

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 633 468**

51 Int. Cl.:

A61K 39/00	(2006.01) C12N 5/07	(2010.01)
A61K 31/711	(2006.01) C12N 15/09	(2006.01)
A61K 35/12	(2015.01) C12Q 1/68	(2006.01)
A61K 35/74	(2015.01) G01N 33/574	(2006.01)
A61K 38/00	(2006.01) C07K 14/47	(2006.01)
A61K 45/00	(2006.01)	
A61K 48/00	(2006.01)	
A61P 35/00	(2006.01)	
A61P 35/02	(2006.01)	
A61P 37/04	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.07.2009 PCT/JP2009/062574**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.01.2010 WO10005069**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2009 E 09794513 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2017 EP 2319533**

54 Título: **Agente inductor de inmunidad y método para la detección del cáncer**

30 Prioridad:

10.07.2008 JP 2008180548

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

21.09.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 633 468 T3

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

DESCRIPCIÓN

Agente inductor de inmunidad y método para la detección del cáncer

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un nuevo agente inductor de inmunidad útil como agente terapéutico y/o profiláctico para el cáncer. Además, la presente invención se refiere a un nuevo método para la detección del cáncer.

10 Técnica antecedente

El cáncer es la causa de muerte más común entre todas las causas de muerte y las terapias llevadas a cabo para el mismo en la actualidad son principalmente un tratamiento quirúrgico en combinación con radioterapia y quimioterapia. A pesar de los avances de nuevos métodos quirúrgicos y del descubrimiento de nuevos agentes anticáncer en los últimos años, los resultados de los tratamientos para el cáncer no han mejorado demasiado hasta el momento, salvo para algunos cánceres. En los últimos años, gracias al desarrollo en la biología molecular y en la inmunología del cáncer, se identificaron antígenos de cáncer reconocidos por células T citotóxicas que reaccionan con cánceres, así como los genes que codifican los antígenos de cáncer y han aumentado las expectativas de inmunoterapias específicas de antígeno (Bibliografía no de patente 1).

En la inmunoterapia, para reducir los efectos secundarios, es necesario que el péptido, polipéptido o proteína reconocida como antígeno apenas exista en células normales y que exista específicamente en células de cáncer. En 1991, Boon et al. del Ludwig Institute en Bélgica aislaron un antígeno de melanoma humano, MAGE 1, que es reconocido por células T CD8-positivas, mediante un método de clonación de expresión de ADNc que usa una línea celular de cáncer autóloga y células T que reaccionan frente al cáncer (Bibliografía no de patente 2). Posteriormente, se comunicó el método SEREX (identificaciones serológicas de antígenos mediante clonación de expresión recombinante), en el que se identifican antígenos tumorales reconocidos por anticuerpos producidos en el cuerpo de un paciente de cáncer en respuesta al cáncer del propio paciente, aplicando un método de clonación de expresión génica (Bibliografía no de patente 3; Bibliografía de patente 1) y se han aislado diversos antígenos de cáncer mediante este método (Bibliografía no de patente 4 a 9). Usando una parte de los mismos como dianas, se han comenzado ensayos clínicos para la inmunoterapia del cáncer.

Por otra parte, al igual que en seres humanos, una serie de tumores, tales como cáncer de las glándulas mamarias, leucemia y linfoma son comunes en perros y gatos y se encuentran en la parte alta de las estadísticas de enfermedades en perros y gatos. Sin embargo, actualmente, no existe ningún agente terapéutico y profiláctico que sea eficaz para cánceres en perros y gatos. La mayoría de los tumores en perros y gatos son percibidos por los dueños únicamente después de que hayan avanzado y crecido de tamaño y en muchos casos, ya es demasiado tarde para acudir a un hospital y extirpar el tumor o para la administración de un fármaco humano (una preparación anticáncer o similar), por lo que estos perros y gatos con frecuencia fallecen poco después del tratamiento. En estas circunstancias, en caso de que se hiciesen disponibles agentes terapéuticos y agentes profilácticos eficaces para perros y gatos, se esperaría que se desarrollasen sus usos para cánceres caninos.

Ya que la detección temprana del cáncer origina buenos resultados del tratamiento, existe demanda de un método para detectar el cáncer que pueda llevarse a cabo fácilmente efectuando pruebas de suero, orina o similares sin que suponga una carga física y económica para los pacientes de cáncer. Recientemente, se han usado ampliamente métodos en los que se miden productos tumorales, tales como marcadores tumorales como métodos diagnósticos usando sangre u orina. Los ejemplos de productos tumorales incluyen antígenos relacionados con tumores, enzimas, proteínas específicas, metabolitos, genes tumorales, productos de genes tumorales y genes supresores tumorales y, en algunos cánceres, el antígeno carcinoembrionario CEA, las glucoproteínas CA19-9 y CA125, el antígeno específico de próstata PSA, calcitonina, que es una hormona peptídica producida en la tiroides y similares se utilizan como marcadores tumorales en el diagnóstico del cáncer (Bibliografía no de patente 10). Sin embargo, en la mayoría de tipos de cánceres, no hay marcadores tumorales útiles para el diagnóstico del cáncer. Además, ya que la mayoría de marcadores tumorales conocidos hasta la fecha están presentes únicamente en cantidades muy pequeñas (por ejemplo, en el orden de pg/ml) en fluidos corporales, su detección requiere de un método o una técnica especial de medición altamente sensible. En estas circunstancias, en caso de que se proporcione un nuevo método de detección del cáncer mediante el cual puedan detectarse diversos cánceres mediante operaciones sencillas, se esperaría que se desarrollase su uso para el diagnóstico de diversos cánceres.

Se sabe que CD179b forma parte de la cadena ligera putativa de inmunoglobulina y que se expresa sobre las superficies de membrana de las células precursoras de células B (células pre-B o células pro-B). Desaparece tras la diferenciación de las células B y no se expresa en células B maduras. Sin embargo, se sabe que CD179b se expresa en células de leucemia (leucemia de células pre-B) producidas por la conversión cancerosa de células pre-B (Bibliografía no de patente 10 y 11). Además, se sabe que CD179b está expresado también en células de linfoma (linfoma de células pre-B) producidas por la conversión cancerosa de células pre-B y se puede usar como marcador diagnóstico para el linfoma de células pre-B (Bibliografía no de patente 12). Sin embargo, no se ha comunicado su expresión específica para células de leucemia distintas de células de leucemia pre-B, linfomas distintos de linfoma

de células pre-B, cánceres de mama y similares. Además, no ha habido informes que sugieran que potenciar la inmunidad contra CD179b sea útil para la terapia y/o profilaxis del cáncer. En la bibliografía de patente 2 se divulga un anticuerpo anti-CD44 que tiene homología con CD1179b y el uso del anticuerpo para tratar o diagnosticar células cancerosas que expresan CD44. En la bibliografía de patente 3, se ha comunicado que un polipéptido que tiene homología con CD179b está regulado positivamente en el liposarcoma, el sarcoma sinovial y el sarcoma de tejidos blandos.

