas en proteínas. Además, la identidad de secuencia entre el gen canino obtenido y un gen que codifica el homólogo de ratón varió de 87 % a 89 % en términos de secuencia de nucleótidos y varió de 95 % a 97 % para la secuencia de aminoácidos en regiones traducidas en proteínas. Las secuencias de nucleótidos del homólogo de ratón se representan por las SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25 y 27 y las secuencias de aminoácidos del mismo se representan por las SEQ ID NO: 20, 22, 24, 26 y 28. La identidad de secuencia entre el gen que codifica el homólogo humano y el gen que codifica el homólogo de ratón varió de 89 % a 91 % para la secuencia de nucleótidos y varió de 95 % a 96 % para la secuencia de aminoácidos en regiones traducidas en proteínas. Además, la identidad de secuencia entre el gen canino obtenido y un gen que codifica un homólogo de pollo fue de 82 % para la secuencia de nucleótidos y de 87 % para la secuencia de aminoácidos en regiones traducidas en proteínas. La secuencia de nucleótidos del homólogo de pollo se representa mediante SEQ ID NO: 29 y la secuencia de aminoácidos para la misma se representa por SEQ ID NO: 30. La identidad de secuencia entre el gen que codifica el homólogo humano y el gen que codifica el homólogo de pollo varia de 81 % a 82 % para la secuencia de nucleótidos y de 86 % para la secuencia de aminoácidos en regiones traducidas en proteínas.

(4) Análisis de expresión génica en líneas celulares de cáncer pancreático humano.

La expresión de los genes obtenidos por el método anterior en tejidos normales humanos (es decir glándula mamaria, cerebro, médula ósea, pulmón, esófago, páncreas y testículo) y 4 tipos de líneas celulares de cáncer pancreático (es decir, Capan-2, MIAPaCa-2, PANC-1, y BxPC-3) se examinó mediante RT-PCR (PCR con transcripción inversa). Se realizó una reacción de transcripción inversa de la siguiente manera. Específicamente, se extrajo ARN total de cada tejido (50 mg a 100 mg) y de cada línea celular ($5-10 \times 10^6$ células) utilizando el reactivo TRIZOL (Invitrogen) de acuerdo con los protocolos adjuntos. El ADNc se sintetizó utilizando el ARN total y el sistema de síntesis de primera cadena Superscript para RT-PCR (Invitrogen) de acuerdo con los protocolos adjuntos. La PCR se realizó de la siguiente manera utilizando cebadores específicos para los genes obtenidos (representados por SEQ ID NO: 33 y 34). Específicamente, la PCR se realizó preparando una solución de reacción para llevar una cantidad total de la misma a 25 μ l con la adición de reactivos y un tampón incluido (es decir, 0,25 μ l de una muestra preparada por reacción de transcripción inversa, los cebadores anteriores (2 μ m cada uno), los dNTP (0,2 mM cada uno), 0,65 U de ExTaq polimerasa (Takara Shuzo, Co., Ltd.)), la solución resultante se sometió a un ciclo de 94 °C durante 30 segundos, 60 °C durante 30 segundos y 72 °C durante 30 segundos, utilizando un termociclador (BIO RAD), y este ciclo se repitió 30 veces. Los cebadores específicos de genes mencionados anteriormente se utilizaron para amplificar la región entre el nucleótido N.º 698 y el nucleótido N.º 1124 en la secuencia de nucleótidos representada por SEQ ID NO: 1 (el gen de CAPRIN-1 humana). Para establecer comparaciones, se utilizaron cebadores específicos de GAPDH (representados por SEQ ID NO: 35 y 36) al mismo tiempo. Como resultado de la inspección de la expresión del gen de la proteína CAPRIN-1 humana, su expresión se observó solo en los testículos en el caso de tejidos caninos sanos, aunque la expresión se observó en células de cáncer pancreático. Los resultados demuestran que la expresión de CAPRIN-1 no se observaba en tejidos normales distintos a los de los testículos, mientras que la expresión de CAPRIN-1 se observaba en las células de cáncer pancreático.

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

Ratones (hembra Balb/c) y perros (perros Beagle, hembra) se exanguinaron mediante anestesia con éter y con ketamina/isoflurano. Después de la laparotomía, cada uno de los órganos (estómago, hígado, globo ocular, glándula de timo, músculo, médula ósea, útero, intestino delgado, esófago, corazón, riñón, glándula salival, intestino grueso, glándula mamaria, cerebro, pulmón, piel, glándula adrenal, ovarios, páncreas, bazo y vejiga) se transfirieron a una placa de 10 cm que contenía PBS. Cada órgano se abrió cortando en PBS y después se fijó por perfusión durante una noche con tampón fosfato 0,1 M (pH 7,4) que contenía paraformaldehído (PFA) al 4 %. El perfundido se desechó, la superficie tisular de cada órgano se lavó con PBS, y después una solución de PBS que contenía sacarosa al 10 % se introdujo en un tubo de centrifuga de 50 ml. Después, cada tejido se introdujo en cada tubo, seguido de agitación utilizando un rotor a 4 °C durante 2 horas. Cada solución se sustituyó con una solución de PBS que contenía sacarosa al 20 % y después se dejó reposar a 4 °C hasta que precipitaron los tejidos. Cada solución se sustituyó con una solución de PBS que contenía sacarosa al 30 % y después se dejó reposar a 4 °C hasta que precipitación los tejidos. Cada tejido se retiró y con un escarpelo quirúrgico se escindió una parte necesaria. Posteriormente, se aplicó el compuesto OCT (Tissue Tek) y extendió sobre cada superficie tisular, y después los tejidos se colocaron en un Cryomold. El Cryomold se colocó en hielo seco para enfriarse rápidamente. Los tejidos se cortaron en trozos de 10 a 20 μ m de longitud utilizando un criostato (LEICA), y los trozos de tejido cortados en rodajas se secaron después al aire en portaobjetos de vidrio durante 30 minutos utilizando un secador de pelo y de esta manera se trataron los portaobjetos de vidrio sobre los que se habían aplicado los trozos de tejido cortados. Posteriormente, cada portaobjetos de vidrio se introdujo en un frasco de tinción cargado con PBS-T (solución salina que contenía Tween 20 0,05 %), cada 5 minutos se realizó un procedimiento que implicaba el intercambio de PBS-T con PBS-T reciente, y este procedimiento se repitió 3 veces. El exceso de agua alrededor de cada espécimen se retiró utilizando toallitas (*Kimwipes*) y después cada sección se circundó con DAKOPEN (DAKO). Como soluciones bloqueantes, un reactivo bloqueante de IgG de ratón MOM (VECTASTAIN) se aplicó sobre el tejido de ratón y una solución de PBS-T que contenía suero de ternero fetal al 10 % se aplicó sobre el tejido canino. Los resultantes se dejaron reposar en una cámara con humedad a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, una solución preparada con la solución de bloqueo contra un anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 (anticuerpo monoclonal n.º 8) 10 μ g/ml que tenía la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 55 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 56, que reacciona con las superficies de las células cancerosas preparadas en el Ejemplo 3, se aplicó sobre cada uno de los portaobjetos de vidrio y después se reposar en una cámara con humedad a 4 °C durante una noche. Después de lavar 3 veces con PBS-T durante 10 minutos, un anticuerpo anti-IgG marcado con biotina MOM (VECTASTAIN) diluido 250 veces con la solución de bloqueo, se aplicó sobre cada portaobjetos de vidrio y después se dejó reposar en una cámara con humedad a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de lavar 3 veces durante 10 minutos con PBS-T, se aplicó un reactivo de avidina-biotina ABC (VECTASTAIN) y después se dejó reposar en una cámara con humedad a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después de lavar 3 veces durante 10 minutos con PBS-T, se aplicó una solución de tinción DAB (10 mg de DAB + 10 μ l de H₂O₂ al 30 % y 50 ml de Tris-HCl 0,05 M, pH 7,6), y los portaobjetos se dejaron reposar en una cámara con humedad a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los portaobjetos se lavaron con agua destilada y después se aplicó reactivo de hematoxilina (DAKO). Después de dejar reposar a temperatura ambiente durante 1 minuto, los portaobjetos se lavaron con agua destilada. Cada uno de los portaobjetos se colocó en soluciones de etanol al 70 %, 80 %, 90 %, 95 % y 100 % en dicho orden durante 1 minuto y después se dejó que reposaran en xileno durante una noche. Los portaobjetos se retiraron, se cubrieron con un cubreobjetos con medio de montaje Glycergel (DAKO) y después se observaron. Como resultado, la expresión de CAPRIN-1 se observó a un grado escaso en las células en todos los tejidos de glándulas salivales, riñón, colon y estómago, pero no se observó expresión de CAPRIN-1 en las

superficies celulares. Además no se observó en absoluto expresión de CAPRIN-1 en tejidos de otros órganos.

[Ejemplo 2] Preparación de proteínas CAPRIN-1 canina y humana

5 (1) Preparación de proteína recombinante

Se preparó una proteína recombinante mediante el siguiente método basándose en el gen de SEQ ID NO: 5 obtenido en el Ejemplo 1. Se realizó PCR preparando una solución de reacción para llevar una cantidad total de la misma a 50 µl con la adición de reactivos y un tampón incluido (es decir, 1 µl de un vector preparado a partir de la solución de fagémido obtenida en el Ejemplo 1 y después sometido a análisis de secuencia, 2 tipos de cebadores que contenían secuencias de escisión de enzimas de restricción NdeI y KpnI (0,4 µm cada una; SEQ ID NO: 37, 38), 0,2 mM de los dNTP y HS polimerasa PrimeSTAR 1,25 U (Takara Shuzo, Co., Ltd.)), la solución de reacción resultante se sometió a un ciclo de 98 °C durante 10 segundos y de 68 °C durante 1,5 minutos utilizando un termociclador (BIO RAD), y este ciclo se repitió 30 veces. Los 2 tipos de cebadores anteriores se utilizaron para amplificar la región que codifica la secuencia de aminoácidos de longitud completa de SEQ ID NO: 6 (CAPRIN-1 canina). Después de la PCR, el ADN amplificado se sometió a electroforesis EN gel de agarosa al 1 %, y después un fragmento de ADN de aproximadamente 1,4 kpb se purificó del gel utilizando un Kit de Extracción en gel QIAquick (QIAGEN).

El fragmento de ADN purificado se ligó a un vector de clonación pCR-Blunt (Invitrogen). El vector se transformó en *Escherichia coli*, el plásmido se recogió y se confirmó que el fragmento génico amplificado correspondía con la secuencia diana mediante secuenciación. El plásmido que correspondía con la secuencia diana se trató con las enzimas de restricción NdeI y KpnI, lo resultante se purificó utilizando un Kit de Extracción en gel QIAquick y la secuencia génica diana se insertó en un vector de expresión pET30b (Novagen) para *Escherichia coli* tratado con las enzimas de restricción NdeI y KpnI. Utilizando el vector resultante, pudo producirse una proteína recombinante fusionada a una etiqueta de Histidina. El plásmido se transformó en *Escherichia coli* BL21 (DE3) para la expresión, y se indujo la expresión de la proteína diana en *Escherichia coli* con la ayuda de IPTG 1 mM.

Por separado, la proteína recombinante de un gen homólogo canino se preparó mediante el siguiente método basándose en el gen de SEQ ID NO: 7. Se realizó PCR preparando una solución de reacción para llevar una cantidad total de la misma a 50 µl con la adición de reactivos y un tampón incluido (es decir, 1 µl de ADNc, cuya expresión se confirmó mediante RT-PCR, seleccionado de entre los diversos ADNc de tejidos y células preparados en el Ejemplo 1, 2 tipos de cebadores que contenían secuencias de escisión de enzimas de restricción NdeI y KpnI (0,4 µm cada una; SEQ ID NO: 39 y 40), 0,2 mM de los dNTP y HS polimerasa PrimeSTAR 1,25 U (Takara Shuzo, Co., Ltd.)), la solución de reacción resultante se sometió a un ciclo de 98 °C durante 10 segundos y de 68 °C durante 2,5 minutos utilizando un termociclador (BIO RAD), y este ciclo se repitió 30 veces. Los 2 tipos de cebadores anteriores se utilizaron para amplificar la región que codifica la secuencia de aminoácidos de longitud completa de SEQ ID NO: 8. Después de la PCR, el ADN amplificado se sometió a electroforesis en gel de agarosa al 1 % y después un fragmento de ADN de aproximadamente 2,2 kpb se purificó del gel utilizando un Kit de Extracción en gel QIAquick (QIAGEN).

El fragmento de ADN purificado se ligó a un vector de clonación pCR-Blunt (Invitrogen). El vector se transformó en *Escherichia coli*, el plásmido se recogió, y se confirmó que el fragmento génico amplificado correspondía con la secuencia diana mediante secuenciación. El plásmido que correspondía con la secuencia diana se trató con las enzimas de restricción NdeI y KpnI, lo resultante se purificó utilizando un Kit de Extracción con Gel QIAquick y la secuencia génica diana se insertó en un vector de expresión pET30b (Novagen) para *Escherichia coli* tratado con las enzimas de restricción NdeI y KpnI. Utilizando el vector resultante, pudo producirse una proteína recombinante fusionada a una etiqueta de Histidina. El plásmido se transformó en *Escherichia coli* BL21 (DE3) para la expresión, y se indujo la expresión de la proteína diana en *Escherichia coli* con la ayuda de IPTG 1 mM.

Por separado, la proteína recombinante de un gen homólogo humano se preparó mediante el siguiente método basándose en el gen de SEQ ID NO: 1. Se realizó PCR preparando una solución de reacción para llevar una cantidad total de la misma a 50 µl con la adición de reactivos y un tampón incluido (es decir, 1 µl de ADNc, cuya expresión se confirmó mediante RT-PCR, seleccionado de entre los diversos ADNc de tejidos y células preparados en el Ejemplo 1, 2 tipos de cebadores que contenían secuencias de escisión de enzimas de restricción SacI y XhoI (0,4 µm cada una; SEQ ID NO: 41 y 42), 0,2 mM de los dNTP y HS polimerasa PrimeSTAR 1,25 U (Takara Shuzo, Co., Ltd.)), la solución de reacción resultante se sometió a un ciclo de 98 °C durante 10 segundos y de 68 °C durante 2,5 minutos utilizando un termociclador (BIO RAD), y este ciclo se repitió 30 veces. Los 2 tipos de cebadores anteriores se utilizaron para amplificar la región que codifica la secuencia de aminoácidos de longitud completa de SEQ ID NO: 2. Después de la PCR, el ADN amplificado se sometió a electroforesis en gel de agarosa al 1 % y después un fragmento de ADN de aproximadamente 2,2 kpb se purificó del gel utilizando un Kit de Extracción en gel QIAquick (QIAGEN).

El fragmento de ADN purificado se ligó a un vector de clonación pCR-Blunt (Invitrogen). El vector se transformó en *Escherichia coli*, el plásmido se recogió y se confirmó que el fragmento génico amplificado correspondía con la secuencia diana mediante secuenciación. El plásmido que correspondía con la secuencia diana se trató con las

enzimas de restricción *SacI* y *XhoI*, lo resultante se purificó utilizando un Kit de Extracción con Gel QIAquick y la secuencia génica diana se insertó en un vector de expresión pET30a (Novagen) para *Escherichia coli* tratado con las enzimas de restricción *SacI* y *XhoI*. Utilizando el vector resultante, pudo producirse una proteína recombinante fusionada a una etiqueta de Histidina. El plásmido se transformó en *Escherichia coli* BL21 (DE3) para la expresión, y se indujo la expresión de la proteína diana en *Escherichia coli* con la ayuda de IPTG 1 mM.

(2) Purificación de proteína recombinante

La cepa de *Escherichia coli* recombinante obtenida anteriormente que expresa las SEQ ID NO: 1, 5 o 7, se cultivó a 37 °C en medio LB que contenía kanamicina 30 µg/ml hasta que la absorbancia a 600 nm alcanzó aproximadamente 0,7. Después de esto, se añadió isopropil-β-D-1-tiogalactopiradósido a una concentración final de 1 mM, y el cultivo se realizó a 37 °C durante 4 horas. Posteriormente, el cultivo se centrifugó a 4.800 rpm durante 10 minutos para recoger las células. El sedimento celular se suspendió en solución salina tamponada con fosfato y después se centrifugó a 4.800 rpm durante 10 minutos para lavar las células.

Las células se suspendieron en solución salina tamponada con fosfato y después se sometieron a ultrasonido en hielo. La solución de *Escherichia coli* sometida a ultrasonido se centrifugó a 6.000 rpm durante 20 minutos, el sobrenadante resultante se denominó fracción soluble y el precipitado resultante se denominó fracción insoluble.

La fracción soluble se añadió a una columna quelante de níquel (transportador: Chelating Sepharose™ Fast Flow (GE Healthcare), capacidad de la columna: 5 ml, tampón de ácido clorhídrico 50 mM (pH 8,0) como tampón de equilibrio) preparada de acuerdo con un método convencional. La fracción no adsorbida se lavó con 10 volúmenes de columna de tampón de ácido clorhídrico 50 mM (pH 8,0) y tampón fosfato 20 mM (pH 8,0) que contenía imidazol 20 mM. Inmediatamente después de esto, se eluyeron 6 lechos con tampón fosfato 20 mM (pH 8,0) que contenía imidazol 100 mM. Después de que se hubiese confirmado la elución de la proteína de interés mediante tinción con Coomassie, se añadió una fracción de elución de tampón fosfato 20 mM (pH 8,0) que contenía imidazol 100 mM a una columna de intercambio aniónico fuerte (transportador: Q Sepharose™ Fast Flow), volumen de la columna: 5 ml y tampón fosfato 20 mM (pH 8,0) como tampón de equilibrio. La fracción no adsorbida se lavó con 10 volúmenes de columna de tampón fosfato 20 mM (pH 7,0) y tampón fosfato 20 mM (pH 7,0) que contenía cloruro de sodio 200 mM. Inmediatamente después de esto, se eluyeron 5 lechos utilizando tampón fosfato 20 mM (pH 7,0) que contenía cloruro de sodio 400 mM. Por tanto, se obtuvieron fracciones de proteínas purificadas que tenían las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NO: 2, 6 y 8, y estas fracciones purificadas se utilizaron después de esto como materiales para los ensayos de administración.

Cada una de las preparaciones purificadas obtenidas por el método anterior (de 20 µl cada una) se dispensó en 1 ml de un tampón de reacción (Tris-HCl 20 mM, NaCl 50 mM, CaCl₂ 2 mM, pH 7,4) y después se añadieron 2 µl de enteroquinasa (Novagen). La preparación se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche para la reacción, se escindió una etiqueta de His y la purificación se realizó después de acuerdo con los protocolos incluidos en el Kit de Captura de Escisión de Enteroquinasa (Novagen). Posteriormente, 1,2 ml de la preparación purificada obtenida mediante el método anterior se sustituyeron con tampón fosfato fisiológico (Nissui Pharmaceutical Co., Ltd.) utilizando ultrafiltración NANOSEP 10K OMEGA (PALL). Se realizó filtración esterilizada utilizando HT Tuffryn Acrodisc (PALL) de 0,22 µm y los resultantes se utilizaron en los siguientes experimentos.

[Ejemplo 3] Preparación de anticuerpo contra CAPRIN-1

(1) Preparación del anticuerpo policlonal contra péptido procedente de CAPRIN-1

Para obtener un anticuerpo de unión a CAPRIN-1, se sintetizó un péptido procedente de CAPRIN-1 (Arg-Asn-Leu-Glu-Lys-Lys-Lys-Gly-Lys-Leu-Asp-Asp-Tyr-Gln; SEQ ID NO: 43). El péptido como un antígeno (1 mg) se mezcló con el volumen equivalente de una solución de adyuvante incompleto de Freund (IFA), y la mezcla se administró por vía subcutánea a un conejo 4 veces cada 2 semanas. Después de esto, se extrajo sangre, y se obtuvo un antisuero que contenía un anticuerpo policlonal. Adicionalmente, el antisuero se purificó utilizando un transportador de proteína G (GE Healthcare Bio-Sciences), y después se obtuvo un anticuerpo policlonal contra el péptido procedente de CAPRIN-1. Posteriormente, se examinó la reactividad del anticuerpo policlonal resultante contra CAPRIN-1 en la superficie de las células cancerosas utilizando células de cáncer de mama. Específicamente, 10⁶ células de la línea celular de cáncer de mama humano MDA-MB-231 V se sometieron a centrifugación en un tubo de microcentrífuga de 1,5 ml, al mismo se añadió una solución de PBS complementada con suero bovino fetal (FBS) a 0,1 % que contenía el anticuerpo policlonal y el resultante se dejó reposar en hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, a la solución se añadió un anticuerpo de cabra anti-IgG de ratón (Invitrogen) marcado con FITC, diluido 500 veces con PBS que contenía FBS al 0,1 %, y después la solución se dejó reposar en hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, se midió la intensidad de fluorescencia utilizando un FACS Calibur (Becton, Dickinson and Company). Por separado, de acuerdo con un procedimiento similar al anterior, se preparó un control, con la excepción de que en lugar del anticuerpo policlonal se añadió PBS que contenía FBS al 0,1 %. Como resultado, se descubrió que la intensidad de fluorescencia en las células tratadas con el anticuerpo policlonal era más fuerte que en las células de control, y se descubrió además que el anticuerpo policlonal obtenido se unía a la superficie de las células de cáncer de mama.

(2) Preparación de anticuerpo monoclonal contra la proteína CAPRIN-1

La proteína antigénica (CAPRIN-1 humana) (100 µg) representada por SEQ ID NO: 2 preparada en el Ejemplo 2, se mezcló con la cantidad equivalente de adyuvante MPL + TDM (Sigma) y la mezcla se utilizó como una solución antigénica por ratón. La solución antigénica se administró por vía intraperitoneal a ratones Balb/c de 6 semanas de vida (Japón SLC Inc.) y adicionalmente se administró 3 veces a la semana. El bazo se extirpó 3 días después de la inmunización final, se colocó entre dos portaobjetos de vidrio esterilizados, se lavó con PBS (-) (Nissui) y después se centrifugó a 1.500 rpm durante 10 minutos para retirar los sobrenadantes. Este procedimiento se repitió 3 veces para obtener células de bazo. Las células de bazo obtenidas de este modo se mezclaron con las células SP2/0 de mieloma de ratón (adquiridas en la ATCC) a una proporción de 10:1. La solución de PEG se preparó mezclando 200 µl de medio RPMI1640 que contenía FBS al 10 % calentado a 37 °C y se añadieron 800 µl de PEG1500 (Boehringer) a las células. La solución se dejó reposar durante 5 minutos para la fusión celular. La centrifugación se realizó a 1.700 rpm durante 5 minutos para retirar los sobrenadantes, las células se suspendieron en 150 ml de medio RPMI1640 (medio selectivo HAT) que contenía FBS al 15 % complementado con equivalente al 2 % de solución HAT (Gibco), y la solución se sembró después en quince placas de 96 pocillos (Nunc) a 100 µl/pocillo. Las células se cultivaron durante 7 días a 37 °C en presencia de CO₂ al 5 %. Por tanto, se obtuvieron hibridomas resultantes de la fusión de células de bazo con células de mieloma.

Se seleccionaron hibridomas utilizando, como indicador, la afinidad de unión del anticuerpo producido por los hibridomas preparados para la proteína CAPRIN-1. La solución de la proteína CAPRIN-1 (1 µg/ml) preparada en el Ejemplo 2 se añadió a una placa de 96 pocillos a 100 µl/pocillo, y el resultante se dejó reposar a 4 °C durante 18 horas. Cada pocillo se lavó 3 veces con PBS-T, se añadió una solución de albúmina de suero bovino (BSA) al 0,5 % (Sigma a 400 µl/pocillo y después la placa se dejó reposar a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se retiró y cada pocillo se lavó 3 veces con 400 µl de PBS-T. Después de esto, cada sobrenadante del cultivo de los hibridomas obtenidos anteriormente se añadió a 100 µl/pocillo y el resultante se dejó después reposar a temperatura ambiente durante 2 horas. Cada pocillo se lavó 3 veces con PBS-T, un anticuerpo anti-IgG de ratón (H + L) marcado con HRP (Invitrogen), diluido 5.000 veces con PBS se añadió al mismo a 100 µl/pocillo, y el resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, cada pocillo se lavó 3 veces con PBS-T, una solución sustrato TMB (Thermo) se añadió a 100 µl por pocillo, y el resultante se dejó reposar durante 15 a 30 minutos, para permitir el revelado de color. Después de esto, se añadió ácido sulfúrico 1N a 100 µl/pocillo para finalizar la reacción. La absorbancia se midió a 450 nm y 595 nm utilizando un espectrofotómetro. Como resultado, se seleccionó una pluralidad de hibridomas productores de anticuerpos que presentaban valores de alta absorbancia.

Los hibridomas así seleccionados se añadieron a una placa de 96 pocillos a 0,5 hibridomas por pocillo y después se cultivaron. Después de 1 semana, se observaron hibridomas que formaban colonias sencillas en los pocillos. Las células en estos pocillos se cultivaron adicionalmente, y se seleccionaron hibridomas utilizando, como un indicador, la afinidad de unión del anticuerpo producido por los hibridomas clonados para la proteína CAPRIN-1. La solución de la proteína CAPRIN-1 (1 µg/ml) preparada en el Ejemplo 2 se añadió a una placa de 96 pocillos a 100 µl/pocillo, y el resultante se dejó reposar a 4 °C durante 18 horas. Cada pocillo se lavó 3 veces con PBS-T, una solución de BSA al 0,5 % se añadió a 400 µl/pocillo, y la placa se dejó después reposar a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se retiró y cada pocillo se lavó 3 veces con 400 µl de PBS-T. Después de esto, cada sobrenadante de cultivo de los hibridomas obtenidos anteriormente se añadió a 100 µl/pocillo, y el resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 horas. Cada pocillo se lavó 3 veces con PBS-T, un anticuerpo anti-IgG de ratón (H + L) marcado con HRP (Invitrogen), diluido 5.000 veces con PBS se le añadió a esto a 100 µl/pocillo, y el resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de haber lavado cada pocillo 3 veces con PBS-T, se añadió una solución sustrato TMB (Thermo) a 100 µl por pocillo y después se dejó reposar durante 15 a 30 minutos, para permitir el revelado de color. Después de esto, se añadió ácido sulfúrico 1N a 100 µl/pocillo para terminar la reacción, y la absorbancia se midió a 450 nm y 595 nm utilizando un espectrofotómetro. Como resultado, se seleccionó una pluralidad de hibridomas productores de anticuerpos monoclonales que mostraban reactividad con la proteína CAPRIN-1, el sobrenadante del cultivo de los hibridomas se purificó utilizando un transportador de proteína G, y se obtuvieron 150 anticuerpos monoclonales que se unían a la proteína CAPRIN-1.

Posteriormente, los anticuerpos monoclonales que presentaban reactividad con las superficies de las células de cáncer que expresaban CAPRIN-1 se seleccionaron de entre estos anticuerpos monoclonales utilizando células de cáncer de mama. Específicamente, 10⁶ células de la línea celular de cáncer de mama humano MDA-MB-231 V se sometieron a centrifugación en un tubo de microcentrífuga de 1,5 ml, 100 µl del sobrenadante del cultivo de los hibridomas se añadió a esto y el resultante se dejó reposar en hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, a la solución se añadió un anticuerpo de cabra anti-IgG de ratón marcado con FITC (Invitrogen) diluido 500 veces con PBS que contenía FBS al 0,1 %, y la solución se dejó reposar en hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, la intensidad de fluorescencia se midió utilizando un FACS Calibur (Becton, Dickinson and Company). Por separado, se preparó un control de acuerdo con un procedimiento similar al anterior, excepto que en lugar del anticuerpo se añadió un medio. Como resultado, 10 anticuerpos monoclonales presentaban una intensidad de fluorescencia más fuerte que la del control; es decir, se seleccionaron 10 anticuerpos monoclonales que presentaban reactividad con las superficies de células de cáncer de mama (n.º 1 a n.º 10). Las regiones variables de cadena pesada y las regiones variables de cadena ligera de estos anticuerpos monoclonales se muestran en las SEQ ID NO: 44 a 60. El anticuerpo monoclonal n.º 1 anterior comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 44 y la región

variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 45, el anticuerpo monoclonal n.º 2 comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 44 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 46, el anticuerpo monoclonal n.º 3 comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 44 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 47, el anticuerpo monoclonal n.º 4 comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 44 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 48, el anticuerpo monoclonal n.º 5 comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 49 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 50, el anticuerpo monoclonal n.º 6 comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 51 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 52, el anticuerpo monoclonal n.º 7 comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 53 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 54, el anticuerpo monoclonal n.º 8 comprende la región variable de cadena pesada de SEC ID n.º 55 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 56, el anticuerpo monoclonal n.º 9 comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 57 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 58, y el anticuerpo monoclonal n.º 10 comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 59 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 60.

(3) Identificación de péptidos en la proteína CAPRIN-1 con la que reaccionan los anticuerpos contra CAPRIN-1 con unión en la superficie de células de cáncer de mama.

Utilizando anticuerpos monoclonales n.º 1 a n.º 10 contra CAPRIN-1 que reaccionan con las superficies de células de cáncer de mama obtenidas anteriormente, se identificaron secuencias parciales en la proteína CAPRIN-1 reconocida por estos anticuerpos monoclonales.

A 100 µl de una solución de proteína CAPRIN-1 recombinante ajustada a una concentración de 1 µg/µl con PBS, se añadió, en primer lugar, DTT (Fluka) para obtener una concentración final de 10 mM en su interior, y se dejó proseguir una reacción a 95 °C durante 5 minutos, para reducir los enlaces disulfuro en la proteína CAPRIN-1. Posteriormente, se añadió yodoacetamida (concentración final: 20 mM; Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y los grupos tiol se sometieron a alquilación a 37 °C durante 30 minutos en la oscuridad. Los anticuerpos monoclonales n.º 1 a n.º 10 contra CAPRIN-1 (50 µg cada uno) se añadieron a 40 µg de la proteína CAPRIN-1 sometida a reducción y alquilación, el volumen de la mezcla se ajustó a 1 ml con tampón fosfato 20 mM (pH 7, 0) y la reacción se dejó proseguir a 4 °C durante una noche con agitación y mezcla.

Posteriormente se añadió tripsina (Promega) a una concentración final de 0,2 µg. Después, la reacción se dejó proseguir a 37 °C durante 1 hora, 2 horas, 4 horas y después 12 horas, los resultantes se mezclaron con perlas de vidrio de proteína A (GE), que se habían sometido a bloqueo con PBS que contenía BSA al 1 % (Sigma) y se lavaron con PBS por adelantado, en tampón de carbonato de calcio 1 mM y NP-40 (tampón fosfato 20 mM (pH 7,4), EDTA 5 mM, NaCl 150 mM y NP-40 1 %) y la reacción se dejó proseguir durante 30 minutos más.

Cada una de las soluciones de reacción se lavaron con tampón carbonato de amonio 25 mM (pH 8,0), los complejos antígeno-anticuerpo se eluyeron después utilizando 100 µl de ácido fórmico al 0,1 %, y los eluatos se sometieron a análisis LC-MS utilizando Q-TOF Premier (Waters-MicroMass) de acuerdo con los protocolos incluidos en el instrumento.

Como resultado, se identificó el polipéptido de SEQ ID NO: 61 como una secuencia parcial de CAPRIN-1, que fue reconocida por todos los anticuerpos monoclonales n.º 1 a n.º 10 contra CAPRIN-1. Adicionalmente, el péptido de SEQ ID NO: 62 se identificó como una secuencia parcial en el polipéptido de SEQ ID NO: 61 anterior, que fue reconocido por los anticuerpos monoclonales n.º 1 a n.º 4, n.º 5 a n.º 7 y n.º 9. Además, se descubrió que los anticuerpos monoclonales n.º 1 a n.º 4 reconocían el péptido de SEQ ID NO: 63, que era una secuencia del péptido parcial de la misma.

[Ejemplo 4] Diagnóstico de cáncer pancreático utilizando el polipéptido CAPRIN-1

1) Diagnóstico de cáncer pancreático canino

Como resultado de un diagnóstico patológico utilizando las muestras de tejido de tumor extirpadas, se recogieron muestras de sangre de perros enfermos en los que se confirmó que tenían carcinoma ductal pancreático maligno, y se separaron los sueros. Utilizando la proteína CAPRIN-1 canina (SEQ ID NO: 8) preparada en el Ejemplo 2 y el anticuerpo anti-IgG canino, mediante un método ELISA se midió el título del anticuerpo IgG en suero que reaccionaba específicamente con la proteína CAPRIN-1 canina.

La proteína CAPRIN-1 canina preparada se inmovilizó añadiendo una solución de proteína recombinante diluida a 5 µg/ml con solución salina tamponada con fosfato a una placa de amino inmovilizador de 96 pocillos (Nunc) a 100 µl/pocillo y después se dejó reposar la placa a 4 °C durante una noche. El bloqueo se realizó añadiendo una solución de tampón bicarbonato sódico 50 mM (pH 8,4) (en lo sucesivo en el presente documento denominada "solución de bloqueo") que contenía BSA (albúmina de suero bovino, Sigma Aldrich Japón) al 0,5 %, a 100 µl/pocillo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El suero diluido 1.000 veces con la solución de bloqueo se añadió a 100 µl/pocillo y la mezcla se sometió después a una reacción con agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto de reacción se lavó 3 veces con solución salina tamponada con fosfato que

contenía Tween 20 al 0,05 % (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.; en el presente documento esta solución se denomina "PBS-T"), se añadió un anticuerpo de IgG canino modificado con HRP (anti-IgG de perro de cabra h + l conjugado con HRP: Laboratorios BETHYL) diluido 3.000 veces con la solución de bloqueo a 100 µl/pocillo, y la mezcla se sometió a una reacción con agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de lavar el producto de reacción 3 veces con PBS-T, se añadió sustrato de TMB para HRP (1-Step Turbo TMB (tetrametilbencidina), PIERCE), a 100 µl/pocillo, y después se realizó una reacción sustrato-enzima a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de esto, se añadió una solución de ácido sulfúrico 0,5 M (Sigma Aldrich Japón) a 100 µl/pocillo para terminar la reacción, y utilizando un lector de microplaca se midió la absorbancia a 450 nm. Como controles, un espécimen sobre el cual se había inmovilizado proteína preparada no recombinante y un espécimen en el cual el suero de un perro portador de cáncer no se dejó reaccionar se sometieron al tratamiento y comparación de la misma manera que la descrita anteriormente.

Como resultado, se descubrió que el título del anticuerpo contra una proteína CAPRIN-1 canina de los sueros procedentes de perros portadores de cáncer era más alto que el de los controles.

(2) Diagnóstico del cáncer pancreático canino utilizando proteína CAPRIN-1 humana

Utilizando la proteína CAPRIN-1 humana (SEQ ID NO: 2) preparada en el Ejemplo 2, el título de anticuerpo IgG del suero canino que reaccionaba con la proteína CAPRIN-1 humana se midió de la misma manera que la descrita anteriormente. Cuando las muestras de suero obtenidas de perros sanos se sometieron a la misma medición, no se observó sustancialmente absorbancia a 450 nm como se ha descrito anteriormente. Las muestras de suero obtenidas de perros pacientes de cáncer pancreático de (1) presentaron un título del anticuerpo más alto contra la proteína CAPRIN-1 humana que el del control.

(3) Diagnóstico de cáncer pancreático humano

Utilizando la proteína CAPRIN-1 humana (SEQ ID NO: 2) preparada en el Ejemplo 2 y el anticuerpo anti-IgG de ser humano, se midió el título del anticuerpo IgG de las muestras de suero obtenidas de individuos sanos que reaccionaban con el polipéptido. La proteína CAPRIN-1 humana se inmovilizó añadiendo una solución de proteína recombinante diluida a 100 µg/ml con solución salina tamponada con fosfato a una placa de amino inmovilizador de 96 pocillos (Nunc) a 100 µl/pocillo y después se dejó reposar la placa a 4 °C durante una noche. El bloqueo se realizó de la siguiente manera. Esto es, 4 g de polvo Block Ace (DS PHARMA BIOMEDICAL Co., Ltd.) se disolvieron en 100ml de agua purificada, la solución se diluyó 4 veces con agua purificada (en lo sucesivo en el presente documento denominada "solución de bloqueo"), la solución de bloqueo se añadió a 100 µl/pocillo, y la mezcla se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El suero diluido 1.000 veces con la solución de bloqueo se añadió a 100 µl/pocillo y después se sometió a una reacción con agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de lavar 3 veces el resultante con solución salina tamponada con fosfato que contenía Tween 20 al 0,05 % (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.: en el presente documento esta solución se denomina "PBS-T"), se añadió un anticuerpo anti-IgG humana modificado con HRP (anti-IgG humana de cabra (H + L) conjugado con HRP: Laboratorios Zymed) diluido 10.000 veces con la solución de bloqueo a 100 µl/pocillo y después se sometió a una reacción mediante agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de lavar el producto de reacción 3 veces con PBS-T, se añadió sustrato TMR DE HRP (1-Step Turbo TMB (tetrametilbencidina), PIERCE) a 100 µl/pocillo y después se realizó una reacción enzima-sustrato a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de esto, se añadió una solución de ácido sulfúrico 0,5 M (Sigma Aldrich Japón) a 100 µl/pocillo para finalizar la reacción, y después se midió la absorbancia a 450 nm utilizando un lector de microplaca. Un antígeno de ovoalbúmina ajustado a 50 µg/ml con solución salina tamponada con fosfato se inmovilizó y después se utilizó como un control positivo. Como resultado, se descubrió que la absorbancia a 450 nm era alta en el caso del antígeno de ovoalbúmina, aunque en el caso de la proteína CAPRIN-1 humana no se detectó absorbancia (0).

Adicionalmente, las muestras de suero obtenidas de pacientes con carcinoma ductal pancreático se sometieron a medición del título del anticuerpo IgG en suero que reacciona específicamente con la proteína CAPRIN-1 humana (la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2) de la misma manera que la descrita anteriormente. Como resultado, se descubrió que la absorbancia a 450 nm era más baja que el límite de detección más bajo en el caso de sujetos sanos, aunque se descubrió que era alta en el caso de pacientes con cáncer pancreático. Utilizando la proteína CAPRIN-1 canina (SEQ ID NO: 8) preparada en el Ejemplo 2 y el anticuerpo anti-IgG humana, se midió el título del anticuerpo IgG en suero humano que reaccionaba específicamente con la proteína CAPRIN-1 canina de la misma manera que la descrita anteriormente. Como resultado, se descubrió que los pacientes con cáncer pancreático presentaban títulos más altos que los individuos sanos.

Por tanto, se demostró que el cáncer pancreático humano podría detectarse mediante el método de la presente invención.

[Ejemplo 5] Diagnóstico de cáncer pancreático utilizando anticuerpos contra CAPRIN-1

(1) Diagnóstico de cáncer pancreático midiendo la proteína CAPRIN-1

- 5 Utilizando el anticuerpo policlonal contra el péptido procedente de CAPRIN-1 (SEQ ID NO: 43) obtenido en el Ejemplo 3 (1) en combinación con cada anticuerpo monoclonal contra la proteína CAPRIN-1 obtenida en el Ejemplo 3 (2), se realizó un ELISA de tipo Sándwich para detectar la proteína CAPRIN-1 (suero procedente de individuos portadores de cáncer) que reaccionó en positivo sobre diagnóstico de cáncer utilizando la proteína CAPRIN-1 en el Ejemplo 4 (1)-(3). El anticuerpo policlonal se utilizó como un anticuerpo primario y se utilizó cada anticuerpo monoclonal como un anticuerpo secundario. Se midió la cantidad de las proteínas que reaccionaban específicamente con cada uno de los anticuerpos anteriores en los sueros.

El anticuerpo primario se inmovilizó añadiendo una solución de anticuerpo policlonal diluida a 5 µg/ml con solución salina tamponada con fosfato a una amino placa inmovilizadora de 96 pocillos (Nunc) a 100 µl/pocillo y agitando la placa a temperatura ambiente durante 2 horas. El bloqueo se realizó añadiendo una solución tampón de bicarbonato sódico 50 mM (pH 8,4) (en lo sucesivo en el presente documento denominada "solución de bloqueo") que contenía BSA (albúmina de suero bovino, Sigma Aldrich Japón) al 0,5 % a 100 µl/pocillo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de esto, las muestras de suero obtenidas de los individuos portadores de cáncer diluidas con una solución de bloqueo se añadieron a 100 µl/pocillo y después se sometieron a la reacción con agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La tasa de dilución en este momento se ajustó con series de dilución de factor 10 (es decir, diluciones de factor 10-1.000). El producto de reacción se lavó 3 veces con solución salina tamponada con fosfato que contenía Tween 20 al 0,05 % (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.: esta solución se denomina en el presente documento "PBS-T"), cada anticuerpo monoclonal como un anticuerpo secundario diluido a una concentración de 1 µg/ml con la solución de bloqueo se añadió a 100 µl/pocillo, y el resultante se sometió después a agitación a temperatura ambiente durante 1 hora para la reacción. El producto de reacción se lavó 3 veces con PBS-T, se añadió un anticuerpo anti-IgG de ratón (H + L) marcado con HRP (Invitrogen) como un anticuerpo terciario diluido 5.000 veces con la solución de bloqueo a 100 µl/pocillo, y el resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, cada pocillo se lavó 3 veces con PBS-T, se añadió una solución sustrato TMB (Thermo) a 100 µl por/pocillo, y el resultante se dejó reposar durante 15 a 30 minutos, para permitir el revelado del color. Después de esto, se añadió ácido sulfúrico 1N a 100 µl/pocillo para finalizar la reacción. La absorbancia se midió a 450 nm utilizando un espectrofotómetro.

Cuando los anticuerpos monoclonales n.º 1 a n.º 10 que reaccionaban con las superficies de las células de cáncer se utilizaron como anticuerpos secundarios, como resultado, se detectaron valores de alta absorbancia en todos los perros con carcinoma ductal pancreático, aunque no se detectó absorbancia en perros sanos. Cuando los anticuerpos monoclonales que reaccionan con las proteínas CAPRIN-1 pero no reaccionaban con las superficies de las células cancerosas se utilizaban como anticuerpos secundarios, se detectaron valores de polipéptidos en todos los especímenes. Sin embargo, todos los valores de absorbancia eran inferiores al límite de detección, que eran inferiores a los resultados para combinaciones de anticuerpos que reaccionaban con las superficies de las células cancerosas.

Después de esto, el cáncer también pudo diagnosticarse y examinarse mediante esta técnica que comprende la detección de las proteínas CAPRIN-1 utilizando anticuerpos contra CAPRIN-1.