Bibliografía de la técnica anterior

Bibliografía de patente

Bibliografía de patente 1: US 5698396 B
Bibliografía de patente 2: WO 2004/024750
Bibliografía de patente 3: WO 2004/048938

Bibliografía no de patente

Bibliografía no de patente 1: Tsuyoshi Akiyoshi, "Cancer and Chemotherapy", 1997, Volumen 24, págs. 551-519
Bibliografía no de patente 2: Bruggen P. et al., Science, 254:1643-1647 (1991)
Bibliografía no de patente 3: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92:11810-11813 (1995)
Bibliografía no de patente 4: Int. J. Cancer, 72:965-971 (1997)
Bibliografía no de patente 5: Cancer Res., 58:1034-1041 (1998)
Bibliografía no de patente 6: Int. J. Cancer, 29:652-658 (1998)
Bibliografía no de patente 7: Int. J. Oncol., 14:703-708 (1999)
Bibliografía no de patente 8: Cancer Res., 56:4766-4772 (1996)
Bibliografía no de patente 9: Hum. Mol. Genet 6:33-39 (1997)
Bibliografía no de patente 10: Adv. Immunol., 63:1-41 (1996)
Bibliografía no de patente 11: Blood, 92:4317-4324 (1998)
Bibliografía no de patente 12: Modern Pathology, 17:423-429 (2004)

Divulgación de la invención

PROBLEMAS QUE DEBEN RESOLVERSE POR LA INVENCIÓN

La presente invención tiene por objeto descubrir un nuevo polipéptido útil como agente para la terapia y/o profilaxis y/o similar del cáncer, proporcionando de este modo el uso del polipéptido para un agente inductor de inmunidad. La presente invención también tiene por objeto proporcionar un método para la detección del cáncer, que sea útil para el diagnóstico del cáncer.

MEDIOS PARA RESOLVER EL PROBLEMA

Los presentes inventores llevaron a cabo estudios exhaustivos para obtener, mediante el método SEREX usando suero de un paciente canino a partir del cual se preparó una biblioteca de ADNc obtenida de tejido de cáncer de mama canino, ADNc que codifica una proteína que se une a anticuerpos existentes en el suero obtenido del organismo portador del tumor y, basándose en el ADNc, se prepararon los polipéptidos CD179b caninos que tienen las secuencias mostradas en las ID con número impar de las SEQ ID NO: 5 a 95 (es decir, las SEQ ID NO: 5, 7, 9, 11, 13, 15, ..., 91 y 93) en el LISTADO DE SECUENCIAS. Además, basándose en el gen homólogo humano de los genes obtenidos, se preparó un polipéptido CD179b humano que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 3 y, de manera similar, basándose en un gen homólogo bovino, se preparó un polipéptido CD179b bovino que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 95. Después, los presentes inventores descubrieron que estos polipéptidos CD179b se expresan específicamente en el cáncer de mama, la leucemia y células de linfoma. Además, los presentes inventores descubrieron que, mediante la administración de estos CD179b a un organismo vivo, pueden inducirse inmunocitos contra CD179b en el organismo y puede causarse la regresión de un tumor en el organismo que exprese CD179b. Además, los presentes inventores descubrieron que un vector recombinante que comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido de CD179b o un fragmento del mismo tal que pueda expresarse, induce un efecto anti-tumoral contra un cáncer que expresa CD179b en el organismo vivo.

Además, los presentes inventores descubrieron que un polipéptido parcial en una proteína CD179b tiene la capacidad de presentarse por células presentadoras de antígenos, permitiendo de este modo la activación y crecimiento de células T citotóxicas específicas para el péptido (actividad inductora de la inmunidad) y por lo tanto, que el péptido es útil para el tratamiento y/o la profilaxis del cáncer y, además, que las células presentadoras de antígeno puestas en contacto con el péptido y las células T puestas en contacto con las células presentadoras de antígeno son útiles para la terapia y/o profilaxis del cáncer. Además, los presentes inventores descubrieron que, ya que un polipéptido recombinante preparado basándose en la secuencia de aminoácidos de la proteína CD179b anterior solo reacciona específicamente con el suero de un organismo vivo portador de tumores, puede detectarse

un cáncer con el mismo. Basándose en los descubrimientos anteriores, los presentes inventores completaron la presente invención.

De este modo, la presente invención proporciona:

- agentes, células presentadoras de antígeno aisladas y células T aisladas para su uso en un método para la terapia y/o profilaxis del cáncer de mama y/o la leucemia;
- métodos para detectar el cáncer de mama y/o la leucemia;
- reactivos para su uso en un método *in vivo* para detectar un cáncer de mama y/o leucemia; y
- uso *in vitro* de un reactivo para detectar un cáncer de mama y/o leucemia,

todo tal como se define en las reivindicaciones.

Efecto de la invención

Mediante la presente invención, se proporciona un nuevo agente inductor de inmunidad útil para la terapia y/o profilaxis y/o similares del cáncer de mama y/o leucemia. Tal como se describe particularmente en los ejemplos mencionados posteriormente, al administrar el polipéptido usado en la presente invención a un animal portador de tumores, pueden inducirse inmunocitos en el organismo del animal portador de tumores y puede curarse o causarse la regresión de un cáncer de mama y/o leucemia que ya se haya producido.

Además, mediante la presente invención, se proporciona un nuevo método para la detección del cáncer de mama y/o la leucemia. Ya que medir la expresión del polipéptido en una muestra mediante el método de la presente invención permite la detección de pequeños cánceres invisibles y cánceres que existen en partes profundas del organismo, el método es también útil para la detección temprana de cánceres en exámenes médicos y similares. En caso de usar el método de la presente invención en el seguimiento de pacientes después del tratamiento del cáncer, puede detectarse la recurrencia del cáncer en su estadio temprano. Además, el método de la presente invención posibilita evaluar el estadio de la progresión del cáncer, tal como el crecimiento del tumor, la invasión del tumor a los tejidos circundantes y la metástasis del cáncer a los nódulos linfáticos y órganos distantes.

Breve descripción de los dibujos

La fig. 1 es un diagrama que muestra los patrones de expresión del gen que codifica la proteína CD179b en tejidos normales y en líneas celulares tumorales. La referencia número 1 representa el patrón de expresión del gen que codifica la proteína CD179b; y la referencia número 2 representa el patrón de expresión del gen GAPDH. En la figura 1, la referencia número 1 en la ordenada representa el patrón de expresión del gen identificado como se ha descrito anteriormente y la referencia número 2 representa el patrón de expresión del gen GAPDH como control para la comparación.