- 45 (2) Diagnóstico o examen de cáncer midiendo polipéptido antigénico en tejido de cáncer pancreático mediante tinción inmunohistoquímica

Se realizó tinción inmunohistoquímica utilizando una matriz (BIOMAX) que tenía 101 especímenes de tejido de cáncer pancreático humano embebidos en parafina. La matriz de tejidos de cáncer pancreático humano se trató a 60 °C durante 3 horas, el resultante se puso en un frasco de tinción cargado con xileno, el xileno se reemplazó con xileno reciente cada 5 minutos, y este procedimiento se repitió 3 veces. Posteriormente, se realizó un procedimiento similar con etanol y PBS-T en lugar de xileno. La matriz de tejidos de cáncer pancreático humano se colocó en un frasco de tinción cargado con tampón citrato 10 mM (pH 6,0) que contenía Tween 20 al 0,05 %, tratado a 125 °C durante 5 minutos y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 40 minutos o más. El exceso de agua alrededor de cada espécimen se retiró utilizando toallitas (*Kimwipes*), cada sección se circundó con DAKOPEN (DAKO), y después se añadió por goteo una cantidad apropiada de peroxidasa Block (DAKO) sobre la matriz. La matriz se dejó reposar a temperatura ambiente durante 5 minutos, se colocó en un frasco de tinción cargado con PBS-T y el PBS-T reemplazó con PBS-T reciente cada 5 minutos. Este procedimiento se realizó 3 veces. Como una solución de bloqueo, sobre la matriz se aplicó una solución de PBS-T que contenía FBS al 10 % y se dejó que la matriz reposara en una cámara con humedad a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, los anticuerpos monoclonales n.º 1 a n.º 10 preparados en el Ejemplo 3 ajustados a 10 µg/ml con una solución de PBS-T que contenía FBS al 5 % se aplicaron sobre la matriz, y se dejó que la matriz reposara en una cámara con humedad a 4 °C durante una noche. Después de lavar la matriz con PBS-T durante 10 minutos 3 veces, sobre la matriz se añadió por goteo una cantidad apropiada de polímero conjugado marcado con peroxidasa (DAKO) y se dejó que la matriz reposara en una cámara con humedad a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de lavar la matriz con PBS-T durante 10 minutos 3 veces, se aplicó una solución de revelado de color DAB (DAKO)

sobre la matriz y se dejó después que la matriz reposara a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos. Después de desechar la solución reveladora de color, la matriz se lavó con PBS-T durante 10 minutos 3 veces, se aclaró con agua destilada, sucesivamente se puso en soluciones de etanol al 70 %, 80 %, 90 %, 95 % y 100 % durante 1 minuto cada vez, y después se dejó reposar durante una noche en xileno. Los portaobjetos se retiraron, se cubrieron con cubreobjetos con medio de montaje Glycergel (DAKO) y después se observaron. Como resultado, se observó la expresión de CAPRIN-1 en membranas celulares de cáncer pancreático y en células de cáncer pancreático en las muestras de tejido de cáncer pancreático utilizando cualquier anticuerpo. Cuando se realizó tinción inmunohistoquímica con el anticuerpo n.º 8, por ejemplo, se observó una fuerte expresión de CAPRIN-1 en 54 especímenes entre los especímenes totales de tejido de cáncer pancreático (101 especímenes) (es decir, 54 %).

De manera similar, la tinción inmunohistoquímica se realizó utilizando una matriz (BIOMAX) de tejidos humanos normales embebidos en parafina que incluía tejidos pancreáticos humanos normales. El exceso de agua alrededor de cada espécimen se retiró utilizando toallitas (*Kimwipes*), cada sección se circundó con DAKOPEN (DAKO), y se añadió por goteo una cantidad apropiada de peroxidasa Block (DAKO) sobre la matriz. La matriz se dejó reposar a temperatura ambiente durante 5 minutos, se puso en un frasco de tinción cargado de PBS-T y el PBS-T se reemplazó con PBS-T reciente cada 5 minutos. Este procedimiento se realizó 3 veces. Como una solución de bloqueo, sobre la matriz se aplicó una solución de PBS-T que contenía FBS al 10 % y se dejó que la esta reposara en una cámara con humedad a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, los anticuerpos monoclonales n.º 1 a n.º 10 preparados en el Ejemplo 3 ajustados a 10 µg/ml en una solución de PBS-T que contenía FBS al 5 % se aplicaron sobre la matriz, y después se dejó que la matriz reposara en una cámara con humedad a 4 °C durante una noche. Después de lavar la matriz con PBS-T durante 10 minutos 3 veces, se añadió por goteo una cantidad apropiada de polímero conjugado marcado con peroxidasa (DAKO) sobre la matriz, y se dejó que la esta reposara en una cámara con humedad a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de lavar la matriz con PBS-T durante 10 minutos 3 veces, se aplicó una solución de revelado de color DAB (DAKO), y después se dejó que la matriz reposara a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos. Después la solución reveladora de color se desechó, la matriz se lavó con PBS-T durante 10 minutos 3 veces, se aclaró con agua destilada, se puso sucesivamente en soluciones de etanol al 70 %, 80 %, 90 %, 95 % y 100 % durante 1 minuto cada vez, y después se permitió que reposara en xileno durante una noche. Los portaobjetos se retiraron, se cubrieron con portaobjetos con medio de montaje Glycergel (DAKO) y después se observaron. Como resultado, ninguna de las muestras de tejido normal procedentes de páncreas se tiñó e, independientemente del anticuerpo utilizado, no se observó expresión de CAPRIN-1.

Aplicabilidad industrial

La presente invención es útil desde el punto de vista industrial para el diagnóstico o la detección de cáncer pancreático.

Texto libre de Listado de secuencias

SEC ID NO: 31 a 42: cebadores

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Toray Industries, Inc.

<120> Método para la detección de cáncer pancreático

<130> PH-5297-PCT

<150> JP2011-171364

<151> 04-08-2011

<160> 63

<170> PatentIn versión 3.1

<210> 1

<211> 5562

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> CDS

<222> (190)..(2319)

<223>

<400> 1

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

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

385	390	395	
caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc cct cca gtt cat tct gaa Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His Ser Glu 400 405 410			1431
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 415 420 425 430			1479
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 435 440 445			1527
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 450 455 460			1575
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 465 470 475			1623
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 480 485 490			1671
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 Gly Ile Asn Val Asn Ala 495 500 505 510			1719
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 515 520 525			1767
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 530 535 540			1815
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 545 550 555			1863
aca gag ctt cag caa gaa cag ctt caa aca gtg gtt gcc act tac cat Thr Glu Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His 560 565 570			1911
ggc 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 575 580 585 590			1959
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 595 600 605			2007
agt cgt ggt gtg tct cgt gga ggc tcc cgt ggt gct aga gcc ttg atg Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met 610 615 620			2055
aat gga tac cgg gcc cct gcc aat gga ttc aga gga gga tat gat ggt Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly 625 630 635			2103
tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac agt ggt tat aca cag tct Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser 640 645 650			2151

cag ttc agt gct ccc cgg gat tac tct ggc tat caa cgg gat gga tat	2199
Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr	
655 660 665 670	
cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga gcc	2247
Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala	
675 680 685	
cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga ccc aac aga ggg atg ccg caa	2295
Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln	
690 695 700	
atg aac act cag caa gtg aat taa tctgattcac aggattatgt ttaatcgcca	2349
Met Asn Thr Gln Gln Val Asn	
705	
aaaacacact ggccagtgtt ccataatatg ttaccagaag agttattatc tatttgttct	2409
ccctttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca ggactacaat	2469
tgtcagcttt ctattacctg gatatggaag gaaactattt ttactctgca tgttctgtcc	2529
taagcgtcat cttgagcctt gcacatgata ctcagattcc tcaccottgc ttaggagtaa	2589
aacaatatac ttacaggggt gataataatc tccatagtta tttgaagtgg cttgaaaaag	2649
gcaagattga cttttatgac attggataaa atctacaaaat cagccctcga gttattcaat	2709
gataactgac aaactaaatt atttccttag aaaggaagat gaaaggagtg gagtgtggtt	2769
tggcagaaca actgcatttc acagcttttc cagttaaatt ggagcactga acgttcagat	2829
gcataccaaa ttatgcatgg gtcctaatac cacaataaag gctggctacc agctttgaca	2889
cagcactgtt catctggcca aacaactgtg gttaaaaaca catgtaaaat gctttttaac	2949
agctgatact gtataagaca aagccaagat gcaaaattag gctttgattg gcactttttg	3009
aaaaatatgc aacaaatatg ggatgtaatc cggatggccg cttctgtact taatgtgaaa	3069
tatttagata cctttttgaa cacttaacag tttctttgag acaatgactt ttgtaaggat	3129
tggtactatc tatcattcct tatgacatgt acattgtctg tcaactaatcc ttggattttg	3189
ctgtattgtc acctaaattg gtacaggtac tgatgaaaat ctctagtgga taatcataac	3249
actctcggtc acatgttttt ccttcagctt gaaagctttt ttttaaaagg aaaagatacc	3309
aatgcctgc tgctaccacc cttttcaatt gctatctttt gaaaggcacc agtatgtgtt	3369
ttagattgat ttccctgttt cagggaaatc acggacagta gtttcagttc tgatggtata	3429
agcaaaacaa ataaaacggt tataaaaagtt gtatcttgaa aacttggtgt tcaacagcta	3489
gcagcttatg tgattcacc ccatgccagt 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 aatcccacct ttaagcaaag gctactaagt	3849
taatggtatt ttctgtgcag aaattaaatt ttattttcag catttagccc aggaattctt	3909
ccagtaggtg ctgagctatt taaaaacaaa actattctca aacattcatc attagacaac	3969
tggagttttt gctggttttg taacctacca aaatggatag gctgttgaa attccacatt	4029
caaaagtttt gtaggggtgt gggaaatggg ggatcttcaa tgtttatttt aaaataaaat	4089
aaaataagtt ctgactttt ctcatgtgtg gttgtggtac atcatattgg aagggttaac	4149
ctgttacttt ggcaaatgag tatttttttg ctagcacctc cccttgctg ctttaaataga	4209
catctgctg ggatgtacca caaccatag ttacctgtat cttaggggaa tggataaaat	4269
atgtgtggtt tactgggtaa tccctagatg atgtatgctt gcagtcctat ataaaactaa	4329
atgtgtatc tgtgtagaaa ataatttcat gacatttaca atcaggactg aagtaagttc	4389
ttcacacagt gacctctgaa tcagtttcag agaagggatg ggggagaaaa tgccttctag	4449
gttttgaact tctatgcatt agtgcagatg ttgtgaatgt gtaaagggtg tcatagttt	4509
actgtttcta tgtatgtttt ttcaaagaat tgttcctttt tttgaactat aatttttctt	4569
tttttggtta ttttaccatc acagtttaaa tgtatatctt ttatgtctct actcagacca	4629
tatttttaaa ggggtgcctc attatggggc agagaacttt tcaataagtc tcattaagat	4689
ctgaatcttg gttctaagca ttctgtataa tatgtgattg cttgtcctag ctgcagaagg	4749
ccttttggtt ggtcaaatgc atattttagc agagtttcaa ggaaatgatt gtcacacatg	4809
tcactgtagc ctcttggtgt agcaagctca catacaaaat acttttgtat atgcataata	4869
taaatcatct catgtggata tgaaacttct tttttaaaac ttaaaaagggt agaattgtat	4929
tgattacctt gattagggca gttttatttc cagatcctaa taattcctaa aaaatatgga	4989
aaagtttttt ttcaatcatt gtacctgat attaaaacaa atatccttta agtatttcta	5049
atcagttagc ttctacagtt cttttgtctc cttttatatg cagctcttac gtgggagact	5109
tttccactta aaggagacat agaattgtgt cttattctca gaagggtcat taactgaggt	5169
gatgagttaa caactagttg agcagtcagc ttccctaagt ttttaggaca tttgttcatt	5229
atattttccg tcatataact agaggaagtg gaatgcagat aagtgccgaa ttcaaaccct	5289
tcatttttatg tttaagctcc tgaatctgca ttccacttgg gttgttttta agcattctaa	5349
attttagttg attataagtt agatttcaca gaatcagtat tgcccttgat cttgtccttt	5409
ttatggagtt aacggggagg aagaccctc aggaaaacga aagtaaattg ttaaggctca	5469
tcttcatacc tttttccatt ttgaatccta caaaaatact gcaaaagact agtgaatgtt	5529
taaaattaca ctagattaaa taatatgaaa gtc	5562

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

<400> 2

ES 2 629 061 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	

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<400> 3

cagagggctg ctggctggct aagtccctcc cgtcccggc tctcgccctca ctaggagcgg	60
ctctcggtgc agcgggacag ggcgaagcgg cctgcgcccc cggagcgcgc gacactgccc	120
ggaaggggacc gccacccttg cccctcagc tgcccactcg tgatttccag cggcctccgc	180
gcgcgcacg atg ccc tcg gcc acc agc cac agc ggg agc ggc agc aag tcg	231
Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser	
1 5 10	
tcc gga ccg cca ccg ccg tcg ggt tcc tcc ggg agt gag gcg gcc gcg	279
Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala	
15 20 25 30	
gga gcc ggg gcc gcc gcg ccg gct tct cag cac ccc gca acc ggc acc	327
Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr	
35 40 45	
ggc gct gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggg gtg atc gac	375
Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp	
50 55 60	
aag aaa ctt ccg aac ctg gag aag aaa aag ggt aag ctt gat gat tac	423
Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr	
65 70 75	
cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt aat caa gat cag ctg gat	471
Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp	
80 85 90	
gcc gtt tct aag tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca aaa	519
Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys	
95 100 105 110	
gaa tta cag agg agt ttc atg gca cta agt caa gat att cag aaa aca	567
Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr	
115 120 125	
ata aag aag aca gca cgt ccg gag cag ctt atg aga gaa gaa gct gaa	615
Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu	
130 135 140	
cag aaa cgt tta aaa act gta ctt gag cta cag tat gtt ttg gac aaa	663
Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys	
145 150 155	
ttg gga gat gat gaa gtg ccg act gac ctg aaa caa ggt ttg aat gga	711
Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Asn Gly	
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 ccg 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 Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn 240 245 250	951
ggg ctg tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca gca cct gca gtt gaa gac Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Val Glu Asp 255 260 265 270	999
cag gta cct gaa gct gaa cct gag cca gca gaa gag tac act gag caa Gln Val Pro Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln 275 280 285	1047
agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat aga cag ttc atg gca gaa Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu 290 295 300	1095
aca cag ttc acc agt ggt gaa aag gag cag gta gat gag tgg aca gtt Thr Gln Phe Thr Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val 305 310 315	1143
gaa acg gtt gag gtg gta aat tca ctc cag cag caa cct cag gct gca Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala 320 325 330	1191
tcc cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag gca Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ala 335 340 345 350	1239
gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gta caa gac ctt atg gca caa atg Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met 355 360 365	1287
cag ggt ccc tat aat ttc ata cag gat tca atg ctg gat ttt gaa aat Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn 370 375 380	1335
cag aca ctt gat cct gcc att gta tct gca cag cct atg aat cca aca Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr 385 390 395	1383
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 400 405 410	1431
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 415 420 425 430	1479
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 435 440 445	1527
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 450 455 460	1575
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 465 470 475	1623
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 480 485 490	1671
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	
ggg tcc cca gac cag tcc cat caa gtg act ggt aac cac cag cag cct	1959
Gly Ser Pro Asp Gln Ser His Gln Val Thr Gly Asn His Gln Gln Pro	
575 580 585 590	
cct cag cag aac act gga ttt cca cgt agc aat cag ccc tat tac aat	2007
Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Asn Gln Pro Tyr Tyr Asn	
595 600 605	
agt cgt ggt gtg tct cgt gga ggc tcc cgt ggt gct aga ggc ttg atg	2055
Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met	
610 615 620	
aat gga tac cgg ggc cct gcc aat gga ttc aga gga gga tat gat ggt	2103
Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly	
625 630 635	
tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac agt ggt tat aca cag tct	2151
Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser	
640 645 650	
cag ttc agt gct ccc cgg gat tac tct ggc tat caa cgg gat gga tat	2199
Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr	
655 660 665 670	
cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga gcc	2247
Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala	
675 680 685	
cca cga ggt aat att ttg tgg tgg tga tcctagctcc taagtggagc	2294
Pro Arg Gly Asn Ile Leu Trp Trp	
690	
ttctgttctg gccttggaa agctgttaat agtctgcatg ttaggaatac atttatcctt	2354
tccagacttg ttgctaggga ttaaatgaaa tgctctgttt ctaaaactta atcttggacc	2414
caaatttttaa tttttgaatg atttaatttt cctgttact atataaactg tcttgaaaac	2474
tagaacatat tctcttctca gaaaaagtgt ttttccaact gaaaattatt tttcaggtcc	2534
taaaacctgc taaatgtttt taggaagtac ttactgaaac atttttgtaa gacatttttg	2594
gaatgagatt gaacatttat ataaatttat tattcctctt tcattttttt gaaacatgcc	2654
tatttatattt tagggccaga caccctttta tggccggata agccatagtt aacatttaga	2714

gaaccattta gaagtgatag aactaatgga atttgcaatg ccttttggac ctctattagt	2774
gatataaata tcaagttatt tctgactttt aaacaaaact cccaaattcc taacttattg	2834
agctatactt aaaaaaaatt acagggttag agagtttttt gtttttcttt tactgttgga	2894
aaactacttc ccattttggc aggaagttaa cctatttaac aattagagct agcatttcat	2954
gtagtctgaa attctaaatg gttctctgat ttgagggagg ttaaacaatca aacaggtttc	3014
ctctattggc cataacatgt ataaaatgtg tgtaaggag gaattacaac gtactttgat	3074
ttgaatacta gtagaaactg gccaggaaaa aggtacattt ttctaaaaat taatggatca	3134
cttgggaatt actgacttga ctagaagtat caaaggatgt ttgcatgtga atgtgggtta	3194
tgttctttcc cacottgtag catattcgat gaaagttgag ttaactgata gctaaaaatc	3254
tgttttaaca gcatgtaaaa agttatttta tctgttaaaa gtcattatac agttttgaat	3314
gttatgtagt ttctttttta cagtttaggt aataaggtct gttttcattc tgggtgctttt	3374
attaattttg atagtatgat gttacttact actgaaatgt aagctagagt gtacactaga	3434
atgtaagctc catgagagca ggtaccttgt ctgtcttctc tgctgtatct attcccaacg	3494
cttgatgatg gtgcctggca catagtaggc actcaataaa tatttggtga atgaatgaa	3553

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

5

<400> 4

ES 2 629 061 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		
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
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
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

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

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

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

Gly Asn Ile Leu Trp Trp
690

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

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

<400> 5

gtcacaaata acttggagtt tgcaaaagaa ttacagagga gtttc atg gca tta agt	57
Met Ala Leu Ser	
1	
caa gat att cag aaa aca ata aag aag act gca cgt cgg gag cag ctt	105
Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu	
5 10 15 20	
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	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	ggg	gaa	aag	gag	cag	633	
Arg	Gln	Phe	Met	Glu	Thr	Gln	Phe	Ser	Ser	Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln		
			185					190						195			
gta	gat	gag	tgg	acg	gtc	gaa	aca	gtg	gag	gtg	gtg	aat	tca	ctc	cag	681	
Val	Asp	Glu	Trp	Thr	Val	Glu	Thr	Val	Glu	Val	Val	Asn	Ser	Leu	Gln		
			200					205					210				
cag	caa	cct	cag	gct	gcg	tct	cct	tca	gta	cca	gag	ccc	cac	tct	ttg	729	
Gln	Gln	Pro	Gln	Ala	Ala	Ser	Pro	Ser	Val	Pro	Glu	Pro	His	Ser	Leu		
		215					220					225					
act	ccg	gtg	gct	cag	gca	gat	ccc	ctt	gtg	aga	aga	cag	cga	gtc	cag	777	
Thr	Pro	Val	Ala	Gln	Ala	Asp	Pro	Leu	Val	Arg	Arg	Gln	Arg	Val	Gln		
	230					235					240						
gac	ctt	atg	gcg	cag	atg	cag	ggg	ccc	tat	aat	ttc	ata	cag	gat	tca	825	
Asp	Leu	Met	Ala	Gln	Met	Gln	Gly	Pro	Tyr	Asn	Phe	Ile	Gln	Asp	Ser		
245					250					255				260			
atg	ctg	gat	ttt	gaa	aac	cag	aca	ctc	gat	cct	gcc	att	gta	tct	gca	873	
Met	Leu	Asp	Phe	Glu	Asn	Gln	Thr	Leu	Asp	Pro	Ala	Ile	Val	Ser	Ala		
				265					270					275			
cag	cct	atg	aat	ccg	aca	caa	aac	atg	gac	atg	ccc	cag	ctg	gtt	tgc	921	
Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Thr	Gln	Asn	Met	Asp	Met	Pro	Gln	Leu	Val	Cys		
			280					285					290				
cct	cca	gtt	cat	tct	gaa	tct	aga	ctt	gct	caa	cct	aat	caa	gtt	cct	969	
Pro	Pro	Val	His	Ser	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Pro	Asn	Gln	Val	Pro		
		295					300					305					
gta	caa	cca	gaa	gct	aca	cag	gtt	cct	ttg	gtt	tca	tcc	aca	agt	gag	1017	
Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Thr	Ser	Glu		
	310					315					320						
ggg	tat	aca	gca	tct	caa	ccc	ttg	tac	cag	cct	tct	cat	gct	aca	gag	1065	
Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Tyr	Gln	Pro	Ser	His	Ala	Thr	Glu		
325					330					335				340			
caa	cga	cca	caa	aag	gaa	cca	att	gac	cag	att	cag	gca	aca	atc	tct	1113	
Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	Glu	Pro	Ile	Asp	Gln	Ile	Gln	Ala	Thr	Ile	Ser		
				345					350					355			
tta	aat	aca	gac	cag	act	aca	gcg	tca	tca	tcc	ctt	ccg	gct	gct	tct	1161	
Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	Thr	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Leu	Pro	Ala	Ala	Ser		
			360					365					370				
cag	cct	cag	gta	ttc	cag	gct	ggg	aca	agc	aaa	cca	tta	cat	agc	agt	1209	
Gln	Pro	Gln	Val	Phe	Gln	Ala	Gly	Thr	Ser	Lys	Pro	Leu	His	Ser	Ser		
		375					380					385					
gga	atc	aat	gta	aat	gca	gct	cca	ttc	caa	tcc	atg	caa	acg	gtg	ttc	1257	
Gly	Ile	Asn	Val	Asn	Ala	Ala	Pro	Phe	Gln	Ser	Met	Gln	Thr	Val	Phe		

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

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

<400> 6

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

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

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

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

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

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

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

Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe
 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*

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

<400> 7

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

				165				170				175							
aag	caa	ggt	ttg	aat	gga	gtg	cca	ata	ttg	tct	gaa	gaa	gaa	ttg	tcg	576			
Lys	Gln	Gly	Leu	Asn	Gly	Val	Pro	Ile	Leu	Ser	Glu	Glu	Glu	Leu	Ser				
180								185				190							
ttg	ttg	gat	gaa	ttc	tac	aaa	tta	gca	gac	cct	gaa	cgg	gac	atg	agc	624			
Leu	Leu	Asp	Glu	Phe	Tyr	Lys	Leu	Ala	Asp	Pro	Glu	Arg	Asp	Met	Ser				
195								200				205							
ttg	agg	ttg	aat	gag	cag	tat	gaa	cat	gct	tcc	att	cac	ctg	tgg	gac	672			
Leu	Arg	Leu	Asn	Glu	Gln	Tyr	Glu	His	Ala	Ser	Ile	His	Leu	Trp	Asp				
210								215				220							
ttg	ctg	gaa	gga	aag	gaa	aag	tct	gta	tgt	gga	aca	acc	tat	aaa	gca	720			
Leu	Leu	Glu	Gly	Lys	Glu	Lys	Ser	Val	Cys	Gly	Thr	Thr	Tyr	Lys	Ala				
225				230				235				240							
cta	aag	gaa	att	gtt	gag	cgt	gtt	ttc	cag	tca	aat	tac	ttt	gac	agc	768			
Leu	Lys	Glu	Ile	Val	Glu	Arg	Val	Phe	Gln	Ser	Asn	Tyr	Phe	Asp	Ser				
245								250				255							
act	cac	aac	cac	cag	aat	ggg	cta	tgt	gag	gaa	gaa	gag	gca	gcc	tca	816			
Thr	His	Asn	His	Gln	Asn	Gly	Leu	Cys	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser				
260								265				270							
gca	cct	aca	gtt	gaa	gac	cag	gta	gct	gaa	gct	gag	cct	gag	cca	gca	864			
Ala	Pro	Thr	Val	Glu	Asp	Gln	Val	Ala	Glu	Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Ala				
275								280				285							
gaa	gaa	tac	act	gaa	caa	agt	gaa	gtt	gaa	tca	aca	gag	tat	gta	aat	912			
Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Gln	Ser	Glu	Val	Glu	Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn				
290				295				300											
aga	caa	ttt	atg	gca	gaa	aca	cag	ttc	agc	agt	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	gtt	tgc	1248			
Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Thr	Gln	Asn	Met	Asp	Met	Pro	Gln	Leu	Val	Cys				
405								410				415							
cct	cca	gtt	cat	tct	gaa	tct	aga	ctt	gct	caa	cct	aat	caa	gtt	cct	1296			
Pro	Pro	Val	His	Ser	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Pro	Asn	Gln	Val	Pro				
420								425				430							

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

agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga ccc 2112
 Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro
 690 695 700
 aac aga ggg atg ccg caa atg aac act cag caa gtg aat taa 2154
 Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn
 705 710 715
 tctgattcac aggattatgt ttaaacgccca aaaacacact ggccagtgtg ccataatatg 2214
 ttaccagaag agttattatc tatttgttct ccctttcagg aaacttattg taaagggact 2274
 gttttcatcc cataaagaca ggactacaat tgtcagcttt atattacctg gatatggaag 2334
 gaaactatgt ttattctgca tgttcttctc aagcgtcatc ttgagccttg cacatgatac 2394
 tcagattcct cacccttgct taggagtaaa acataatata ctttacaggg tgatatctcc 2454
 atagtatttt gaagtggcct ggaaaaagca agattaactt ctgacattgg ataaaaatca 2514
 acaaatcagc cctagagtta ttcaaatggt aattgacaaa aactaaaata tttcccttcg 2574
 agaaggagtg gaatgtggtt tggcagaaca actgcatttc acagcttttc cgggttaaatt 2634
 ggagcactaa acgttttagat gcataccaaa ttatgcattg gcccttaata taaaaggctg 2694
 gctaccagct ttgacacagc actattcatc ctctggccaa acaactgtgg ttaaacaaca 2754
 catgtaaat gctttttaac agctgatact ataataagac aaagccaaaa tgcaaaaatt 2814
 gggctttgat tggcactttt tgaaaaatat gcaacaaata tgggatgtaa tctggatggc 2874
 cgcttctgta cttaatgtga agtatttaga tacctttttg aacacttaac agtttcttct 2934
 gacaatgact tttgtaagga ttggtactat ctatcattcc ttataatgta cattgtctgt 2994
 cactaatcct cagatcttgc tgtattgtca cctaaattgg tacaggtagt gatgaaaata 3054
 tctaattgat aatcataaca ctcttggta catgtttttc ctgcagcctg aaggttttta 3114
 aaagaaaaag atatcaaatg cctgctgcta ccacctttt aaattgctat cttttgaaaa 3174
 gcaccagtat gtgttttaga ttgatttccc tatttttagg aaatgacaga cagtgtttc 3234
 agttctgatg gtataagcaa aacaaataaa acatgtttat aaaagttgta tcttgaaaca 3294
 ctggtgttca acagctagca gcttatgtgg ttcaccccat gcattgttag tgtttcagat 3354
 tttatggtta tctccagcag ctgtttctgt agtacttgca tttatctttt gtctaaccct 3414
 aatattctca cggaggcatt tatattcaaa gtggtgatcc cttcacttag acgcataggg 3474
 agagtcacaa gtttgatgaa gaggacagt tagtaattta tatgctgttg gaatttgctg 3534
 tagcagtttg agcactagtt ctgtgtgcct atgaacttaa tgctgcttg catattccac 3594
 tttgacttca tggagaatta atcccatcta ctacagcaag gctatactaa tactaagtta 3654
 atggtatttt ctgtgcagaa attgaatttt gttttattag catttagcta aggaattttt 3714
 ccagtaggtg ctacagctact aaagaaaaac aaaaacaaga cacaaaacta ttctcaaaca 3774
 ttcattgtta gacaactgga gtttttgctg gttttgtaac ctactaaaat ggataggctg 3834
 ttgaacattc cacattcaaa agttttttgt aggggtggtg ggaagggggg gtgtcttcaa 3894

tgttttat	tttt	aaaataaaaat	aagttccttga	cttttctcat	gtgtgggttgt	ggtacatcat	3954
attggaaggg	ttatctgttt	acttttgcaa	atgagtattt	ctcttgctag	cacctcccg		4014
tgtgcgccttt	aaatgacatc	tgcctgggat	gtaccacaac	catatgttag	ctgtatttta		4074
tggggaatag	ataaaatatt	cgtgggtttat	tgggtaatcc	ctagatgtgt	atgcttacia		4134
tcctatatat	aaaactaaat						4154

<210> 8
 <211> 717
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*
 <400> 8

5

ES 2 629 061 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	

ES 2 629 061 T3

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
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
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
Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Thr	Gln	Asn	Met	Asp	Met	Pro	Gln	Leu	Val	Cys	405	410	415
Pro	Pro	Val	His	Ser	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Pro	Asn	Gln	Val	Pro	420	425	430
Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Thr	Ser	Glu	435	440	445

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 629 061 T3

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

- 5
 - <210> 9
 - <211> 4939
 - <212> ADN
 - <213> *Canis familiaris*
- 10
 - <220>
 - <221> CDS
 - <222> (1)..(2109)
 - <223>
 - <400> 9

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

ES 2 629 061 T3

195	200	205	
ttg agg ttg aat gag cag tat gaa cat gct tcc att cac ctg tgg gac Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp 210 215 220			672
ttg ctg gaa gga aag gaa aag tct gta tgt gga aca acc tat aaa gca Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala 225 230 235 240			720
cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag tca aat tac ttt gac agc Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser 245 250 255			768
act cac aac cac cag aat ggg cta tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser 260 265 270			816
gca cct aca gtt gaa gac cag gta gct gaa gct gag cct gag cca gca Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala 275 280 285			864
gaa gaa tac act gaa caa agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn 290 295 300			912
aga caa ttt atg gca gaa aca cag ttc agc agt ggt gaa aag gag cag Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln 305 310 315 320			960
gta gat gag tgg acg gtc gaa aca gtg gag gtg gtg aat tca ctc cag Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln 325 330 335			1008
cag caa cct cag gct gcg tct cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu 340 345 350			1056
act ccg gtg gct cag gca gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gtc cag Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln 355 360 365			1104
gac ctt atg gcg cag atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser 370 375 380			1152
atg ctg gat ttt gaa aac cag aca ctc gat cct gcc att gta tct gca Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala 385 390 395 400			1200
cag cct atg aat ccg aca caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys 405 410 415			1248
cct cca gtt cat tct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt cct Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro 420 425 430			1296
gta caa cca gaa gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu 435 440 445			1344
ggg tat aca gca tct caa ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu 450 455 460			1392

caa cga cca caa aag gaa cca att gac cag att cag gca aca atc tct	1440
Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser	
465 470 475 480	
tta aat aca gac cag act aca gcg tca tca tcc ctt ccg gct gct tct	1488
Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser	
485 490 495	
cag cct cag gta ttc cag gct ggg aca agc aaa cca tta cat agc agt	1536
Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser	
500 505 510	
gga atc aat gta aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc	1584
Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe	
515 520 525	
aat atg aat gcc cca gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act ttg aaa	1632
Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys	
530 535 540	
caa caa aat cag tac cag gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag	1680
Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln	
545 550 555 560	
cct cac caa gta gaa caa aca gac ctt cag caa gaa cag ctt caa aca	1728
Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr	
565 570 575	
gtg gtt ggc act tac cat ggt tcc cag gac cag ccc cac caa gtg act	1776
Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr	
580 585 590	
ggt aac cat cag cag cct ccc cag cag aac act gga ttt cca cgt agc	1824
Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser	
595 600 605	
agt cag ccc tat tac aat agt cgt ggt gtg tct cgt ggt ggt tcc cgt	1872
Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg	
610 615 620	
ggt gct aga ggc tta atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttc	1920
Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe	
625 630 635 640	
aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac	1968
Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn	
645 650 655	
agt ggt tat aca cag tct cag ttc agt gct ccc cgg gac tac tct ggc	2016
Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly	
660 665 670	
tat cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag	2064
Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln	
675 680 685	
agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt aat att ttg tgg tgg tga	2109
Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Asn Ile Leu Trp Trp	
690 695 700	
tcctagctcc taagtggagc ttctgttctg gccttggaag agctgttcca tagtctgcat	2169
gtaggttaca tgttaggaat acatttatca ttaccagact tgttgctagg gattaaatga	2229

aatgctctgt ttctaaaact tctcttgaac ccaaatttaa ttttttgaat gactttccct 2289
gttactatat aaattgtctt gaaaactaga acatttctcc tcctcagaaa aagtgttttt 2349
ccaactgcaa attatttttc aggtcctaaa acctgctaaa tgtttttagg aagtacttac 2409
tgaaacattt ttgtaagaca tttttggaat gagattgaac atttatataa atttattatt 2469
attcctcttt catttttgaa catgcatatt atattttagg gtcagaaatc ctttaatggc 2529
caaataagcc atagttacat ttagagaacc atttagaagt gatagaacta actgaaattt 2589
caatgccttt ggatcattaa tagcgatata aatttcaaat tgtttctgac ttttaataa 2649
aacatccaaa atcctaacta acttcctgaa ctatatttta aaattacagg ttttaaggagt 2709
ttctgggttt ttttctctta ccataggaaa actgtttcct gtttggccag gaagtcaacc 2769
tgtgtaataa ttagaagtag catttcatat gatctgaagt tctaaatggg tctctgattt 2829
aagggaagtt aaattgaata ggtttcctct agttattggc cataacatgt ataaaatgta 2889
tattaaggag gaatacaaag tactttgatt tcaatgctag tagaaactgg ccagcaaaaa 2949
ggtgcatttt atttttaaat taatggatca cttgggaatt actgacttga agtatcaaag 3009
gatatttgca tgtgaatgtg ggttatgttc tttctcacct tgtagcatat tctatgaaag 3069
ttgagttgac tggtagctaa aaatctgttt taacagcatg taaaaagtta ttttatctgt 3129
tacaagtcac tatacaattt tgaatgttat gtagtttctt tttaacagtt taggtaacaa 3189
ggtctgtttt tcattctggg gcttttatta attttgatag tatgatgtta cttactactg 3249
aaatgtaagc tagagtgtac actagaatgt aagctccatg agagcaggta ccttgtctgt 3309
cttcactgct gtatctattt ccaacgcctg atgacagtgc ctgacacata gtaggcactc 3369
aataaatact tgttgaatga atgaatgaat gagtactggg ggaatactcc attagctcta 3429
ctcttctttt agctagagaa catgagcaaa tttgcgcatg acaacttcca ggacagtgta 3489
acactgaaga attgacctct taaacctaat aatgtggtga caagctgcc acatgcttct 3549
tgacttcaga tgaaaatctg cttgaaggca aagcaaataa tatttgaaag aaaaacaaaa 3609
tgccattttt gtcttctagg tcgtggaggg cccccaagac ccaacagagg gatgccgcaa 3669
atgaacactc agcaagtga ttaatctgat tcacaggatt atgtttaaac gccaaaaaca 3729
cactggccag tgtaccataa tatgttacca gaagagttat tatctatttg ttctcccttt 3789
caggaaactt attgtaaagg gactgttttc atcccataaa gacaggacta caattgtcag 3849
ctttatatta cctggatatg gaaggaaact atttttattc tgcagtgtct tcctaagcgt 3909
catcttgagc cttgcacatg atactcagat tcctcacctt tgcttaggag taaaacataa 3969
tacactttac agggtgatat ctccatagtt atttgaagtg gcttgaaaa agcaagatta 4029
acttctgaca ttggataaaa atcaacaaat cagccctaga gttattcaaa tggttaattga 4089
caaaaactaa aatatttccc ttcgagaagg agtggaatgt ggtttggcag aacaactgca 4149
tttcacagct tttccggtta aattggagca ctaaactgtt agatgcatac caaattatgc 4209

atggggccctt aatataaaaag gctggctacc agctttgaca cagcactatt catcctctgg	4269
ccaaacaact gtggttaaac aacacatgta aattgctttt taacagctga tactataata	4329
agacaaagcc aaaatgcaaa aattgggctt tgattggcac tttttgaaaa atatgcaaca	4389
aatatgggat gtaatctgga tggccgcttc tgtacttaat gtgaagtatt tagatacctt	4449
tttgaacact taacagtttc ttctgacaat gacttttgta aggattggta ctatctatca	4509
ttccttataa tgtacattgt ctgtcactaa tcctcagatc ttgctgtatt gtcacctaaa	4569
ttggtacagg tactgatgaa aatatctaata ggataatcat aacactcttg gtcacatggt	4629
tttcctgcag cctgaagggtt tttaaaagaa aaagatatca aatgcctgct gctaccaccc	4689
ttttaaattg ctatcttttg aaaagcacca gtatgtgttt tagattgatt tccctatttt	4749
agggaaatga cagacagtag tttcagttct gatggtataa gcaaaacaaa taaaacatgt	4809
ttataaaaagt tgtatcttga aacactggtg ttcaacagct agcagcttat gtggttcacc	4869
ccatgcattg ttagtggttc agattttatg gttatctcca gcagctgttt ctgtagtact	4929
tgcattttatc	4939

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

 <400> 10

ES 2 629 061 T3

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

ES 2 629 061 T3

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

Met	Leu	Asp	Phe	Glu	Asn	Gln	Thr	Leu	Asp	Pro	Ala	Ile	Val	Ser	Ala	
385					390					395					400	
Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Thr	Gln	Asn	Met	Asp	Met	Pro	Gln	Leu	Val	Cys	
			405						410					415		
Pro	Pro	Val	His	Ser	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Pro	Asn	Gln	Val	Pro	
			420					425					430			
Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Thr	Ser	Glu	
		435					440					445				
Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Tyr	Gln	Pro	Ser	His	Ala	Thr	Glu	
	450					455					460					
Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	Glu	Pro	Ile	Asp	Gln	Ile	Gln	Ala	Thr	Ile	Ser	
465					470					475					480	
Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	Thr	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Leu	Pro	Ala	Ala	Ser	
				485					490						495	
Gln	Pro	Gln	Val	Phe	Gln	Ala	Gly	Thr	Ser	Lys	Pro	Leu	His	Ser	Ser	
			500					505					510			
Gly	Ile	Asn	Val	Asn	Ala	Ala	Pro	Phe	Gln	Ser	Met	Gln	Thr	Val	Phe	
		515					520					525				
Asn	Met	Asn	Ala	Pro	Val	Pro	Pro	Val	Asn	Glu	Pro	Glu	Thr	Leu	Lys	
	530					535					540					
Gln	Gln	Asn	Gln	Tyr	Gln	Ala	Ser	Tyr	Asn	Gln	Ser	Phe	Ser	Ser	Gln	
545					550					555					560	
Pro	His	Gln	Val	Glu	Gln	Thr	Asp	Leu	Gln	Gln	Glu	Gln	Leu	Gln	Thr	
				565					570					575		
Val	Val	Gly	Thr	Tyr	His	Gly	Ser	Gln	Asp	Gln	Pro	His	Gln	Val	Thr	
			580					585					590			
Gly	Asn	His	Gln	Gln	Pro	Pro	Gln	Gln	Asn	Thr	Gly	Phe	Pro	Arg	Ser	
		595					600					605				
Ser	Gln	Pro	Tyr	Tyr	Asn	Ser	Arg	Gly	Val	Ser	Arg	Gly	Gly	Ser	Arg	
	610					615					620					
Gly	Ala	Arg	Gly	Leu	Met	Asn	Gly	Tyr	Arg	Gly	Pro	Ala	Asn	Gly	Phe	
625					630					635					640	

ES 2 629 061 T3

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

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

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

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

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

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

<400> 11

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

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

tat cag cgg gga tgc cgc aaa tga acactcagca agtgaattaa tctgattcac	2070
Tyr Gln Arg Gly Cys Arg Lys	
675	
aggattatgt ttaaacgcca aaaacacact ggccagtgtg ccataatatg ttaccagaag	2130
agttattatc tatttgttct ccctttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc	2190
cataaagaca ggactacaat tgtcagcttt atattacctg gatatggaag gaaactatct	2250
ttattctgca tgttcttctt aagcgtcatc ttgagccttg cacatgatac tcagattcct	2310
cacccttgct taggagtaaa acataatata ctttacaggg tgatatctcc atagttatct	2370
gaagtggctt ggaaaaagca agattaactt ctgacattgg ataaaaatca acaaatcagc	2430
cctagagtta ttcaaagggt aattgacaaa aactaaaata tttcccttcg agaaggagtg	2490
gaatgtgggt tggcagaaca actgcatttc acagcttttc cgggttaaatt 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 tacagggtact gatgaaaata tctaattgat	2970
aatcataaca ctcttggtca catgtttttc ctgcagcctg aaggttttta aaagaaaaag	3030
atatcaaatg cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat cttttgaaaa gcaccagtat	3090
gtgtttttaga ttgatttccc tatttttaggg 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 2 629 061 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

ES 2 629 061 T3

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

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

ES 2 629 061 T3

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
<212> ADN
<213> *Canis familiaris*