En la figura 2, las referencias número 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 en la abscisa indican las capacidades de producción de IFN- γ de células T CD8 positivas HLA-A0201 positivas debidas a la estimulación de células T2 sometidas a pulsos con los péptidos de las SEQ ID NO: 108, 109, 110, 113, 114, 115, 116 y 117, respectivamente. La referencia número 11 indica el resultado para el péptido de la SEQ ID NO: 118 usado como control negativo (péptido que tiene una secuencia fuera del alcance de la presente invención). En la figura 3, las referencias número 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 y 19 en la abscisa indican las actividades citotóxicas de células T CD8 positivas HLA-A0201 positivas contra células Namalwa, habiendo sido estimuladas estas células usando las SEQ ID NO: 108, 109, 110, 113, 114, 115, 116 y 117, respectivamente. La referencia número 20 indica la actividad citotóxica de células T CD8 positivas inducida usando el péptido del control negativo (SEQ ID NO: 118).

En la figura 4, las referencias número 21, 22, 23, 24 y 25 en la abscisa indican las capacidades de producción de IFN- γ de células T CD8 positivas HLA-A24 positivas debidas a la estimulación de células JTK-LCL sometidas a pulsos con los péptidos de las SEQ ID NO: 110, 111, 112, 115 y 116, respectivamente. La referencia número 26 indica el resultado para el péptido de la SEQ ID NO: 118 usado como control negativo.

En la figura 5, las referencias número 27, 28, 29, 30 y 31 indican las actividades citotóxicas de células T CD8 positivas HLA-A24 positivas estimuladas con los péptidos de las SEQ ID NO: 110, 111, 112, 115 y 116, respectivamente, contra células JTK-LCL. La referencia número 32 indica la actividad citotóxica de células T CD8 positivas inducida usando el péptido del control negativo (SEQ ID NO: 118).

MEJOR MODO DE REALIZAR LA INVENCION

<Polipéptido>

Los ejemplos del polipéptido contenido en el agente inductor de inmunidad de la presente invención como ingrediente eficaz incluyen uno o más polipéptidos seleccionados entre los polipéptidos de (a), (b) y (c) a continuación:

- (a) un polipéptido que consiste en los aminoácidos de cualquiera de las secuencias de aminoácidos mostradas en las ID con número impar de las SEQ ID NO: 3 a 95 (es decir, la SEQ ID NO: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, ..., 93 y 95)

y tiene actividad inductora de inmunidad;

(b) un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 108, la SEQ ID NO: 109, la SEQ ID NO: 110, la SEQ ID NO: 111, la SEQ ID NO: 112, la SEQ ID NO: 113, la SEQ ID NO: 114, la SEQ ID NO: 115, la SEQ ID NO: 116 o la SEQ ID NO: 117; y

c) un polipéptido que comprende una secuencia parcial del mismo con una secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEQ ID NO: 108, la SEQ ID NO: 109, la SEQ ID NO: 110, la SEQ ID NO: 111, la SEQ ID NO: 112, la SEQ ID NO: 113, la SEQ ID NO: 114, la SEQ ID NO: 115, la SEQ ID NO: 116 o la SEQ ID NO: 117, teniendo dicho polipéptido de 8 a 12 restos de aminoácidos.

Tal como se usa en el presente documento, el término "polipéptido" significa una molécula formada por diversos aminoácidos unidos entre sí mediante enlaces peptídicos e incluye no solo moléculas de polipéptido que tengan grandes números de aminoácidos que los constituyan, sino también moléculas de bajo peso molecular que tienen cantidades pequeñas de aminoácidos (oligopéptidos) y moléculas de longitud completa. En la presente invención, las proteínas constituidas por las longitudes completas de la SEQ ID NO: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, ..., 93 y 95 también están incluidas en las mismas.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "que tiene una secuencia de aminoácidos" significa que los restos de aminoácidos están dispuestos en un orden específico. Por lo tanto, por ejemplo, "un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 3" significa un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos Leu Leu Arg Pro ... (cortado) ... Ala Glu Cys Ser mostrada en la SEQ ID NO: 3, teniendo dicho polipéptido un tamaño de 176 restos de aminoácidos. Además, por ejemplo, un "polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 3" también puede abreviarse como "polipéptido de la SEQ ID NO: 3". Esto se aplica a la expresión "que tiene una secuencia básica".

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "actividad inductora de inmunidad" significa una capacidad de inducir inmunocitos que secretan citocinas, tales como interferón, en un cuerpo vivo.

Puede confirmarse si un polipéptido tiene o no actividad inductora de inmunidad usando, por ejemplo, el ensayo conocido ELISPOT. Más particularmente, por ejemplo, como se describe en los ejemplos más adelante, se obtienen células, tales como células mononucleares de sangre periférica, de un organismo vivo al que se administró un polipéptido cuya actividad inductora de la inmunidad se vaya a evaluar, cultivándose de manera conjunta dichas células posteriormente con el polipéptido, seguido de la medición de las cantidades de citocinas y/o quimiocinas, tales como IFN- γ y/o interleucina (IL) producidas por las células usando un anticuerpo o anticuerpos específicos, midiendo de este modo el número de inmunocitos en las células, lo que permite evaluar la actividad inductora de inmunidad.

Como alternativa, tal como se describe en los ejemplos mencionados más adelante, cuando se administra un polipéptido recombinante preparado basándose en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, ..., 93 o 95 a un animal portador de tumores, se puede reducir o causar la regresión del tumor mediante su actividad inductora de inmunidad. De este modo, también puede evaluarse la actividad inductora de inmunidad anterior como la capacidad para suprimir el crecimiento de células de cáncer que expresan el polipéptido de la SEQ ID NO: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, ..., 93 o 95 o de causar la reducción o desaparición de un tejido canceroso (tumor) (en lo sucesivo citado como "actividad antitumoral"). Puede confirmarse la actividad antitumoral de un polipéptido mediante, por ejemplo, observación de si se reduce o se causa la regresión del tumor o no cuando se administra el polipéptido a un organismo vivo portador de tumores, tal como se describe con más detalle en los ejemplos más adelante.

Como alternativa, también puede evaluarse la actividad antitumoral de un polipéptido mediante observación de si las células T estimuladas con el polipéptido (esto es, células T puestas en contacto con las células presentadoras de antígeno que presentan el polipéptido) muestran una actividad citotóxica contra células tumorales *in vitro*. El contacto entre las células T y las células presentadoras de antígeno puede llevarse a cabo mediante cultivo conjunto de ambas en un medio líquido, tal como se menciona más adelante. La medición de la actividad citotóxica puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante un método conocido denominado ensayo de liberación de ^{51}Cr descrito en Int. J. Cancer, 58: p317, 1994.