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

<400> 13

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

ES 2 629 061 T3

aat caa gat cag ctg gat gcc gta tct aag tac cag gaa gtc aca aat Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn 100 105 110	336
aac ttg gag ttt gca aaa gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser 115 120 125	384
caa gat att cag aaa aca ata aag aag act gca cgt cgg gag cag ctt Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu 130 135 140	432
atg aga gag gaa gcg gaa caa aaa cgt tta aaa act gta ctt gag ctc Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu 145 150 155 160	480
cag tat gtt ttg gac aaa ttg gga gat gat gaa gtg aga act gac ctg Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu 165 170 175	528
aag caa ggt ttg aat gga gtg cca ata ttg tct gaa gaa gaa ttg tcg Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser 180 185 190	576
ttg ttg gat gaa ttc tac aaa tta gca gac cct gaa cgg gac atg agc Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser 195 200 205	624
ttg agg ttg aat gag cag tat gaa cat gct tcc att cac ctg tgg gac Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp 210 215 220	672
ttg ctg gaa gga aag gaa aag tct gta tgt gga aca acc tat aaa gca Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala 225 230 235 240	720
cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag tca aat tac ttt gac agc Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser 245 250 255	768
act cac aac cac cag aat ggg cta tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser 260 265 270	816
gca cct aca gtt gaa gac cag gta gct gaa gct gag cct gag cca gca Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala 275 280 285	864
gaa gaa tac act gaa caa agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn 290 295 300	912
aga caa ttt atg gca gaa aca cag ttc agc agt ggt gaa aag gag cag Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln 305 310 315 320	960
gta gat gag tgg acg gtc gaa aca gtg gag gtg gtg aat tca ctc cag Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln 325 330 335	1008
cag caa cct cag gct gcg tct cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu 340 345 350	1056

act	ccg	gtg	gct	cag	gca	gat	ccc	ctt	gtg	aga	aga	cag	cga	gtc	cag	1104
Thr	Pro	Val	Ala	Gln	Ala	Asp	Pro	Leu	Val	Arg	Arg	Gln	Arg	Val	Gln	
		355					360					365				
gac	ctt	atg	gcg	cag	atg	cag	ggg	ccc	tat	aat	ttc	ata	cag	gat	tca	1152
Asp	Leu	Met	Ala	Gln	Met	Gln	Gly	Pro	Tyr	Asn	Phe	Ile	Gln	Asp	Ser	
	370					375					380					
atg	ctg	gat	ttt	gaa	aac	cag	aca	ctc	gat	cct	gcc	att	gta	tct	gca	1200
Met	Leu	Asp	Phe	Glu	Asn	Gln	Thr	Leu	Asp	Pro	Ala	Ile	Val	Ser	Ala	
385					390					395					400	
cag	cct	atg	aat	ccg	aca	caa	aac	atg	gac	atg	ccc	cag	ctg	gtt	tgc	1248
Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Thr	Gln	Asn	Met	Asp	Met	Pro	Gln	Leu	Val	Cys	
				405					410					415		
cct	cca	gtt	cat	tct	gaa	tct	aga	ctt	gct	caa	cct	aat	caa	gtt	cct	1296
Pro	Pro	Val	His	Ser	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Pro	Asn	Gln	Val	Pro	
			420					425					430			
gta	caa	cca	gaa	gct	aca	cag	gtt	cct	ttg	gtt	tca	tcc	aca	agt	gag	1344
Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Thr	Ser	Glu	
		435					440					445				
ggg	tat	aca	gca	tct	caa	ccc	ttg	tac	cag	cct	tct	cat	gct	aca	gag	1392
Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Tyr	Gln	Pro	Ser	His	Ala	Thr	Glu	
	450					455					460					
caa	cga	cca	caa	aag	gaa	cca	att	gac	cag	att	cag	gca	aca	atc	tct	1440
Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	Glu	Pro	Ile	Asp	Gln	Ile	Gln	Ala	Thr	Ile	Ser	
465					470				475						480	
tta	aat	aca	gac	cag	act	aca	gcg	tca	tca	tcc	ctt	ccg	gct	gct	tct	1488
Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	Thr	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Leu	Pro	Ala	Ala	Ser	
				485					490					495		
cag	cct	cag	gta	ttc	cag	gct	ggg	aca	agc	aaa	cca	tta	cat	agc	agt	1536
Gln	Pro	Gln	Val	Phe	Gln	Ala	Gly	Thr	Ser	Lys	Pro	Leu	His	Ser	Ser	
			500					505					510			
gga	atc	aat	gta	aat	gca	gct	cca	ttc	caa	tcc	atg	caa	acg	gtg	ttc	1584
Gly	Ile	Asn	Val	Asn	Ala	Ala	Pro	Phe	Gln	Ser	Met	Gln	Thr	Val	Phe	
		515					520					525				
aat	atg	aat	gcc	cca	gtt	cct	cct	gtt	aat	gaa	cca	gaa	act	ttg	aaa	1632
Asn	Met	Asn	Ala	Pro	Val	Pro	Pro	Val	Asn	Glu	Pro	Glu	Thr	Leu	Lys	
	530					535					540					
caa	caa	aat	cag	tac	cag	gcc	agt	tat	aac	cag	agc	ttt	tct	agt	cag	1680
Gln	Gln	Asn	Gln	Tyr	Gln	Ala	Ser	Tyr	Asn	Gln	Ser	Phe	Ser	Ser	Gln	
545					550					555					560	
cct	cac	caa	gta	gaa	caa	aca	gac	ctt	cag	caa	gaa	cag	ctt	caa	aca	1728
Pro	His	Gln	Val	Glu	Gln	Thr	Asp	Leu	Gln	Gln	Glu	Gln	Leu	Gln	Thr	
				565					570					575		
gtg	gtt	ggc	act	tac	cat	ggg	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			
ggg	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	ggg	gtg	tct	cgt	ggg	ggg	tcc	cgt	1872

Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg	
610 615 620	
ggt gct aga ggc tta atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttc	1920
Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe	
625 630 635 640	
aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac	1968
Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn	
645 650 655	
agt ggt tat aca cag tct cag ttc agt gct ccc cgg gac tac tct ggc	2016
Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly	
660 665 670	
tat cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag	2064
Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln	
675 680 685	
agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga ccc	2112
Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro	
690 695 700	
aac aga ggg atg ccg caa atg aac act cag caa gtg aat taa	2154
Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn	
705 710 715	
tctgattcac aggattatgt ttaaacgccca aaaacacact ggccagtgtta ccataatatg	2214
ttaccagaag agttattatc tatttgact gttttcatcc cataaagaca ggactacaat	2274
tgtcagc	2281

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

<400> 14

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

ES 2 629 061 T3

```

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln

```

	355					360					365				
Asp	Leu	Met	Ala	Gln	Met	Gln	Gly	Pro	Tyr	Asn	Phe	Ile	Gln	Asp	Ser
	370					375					380				
Met	Leu	Asp	Phe	Glu	Asn	Gln	Thr	Leu	Asp	Pro	Ala	Ile	Val	Ser	Ala
385					390					395					400
Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Thr	Gln	Asn	Met	Asp	Met	Pro	Gln	Leu	Val	Cys
				405					410					415	
Pro	Pro	Val	His	Ser	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Pro	Asn	Gln	Val	Pro
			420					425					430		
Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Thr	Ser	Glu
		435					440					445			
Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Tyr	Gln	Pro	Ser	His	Ala	Thr	Glu
	450					455					460				
Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	Glu	Pro	Ile	Asp	Gln	Ile	Gln	Ala	Thr	Ile	Ser
465					470					475					480
Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	Thr	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Leu	Pro	Ala	Ala	Ser
				485					490					495	
Gln	Pro	Gln	Val	Phe	Gln	Ala	Gly	Thr	Ser	Lys	Pro	Leu	His	Ser	Ser
			500					505					510		
Gly	Ile	Asn	Val	Asn	Ala	Ala	Pro	Phe	Gln	Ser	Met	Gln	Thr	Val	Phe
		515					520					525			
Asn	Met	Asn	Ala	Pro	Val	Pro	Pro	Val	Asn	Glu	Pro	Glu	Thr	Leu	Lys
	530					535					540				
Gln	Gln	Asn	Gln	Tyr	Gln	Ala	Ser	Tyr	Asn	Gln	Ser	Phe	Ser	Ser	Gln
545					550					555					560
Pro	His	Gln	Val	Glu	Gln	Thr	Asp	Leu	Gln	Gln	Glu	Gln	Leu	Gln	Thr
				565					570					575	
Val	Val	Gly	Thr	Tyr	His	Gly	Ser	Gln	Asp	Gln	Pro	His	Gln	Val	Thr
			580					585					590		
Gly	Asn	His	Gln	Gln	Pro	Pro	Gln	Gln	Asn	Thr	Gly	Phe	Pro	Arg	Ser
		595					600					605			
Ser	Gln	Pro	Tyr	Tyr	Asn	Ser	Arg	Gly	Val	Ser	Arg	Gly	Gly	Ser	Arg
	610					615					620				

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

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

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

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

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

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

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

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

<400> 15

cgcgctctcgc cccgtccacc gattgactcg ccgctcttgt ccttctctccc gctcttttctt 60
ctctccccctt acgggtttcaa 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

ES 2 629 061 T3

95	100	105	
gca aaa gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agc caa gat att cag Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln 110 115 120			447
aaa aca ata aag aag aca gca cgt cgg gag cag ctt atg aga gag gaa Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu 125 130 135			495
gct gaa cag aaa cgt tta aaa aca gta ctt gag ctg cag tat gtt ttg Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu 140 145 150			543
gac aaa cta gga gat gat gaa gtg aga act gac ctg aag caa ggt ttg Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu 155 160 165 170			591
aat gga gtg cca ata ttg tct gaa gag gag ttg tcg ttg tta gat gag Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu 175 180 185			639
ttc tac aaa tta gca gac cct gaa cga gac atg agc ttg agg ttg aat Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn 190 195 200			687
gag cag tat gaa cat gcc tcc att cac ctg tgg gac ttg ctg gaa gga Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly 205 210 215			735
aag gaa aaa cct gta tgt gga aca act tat aaa gct cta aag gaa att Lys Glu Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile 220 225 230			783
gtt gag cgt gtt ttc cag tca aac tac ttt gac agc acc cac aac cac Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His 235 240 245 250			831
cag aat ggt ctg tgt gag gaa gag gag gca gcc tca gca cct aca gtt Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val 255 260 265			879
gaa gac cag gca gct gaa gct gaa cct gag cca gtg gaa gaa tat act Glu Asp Gln Ala Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Val Glu Glu Tyr Thr 270 275 280			927
gaa caa aat gag gtt gaa tca aca gag tat gta aat aga caa ttt atg Glu Gln Asn Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met 285 290 295			975
gca gaa aca cag ttc agc agt ggt gaa aag gag cag gta gat gat tgg Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Asp Trp 300 305 310			1023
aca gtt gaa aca gtt gag gtg gta aat tca ctc cag cag caa cct cag Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln 315 320 325 330			1071
gct gca tct cct tca gta cca gaa ccc cac tct ttg acc cca gtg gct Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala 335 340 345			1119
caa gcc gat ccc ctc gtg aga aga cag cga gta cag gac ctt atg gca Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala 350 355 360			1167

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

ES 2 629 061 T3

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

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

<400> 16

ES 2 629 061 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<223>

<400> 17

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

245								250					255					
cag Gln	cag Gln	caa Gln	cct Pro 260	cag Gln	gct Ala	gca Ala	tct Ser	cct Pro 265	tca Ser	gta Val	ccg Pro	gag Glu	ccc Pro 270	cac His	tct Ser	816		
ttg Leu	act Thr	cca Pro 275	gtg Val	gct Ala	cag Gln	gca Ala	gat Asp 280	ccc Pro	ctt Leu	gtg Val	aga Arg	aga Arg 285	cag Gln	cga Arg	gta Val	864		
cag Gln	gac Asp 290	ctt Leu	atg Met	gcg Ala	caa Gln	atg Met	cag Gln 295	ggg Gly	ccc Pro	tat Tyr	aat Asn 300	ttc Phe	ata Ile	cag Gln	gat Asp	912		
tca Ser 305	atg Met	ctg Leu	gat Asp	ttt Phe	gaa Glu 310	aac Asn	cag Gln	aca Thr	ctt Leu	gat Asp 315	cct Pro	gcc Ala	att Ile	gta Val	tct Ser 320	960		
gca Ala	cag Gln	cct Pro	atg Met 325	aat Asn	cca Pro	gca Ala	cag Gln	aat Asn 330	atg Met	gac Asp	atg Met	ccc Pro	cag Gln	ctg Leu 335	gtt Val	1008		
tgc Cys	cct Pro	cca Pro	gtt Val 340	cat His	gct Ala	gaa Glu	tct Ser	aga Arg 345	ctt Leu	gct Ala	caa Gln	cct Pro	aat Asn 350	caa Gln	gtt Val	1056		
cct Pro	gta Val	caa Gln 355	cca Pro	gaa Glu	gct Ala	aca Thr	cag Gln 360	gtt Val	cct Pro	ttg Leu	gtt Val	tca Ser 365	tcc Ser	aca Thr	agt Ser	1104		
gag Glu	ggg Gly 370	tat Tyr	aca Thr	gca Ala	tct Ser	cag Gln 375	ccc Pro	ttg Leu	tac Tyr	cag Gln	cct Pro 380	tct Ser	cat His	gct Ala	aca Thr	1152		
gag Glu 385	caa Gln	cga Arg	ccg Pro	caa Gln	aag Lys 390	gaa Glu	ccg Pro	act Thr	gac Asp 395	cag Gln	atc Ile	cag Gln	gca Ala	aca Thr	atc Ile 400	1200		
tct Ser	tta Leu	aat Asn	aca Thr 405	gac Asp	cag Gln	act Thr	aca Thr	gca Ala	tca Ser 410	tca Ser	tcc Ser	ctt Leu	cct Pro	gct Ala 415	gct Ala	1248		
tct Ser	cag Gln	cct Pro	cag Gln 420	gtg Val	ttc Phe	cag Gln	gct Ala	ggg Gly 425	aca Thr	agc Ser	aaa Lys	cct Pro	tta Leu 430	cac His	agc Ser	1296		
agt Ser	ggg Gly	atc Ile 435	aat Asn	gta Val	aat Asn	gca Ala	gcg Ala 440	cca Pro	ttc Phe	cag Gln	tcc Ser	atg Met 445	caa Gln	acg Thr	gtg Val	1344		
ttc Phe	aac Asn 450	atg Met	aat Asn	gcc Ala	ccg Pro	gtt Val 455	cct Pro	cct Pro	gtt Val	aat Asn 460	gaa Glu	cca Pro	gaa Glu	act Thr	tta Leu	1392		
aaa Lys 465	cag Gln	caa Gln	aat Asn	cag Gln	tac Tyr 470	cag Gln	gcc Ala	agc Ser	tat Tyr	aac Asn 475	cag Gln	agc Ser	ttt Phe	tcc Ser	agt Ser 480	1440		
ccg Pro	cct Pro	cac His	caa Gln 485	gta Val	gag Glu	cag Gln	aca Thr	gag Glu	ctt Leu 490	ccg Pro	caa Gln	gag Glu	cag Gln	ctt Leu 495	cag Gln	1488		
acg Thr	gtg Val	gtt Val	ggt Gly 500	act Thr	tac Tyr	cat His	gct Ala	tcc Ser 505	caa Gln	gac Asp	cag Gln	ccc Pro	cat His 510	caa Gln	gtg Val	1536		

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

ES 2 629 061 T3

```
taaaaggaaa agatatcaaa tgcctgctgc taccaccctt ttaaattgct atcttttgaa 2937
aagcaccagt atgtgttttt agattgattt ccctatttta gggaaatgac agtcagtagt 2997
ttcagttctg atggtataag caaagcaa ataaaacgtgtt tataaaagtt gtatcttgaa 3057
acactgggtgt tcaacagcta gcagcttctg tggttcacc cctgccttgt tagtgttacc 3117
catttatggt tatctccagc agcaatttct cta 3150
```

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

<400> 18
```

5

ES 2 629 061 T3

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

ES 2 629 061 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<400> 19

ES 2 629 061 T3

gctggctggc taagtccctc ccgcgcgggc tcttgtcca ctaggagcag ctcagagccg	60
cggggacagg gcgaagcggc ctgcgcccac ggagcgcacg tctctgttct caacgcagca	120
ccaccottgc cccctcggc tgcccactcc agacgtccag cggctccgcg cgcgcacg	178

atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc agc aaa tcg tcg gga Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly 1 5 10 15	226
ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag gcg gcg gcc ggg gca Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Gly Ala 20 25 30	274
gct gcg ccg gct tct cag cat ccg gca acc ggc acc ggc gcc gtc cag Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln 35 40 45	322
acc gag gcc atg aag cag att ctc ggc gta atc gac aag aaa ctt cgg Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg 50 55 60	370
aac ctg gag aag aaa aag ggt aaa ctt gat gat tac cag gaa cga atg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met 65 70 75 80	418
aat aaa ggg gaa agg ctc aat caa gac cag ctg gat gcc gta tct aag Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys 85 90 95	466
tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca aag gaa tta cag agg Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg 100 105 110	514
agt ttc atg gca tta agt caa gat att cag aaa aca ata aag aag aca Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr 115 120 125	562
gca cgt ccg gaa cag ctt atg aga gaa gaa gca gaa cag aag cgc tta Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu 130 135 140	610
aaa act gta ctt gag tta cag tat gta ttg gat aag ctg gga gat gat Lys Thr Val Leu Glu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp 145 150 155 160	658
gat gtg aga aca gat ctg aaa caa ggt ttg agt gga gtg cca ata ttg Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser Gly Val Pro Ile Leu 165 170 175	706
tct gag gag gag ttg tca ttg ctg gat gag ttc tac aag ctc gta gat Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Asp 180 185 190	754
cct gag cgt gac atg agt tta agg tta aat gag cag tat gaa cat gcc Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala 195 200 205	802
tca att cac ttg tgg gat ttg ctg gaa ggg aaa gaa aag cct gtg tgt Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys 210 215 220	850
gga aca acc tat aaa gct cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln 225 230 235 240	898
tca aac tac ttt gat agc act cac aat cat caa aat ggg ttg tgt gag Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu 245 250 255	946
gag gaa gag gcg gct tca gcg ccc aca gtg gag gac cag gta gct gaa	994

Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser	Ala	Pro	Thr	Val	Glu	Asp	Gln	Val	Ala	Glu	
			260					265					270			
gct	gaa	cct	gag	cca	gcg	gaa	gaa	tac	aca	gag	caa	agt	gag	gtt	gaa	1042
Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Ala	Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Gln	Ser	Glu	Val	Glu	
		275					280					285				
tca	aca	gag	tat	gtc	aat	agg	cag	ttc	atg	gca	gaa	aca	cag	ttc	agc	1090
Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn	Arg	Gln	Phe	Met	Ala	Glu	Thr	Gln	Phe	Ser	
	290					295					300					
agt	ggt	gag	aag	gag	caa	gtg	gat	gag	tgg	aca	gtt	gaa	aca	gtt	gag	1138
Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln	Val	Asp	Glu	Trp	Thr	Val	Glu	Thr	Val	Glu	
305					310				315						320	
gtt	gta	aac	tca	ctc	cag	cag	caa	cct	cag	gct	gcg	tcc	cct	tca	gtc	1186
Val	Val	Asn	Ser	Leu	Gln	Gln	Gln	Pro	Gln	Ala	Ala	Ser	Pro	Ser	Val	
			325					330						335		
cca	gag	ccc	cac	tct	ttg	act	cca	gtg	gct	cag	tca	gat	cca	ctt	gtg	1234
Pro	Glu	Pro	His	Ser	Leu	Thr	Pro	Val	Ala	Gln	Ser	Asp	Pro	Leu	Val	
			340					345					350			
aga	agg	cag	cgt	gta	caa	gat	ctt	atg	gca	caa	atg	caa	ggg	ccc	tat	1282
Arg	Arg	Gln	Arg	Val	Gln	Asp	Leu	Met	Ala	Gln	Met	Gln	Gly	Pro	Tyr	
		355				360						365				
aat	ttc	ata	cag	gat	tca	atg	ttg	gat	ttt	gaa	aat	cag	acg	ctt	gat	1330
Asn	Phe	Ile	Gln	Asp	Ser	Met	Leu	Asp	Phe	Glu	Asn	Gln	Thr	Leu	Asp	
	370					375					380					
cct	gcc	att	gta	tcc	gca	cag	cct	atg	aac	cct	acc	cag	aac	atg	gat	1378
Pro	Ala	Ile	Val	Ser	Ala	Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Thr	Gln	Asn	Met	Asp	
385					390					395					400	
atg	cct	cag	ctg	gtt	tgc	cct	cag	gtt	cat	tct	gaa	tct	aga	ctt	gcc	1426
Met	Pro	Gln	Leu	Val	Cys	Pro	Gln	Val	His	Ser	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala	
			405					410						415		
caa	tct	aat	caa	gtt	cct	gta	caa	cca	gaa	gcc	aca	cag	gtt	cct	ttg	1474
Gln	Ser	Asn	Gln	Val	Pro	Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu	
			420					425					430			
gtt	tca	tcc	aca	agt	gag	ggg	tat	aca	gca	tct	cag	ccc	ttg	tac	cag	1522
Val	Ser	Ser	Thr	Ser	Glu	Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Tyr	Gln	
		435				440						445				
cca	tct	cat	gct	acg	gag	cag	cgg	ccg	cag	aaa	gag	cca	atg	gat	cag	1570
Pro	Ser	His	Ala	Thr	Glu	Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	Glu	Pro	Met	Asp	Gln	
		450				455					460					
att	cag	gca	aca	ata	tct	ttg	aat	aca	gac	cag	act	aca	gca	tcc	tca	1618
Ile	Gln	Ala	Thr	Ile	Ser	Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	Thr	Thr	Ala	Ser	Ser	
465						470				475					480	
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 Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn 530 535 540			1810
cag agt ttt tcc agt cag cct cac caa gtg gaa caa aca gag ctt caa Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln 545 550 555 560			1858
caa gac caa ctg caa acg gtg gtt ggc act tac cat gga tcc cag gac Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp 565 570 575			1906
cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa ccc cca cag cag aac Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn 580 585 590			1954
act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac aac agt cgt ggg gta Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val 595 600 605			2002
tct cga gga ggg tct cgt ggt gcc aga ggc ttg atg aat gga tac agg Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg 610 615 620			2050
ggc cct gcc aat gga ttt aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser 625 630 635 640			2098
ttc 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
ggccagtgtgta ccataatatg ttaccagaag agttattatc tatttggtct ccctttcagg			2402
aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca ggactgcaat tgtcagcttt			2462
acattacctg gatatggaag gaaactatgt ttattctgca tgttctgtcc taagcgtcat			2522
cttgagcctt gcacacaata caatactcag attcctcacc cttgcttagg agtaaaacat			2582
tatatactta tgggggtgata atatctccat agttagttga agtggcttgg aaaaaaatg			2642
caagattgaa tttttgacct tggataaaat ctacaatcag ccctagaact attcagtggt			2702
aattgacaaa gttaaagcat tttctttgaa aggaagatgg aaggagtgga gtgtggttta			2762
gcaaaaactgc atttcatagc tttcccatga aattggagca ccgacagatt aaaagcatac			2822

caaattatgc atgggtcctt actcacacaa gtgaggctgg ctaccagcct tgacatagca 2882
 ctactagtc ttctggccaa acgactgtga ttaaaacaca tgtaaattgc tctttagtag 2942
 tggatactgt gtaagacaaa gccaaattgc aaatcaggct ttgattggct cttctggaaa 3002
 atatgcatca aatatggggg ataactctga tgggctgctg ctgtgctcaa tgtgaactat 3062
 ttagatacct ttggaacact taacagtttc tctgaacaat gacttacatg gggattggtc 3122
 ctgtttgtca ttctcacca taattgcatt gtcactacta atccttggat cttgctgtat 3182
 tgttactcaa atttgtaata ggtactgatg gaaatcgcta atggatggat aatcataaca 3242
 cttttggta catgttttct cctgcagcct gaaagtctt aaagaaaaag atatcaaag 3302
 cctgtgcta ccaccctttt aaattgctat ctttagaaaa gcaccggat gtgttttaga 3362
 ttcatctccc tgttttaggg aaatgacagg cagtagtttc agttctgatg gcaaaacaaa 3422
 taaaaacatg tttctaaaag ttgtatcttg aaacactggg gttcaacagc tagcagctaa 3482
 agtaattcaa cccatgcatt gctagtgtca cagcctttgg ttatgtctag tagctgttct 3542
 tgaagtattt tcatttatct tttgtcaaat ttaacctgt ttgaattctc tcctttctc 3602
 aaggagacac ttatgttcaa agtggtgatt ctttgctta ggtgcataga gagtagacag 3662
 tttggagatg gaaaggtag cagtactta gccatatgtt ctgtgttga atttgtgcta 3722
 gcagtttgag cactagctct gcgtgctat gaactgaatg ctgcttgtcc cattccattt 3782
 tatgtcatgg agaaataatt ccacttggt acaaaaaggc taagttaatg ttattttctg 3842
 tacagaaatt aaattttact ttagccttt tgtaaacttt tttttttttt ttccaagccg 3902
 gtatcagcta ctcaaaacaa ttctcagata ttcatcatta gacaactgga gtttttgctg 3962
 gttttgtagc ctactaaaac tgctgaggct gttgaacatt ccacattcaa aagttttgta 4022
 ggggtggtga taatggggaa gcttcaatgt ttattttaaa ataaataaaa taagtctctg 4082
 acttttctca tgtgtggtta tggtagatca tattggaagg gttatctgtt tacttttgcc 4142
 aagactattt tgccagcacc tacacttggt tgctttaaaa gacaactacc tgggatgtac 4202
 cacaaccata tgttaattgt attttattgg gatggataaa atgtttgtgg ttatttggt 4262
 aatccctaga tgggtgtgta cgtgtgtaga atataatttt atgatagtaa gaaagcaaaa 4322
 ttgaagaaaa taagttagt attgaatttg agttctgaag tgaattcagg gaatgtctca 4382
 cgtttcgggc ttctacccaa agtgtagggc agaagggtga aaagtgttt gtagtttgac 4442
 ttgtttattt ttttaagttgc ttattccttt caacagcaac atatcattag ctgtcattct 4502
 accattgcag ttctagttag ttttaacgtc tgcattcaag actgttttaa aagcaacctc 4562
 actggacaga gaactgctaa agtcttttcc ttaagatctg agtctttgtt actcagtatc 4622
 ttctataata tgcaaatgct tgtctagagg cagaagacct tttgtttggg caagtgtgta 4682
 ttttaccaga gtacagggaa ctgatgttcc tacatgtctc ttagttagt aagactataa 4742

aatcttttgt acatgcacaa ttcacagtat gtttagatac cacgtgtata atgccccccc 4802
ctccccagg tagcatgcca ttgatgactt tttgcttagg gccattttat taccagggcc 4862
ttaatatcc 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 atatgtgccg ggcaatttgt tttgttaaatt tttcatctac 5162
ttaaggaaat aggttattgt agcttaggct gatcataccc ttcatttcaa ccttaagctc 5222
tcaacctgca tccatccgac ttgagctatt aagtaactta gttttatcga gtataagtta 5282
acagaaaaag taaattaagc tttgccttta ctattttgaa tttatataca ttctggaaaa 5342
acttagaaac tgttgatat ttcattagat taaattatat gaaaatgtga ttgtttatag 5402
caaagcctgt gagtggcata caccctaagg aaaactcctt aagtgtcct tgaagagaga 5462
agaaacaatt ctgggtctgg tctttttaag aacaaagcta gactactgta tggtagcact 5522
gtacattaat agtctgttgt gaagcttgag cagtttctct catagccttg atccttcacc 5582
gttggcattg aaaatagcag tatccctgat gtacttaaaa cttaaagtca ggttttggtg 5642
tatttatttg taagtcttaa tttcctctaa atactatata tcttttagcga gacaacctga 5702
aatttattag cacatttggg tatctcttgc ttggcattat ggccagtgtt aactattcag 5762
tggtgaaaaa attacccctc aagacactgg agtgacccca gatgtgtgta gtaagtggca 5822
tggttcaact gtgtgggttaa tgataaatat atgacttagt cggtatgatc tggaaagact 5882
tgattgaaag ataattcagc tgacataagg atgagtgagg agtggcaaac tggataaaaag 5942
agtcaagaga cctgtattcc agtgactcct gttttgttta agcattagca agatctgtct 6002
ggggaaactg gatagggcag ttttcttcca tgtttagttt ttgtctcaac atttggagc 6062
tattgaaggt tttaaaatgg tgtgtattgt ttttttttgg ggggggggtg gccagaatag 6122
tgggtcatct aataaaaactg ccatttaaaa gatcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 6181

<210> 20
<211> 707
5 <212> PRT
<213> *Mus musculus*
<400> 20

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

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

Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln

ES 2 629 061 T3

35	40	45																	
Thr	Glu	Ala	Met	Lys	Gln	Ile	Leu	Gly	Val	Ile	Asp	Lys	Lys	Leu	Arg				
50						55					60								
Asn	Leu	Glu	Lys	Lys	Lys	Gly	Lys	Leu	Asp	Asp	Tyr	Gln	Glu	Arg	Met				
65					70					75					80				
Asn	Lys	Gly	Glu	Arg	Leu	Asn	Gln	Asp	Gln	Leu	Asp	Ala	Val	Ser	Lys				
				85					90					95					
Tyr	Gln	Glu	Val	Thr	Asn	Asn	Leu	Glu	Phe	Ala	Lys	Glu	Leu	Gln	Arg				
			100					105						110					
Ser	Phe	Met	Ala	Leu	Ser	Gln	Asp	Ile	Gln	Lys	Thr	Ile	Lys	Lys	Thr				
		115					120					125							
Ala	Arg	Arg	Glu	Gln	Leu	Met	Arg	Glu	Glu	Ala	Glu	Gln	Lys	Arg	Leu				
	130					135					140								
Lys	Thr	Val	Leu	Glu	Leu	Gln	Tyr	Val	Leu	Asp	Lys	Leu	Gly	Asp	Asp				
145					150					155					160				
Asp	Val	Arg	Thr	Asp	Leu	Lys	Gln	Gly	Leu	Ser	Gly	Val	Pro	Ile	Leu				
				165					170					175					
Ser	Glu	Glu	Glu	Leu	Ser	Leu	Leu	Asp	Glu	Phe	Tyr	Lys	Leu	Val	Asp				
			180					185					190						
Pro	Glu	Arg	Asp	Met	Ser	Leu	Arg	Leu	Asn	Glu	Gln	Tyr	Glu	His	Ala				
		195					200					205							
Ser	Ile	His	Leu	Trp	Asp	Leu	Leu	Glu	Gly	Lys	Glu	Lys	Pro	Val	Cys				
	210					215					220								
Gly	Thr	Thr	Tyr	Lys	Ala	Leu	Lys	Glu	Ile	Val	Glu	Arg	Val	Phe	Gln				
225					230					235					240				
Ser	Asn	Tyr	Phe	Asp	Ser	Thr	His	Asn	His	Gln	Asn	Gly	Leu	Cys	Glu				
				245					250					255					
Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser	Ala	Pro	Thr	Val	Glu	Asp	Gln	Val	Ala	Glu				
			260					265					270						
Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Ala	Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Gln	Ser	Glu	Val	Glu				
		275					280					285							
Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn	Arg	Gln	Phe	Met	Ala	Glu	Thr	Gln	Phe	Ser				
	290					295					300								

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Val Asn
705

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

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

<400> 21

ES 2 629 061 T3

```

cccaccgcgc gcgcgcgtag ccgcctgccc gcccgcccgc tgcgcgtttt gtcccgcgtc      60
tctccccgtc cgtctcctga cttgctgggc ttgtccttcc ctcccgcgtt tttcctctcc      120
tctctttctcg 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

```

ES 2 629 061 T3

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	ggg	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	ggg	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 2 629 061 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 Gln Ala Thr Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu 540 545 550 555			1803

caa aca gag ctt caa caa gac caa ctg caa acg gtg gtt ggc act tac Gln Thr Glu Leu Gln Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr 560 565 570	1851
cat gga tcc cag gac cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln 575 580 585	1899
ccc cca cag cag aac act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr 590 595 600	1947
aac agt cgt ggg gta tct cga gga ggg tct cgt ggt gcc aga ggc ttg Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu 605 610 615	1995
atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttt aga gga gga tat gat Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp 620 625 630 635	2043
ggt tac cgc cct tca ttc tcg aac act cca aac agt ggt tat tca cag Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln 640 645 650	2091
tct cag ttc act gct ccc cgg gac tac tct ggt tac cag cgg gat gga Ser Gln Phe Thr Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly 655 660 665	2139
tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly 670 675 680	2187
gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga ccc aac aga ggg atg ccg Ala Pro Arg Gly Arg Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro 685 690 695	2235
caa atg aac act cag caa gtg aat taa tgtgatacac aggattatgt Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn 700 705	2282
ttaatcgcca aaaacacact ggccagtgtta ccataatatg ttaccagaag agttattatc	2342
tattttgttct ccctttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca	2402
ggactgcaat tgtcagcttt acattacctg gatatggaag gaaactatct ttattctgca	2462
tgttctgtcc taagcgtcat cttgagcctt gcacacaata caatactcag attcctcacc	2522
cttgcttagg agtaaaacat tatatactta tgggggtgata atatctccat agttagttga	2582
agtggcttgg aaaaaaatg caagattgaa tttttgacct tggataaaat ctacaatcag	2642
ccctagaact attcagtggg aattgacaaa gttaaagcat tttctttgaa aggaagatgg	2702
aaggagtgga gtgtggttta gcaaaaactgc atttcatagc tttcccatca aattggagca	2762
ccgacagatt aaaagcatat caaattatgc atgggtcctt actcacacaa gtgaggctgg	2822
ctaccagcct tgacatagca ctactagtc ttctggccaa acgactgtga ttaaaacaca	2882
tgtaaatgct tcttttagtag tggatactgt gtaagacaaa gccaaattgc aaatcaggct	2942
ttgattggct cttctggaaa atatgcatca aatatggggg ataactctgga tgggctgctg	3002

ctgtgctcaa tgtgaactat ttagatacct ttggaacact taacagtttc tctgaacaat 3062
 gacttacatg gggattgggc ctgtttgtca ttctcacca taattgcatt gtcactacta 3122
 atccttgat cttgctgtat tgttactcaa attggtaata ggtactgatg gaaatcgcta 3182
 atggatggat aatcataaca cttttgggtca catgttttct cctgcagcct gaaagtctct 3242
 aaagaaaaag atatcaaag cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat ctttagaaaa 3302
 gcaccggat gtgttttaga ttcatctccc tgttttaggg aaatgacagg cagtagtttc 3362
 agttctgatg gcaaaacaaa taaaacatg tttctaaaag ttgtatcttg aaacactggg 3422
 gttcaacagc tagcagctaa agtaattcaa cccatgcatt gctagtgtca cagcctttgg 3482
 ttatgtctag tagctgttct 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 ccacttggtt acacaaaggc 3782
 taagttaatg ttattttctg tacagaaatt aaattttact tttagccttt tgtaaacttt 3842
 tttttttttt ttccaagccg gtatcagcta ctcaaaacaa ttctcagata ttcatcatta 3902
 gacaactgga gtttttctg gttttgtagc ctactaaaac tgotgaggct gttgaacatt 3962
 ccacattcaa aagttttgta ggggtgtgga taatggggaa gcttcaatgt ttattttaaa 4022
 ataaataaaa taagtcttg acttttctca tgtgtgtgta 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 taagttagt attgaatttg agttctgaag 4322
 tgaattcagg gaatgtctca cgtttcgggc ttctacccaa agtgtagggc agaagggtga 4382
 aaagtgttt gtagtttgac ttgtttattt ttttaagttgc ttattccttt caacagcaac 4442
 atatcattag ctgtcattct accattgcag ttctagttag ttttaacgtc tgcattcaag 4502
 actgttttaa aagcaacctc actggacaga gaactgctaa agtcttttcc ttaagatctg 4562
 agtctttgtt actcagtatc ttctataata tgcaaatgct tgtctagagg cagaagacct 4622
 tttgtttggg caagtgtgta ttttaccaga gtacagggaa ctgatggtcc tacatgtctc 4682
 ttagttagt aagactataa aatcttttgt acatgcacaa ttcacagtat gtttagatac 4742
 cacgtgtata atgccccccc ctccccagg tagcatgcc a ttgatgactt tttgcttagg 4802
 gccattttat taccagggcc ttaatatctc taaaagatg attttttttc atcctttctc 4862
 ctcttttgat cattgtatct tgatattaaa aacatgacct tccaatgatt gtagtaaatt 4922
 aactctata gttcttttgt ctctatatgt attcatatat atgctattgt atagagactt 4982

```

caaggagaca tggagatgca tgcttattct caggttcatt cactaagggtg cttggcagac 5042
aaccagtttc taagtgcaga atgtagttaa gcagcttcat atatgtgccg ggcaatttgt 5102
tttgttaaat tttcatctac ttaaggaaat aggggtattgt agcttaggct gatcataccc 5162
ttcatttcaa ccttaagctc tcaacctgca tccatccgac ttgagctatt aagtacttta 5222
gttttatcga gtataagta acagaaaaag taaattaagc tttgccttta ctattttgaa 5282
tttatataca ttctggaaaa aottagaaac tgttgtatat ttcattagat taaattatat 5342
gaaaatgtga ttgtttatag caaagcctgt gagttgcata caccctaagg aaaactcctt 5402
aagtgtcctt tgaagagaga agaaacaatt ctgggtctgg tctttttaag aacaaagcta 5462
gactactgta tgtagcact gtacattaat agtctgttgt gaagcttgag cagtttcctg 5522
catagccttg atccttcacc gttggcattg aaaatagcag tatccctgat gtacttaaaa 5582
cttaaagtca ggtttttgta tatttatttg taagtcttaa tttcctctaa atactatatc 5642
tcttttagcga gacaacctga aatttattag cacatttggg tatctcttgc ttggcattat 5702
ggccagtgtt aactattcag tggtgaaaaa attaccctc aagacactgg agtgacccca 5762
gatgtgtgta gtaagtggca tgggtcaact gtgtgggtta tgataaatat atgacttagt 5822
cggtatgatc tggaaagact tgattgaaag ataattcagc tgacataagg atgagtgagg 5882
agtggcaaac tggataaaaag agtcaagaga cctgtattcc agtgactcct gttttgttta 5942
agcattagca agatctgtct ggggaaactg gatagggcag ttttcttcca tgtttagttt 6002
ttgtctcaac atttggaagc tattgaaggt tttaaaatgg tgtgtattgt ttttttttgg 6062
gggggggggtg gccagaatag tgggtcatct aataaaactg ccatttaaaa gatcaaaaaa 6122
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa 6141

```

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

<400> 22

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

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

ES 2 629 061 T3

325										330					335				
Pro	Glu	Pro	His	Ser	Leu	Thr	Pro	Val	Ala	Gln	Ser	Asp	Pro	Leu	Val				
			340					345					350						
Arg	Arg	Gln	Arg	Val	Gln	Asp	Leu	Met	Ala	Gln	Met	Gln	Gly	Pro	Tyr				
		355					360					365							
Asn	Phe	Ile	Gln	Asp	Ser	Met	Leu	Asp	Phe	Glu	Asn	Gln	Thr	Leu	Asp				
	370					375					380								
Pro	Ala	Ile	Val	Ser	Ala	Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Thr	Gln	Asn	Met	Asp				
385					390					395					400				
Met	Pro	Gln	Leu	Val	Cys	Pro	Gln	Val	His	Ser	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala				
				405					410					415					
Gln	Ser	Asn	Gln	Val	Pro	Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu				
			420					425					430						
Val	Ser	Ser	Thr	Ser	Glu	Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Tyr	Gln				
		435					440					445							
Pro	Ser	His	Ala	Thr	Glu	Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	Glu	Pro	Met	Asp	Gln				
	450					455					460								
Ile	Gln	Ala	Thr	Ile	Ser	Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	Thr	Thr	Ala	Ser	Ser				
465					470					475					480				
Ser	Leu	Pro	Ala	Ala	Ser	Gln	Pro	Gln	Val	Phe	Gln	Ala	Gly	Thr	Ser				
				485					490					495					
Lys	Pro	Leu	His	Ser	Ser	Gly	Ile	Asn	Val	Asn	Ala	Ala	Pro	Phe	Gln				
			500					505					510						
Ser	Met	Gln	Thr	Val	Phe	Asn	Met	Asn	Ala	Pro	Val	Pro	Pro	Ala	Asn				
		515					520					525							
Glu	Pro	Glu	Thr	Leu	Lys	Gln	Gln	Ser	Gln	Tyr	Gln	Ala	Thr	Tyr	Asn				
	530					535					540								
Gln	Ser	Phe	Ser	Ser	Gln	Pro	His	Gln	Val	Glu	Gln	Thr	Glu	Leu	Gln				
545					550					555					560				
Gln	Asp	Gln	Leu	Gln	Thr	Val	Val	Gly	Thr	Tyr	His	Gly	Ser	Gln	Asp				
				565					570					575					
Gln	Pro	His	Gln	Val	Pro	Gly	Asn	His	Gln	Gln	Pro	Pro	Gln	Gln	Asn				
			580					585					590						

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

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

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

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

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

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

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

Gln Val Asn
705

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

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

<400> 23

cccaccgcgc gcgcgcgtag cgcctgcc gccgcgcgc tcgcgcgttt gtccgcgcgc 60

tctcccgctc cgtctctga cttgctggtc ttgtcttcc ctcccgcttt tttctctcc 120

tctcttctcg gtctaaag atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc 171
Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly
1 5 10

agc aaa tcg tcg gga ccg ccg ccg 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 Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp 60 65 70 75	363
tac cag gaa cga atg aat aaa ggg gaa agg ctc aat caa gac cag ctg Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu 80 85 90	411
gat gcc gta tct aag tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala 95 100 105	459
aag gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt caa gat att cag aaa Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys 110 115 120	507
aca ata aag aag aca gca cgt cgg gaa cag ctt atg aga gaa gaa gca Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala 125 130 135	555
gaa cag aag cgc tta aaa act gta ctt gag tta cag tat gta ttg gat Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp 140 145 150 155	603
aag ctg gga gat gat gat gtg aga aca gat ctg aaa caa ggt ttg agt Lys Leu Gly Asp Asp Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser 160 165 170	651
gga gtg cca ata ttg tct gag gag gag ttg tca ttg ctg gat gag ttc Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe 175 180 185	699
tac aag ctc gta gat cct gag cgt gac atg agt tta agg tta aat gag Tyr Lys Leu Val Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu 190 195 200	747
cag tat gaa cat gcc tca att cac ttg tgg gat ttg ctg gaa ggg aaa Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys 205 210 215	795
gaa aag cct gtg tgt gga aca acc tat aaa gct cta aag gaa att gtt Glu Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val 220 225 230 235	843
gag cgt gtt ttc cag tca aac tac ttt gat agc act cac aat cat caa Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln 240 245 250	891
aat ggg ttg tgt gag gag gaa gag gcg gct tca gcg ccc aca gtg gag Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu 255 260 265	939
gac cag gta gct gaa gct gaa cct gag cca gcg gaa gaa tac aca gag Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu 270 275 280	987
caa agt gag gtt gaa tca aca gag tat gtc aat agg cag ttc atg gca Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala 285 290 295	1035
gaa aca cag ttc agc agt ggt gag aag gag caa gtg gat gag tgg aca 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	1131

Val	Glu	Thr	Val	Glu	Val	Val	Asn	Ser	Leu	Gln	Gln	Gln	Pro	Gln	Ala	
				320					325					330		
gcg	tcc	cct	tca	gtc	cca	gag	ccc	cac	tct	ttg	act	cca	gtg	gct	cag	1179
Ala	Ser	Pro	Ser	Val	Pro	Glu	Pro	His	Ser	Leu	Thr	Pro	Val	Ala	Gln	
			335					340					345			
tca	gat	cca	ctt	gtg	aga	agg	cag	cgt	gta	caa	gat	ctt	atg	gca	caa	1227
Ser	Asp	Pro	Leu	Val	Arg	Arg	Gln	Arg	Val	Gln	Asp	Leu	Met	Ala	Gln	
		350					355					360				
atg	caa	ggg	ccc	tat	aat	ttc	ata	cag	acg	ctt	gat	cct	gcc	att	gta	1275
Met	Gln	Gly	Pro	Tyr	Asn	Phe	Ile	Gln	Thr	Leu	Asp	Pro	Ala	Ile	Val	
	365				370					375						
tcc	gca	cag	cct	atg	aac	cct	acc	cag	aac	atg	gat	atg	cct	cag	ctg	1323
Ser	Ala	Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Thr	Gln	Asn	Met	Asp	Met	Pro	Gln	Leu	
380					385					390					395	
gtt	tgc	cct	cag	gtt	cat	tct	gaa	tct	aga	ctt	gcc	caa	tct	aat	caa	1371
Val	Cys	Pro	Gln	Val	His	Ser	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Ser	Asn	Gln	
			400						405					410		
gtt	cct	gta	caa	cca	gaa	gcc	aca	cag	gtt	cct	ttg	gtt	tca	tcc	aca	1419
Val	Pro	Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Thr	
			415					420					425			
agt	gag	ggg	tat	aca	gca	tct	cag	ccc	ttg	tac	cag	cca	tct	cat	gct	1467
Ser	Glu	Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Tyr	Gln	Pro	Ser	His	Ala	
		430					435					440				
acg	gag	cag	cgg	ccg	cag	aaa	gag	cca	atg	gat	cag	att	cag	gca	aca	1515
Thr	Glu	Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	Glu	Pro	Met	Asp	Gln	Ile	Gln	Ala	Thr	
	445					450					455					
ata	tct	ttg	aat	aca	gac	cag	act	aca	gca	tcc	tca	tcc	ctt	cct	gct	1563
Ile	Ser	Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	Thr	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Leu	Pro	Ala	
460					465					470					475	
gct	tct	cag	cct	caa	gtg	ttc	cag	gct	ggg	aca	agt	aaa	cct	ttg	cac	1611
Ala	Ser	Gln	Pro	Gln	Val	Phe	Gln	Ala	Gly	Thr	Ser	Lys	Pro	Leu	His	
			480						485					490		
agc	agt	gga	atc	aat	gta	aat	gca	gct	cca	ttc	cag	tcc	atg	caa	acg	1659
Ser	Ser	Gly	Ile	Asn	Val	Asn	Ala	Ala	Pro	Phe	Gln	Ser	Met	Gln	Thr	
		495						500					505			
gtg	ttc	aat	atg	aat	gct	cca	gtc	cct	cct	gct	aat	gaa	cca	gaa	acg	1707
Val	Phe	Asn	Met	Asn	Ala	Pro	Val	Pro	Pro	Ala	Asn	Glu	Pro	Glu	Thr	
		510					515					520				
tta	aaa	caa	cag	agt	cag	tac	cag	gcc	act	tat	aac	cag	agt	ttt	tcc	1755
Leu	Lys	Gln	Gln	Ser	Gln	Tyr	Gln	Ala	Thr	Tyr	Asn	Gln	Ser	Phe	Ser	
	525					530					535					
agt	cag	cct	cac	caa	gtg	gaa	caa	aca	gag	ctt	caa	caa	gac	caa	ctg	1803
Ser	Gln	Pro	His	Gln	Val	Glu	Gln	Thr	Glu	Leu	Gln	Gln	Asp	Gln	Leu	
540					545					550					555	
caa	acg	gtg	gtt	ggc	act	tac	cat	gga	tcc	cag	gac	cag	cct	cat	caa	1851
Gln	Thr	Val	Val	Gly	Thr	Tyr	His	Gly	Ser	Gln	Asp	Gln	Pro	His	Gln	
			560						565					570		
gtg	cct	ggt	aac	cac	cag	caa	ccc	cca	cag	cag	aac	act	ggc	ttt	cca	1899
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 Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly 590 595 600			1947
tct cgt ggt gcc aga ggc ttg atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn 605 610 615			1995
gga ttt aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca ttc tcg aac act Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr 620 625 630 635			2043
cca aac agt ggt tat tca cag tct cag ttc act gct ccc cgg gac tac Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala Pro Arg Asp Tyr 640 645 650			2091
tct ggt tac cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser 655 660 665			2139
ggg cag agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro 670 675 680			2187
aga ccc aac aga ggg atg ccg caa atg aac act cag caa gtg aat taa Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn 685 690 695			2235
tgtgatacac aggattatgt ttaatcgcca aaaacacact ggccagtgtg ccataatatg			2295
ttaccagaag agttattatc tatttgttct ccctttcagg aaacttattg taaagggact			2355
gttttcatcc cataaagaca ggactgcaat tgtcagcttt acattacctg gatatggaag			2415
gaaactatatt ttattctgca tgttctgtcc taagcgtcat cttgagcctt gcacacaata			2475
caatactcag attcctcacc cttgcttagg agtaaaacat tatatactta tggggtgata			2535
atatctccat agttagtga agtggcttgg aaaaaaatg caagattgaa tttttgacct			2595
tggataaaat ctacaatcag ccctagaact attcagtggt aattgacaaa gttaaagcat			2655
tttctttgaa aggaagatgg aaggagtga gtgtggttta gcaaaactgc atttcatagc			2715
tttccatta aattggagca ccgacagatt aaaagcatac caaattatgc atgggtcctt			2775
actcacacaa gtgaggctgg ctaccagcct tgacatagca ctactagtc ttctggccaa			2835
acgactgtga ttaaaacaca tgtaaattgc tctttagtag tggatactgt gtaagacaaa			2895
gccaaattgc aaatcaggct ttgattggct cttctggaaa atatgcatca aatatggggg			2955
ataatctgga tgggctgctg ctgtgctcaa tgtgaactat ttagatacct ttggaacact			3015
taacagtttc tctgaacaat gacttacatg gggattggtc ctgtttgtca ttctcacca			3075
taattgcatt gtcatcacta atccttggat cttgctgtat tgttactcaa attggttaata			3135
ggtactgatg gaaatcgcta atggatggat aatcataaca cttttggtca catgttttct			3195
cctgcagcct gaaagtcttt aaagaaaaag atatcaaag cctgctgcta ccaccctttt			3255
aaattgctat ctttagaaaa gcaccgggat gtgttttaga ttcatttccc tgttttaggg			3315

aatgacagg	cagtagtttc	agttctgatg	gcaaaacaaa	taaaaacatg	tttctaaaag	3375
ttgtatcttg	aaacactggg	gttcaacagc	tagcagctaa	agtaattcaa	cccatgcatt	3435
gctagtgtca	cagcctttgg	ttatgtctag	tagctgtttc	tgaagtattt	tcatttatct	3495
tttgtcaa	tttaaccctgt	ttgaattctc	tcctttcctc	aaggagacac	ttatgttcaa	3555
agtgttgatt	ctttgcctta	gggtgcataga	gagtagacag	tttggagatg	gaaagggttag	3615
cagtgaactta	gccatatgtt	ctgtgttgga	atttgtgtca	gcagtttgag	cactagctct	3675
gcgtgcctat	gaactgaatg	ctgcttgtcc	cattccattt	tatgtcatgg	agaaataatt	3735
ccacttggtta	acacaaaggc	taagttaatg	ttattttctg	tacagaaatt	aaattttact	3795
tttagccttt	tgtaaacttt	tttttttttt	ttccaagccg	gtatcagcta	ctcaaaacaa	3855
ttctcagata	ttcatcatta	gacaactgga	gtttttgtctg	gtttttgtagc	ctactaaaac	3915
tgctgaggct	gttgaacatt	ccacattcaa	aagttttgta	gggtgggtgga	taatggggaa	3975
gcttcaatgt	ttatttttaa	ataaataaaa	taagttcttg	acttttctca	tgtgtgggtta	4035
tggtacatca	tattggaagg	gttatctgtt	tacttttgcc	aagactattt	tgccagcacc	4095
tacacttggtg	tgttttaaaa	gacaactacc	tgggatgtac	cacaaccata	tgttaattgt	4155
attttattgg	gatggataaa	atgtttgtgg	tttattggat	aatccctaga	tggtgtgtta	4215
cgtgtgtaga	atataatttt	atgatagtaa	gaaagcaaaa	ttgaagaaaa	taagtttagt	4275
attgaatttg	agttctgaag	tgaattcagg	gaatgtctca	cgtttcgggc	ttctacccaa	4335
agtgtagggc	agaagggtga	aaagttgttt	gtagtttgac	ttgtttattt	tttaagttgc	4395
ttattccttt	caacagcaac	atatcattag	ctgtcattct	accattgcag	ttctagttag	4455
ttttaacgtc	tgcattcaag	actgttttaa	aagcaacctc	actggacaga	gaactgctaa	4515
agtcttttcc	ttaagatctg	agtctttgtt	actcagtatc	ttctataata	tgcaaagtct	4575
tgtctagagg	cagaagacct	tttgtttggt	caagtgtgta	ttttaccaga	gtacagggaa	4635
ctgatgggtcc	tacatgtctc	ttagtgtagt	aagactataa	aatcttttgt	acatgcacaa	4695
ttcacagtat	gtttagatac	cacgtgtata	atgccccccc	ctccccagg	tagcatgccca	4755
ttgatgactt	tttgcttagg	gccattttat	taccagggcc	ttaatattcc	taaaaagatg	4815
attttttttc	atcctttctc	ctcttttgat	cattgtatct	tgatattaaa	aacatgacct	4875
tccaatgatt	gtagttaaatt	aacttctata	gttcttttgt	ctctatatgt	attcatatat	4935
atgctattgt	atagagactt	caaggagaca	tggagatgca	tgcttattct	caggttcatt	4995
cactaagggtg	cttggcagac	aaccagtttc	taagtgcaga	atgtagttaa	gcagcttcat	5055
atatgtgccca	ggcaatttgt	tttgttaaat	tttcatctac	ttaaggaaat	aggggtattgt	5115
agcttaggct	gatcataccc	ttcatttcaa	ccttaagctc	tcaacctgca	tccatccgac	5175
ttgagctatt	aagtacttta	gttttatcga	gtataagtta	acagaaaaag	taaattaagc	5235