En los casos donde se usa el polipéptido para terapia y/o profilaxis del cáncer, la evaluación de la actividad inductora de inmunidad se lleva a cabo preferentemente usando la actividad antitumoral a modo de índice, aunque el índice no está restringido.

La secuencia de aminoácidos mostrada en cada una de las SEQ ID NO: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, ..., 93 y 95 en el LISTADO DE SECUENCIAS es la secuencia de aminoácidos de un polipéptido que se une a un anticuerpo que existe específicamente en suero obtenido de un perro portador de tumores en el método SEREX usando suero del paciente canino a partir del cual se preparó una biblioteca de ADNc procedente de cáncer de glándula mamaria canina o la secuencia de aminoácidos de CD179b aislada como un factor homólogo de humano (homólogo) del polipéptido (véase el ejemplo 1 más adelante). El polipéptido (a) es un polipéptido que consiste en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos mostradas en la SEQ ID NO: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, ..., 93 y 95 en el LISTADO DE

SECUENCIAS y tiene una actividad inductora de inmunidad. Como se conoce en la técnica, un polipéptido que tenga no más de aproximadamente 7 restos de aminoácidos puede ejercer su antigenicidad e inmunogenicidad. De este modo, un polipéptido que tenga la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, ..., 93 o 95 puede tener una actividad inductora de inmunidad, de tal forma que puede usarse para la preparación del agente inductor de inmunidad de la presente invención.

Se conoce el siguiente proceso como principio de inducción de inmunidad mediante la administración de un polipéptido antigénico de cáncer: se incorpora el polipéptido en una célula presentadora de antígenos y después se degrada en fragmentos más pequeños mediante peptidasas en la célula, seguido de la presentación de los fragmentos sobre la superficie de la célula. Después, los fragmentos se reconocen por una célula T citotóxica o similares, que elimina selectivamente a las células que presenten el antígeno. El tamaño del polipéptido presentado sobre la superficie de la célula presentadora del antígeno es relativamente pequeño y de aproximadamente 7 a 30 aminoácidos.

En algunos casos, estos polipéptidos relativamente pequeños se presentan directamente sobre la superficie de las células presentadoras de antígenos sin la incorporación de los mismos en las células presentadoras de antígenos.

Además, ya que al incorporarse un polipéptido en una célula presentadora de antígenos, este se escinde en sitios aleatorios por medio de peptidasas en la célula para proporcionar diversos fragmentos polipeptídicos, que después se presentan sobre la superficie de la célula presentadora de antígenos, la administración de un polipéptido grande, tal como la región completa de la SEQ ID NO: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, ..., 93 o 95 provoca inevitablemente la producción de fragmentos de polipéptido por la degradación de los mismos en la célula presentadora de antígenos, siendo eficaces dichos fragmentos para la inducción inmunitaria por parte de la célula presentadora de antígenos. Por lo tanto, también para la inducción inmunitaria mediante células presentadoras de antígenos, puede usarse un polipéptido grande y el polipéptido puede estar compuesto por la región completa de la SEQ ID NO: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, ..., 93 o 95.

Además, los polipéptidos de la presente invención pueden comprobarse con un medio de comprobación mediante el cual pueden buscarse péptidos de epítipo que tienen motivos de unión de diversos tipos de HLA y que están compuestos de 8 a 12, preferentemente de 9 a 10 aminoácidos, por ejemplo, HLA Peptide Binding Predictions (http://bimas.dcrf.nih.gov/molbio/hla_bind/index.html) en Bio-informatics & Molecular Analysis Selection (BIMAS), para explorar péptidos que pueden ser péptidos de epítipo. Más particularmente, se prefiere un polipéptido compuesto por la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, ..., 93 o 95 y, en el polipéptido de SEQ ID NO: 3, son más preferidos los polipéptidos mostrados en las SEQ ID NO: 108 y 117.

El polipéptido (b) es el polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 100, la SEQ ID NO: 109, la SEQ ID NO: 110, la SEQ ID NO: 111, la SEQ ID NO: 112, la SEQ ID NO: 113, la SEQ ID NO: 114, la SEQ ID NO: 115, la SEQ ID NO: 116 o la SEQ ID NO: 117 y tiene actividad inductora de la inmunidad.

El polipéptido (c) comprende el polipéptido (b) como secuencia parcial del mismo y tiene una actividad inductora de inmunidad. Es decir, el polipéptido (c) tiene otros aminoácidos o polipéptidos añadidos en uno o ambos extremos del polipéptido (b), teniendo dicho polipéptido 12 restos y teniendo una actividad inductora de inmunidad. Dicho polipéptido también puede usarse para la preparación del agente inductor de inmunidad de la presente invención.

Los polipéptidos anteriormente descritos pueden sintetizarse, por ejemplo, mediante un método de síntesis química, tal como el método de Fmoc (método de fluorenilmetiloxycarbonilo) o el método de tBoc (método de *t*-butiloxycarbonilo). Además, estos pueden sintetizarse mediante métodos convencionales usando diversos tipos de sintetizadores de péptidos disponibles comercialmente. Además, el polipéptido de interés puede obtenerse usando técnicas de ingeniería genética conocidas, preparando un polinucleótido que codifica el polipéptido anterior e incorporando el polinucleótido en un vector de expresión, que después se transfecta en una célula hospedadora, seguido de dejar que el polipéptido se produzca en la célula hospedadora.

El polinucleótido que codifica el polipéptido anterior puede prepararse fácilmente mediante una técnica de ingeniería genética conocida o un método convencional que use un sintetizador de ácidos nucleicos disponible comercialmente. Por ejemplo, puede prepararse ADN que tiene la secuencia de bases mostrada en la SEQ ID NO: 4 llevando a cabo una PCR usando un ADN cromosómico canino o una biblioteca de ADNc como molde y diseñarse un par de cebadores de tal forma que la secuencia de bases mostrada en la SEQ ID NO: 4 pueda amplificarse con los mismos. En el caso de ADN que tenga la secuencia de bases de la SEQ ID NO: 1, este puede prepararse de manera similar usando un ADN cromosómico humano o una biblioteca de ADNc como molde. Las condiciones de reacción para la PCR pueden ajustarse de manera adecuada y los ejemplos de las mismas incluyen, pero sin limitación, repetir el proceso de reacción de 94°C durante 30 segundos (desnaturalización), 55°C durante de 30 segundos a 1 minuto (hibridación) y 72°C durante 2 minutos (extensión) durante, por ejemplo, 30 ciclos, seguido de la reacción a 72°C durante 7 minutos. Los métodos, condiciones y similares para la PCR se describen en, por ejemplo, Ausubel et al., Short Protocols in Molecular Biology, 3^a ed., A compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology (1995), John Wiley & Sons (en particular, el capítulo 15). Además, puede aislarse el ADN deseado preparando sondas o cebadores adecuados basándose en la información de las secuencias de bases

de las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO: 3 a 95 en el LISTADO DE SECUENCIAS en la presente memoria descriptiva y explorar una biblioteca de ADNc de ser humano, perro, bovino o similares usando las sondas o cebadores. La biblioteca de ADNc se prepara preferentemente a partir de una célula, órgano o tejido que expresa la proteína de la SEQ ID NO: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, ..., 93 o 95. Las operaciones anteriormente descritas, tales como la preparación de las sondas o cebadores, la construcción de una biblioteca de ADNc, la exploración de la biblioteca de ADNc y la clonación del gen de interés son conocidas por los expertos en la materia y pueden llevarse a cabo según los métodos descritos en, por ejemplo, Sambrook et al., *Molecular Cloning*, Segunda edición, *Current Protocols in Molecular Biology* (1989); y Ausubel et al. (citado anteriormente). A partir del ADN obtenido de este modo, puede obtenerse el ADN que codifica el polipéptido (a). Además, al conocerse los codones que codifican cada aminoácido, puede especificarse fácilmente una secuencia de bases de un polinucleótido que codifica un aminoácido específico. Por lo tanto, las secuencias de bases de los polinucleótidos que codifican el polipéptido (b) y el polipéptido (c) también pueden especificarse fácilmente, de tal forma que también pueden sintetizarse fácilmente dichos polinucleótidos usando un sintetizador de ácidos nucleicos disponible comercialmente según un método convencional.

Las células hospedadoras no están restringidas, en tanto que pueden expresar el polipéptido anteriormente descrito y los ejemplos del mismo incluyen, pero sin limitación, células procariotas, tales como *E. coli*; y células eucariotas, tales como células de mamífero cultivadas, incluyendo células de riñón de mono COS 1, células de ovario de hámster chino CHO, una línea celular de riñón embrionario humano HEK293 y una línea celular de piel embrionaria de ratón NIH3T3; levaduras de gemación; levaduras de fisión; células de gusano de seda; y células de huevos de *Xenopus laevis*.

En los casos donde se usan células procariotas como células hospedadoras, se usa un vector de expresión que tiene el origen que permite su replicación en una célula procariota, promotor, sitios de unión a ribosomas, sitio de clonación múltiple, terminador, gen de resistencia a fármacos, gen complementario de nutrientes y/o similares. Los ejemplos del vector de expresión para *E. coli* incluyen el sistema pUC, pBluescriptII, el sistema de expresión pET y el sistema de expresión pGEX. Al incorporar un ADN que codifica el polipéptido anterior en dicho vector de expresión y transformar células hospedadoras procariotas con el vector, seguido del cultivo de los transformantes resultantes, puede expresarse el polipéptido codificado por el ADN en células hospedadoras procariotas. En este proceso, también puede expresarse el polipéptido en forma de una proteína de fusión con otra proteína (por ejemplo, proteína fluorescente verde (GFP) o glutatión S-transferasa (GST)).

En los casos donde se usan células eucariotas como células hospedadoras, se usa como vector de expresión un vector de expresión para células eucariotas que tiene un promotor, sitio de corte y empalme, sitio de adición de poli(A) y/o similares. Los ejemplos de dicho vector de expresión incluyen pKA1, pCDM8, pSVK3, pMSG, pSVL, pBK-CMV, pBK-RSV, vector EBV, pRS, pcDNA3, pMSG y pYES2. Del mismo modo descrito anteriormente, al incorporar un ADN que codifica el polipéptido anterior en dicho vector de expresión y transformar células hospedadoras eucariotas con el vector, seguido del cultivo de los transformantes resultantes, puede expresarse el polipéptido codificado por el ADN en células hospedadoras eucariotas. En los casos donde se usan pIND/V5-His, pFLAG-CMV-2, pEGFP-N1, pEGFP-C1 o similares como vector de expresión, puede expresarse el polipéptido anterior como una proteína de fusión a la que se le añade un marcador His (por ejemplo, (His)₆ a (His)₁₀), marcador FLAG, marcador myc, marcador HA o GFP.

Para la introducción del vector de expresión en las células hospedadoras, pueden usarse métodos bien conocidos, tales como electroporación, el método de fosfato de calcio, el método de liposomas, el método de DEAE dextrano y microinyección.

El aislamiento y purificación del polipéptido de interés procedente de las células hospedadoras puede llevarse a cabo mediante una combinación conocida de operaciones de separación. Los ejemplos de las operaciones de separación conocidas incluyen, pero sin limitación, tratamiento con un desnaturizante, tal como urea o un tensioactivo; tratamiento de ultrasonidos; digestión enzimática; extracción por saturación de sal o precipitación fraccionada del disolvente; diálisis; centrifugación; ultrafiltración; filtración en gel; SDS-PAGE; isoelectroenfoque; cromatografía de intercambio iónico; cromatografía hidrófoba; cromatografía de afinidad; y cromatografía en fase reversa.

Los polipéptidos obtenidos mediante el método anterior incluyen, como se ha mencionado anteriormente, aquellos en forma de una proteína de fusión con otra proteína arbitraria. Los ejemplos de las mismas incluyen proteínas de fusión con glutatión S-transferasa (GST) y con un marcador his. Dicho polipéptido en forma de una proteína de fusión también se describe en el presente documento. Además, en algunos casos, un polipéptido expresado en una célula transformada se modifica de diversas formas en la célula después de la traducción del mismo. También se incluye dentro del alcance de la presente invención dicho péptido modificado después de la traducción del mismo en tanto que tenga actividad inductora de la inmunidad. Los ejemplos de dicha modificación postraducciona incluyen eliminación del extremo N-terminal de la metionina, acetilación en el extremo N-terminal, glucosilación, degradación limitada por una proteasa intracelular, miristoilación, isoprenilación y fosforilación.

<Agente inductor de la inmunidad>

Tal como se describe de manera específica en los ejemplos siguientes, el polipéptido descrito anteriormente que tiene una actividad inductora de la inmunidad puede provocar la regresión de un tumor ya presente cuando se administra a un animal portador de tumores. Por lo tanto, el agente inductor de la inmunidad de la presente invención puede usarse como agente terapéutico y/o profiláctico para el cáncer de mama y/o la leucemia.