```

tttgcccttta ctattttgaa tttatataca ttctggaaaa acttagaaac tgttgatatat 5295
ttcattagat taaattatat gaaaatgtga ttgtttatag caaagcctgt gagttgcata 5355
caccctaagg aaaactcctt aagtgtcctt tgaagagaga agaaacaatt ctgggtcttg 5415
tctttttaag aacaaagcta gactactgta tgttagcact gtacattaat agtctgttgt 5475
gaagcttgag cagtttcctg catagccttg atccttcacc gttggcattg aaaatagcag 5535
tatccctgat gtacttaaaa cttaaagtca ggttttggtta tatttatttg taagtcttaa 5595
tttcctctaa atactatata tcttttagcga gacaacctga aatttattag cacatttggg 5655
tatctcttgc ttggcattat ggccagtgtt aactattcag tggtgaaaaa attaccctc 5715
aagacactgg agtgacccca gatgtgtgta gtaagtggca tggttcaact gtgtggttaa 5775
tgataaatat atgacttagt cggtatgata tggaaagact tgattgaaag ataattcagc 5835
tgacataagg atgagtgagg agtggcaaac tggataaaag agtcaagaga cctgtattcc 5895
agtgactcct gttttgttta agcattagca agatctgtct ggggaaactg gatagggcag 5955
ttttcttcca tgtttagttt ttgtctcaac atttggaagc tattgaaggt tttaaaatgg 6015
tgtgtattgt ttttttttgg ggggggggtg gccagaatag tgggtcatct aataaaaactg 6075
ccatttaaaa gatcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 6114

```

<210> 24
 <211> 698
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 24

```

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

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

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

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

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

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

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

```

Ser	Phe	Met	Ala	Leu	Ser	Gln	Asp	Ile	Gln	Lys	Thr	Ile	Lys	Lys	Thr	115	120	125	
Ala	Arg	Arg	Glu	Gln	Leu	Met	Arg	Glu	Glu	Ala	Glu	Gln	Lys	Arg	Leu	130	135	140	
Lys	Thr	Val	Leu	Glu	Leu	Gln	Tyr	Val	Leu	Asp	Lys	Leu	Gly	Asp	Asp	145	150	155	160
Asp	Val	Arg	Thr	Asp	Leu	Lys	Gln	Gly	Leu	Ser	Gly	Val	Pro	Ile	Leu	165	170	175	
Ser	Glu	Glu	Glu	Leu	Ser	Leu	Leu	Asp	Glu	Phe	Tyr	Lys	Leu	Val	Asp	180	185	190	
Pro	Glu	Arg	Asp	Met	Ser	Leu	Arg	Leu	Asn	Glu	Gln	Tyr	Glu	His	Ala	195	200	205	
Ser	Ile	His	Leu	Trp	Asp	Leu	Leu	Glu	Gly	Lys	Glu	Lys	Pro	Val	Cys	210	215	220	
Gly	Thr	Thr	Tyr	Lys	Ala	Leu	Lys	Glu	Ile	Val	Glu	Arg	Val	Phe	Gln	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
 465 470 475 480

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr

625	630	635	640
Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg	645	650	655
Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro	660	665	670
Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly	675	680	685
Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn	690	695	

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

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

<400> 25

gctggctggc taagtccctc ccgcgccggc tcttgtccca ctaggagcag ctgagagccg	60
cggggacagg gcgaagcggc ctgcgccac ggagcgcacg tctctgttct caacgcagca	120
ccacccttgc cccctcggc tgcccactcc agacgtccag cggctccgcg cgcgcacg	178
atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc agc aaa tcg tcg gga	226
Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly	
1 5 10 15	
ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag gcg gcg gcc ggg gca	274
Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Gly Ala	
20 25 30	
gct gcg ccg gct tct cag cat ccg gca acc ggc acc ggc gcc gtc cag	322
Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln	
35 40 45	
acc gag gcc atg aag cag att ctc ggc gta atc gac aag aaa ctt cgg	370
Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg	
50 55 60	
aac ctg gag aag aaa aag ggt aaa ctt gat gat tac cag gaa cga atg	418
Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met	
65 70 75 80	
aat aaa ggg gaa agg ctc aat caa gac cag ctg gat gcc gta tct aag	466
Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys	
85 90 95	
tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca aag gaa tta cag agg	514
Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg	
100 105 110	
agt ttc atg gca tta agt caa gat att cag aaa aca ata aag aag aca	562

Ser	Phe	Met	Ala	Leu	Ser	Gln	Asp	Ile	Gln	Lys	Thr	Ile	Lys	Lys	Thr		
		115					120					125					
gca	cgt	cgg	gaa	cag	ctt	atg	aga	gaa	gaa	gca	gaa	cag	aag	cgc	tta	610	
Ala	Arg	Arg	Glu	Gln	Leu	Met	Arg	Glu	Glu	Ala	Glu	Gln	Lys	Arg	Leu		
	130					135				140							
aaa	act	gta	ctt	gag	tta	cag	tat	gta	ttg	gat	aag	ctg	gga	gat	gat	658	
Lys	Thr	Val	Leu	Glu	Leu	Gln	Tyr	Val	Leu	Asp	Lys	Leu	Gly	Asp	Asp		
145				150				155						160			
gat	gtg	aga	aca	gat	ctg	aaa	caa	ggt	ttg	agt	gga	gtg	cca	ata	ttg	706	
Asp	Val	Arg	Thr	Asp	Leu	Lys	Gln	Gly	Leu	Ser	Gly	Val	Pro	Ile	Leu		
				165				170						175			
tct	gag	gag	gag	ttg	tca	ttg	ctg	gat	gag	ttc	tac	aag	ctc	gta	gat	754	
Ser	Glu	Glu	Glu	Leu	Ser	Leu	Leu	Asp	Glu	Phe	Tyr	Lys	Leu	Val	Asp		
			180					185					190				
cct	gag	cgt	gac	atg	agt	tta	agg	tta	aat	gag	cag	tat	gaa	cat	gcc	802	
Pro	Glu	Arg	Asp	Met	Ser	Leu	Arg	Leu	Asn	Glu	Gln	Tyr	Glu	His	Ala		
		195				200						205					
tca	att	cac	ttg	tgg	gat	ttg	ctg	gaa	ggg	aaa	gaa	aag	cct	gtg	tgt	850	
Ser	Ile	His	Leu	Trp	Asp	Leu	Leu	Glu	Gly	Lys	Glu	Lys	Pro	Val	Cys		
	210					215					220						
gga	aca	acc	tat	aaa	gct	cta	aag	gaa	att	gtt	gag	cgt	gtt	ttc	cag	898	
Gly	Thr	Thr	Tyr	Lys	Ala	Leu	Lys	Glu	Ile	Val	Glu	Arg	Val	Phe	Gln		
225				230				235						240			
tca	aac	tac	ttt	gat	agc	act	cac	aat	cat	caa	aat	ggg	ttg	tgt	gag	946	
Ser	Asn	Tyr	Phe	Asp	Ser	Thr	His	Asn	His	Gln	Asn	Gly	Leu	Cys	Glu		
				245				250						255			
gag	gaa	gag	gcg	gct	tca	gcg	ccc	aca	gtg	gag	gac	cag	gta	gct	gaa	994	
Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser	Ala	Pro	Thr	Val	Glu	Asp	Gln	Val	Ala	Glu		
			260					265					270				
gct	gaa	cct	gag	cca	gcg	gaa	gaa	tac	aca	gag	caa	agt	gag	gtt	gaa	1042	
Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Ala	Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Gln	Ser	Glu	Val	Glu		
		275				280						285					
tca	aca	gag	tat	gtc	aat	agg	cag	ttc	atg	gca	gaa	aca	cag	ttc	agc	1090	
Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn	Arg	Gln	Phe	Met	Ala	Glu	Thr	Gln	Phe	Ser		
	290					295					300						
agt	ggt	gag	aag	gag	caa	gtg	gat	gag	tgg	aca	gtt	gaa	aca	gtt	gag	1138	
Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln	Val	Asp	Glu	Trp	Thr	Val	Glu	Thr	Val	Glu		
305				310				315						320			
gtt	gta	aac	tca	ctc	cag	cag	caa	cct	cag	gct	gcg	tcc	cct	tca	gtc	1186	
Val	Val	Asn	Ser	Leu	Gln	Gln	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		

ES 2 629 061 T3

370	375	380	
cct gcc att gta tcc gca cag cct atg aac cct acc cag aac atg gat Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp 385 390 395 400			1378
atg cct cag ctg gtt tgc cct cag gtt cat tct gaa tct aga ctt gcc Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala 405 410 415			1426
caa tct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcc aca cag gtt cct ttg Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu 420 425 430			1474
gtt tca tcc aca agt gag ggg tat aca gca tct cag ccc ttg tac cag Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln 435 440 445			1522
cca tct cat gct acg gag cag cgg ccg cag aaa gag cca atg gat cag Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln 450 455 460			1570
att cag gca aca ata tct ttg aat aca gac cag act aca gca tcc tca Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser 465 470 475 480			1618
tcc ctt cct gct gct tct cag cct caa gtg ttc cag gct ggg aca agt Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser 485 490 495			1666
aaa cct ttg cac agc agt gga atc aat gta aat gca gct cca ttc cag Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln 500 505 510			1714
tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gct cca gtc cct cct gct aat Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Ala Asn 515 520 525			1762
gaa cca gaa acg tta aaa caa cag agt cag tac cag gcc act tat aac Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn 530 535 540			1810
cag agt ttt tcc agt cag cct cac caa gtg gaa caa aca gag ctt caa Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln 545 550 555 560			1858
caa gac caa ctg caa acg gtg gtt ggc act tac cat gga tcc cag gac Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp 565 570 575			1906
cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa ccc cca cag cag aac Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn 580 585 590			1954
act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac aac agt cgt ggg gta Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val 595 600 605			2002
tct cga gga ggg tct cgt ggt gcc aga ggc ttg atg aat gga tac agg Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg 610 615 620			2050
ggc cct gcc aat gga ttt aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser 625 630 635 640			2098

ttc tgc aac act cca aac agt ggt tat tca cag tct cag ttc act gct	2146
Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala	
645 650 655	
ccc cgg gac tac tct ggt tac cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc	2194
Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe	
660 665 670	
aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt aat	2242
Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Asn	
675 680 685	
ata ttg tgg tgg tga tcctagctcc tatgtggagc ttctgttctg gccttgaag	2297
Ile Leu Trp Trp	
690	
aactgttcat agtcgcatg taggttacat gtttaggaata catttatctt ttccagactt	2357
gttgctaaag attaaatgaa atgctctgtt tctaaaattt catcttgaat ccaaatttta	2417
atttttgaat gactttccct gctgttgtct tcaaaatcag aacattttct ctgcctcaga	2477
aaagcgtttt tccaactgga aatttatattt tcaggtotta aaacctgcta aatgttttta	2537
ggaagtacct actgaaactt tttgtaagac atttttggaa cgagcttgaa catttatata	2597
aatttattac cctctttgat tttgaaaca tgcataattat atttaggctg agaagccctt	2657
caaatggcca gataagccac agtttttagct agagaacctt ttagaattga cataactaat	2717
ctaaacttga acacttttag gaccaatgtt agtggtctaa ataccaacat atttctgatg	2777
tttaaacaga tctcccaaat tcttaggacc ttgatgtcat taaaatttag aatgacaagc	2837
ttaagaggct ttagtttcat ttgtttttca agtaatgaaa aataatttct tacatgggca	2897
gatagttaat ttgttgaaca attacaggta gcatttcatg taatctgatg ttctaaatgg	2957
ttctcttatt gaaggagggt aaagaattag gtttcttaca gtttttggct ggccatgaca	3017
tgtataaaat gtatattaag gaggaattat aaagtacttt aatttgaatg ctagtggcaa	3077
ttgatcatta agaaagtact ttaaagcaaa aggttaaatgg gtcactctggg aaaaatactg	3137
aagtatcaaa ggtatttgca tgtgaatgtg gggtatgttc ttctatccca cctttagtagca	3197
tattctatga aagttgagtt aatgatagc taaaatatct gtttcaacag catgtaaaaa	3257
gttattttaa ctgttacaag tcattatata attttgaatg ttctgtagtt tctttttaac	3317
agtttaggta caaaggctctg ttttcattct ggtgcttttt attaatattg atagtatgat	3377
gtcacttcct attgaaatgt aagctagcgt gtaccttaga atgtgagctc catgagagca	3437
ggtaccttgt ttgtcttcac tgctgtatct attocaaacg cctcatgaca gtgcctggca	3497
catagtaggc actcaataaa tacttgttga atgaatgaaa aaaaaaaaaa a	3548

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

<400> 26

ES 2 629 061 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ile Leu Trp Trp
690

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

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

<400> 27

ES 2 629 061 T3