Los términos "cáncer" y "tumor" usados en la presente memoria descriptiva significan una neoplasia maligna y se usan de manera intercambiable.

En este caso, los cánceres que se van a tratar son aquellos que expresan el gen CD179b, tales como cánceres que expresan el gen que codifica el polipéptido de la SEQ ID NO: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, ..., 93 o 95 y son cáncer de mama y/o leucemia. Los ejemplos de otros cánceres descritos en el presente documento incluyen, cánceres de mama (cáncer de glándula mamaria, cáncer de glándula mamaria combinado, tumor mixto maligno en la glándula mamaria, adenocarcinoma papilar intraductal y similares), leucemias (leucemia linfocítica crónica y similares), linfomas (linfoma gastrointestinal, linfoma de los órganos digestivos, linfoma de células pequeñas/grandes y similares).

El polipéptido anteriormente descrito o un vector recombinante que comprende un polinucleótido que codifica el polipéptido y que es capaz de expresar el polipéptido *in vivo* pueden usarse como método terapéutico para la inducción de la inmunidad. Además, puede usarse como método terapéutico con propósito de terapia y/o profilaxis de un cáncer animal y también puede usarse como método terapéutico que comprende además un potenciador inmunitario.

El sujeto animal es un mamífero, tal como un primate, animal de compañía, animal doméstico o animal de deporte, preferentemente seres humanos, perros o gatos.

La ruta de administración del agente inductor de la inmunidad de la presente invención a un organismo vivo puede ser administración oral o administración parenteral y preferentemente, es administración parenteral, tal como administración intramuscular, administración subcutánea, administración intravenosa o administración intraarterial. En los casos donde el agente inductor de la inmunidad se use como terapia para el cáncer, puede administrarse en un nódulo linfático regional próximo al tumor que se vaya a tratar, como se describe en los ejemplos más adelante, para potenciar su actividad anticáncer. La dosis puede ser cualquier dosis, en tanto que la dosis sea eficaz para inducir inmunidad y, por ejemplo, en los casos donde el agente se usa para terapia y/o profilaxis del cáncer, la dosis puede ser una eficaz para la terapia y/o profilaxis del cáncer. Además, puede variar la dosis dependiendo del peso corporal, el sexo (masculino o femenino), los síntomas y similares. La dosis eficaz para la terapia y/o profilaxis del cáncer se selecciona de manera adecuada dependiendo del tamaño del tumor, el síntoma y similares y normalmente, de 0,0001 µg a 1000 µg, preferentemente de 0,001 µg a 1000 µg por sujeto animal por día, que pueden administrarse de una vez o en varias veces. El agente se administra preferentemente en varias veces, cada varios días a varios meses.

Tal como se muestra de manera concreta en los ejemplos más adelante, el agente inductor de la inmunidad de la presente invención puede provocar la reducción o la regresión de un tumor que ya haya aparecido. Por lo tanto, ya que el agente puede ejercer su actividad antitumoral también contra un pequeño número de células de cáncer en el estadio temprano, puede prevenirse el desarrollo o la recurrencia del cáncer usando el agente antes del desarrollo del cáncer o después de la terapia para el cáncer. Es decir, el agente inductor de la inmunidad de la presente invención es eficaz tanto para la terapia como para la profilaxis del cáncer.

El agente inductor de la inmunidad de la presente invención puede contener solo un polipéptido o puede formularse mezclándolo según sea adecuado con un aditivo, tal como un transportador, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para cada modo de administración. Los métodos y aditivos de formulación que pueden usarse son de sobra conocidos en el campo de la formulación de agentes farmacéuticos y puede usarse cualquiera de los métodos y aditivos. Los ejemplos específicos de los aditivos incluyen, pero sin limitación, diluyentes, tales como soluciones tamponadoras fisiológicas; vehículos, tales como sacarosa, lactosa, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol y glicina; aglutinantes, tales como jarabe, gelatina, goma arábiga, sorbitol, cloruro de polivinilo y tragacanto; y lubricantes, tales como estearato de magnesio, polietilenglicol, talco y sílice. Los ejemplos de la formulación incluyen preparaciones orales, tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos y jarabes; y preparaciones parenterales, tales como inhalaciones, soluciones para inyección, supositorios y soluciones. Estas formulaciones pueden prepararse mediante métodos de producción comúnmente conocidos.

El agente inductor de la inmunidad de la presente invención puede usarse en combinación con un potenciador de la inmunidad capaz de potenciar la respuesta inmunitaria de un organismo vivo. El potenciador de la inmunidad puede estar contenido en el agente inductor de la inmunidad de la presente invención o administrarse en forma de una composición separada a un paciente en combinación con el agente inductor de la inmunidad de la presente invención.

En el presente documento, el paciente es un animal, especialmente un mamífero, preferentemente seres humanos, perros o gatos.

Los ejemplos de potenciador de la inmunidad incluyen adyuvantes. Los adyuvantes pueden potenciar la respuesta inmunitaria proporcionando una reserva de antígeno (extracelular o dentro de macrófagos), activando macrófagos y estimulando conjuntos específicos de linfocitos, potenciando de este modo la respuesta inmunitaria y por tanto la acción anticáncer. Por lo tanto, especialmente en los casos donde se usa el agente inductor de la inmunidad de la presente invención para la terapia y/o profilaxis del cáncer, el agente inductor de la inmunidad comprende preferentemente un adyuvante, además del polipéptido anteriormente descrito como principio activo. Se conocen de sobra en la técnica muchos tipos de adyuvantes y puede usarse cualquiera de estos adyuvantes. Los ejemplos específicos de adyuvantes incluyen MPL (SmithKline Beecham) y homólogos del polisacárido Re 595 de *Salmonella minnesota* obtenidos después de la purificación e hidrólisis ácida del lipopolisacárido; QS21 (SmithKline Beecham), saponina QA-21 pura purificada de un extracto de *Quillja saponaria*; DQS21 descrito en el documento WO96/33739 (SmithKline Beecham); QS-7, QS-17, QS-18 y QS-L1 (So et al., "Molecules and cells", 1997, Volumen 7, p. 178-186); adyuvante incompleto de Freund; adyuvante completo de Freund; vitamina E; montanida; alumbre; oligonucleótidos de CpG (por ejemplo, Kreig et al., Nature, Vol. 374, p. 546-549); poli-I:C y derivados del mismo (por ejemplo, poli ICLC); y diversas emulsiones de agua en aceite preparadas a partir de aceites biodegradables tales como escualeno y/o tocoferol. Entre estos, se prefieren el adyuvante incompleto de Freund; montanida; poli-I:C y derivados del mismo; y oligonucleótidos de CpG. La relación de mezcla entre el adyuvante anteriormente descrito y el polipéptido es normalmente de aproximadamente 1:10 a 10:1, preferentemente de aproximadamente 1:5 a 5:1, más preferentemente de aproximadamente 1:1. Sin embargo, el adyuvante no está limitado a los ejemplos anteriormente descritos y pueden usarse adyuvantes conocidos en la técnica distintos de los descritos anteriormente (por ejemplo, Goding, "Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, 2ª edición", 1986) cuando se administra el agente inductor de la inmunidad de la presente invención. Los métodos de preparación para mezclas o emulsiones de un polipéptido y un adyuvante son de sobra conocidos para los expertos en la técnica de la vacunación.

Además, aparte de los adyuvantes descritos anteriormente, pueden usarse factores que estimulan la respuesta inmunitaria del sujeto como el potenciador de la inmunidad descrito anteriormente. Por ejemplo, pueden usarse varias citocinas que tienen la propiedad de estimular linfocitos y/o células presentadoras de antígenos como potenciador de la inmunidad en combinación con el agente inductor de la inmunidad de la presente invención. Los expertos en la materia conocen una serie de dichas citocinas capaces de potenciar la respuesta inmunitaria y los ejemplos de los mismos incluyen, pero sin limitación, interleucina-12 (IL-12), GM-CSF, IL-18, interferón- α , interferón- β , interferones, interferón- γ y ligando Flt3, que se ha demostrado que potencia la acción profiláctica de las vacunas. Dichos factores también pueden usarse como el potenciador de la inmunidad anteriormente descrito y pueden estar contenidos en el agente inductor de la inmunidad de la presente invención o pueden prepararse en forma de una composición separada para su uso en combinación con el agente inductor de la inmunidad de la presente invención, que se va a administrar a un paciente.

<Células presentadoras de antígeno>

Tal como se describe de manera concreta en los ejemplos más adelante, al poner en contacto el polipéptido anteriormente descrito usado en la presente invención con células presentadoras de antígenos *in vitro*, puede hacerse que las células presentadoras de antígenos presenten el polipéptido. Es decir, pueden usarse los polipéptidos (a) a (c) anteriormente descritos como agentes para tratar a las células presentadoras de antígenos. Los ejemplos de las células presentadoras de antígenos incluyen células dendríticas y células B y se emplean preferentemente células dendríticas y células B que tienen moléculas de la clase I del CMH. Los agentes para tratar a las células presentadoras de antígeno significan agentes para pulsar a las células presentadoras de antígenos y, ya que las células presentadoras de antígenos pulsadas pueden tener la capacidad de estimular los linfocitos de la sangre periférica, las células pueden usarse como vacuna.

Se han identificado y se conocen bien diversas clases de moléculas de la clase I del CMH. Las moléculas del CMH en seres humanos se denominan HLA. Los ejemplos de moléculas de clase I de HLA incluyen HLA-A, HLA-B y HLA-C, más específicamente, HLA-A1, HLA-A0201, HLA-A0204, HLA-A0205, HLA-A0206, HLA-A0207, HLA-A11, HLA-A24, HLA-A31, HLA-A6801, HLA-B7, HLA-B8, HLA-B2705, HLA-B37, HLA-Cw0401 y HLA-Cw0602.

Pueden prepararse las células dendríticas o las células B que tengan moléculas de la clase I del CMH a partir de sangre periférica mediante un método de sobra conocido. Por ejemplo, pueden inducirse células dendríticas específicas de tumores induciendo células dendríticas de la médula ósea, la sangre del cordón umbilical o la sangre periférica del paciente usando factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) e IL-3 (o IL-4) y después añadiendo un péptido relacionado con los tumores al sistema de cultivo.

Al administrar una cantidad eficaz de dichas células dendríticas, puede inducirse una respuesta deseada para la terapia de un cáncer. Como células que se van a emplear, puede usarse médula ósea o sangre del cordón umbilical donado por un individuo sano o médula ósea, sangre periférica o similares del propio paciente. Cuando se usan células autólogas del paciente, puede obtenerse una alta seguridad y se esperan evitar efectos secundarios graves. La sangre periférica o la médula ósea pueden ser una muestra fresca, una muestra almacenada en frío o una

muestra congelada. En lo referente a la sangre periférica, puede cultivarse sangre completa o pueden separarse y cultivarse solo los componentes leucocitarios, siendo esto último eficaz y por lo tanto preferido. Además, de entre los componentes leucocitarios, pueden separarse células mononucleares. En los casos donde las células se originen en la médula ósea o en la sangre del cordón umbilical, pueden cultivarse todas las células que forman la médula ósea o pueden separarse células mononucleares de la misma y cultivarse. La sangre periférica, los componentes leucocitarios de la misma y las células de médula ósea contienen células mononucleares, células madre hematopoyéticas y células dendríticas inmaduras, a partir de las cuales se originan las células dendríticas y también células CD4 positivas y similares. En lo referente a las citocinas que se van a emplear, el método de producción de las mismas no está restringido y pueden emplearse citocinas de origen natural o recombinantes o similares en tanto que se haya confirmado su seguridad y actividad fisiológica. Preferentemente, se usa una preparación con calidad para uso médico garantizada en la cantidad mínima necesaria. La concentración de las citocinas que se añadan no está restringida en tanto que se induzcan las células dendríticas y normalmente, la concentración total de las citocinas es preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 1000 ng/ml, más preferentemente de aproximadamente 20 a 500 ng/ml. El cultivo puede llevarse a cabo usando un medio bien conocido normalmente usado para el cultivo de leucocitos. La temperatura de cultivo no está restringida en tanto que se logre la proliferación de los linfocitos y es más preferentemente de aproximadamente 37°C, que es la temperatura corporal del ser humano. El ambiente atmosférico durante el cultivo no está restringido en tanto que se logre la proliferación de los leucocitos y preferentemente se deja fluir CO₂ al 5 %. El periodo de cultivo no está restringido en tanto que se induzca con el mismo un número necesario de las células y normalmente es de 3 días a 2 semanas. En lo referente a los aparatos usados para la separación y cultivo de las células, pueden emplearse aparatos adecuados, preferentemente aquellos para los que se haya confirmado su seguridad cuando se aplican a usos médicos y cuyo funcionamiento sea estable y sencillo. En particular, en cuanto al aparato para el cultivo celular, no solo pueden usarse los recipientes generales, tales como placas de Petri, matraces y botellas, sino también un recipiente de tipo capa, recipiente multiestado, botella rotatoria, botella de tipo centrifugadora, recipiente de cultivo de tipo bolsa, columna de fibra hueca y similares.