```

cccacogcgc gcgcgcgtag ccgcctgcc gcccgccgc tgcgcgtttt gtcccgcgtc      60
tctcccgctc cgtctcctga ctgctgggc ttgtccttcc ctcccgcttt ttctctctcc      120
tctcttctcg gtctaaag atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc      171
          Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly

```

	1	5	10	
agc aaa tcg tcg gga ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag				219
Ser Lys Ser Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu				
	15	20	25	
gcg gcg gcc ggg gca gct gcg ccg gct tct cag cat ccg gca acc ggc				267
Ala Ala Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly				
	30	35	40	
acc ggc gcc gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggc gta atc				315
Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile				
	45	50	55	
gac aag aaa ctt cgg aac ctg gag aag aaa aag ggt aaa ctt gat gat				363
Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp				
	60	65	70	75
tac cag gaa cga atg aat aaa ggg gaa agg ctc aat caa gac cag ctg				411
Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu				
	80	85	90	
gat gcc gta tct aag tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca				459
Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala				
	95	100	105	
aag gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt caa gat att cag aaa				507
Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys				
	110	115	120	
aca ata aag aag aca gca cgt ccg gaa cag ctt atg aga gaa gaa gca				555
Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala				
	125	130	135	
gaa cag aag cgc tta aaa act gta ctt gag tta cag tat gta ttg gat				603
Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp				
	140	145	150	155
aag ctg gga gat gat gat gtg aga aca gat ctg aaa caa ggt ttg agt				651
Lys Leu Gly Asp Asp Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser				
	160	165	170	
gga gtg cca ata ttg tct gag gag gag ttg tca ttg ctg gat gag ttc				699
Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe				
	175	180	185	
tac aag ctc gta gat cct gag cgt gac atg agt tta agg tta aat gag				747
Tyr Lys Leu Val Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu				
	190	195	200	
cag tat gaa cat gcc tca att cac ttg tgg gat ttg ctg gaa ggg aaa				795
Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys				
	205	210	215	
gaa aag cct gtg tgt gga aca acc tat aaa gct cta aag gaa att gtt				843
Glu Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val				
	220	225	230	235
gag cgt gtt ttc cag tca aac tac ttt gat agc act cac aat cat caa				891
Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln				
	240	245	250	
aat ggg ttg tgt gag gag gaa gag gcg gct tca gcg ccc aca gtg gag				939
Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu				
	255	260	265	

ES 2 629 061 T3

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

gtc cct cct gct aat gaa cca gaa acg tta aaa caa cag agt cag tac Val Pro Pro Ala Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr 525 530 535	1755
cag gcc act tat aac cag agt ttt tcc agt cag cct cac caa gtg gaa Gln Ala Thr Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu 540 545 550 555	1803
caa aca gag ctt caa caa gac caa ctg caa acg gtg gtt ggc act tac Gln Thr Glu Leu Gln Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr 560 565 570	1851
cat gga tcc cag gac cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln 575 580 585	1899
ccc cca cag cag aac act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr 590 595 600	1947
aac agt cgt ggg gta tct cga gga ggg tct cgt ggt gcc aga ggc ttg Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu 605 610 615	1995
atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttt aga gga gga tat gat Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp 620 625 630 635	2043
ggt tac cgc cct tca ttc tcg aac act cca aac agt ggt tat tca cag Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln 640 645 650	2091
tct cag ttc act gct ccc cgg gac tac tct ggt tac cag cgg gat gga Ser Gln Phe Thr Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly 655 660 665	2139
tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly 670 675 680	2187
gcc cca cga ggt aat ata ttg tgg tgg tga tcctagctcc tatgtggagc Ala Pro Arg Gly Asn Ile Leu Trp Trp 685 690	2237
ttctgttctg gccttggaag aactgttcat agtcgcgatg taggttacat gtttaggaata	2297
catttatctt ttccagactt gttgctaaag attaaatgaa atgctctgtt tctaaaattt	2357
catcttgaat ccaaatttta atttttgaat gactttccct gctgttgtct tcaaaatcag	2417
aacattttct ctgcctcaga aaagcgtttt tccaactgga aattttatttt tcaggtctta	2477
aaacctgcta aatgttttta ggaagtacct actgaaactt tttgtaagac atttttggaa	2537
cgagcttgaa catttatata aattttattac cctctttgat ttttgaaaca tgcatattat	2597
atttaggctg agaagccctt caaatggcca gataagccac agtttttagct agagaacctat	2657
ttagaattga cataactaat cttaaacttga acacttttag gaccaatgtt agtgttctaa	2717
ataccaacat atttctgatg tttaaacaga tctcccaaat tcttaggacc ttgatgtcat	2777
taaaatttag aatgacaagc ttaagaggct ttagtttcat ttgtttttca agtaatgaaa	2837
aataatttct tacatgggca gatagttaat ttgttgaaca attacaggta gcatttcatg	2897

```

taatctgatg ttctaaatgg ttctcttatt gaaggagggtt aaagaattag gtttcttaca 2957
gtttttggct ggccatgaca tgtataaaat gtatattaag gaggaattat aaagtacttt 3017
aatTTgaatg ctagtggcaa ttgatcatta agaaagtact ttaaagcaaa aggttaatgg 3077
gtcatctggg aaaaatactg aagtatcaaa ggtatttgca tgtgaatgtg ggttatgttc 3137
ttctatccca ccttgtagca tattctatga aagttgagtt aaatgatagc taaaatatct 3197
gtttcaacag catgtaaaaa gttattttta ctgttacaag tcattataca attttgaatg 3257
ttctgtagtt tctttttaac agtttaggta caaaggctctg ttttcattct ggtgcttttt 3317
attaattttg atagtatgat gtcacttcct attgaaatgt aagctagcgt gtaccttaga 3377
atgtgagctc catgagagca ggtaccttgt ttgtcttcac tgctgtatct attcccaacg 3437
cctcatgaca gtgcctggca catagtaggc actcaataaa tacttggtga atgaatgaaa 3497
aaaaaaaaa a 3508

```

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

```

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

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

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

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

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

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

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

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

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

```

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

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

ES 2 629 061 T3

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

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

Ile Leu Trp Trp
690

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

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

<400> 29

ES 2 629 061 T3

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

				165				170				175							
aca	atg	ctg	gat	gaa	ttt	tac	aag	cta	gtt	tac	cct	gaa	agg	gac	atg	576			
Thr	Met	Leu	Asp	Glu	Phe	Tyr	Lys	Leu	Val	Tyr	Pro	Glu	Arg	Asp	Met				
				180				185				190							
aac	atg	agg	ttg	aat	gag	cag	tat	gag	caa	gca	tct	gtt	cac	ctg	tgg	624			
Asn	Met	Arg	Leu	Asn	Glu	Gln	Tyr	Glu	Gln	Ala	Ser	Val	His	Leu	Trp				
				195				200				205							
gac	tta	ctg	gaa	ggg	aag	gaa	aaa	ccc	gtt	tgt	gga	aca	acc	tat	aaa	672			
Asp	Leu	Leu	Glu	Gly	Lys	Glu	Lys	Pro	Val	Cys	Gly	Thr	Thr	Tyr	Lys				
				210				215				220							
gcc	ctg	aag	gag	gtt	gtt	gaa	cgt	att	ctt	caa	act	agt	tac	ttt	gat	720			
Ala	Leu	Lys	Glu	Val	Val	Glu	Arg	Ile	Leu	Gln	Thr	Ser	Tyr	Phe	Asp				
				225				230				235				240			
agc	acc	cat	aac	cat	cag	aac	ggg	tta	tgt	gag	gaa	gaa	gag	gca	gca	768			
Ser	Thr	His	Asn	His	Gln	Asn	Gly	Leu	Cys	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala	Ala				
				245				250				255							
ccc	aca	cct	gca	gta	gaa	gac	act	gta	gca	gaa	gct	gag	cct	gat	cca	816			
Pro	Thr	Pro	Ala	Val	Glu	Asp	Thr	Val	Ala	Glu	Ala	Glu	Pro	Asp	Pro				
				260				265				270							
gca	gaa	gaa	ttt	act	gaa	cct	act	gaa	gtt	gaa	tcg	act	gag	tat	gta	864			
Ala	Glu	Glu	Phe	Thr	Glu	Pro	Thr	Glu	Val	Glu	Ser	Thr	Glu	Tyr	Val				
				275				280				285							
aac	aga	caa	ttc	atg	gca	gag	act	cag	ttc	agc	agt	agt	gag	aag	gaa	912			
Asn	Arg	Gln	Phe	Met	Ala	Glu	Thr	Gln	Phe	Ser	Ser	Ser	Glu	Lys	Glu				
				290				295				300							
cag	gta	gat	gag	tgg	aca	gtt	gaa	acg	gtt	gag	gtt	gta	aat	tca	ctg	960			
Gln	Val	Asp	Glu	Trp	Thr	Val	Glu	Thr	Val	Glu	Val	Val	Asn	Ser	Leu				
				305				310				315				320			
cag	caa	caa	aca	caa	gct	aca	tct	cct	cca	gtt	cct	gaa	cct	cat	aca	1008			
Gln	Gln	Gln	Thr	Gln	Ala	Thr	Ser	Pro	Pro	Val	Pro	Glu	Pro	His	Thr				
				325				330				335							
ctc	act	act	gtg	gct	caa	gca	gat	cct	ctt	gtt	aga	aga	cag	aga	gta	1056			
Leu	Thr	Thr	Val	Ala	Gln	Ala	Asp	Pro	Leu	Val	Arg	Arg	Gln	Arg	Val				
				340				345				350							
cag	gac	ctt	atg	gcc	cag	atg	cag	ggt	cca	tat	aac	ttc	atg	cag	gac	1104			
Gln	Asp	Leu	Met	Ala	Gln	Met	Gln	Gly	Pro	Tyr	Asn	Phe	Met	Gln	Asp				
				355				360				365							
tct	atg	ctg	gag	ttt	gag	aac	cag	aca	ctt	gat	cct	gcc	att	gta	tct	1152			
Ser	Met	Leu	Glu	Phe	Glu	Asn	Gln	Thr	Leu	Asp	Pro	Ala	Ile	Val	Ser				
				370				375				380							
gca	cag	ccc	atg	aat	cca	gca	cag	aat	ttg	gac	atg	ccg	caa	atg	gtc	1200			
Ala	Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Ala	Gln	Asn	Leu	Asp	Met	Pro	Gln	Met	Val				
				385				390				395				400			
tgc	cct	cca	gtt	cat	act	gag	tca	aga	ctt	gcc	cag	cct	aat	caa	gtt	1248			
Cys	Pro	Pro	Val	His	Thr	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Pro	Asn	Gln	Val				
				405				410				415							
cct	gtg	caa	cca	gaa	got	acg	cag	gtt	ccc	ttg	gtt	tca	tct	aca	agt	1296			
Pro	Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Thr	Ser				
				420				425				430							

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

5

<400> 30

```

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Thr Met Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Tyr Pro Glu Arg Asp Met
          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

```

ES 2 629 061 T3

210	215	220
Ala Leu Lys Glu Val Val Glu Arg Ile Leu Gln Thr Ser Tyr Phe Asp 225 230 235 240		
Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala 245 250 255		
Pro Thr Pro Ala Val Glu Asp Thr Val Ala Glu Ala Glu Pro Asp Pro 260 265 270		
Ala Glu Glu Phe Thr Glu Pro Thr Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val 275 280 285		
Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Ser Glu Lys Glu 290 295 300		
Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu 305 310 315 320		
Gln Gln Gln Thr Gln Ala Thr Ser Pro Pro Val Pro Glu Pro His Thr 325 330 335		
Leu Thr Thr Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val 340 345 350		
Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Met Gln Asp 355 360 365		
Ser Met Leu Glu Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser 370 375 380		
Ala Gln Pro Met Asn Pro Ala Gln Asn Leu Asp Met Pro Gln Met Val 385 390 395 400		
Cys Pro Pro Val His Thr Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val 405 410 415		
Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser 420 425 430		
Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Met Tyr Gln Pro Ser His Thr Thr 435 440 445		
Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Ser Ile Asp Gln Ile Gln Ala Ser Met 450 455 460		
Ser Leu Asn Ala Asp Gln Thr Pro Ser Ser Ser Ser Leu Pro Thr Ala 465 470 475 480		

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<220>
<223> Cebador T3

	<400> 31 aattaaccct cactaaaggg	20
5	<210> 32 <211> 19 <212> ADN <213> Artificial	
10	<220> <223> Cebador T7	
	<400> 32 taatacgact cactatagg	19
15	<210> 33 <211> 18 <212> ADN <213> Artificial	
20	<220> <223> Cebador	
25	<400> 33 aaggtttgaa tggagtgc	18
30	<210> 34 <211> 18 <212> ADN <213> Artificial	
	<220> <223> Cebador	
35	<400> 34 tgctccttt caccactg	18
40	<210> 35 <211> 18 <212> ADN <213> Artificial	
	<220> <223> Cebador GAPDH	
45	<400> 35 gggctgcttt taactctg	18
50	<210> 36 <211> 18 <212> ADN <213> Artificial	
	<220> <223> Cebador GAPDH	
55	<400> 36 ccaggaaatg agcttgac	18
60	<210> 37 <211> 27 <212> ADN <213> Artificial	
65	<220> <223> Cebador	

	<400> 37	
	catatggcat taagtcaaga tattcag	27
5	<210> 38 <211> 23 <212> ADN <213> Artificial	
10	<220> <223> Cebador	
	<400> 38	
	ggtacctttg cggcatccct ctg	23
15	<210> 39 <211> 21 <212> ADN <213> Artificial	
20	<220> <223> Cebador	
	<400> 39	
25	catatgccgt cggccaccag c	21
	<210> 40 <211> 22 <212> ADN <213> Artificial	
30	<220> <223> Cebador	
	<400> 40	
35	ggtaccattc acttgctgag tg	22
	<210> 41 <211> 23 <212> ADN <213> Artificial	
40	<220> <223> Cebador	
	<400> 41	
45	gagctcatgc cctcggccac cag	23
	<210> 42 <211> 23 <212> ADN <213> Artificial	
50	<220> <223> Cebador	
	<400> 42	
55	ctcgagtaa ttcacttgct gag	23
	<210> 43 <211> 14 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
60	<400> 43	
65		

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

<210> 44
<211> 148
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 44

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Tyr
145

<210> 45
<211> 132
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 45

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

Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Thr Ala Gly Glu
 20 25 30

Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Trp Ser Val
 35 40 45

Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Arg Gln Pro
 50 55 60

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ile Arg Glu Ser Trp Val Pro
 65 70 75 80

Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
 85 90 95

Ser Asn Val His Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Asn
 100 105 110

His Gly Ser Phe Leu Pro Ser Arg Ser Glu Gln Val Pro Ser Trp Arg
 115 120 125

Ser Asn Asn Arg
 130

<210> 46
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 46

Arg Thr Thr Ser His Met Asp Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro
 1 5 10 15

Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg
 20 25 30

Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln
 35 40 45

Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp
 50 55 60

ES 2 629 061 T3

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

Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys
85 90 95

Gln His Phe Trp Ser Thr Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu
100 105 110

Ile Lys Gln Ser Asp
115

<210> 47
<211> 94
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 47

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

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

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

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

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

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

<210> 48
<211> 105
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 48

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

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

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

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

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

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

Val Gln Val Pro Arg Arg Arg Ser Asn
100 105

<210> 49
<211> 100
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 49

Asp Ile Leu Gln Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr Met Asn
1 5 10 15

Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile Gly Leu Ile
20 25 30

Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys
35 40 45

Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu
50 55 60

Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp
65 70 75 80

Gly Val Trp Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
85 90 95

Val Ser Ser Lys
100

<210> 50

<211> 90
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5 <400> 50

```

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

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile

           20           25           30

Tyr Leu Ala Ser Asn Arg Asp Thr Gly Leu Pro Asp Arg Phe Pro Gly
           35           40           45

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

Glu Asp Leu Glu Asp Tyr Phe Cys Leu Gln His Cys Asn Tyr Pro Asn
65           70           75           80

Glu Phe Arg Gly Cys Thr Lys Val Pro Ile
           85           90
    
```

<210> 51
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

10

<400> 51

15

ES 2 629 061 T3

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

Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Gln
20 25 30

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

Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe Lys Gly Lys
50 55 60

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

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

Glu Tyr Gly Asn Tyr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Asn
115

<210> 52
<211> 100
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 52

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

Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
20 25 30

Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly
35 40 45

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu
50 55 60

Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu
65 70 75 80

Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu
85 90 95

Ile Lys Gln Lys
100

<210> 53
<211> 108
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 53

Ala Trp Leu Ser Gln Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys
1 5 10 15

Asp Thr Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu
20 25 30

Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Asp Pro
35 40 45

Lys Phe Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr
50 55 60

Ala Tyr Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr
65 70 75 80

Tyr Cys Ala Arg Pro Ile His Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser Leu Ala Tyr
85 90 95

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

<210> 54

ES 2 629 061 T3

<211> 104
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5 <400> 54

```

Glu Phe His Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg
1          5          10          15

Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr
          20          25          30

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

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

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

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Gly Arg Ser Glu Val
          85          90          95

Val Pro Ser Trp Arg Ser Asn Lys
          100
  
```

10 <210> 55
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15 <400> 55

ES 2 629 061 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

<210> 56
 <211> 94
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*
 <400> 56

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

<210> 57
 <211> 111

<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 57

5

```

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

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

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

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

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

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

Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
          100          105          110

```

<210> 58
<211> 102
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

10

<400> 58

Arg Leu Pro Phe Tyr Ser Leu Glu Gln Arg Ala Thr Ile Ser Tyr Arg
1 5 10 15

Ala Ser Lys Asn Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Asn
20 25 30

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

Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
50 55 60

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

Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ile Arg Glu Leu Thr Arg Ser Glu Leu Val
85 90 95

Pro Ser Trp Lys Ser Asn
100

<210> 59

<211> 101

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 59

Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met His
1 5 10 15

Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Met Ile
20 25 30

Asp Pro Ser Asn Ser Glu Thr Arg Leu Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys
35 40 45

Ala Thr Leu Asn Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr Met Gln Leu
50 55 60

Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly
65 70 75 80

Leu Arg His Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
85 90 95

Thr Val Ser Ser Lys
100

<210> 60

<211> 99

<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 60

5

```

Thr Ile Leu Trp Arg Glu Gly Pro Phe Ser Tyr Arg Ala Ser Lys Ser
1           5           10           15

Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Asn Gln Gln Lys Pro
          20           25           30

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

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
          50           55           60

Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
65           70           75           80

Gln His Ile Arg Glu Leu Thr Arg Ser Glu Glu Val Pro Ser Trp Arg
          85           90           95

Ser Asn Lys

```

<210> 61
<211> 58
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

10

<400> 61

```

Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly
1           5           10           15

Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Val Glu Asp Gln
          20           25           30

Val Pro Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser
          35           40           45

Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg
          50           55

```

15

<210> 62
<211> 15
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

20

<400> 62

```

Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg
1           5           10           15

```

ES 2 629 061 T3

<210> 63
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 63

Ser	Glu	Val	Glu	Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn	Arg
1				5					10	

REIVINDICACIONES

1. Un método para la detección de cáncer pancreático, que comprende medir, en una muestra aislada de un sujeto:

- 5 (i) la presencia o una cantidad de un polipéptido que tiene una reactividad de unión específica a un anticuerpo contra una proteína CAPRIN-1 mediante una reacción antígeno-anticuerpo, o
 (ii) un anticuerpo contra la proteína CAPRIN-1, o
 (iii) la presencia o una cantidad de un ácido nucleico que codifica la proteína CAPRIN-1,

10 en el que dicha proteína CAPRIN-1 consiste en una secuencia de aminoácidos representada por cualquiera de las SEQ ID NO: 2 a 30 de número par.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el polipéptido es una proteína CAPRIN-1 que consiste en una secuencia de aminoácidos representada por cualquiera de las SEQ ID NO: 2 a 30 de número par, o un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de 85-90 % o mayor con la proteína CAPRIN-1.

3. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que el sujeto es un ser humano o un perro.

20 4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el sujeto es un perro y la proteína CAPRIN-1 comprende la secuencia de aminoácidos representada por SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12 o 14.

5. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el sujeto es un ser humano y la proteína CAPRIN-1 comprende la secuencia de aminoácidos representada por SEQ ID NO: 2 o 4.

25 6. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la presencia o la cantidad del ácido nucleico en la muestra se mide utilizando un polinucleótido que se hibrida específicamente con una secuencia parcial que comprende 15-19 o más nucleótidos o 20-30 o más nucleótidos en la secuencia de nucleótidos del ácido nucleico o una secuencia complementaria a la misma.

30 7. El método de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el sujeto es un perro y el polinucleótido se hibrida específicamente con una secuencia parcial que comprende 15-19 o más nucleótidos o 20-30 o más nucleótidos en la secuencia de nucleótidos representada por SEQ ID NO: 5, 7, 9, 11 o 13 o una secuencia complementaria a las mismas.

35 8. El método de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el sujeto es un ser humano y el polinucleótido se hibrida específicamente con una secuencia parcial que comprende 15-19 o más nucleótidos o 20-30 o más nucleótidos en la secuencia de nucleótidos representada por SEQ ID NO: 1 o 3 o una secuencia complementaria a las mismas.

40 9. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la presencia o la cantidad del polipéptido se determina midiendo el polipéptido contenido en la muestra en un ensayo inmunológico.

10. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la muestra es sangre, suero, plasma sanguíneo, fluido ascítico, derrame pleural, tejidos o células.

45 11. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el anticuerpo que experimenta una reacción antígeno-anticuerpo con el polipéptido es un anticuerpo que se une a la superficie de una célula de cáncer pancreático.

50 12. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el anticuerpo que experimenta una reacción antígeno-anticuerpo con el polipéptido comprende un anticuerpo que tiene una reactividad inmunológica con un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos que comprende al menos de 7 a 12 restos de aminoácido continuos dentro de la región de restos de aminoácidos números 50 a 98 o de restos de aminoácidos de números 233 a 344 de la secuencia de aminoácidos representada por cualquiera de las SEQ ID NO: 2 a 30 de número par exceptuando las SEQ ID NO: 6 y 18.

13. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el anticuerpo que experimenta una reacción antígeno-anticuerpo con el polipéptido son uno o más anticuerpos seleccionados del grupo que consiste en: un anticuerpo que se une a un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos representada por SEQ ID NO: 43; un anticuerpo monoclonal que comprende las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NO: 44 y 45; un anticuerpo monoclonal que comprende las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NO: 44 y 46; un anticuerpo monoclonal que comprende las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NO: 44 y 47; un anticuerpo monoclonal que comprende las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NO: 44 y 48; un anticuerpo monoclonal que comprende las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NO: 49 y 50; un anticuerpo monoclonal que comprende las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NO: 51 y 52; un anticuerpo monoclonal que comprende las secuencias de aminoácidos

representadas por SEQ ID NO: 53 y 54; un anticuerpo monoclonal que comprende las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NO: 55 y 56; un anticuerpo monoclonal que comprende las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NO: 57 y 58 y un anticuerpo monoclonal que comprende las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NO: 59 y 60.

5

14. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que utiliza un reactivo o un kit que comprende uno o más polinucleótidos que se hibridan específicamente con una secuencia parcial que comprende de 15 a 19 o más nucleótidos o de 20 a 30 o más nucleótidos en la secuencia de nucleótidos representada por cualquiera de las SEQ ID NO: 1 a 29 de número par y que codifica una proteína CAPRIN-1 o en una secuencia complementaria a la secuencia de nucleótidos.

10