La puesta en contacto del péptido anteriormente descrito con las células presentadoras de antígenos *in vitro* puede llevarse a cabo mediante un método bien conocido. Por ejemplo, puede llevarse a cabo cultivando las células presentadoras de antígenos en un medio de cultivo que contiene el polipéptido anteriormente descrito. La concentración del péptido en el medio no está restringida y normalmente es de aproximadamente 1 µg/ml a 100 µg/ml, preferentemente, de aproximadamente 5 µg/ml a 20 µg/ml. La densidad celular durante el cultivo no está restringida y normalmente es de aproximadamente 10³ células/ml a 10⁷ células/ml, preferentemente, de aproximadamente 5x10⁴ células/ml a 5x10⁶ células/ml. El cultivo puede llevarse a cabo mediante un método convencional y preferentemente, se lleva a cabo a 37°C en atmósfera de CO₂ al 5 %. La longitud máxima del péptido que puede presentarse sobre la superficie de las células presentadoras de antígenos es normalmente de aproximadamente 30 restos de aminoácidos. Por lo tanto, en los casos donde las células presentadoras de antígenos se pongan en contacto con el polipéptido *in vitro*, el polipéptido puede prepararse de tal forma que su longitud no sea de más de aproximadamente 30 restos de aminoácidos, aunque la longitud no está restringida.

Al cultivar las células presentadoras de antígenos en coexistencia con el polipéptido anteriormente descrito, el polipéptido se incorpora en moléculas del CMH de las células presentadoras de antígenos y se presenta sobre la superficie de las células presentadoras de antígenos. Por lo tanto, al usar el polipéptido anteriormente descrito, pueden prepararse células presentadoras de antígenos aisladas que contengan el complejo entre el polipéptido y las moléculas del CMH. Dichas células presentadoras de antígenos pueden presentar el polipéptido contra células T *in vivo* o *in vitro* y de este modo inducir y permitir la proliferación de células T citotóxicas específicas para el polipéptido.

Al poner en contacto las células presentadoras de antígenos preparadas del modo anteriormente descrito que tienen el complejo entre el polipéptido anteriormente descrito y las moléculas del CMH con células T *in vitro*, pueden inducirse células T citotóxicas específicas para el polipéptido y se dejan proliferar. Esto puede llevarse a cabo cultivando conjuntamente las células presentadoras de antígeno anteriormente descritas con células T en un medio líquido. Por ejemplo, puede lograrse suspendiendo las células presentadoras de antígenos en un medio líquido, colocando la suspensión en recipientes, tales como pocillos de una microplaca, añadiéndole a la misma células T y después cultivando las células. La proporción de mezcla de las células presentadoras de antígenos a las células T en el cultivo conjunto no está restringida y normalmente es de aproximadamente 1:1 a 1:100, preferentemente, de aproximadamente 1:5 a 1:20 en términos de la proporción entre el número de células. La densidad de las células presentadoras de antígeno que se van a suspender en el medio líquido no está restringida y normalmente es de aproximadamente 100 a 10.000.000 células/ml, preferentemente de aproximadamente 10.000 a 1.000.000 células/ml. El cultivo conjunto se lleva a cabo preferentemente a 37°C en atmósfera de CO₂ al 5 % de acuerdo con un método convencional. El tiempo de cultivo no está restringido y normalmente es de 2 días a 3 semanas, preferentemente de aproximadamente 4 días a 2 semanas. El cultivo conjunto se lleva a cabo preferentemente en presencia de una o más interleucinas, tales como IL-2, IL-6, IL-7 y/o IL-12. En este caso, la concentración de IL-2 e IL-7 es normalmente de aproximadamente 5 U/ml a 20 U/ml, la concentración de IL-6 es normalmente de aproximadamente 500 U/ml a 2000 U/ml y la concentración de IL-12 es normalmente de aproximadamente 5 ng/ml a 20 ng/ml, pero las concentraciones de las interleucinas no se limitan a las mismas. En el presente documento, "U" indica la unidad de actividad. El cultivo conjunto anterior puede repetirse de una a varias veces añadiendo nuevas células presentadoras de antígenos. Por ejemplo, puede repetirse de una a varias veces la operación de desechar el

sobrenadante de cultivo después del cultivo conjunto y la de añadir una suspensión reciente de células presentadoras de antígeno para prolongar el cultivo conjunto. Las condiciones de cada cultivo conjunto pueden ser las mismas a las descritas anteriormente.

- 5 Mediante el cultivo conjunto anteriormente descrito, se inducen células T citotóxicas específicas para el polipéptido y se dejan proliferar. De este modo, al usar el polipéptido anteriormente descrito, pueden prepararse células T aisladas que se unen selectivamente al complejo entre el polipéptido y la molécula del CMH.

- 10 Tal como se describe en los ejemplos más adelante, los genes que codifican los polipéptidos de las SEQ ID NO: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, ..., 93 y 95 se expresan específicamente en células de cáncer de mama, células de leucemia y células de linfoma. Por lo tanto, se cree que, en estas especies de cáncer, existen cantidades significativamente mayores de los polipéptidos de las SEQ ID NO: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, ..., 93 y 95 que en células normales. Cuando se administran células T citotóxicas preparadas como se ha descrito anteriormente a un organismo vivo mientras que parte de los polipéptidos existentes en células cancerosas se presentan por moléculas del CMH sobre las superficies de las células cancerosas, las células T citotóxicas pueden dañar a las células cancerosas usando los polipéptidos presentados como marcadores. Ya que las células presentadoras de antígenos que presentan los polipéptidos anteriormente descritos pueden inducir y permitir la proliferación de células T citotóxicas específicas para los polipéptidos también *in vivo*, también pueden dañarse las células cancerosas administrando las células presentadoras de antígenos a un organismo vivo. Es decir, las células T citotóxicas y las células presentadoras de antígenos preparadas usando el polipéptido también son eficaces como agentes terapéuticos y/o profilácticos para el cáncer, de manera similar al agente inductor de la inmunidad de la presente invención.

- 25 En los casos donde las células presentadoras de antígenos aisladas anteriormente descritas o las células T aisladas se administran a un organismo vivo, estas se preparan preferentemente tratando las células presentadoras de antígeno o las células T recogidas del paciente que se vaya a tratar con el polipéptido de (a) a (c) como se ha descrito anteriormente para evitar la respuesta inmunitaria del paciente que ataca a estas células como cuerpos extraños.

- 30 El agente terapéutico y/o profiláctico para el cáncer que comprende como principio activo las células presentadoras de antígenos o las células T se administra preferentemente mediante una vía de administración parenteral, tal como una administración intravenosa o intraarterial. La dosis se selecciona de manera adecuada dependiendo de los síntomas, el propósito de la administración y similares y es normalmente de 1 célula a 10.000.000.000.000 de células, preferentemente de 1.000.000 de células a 1.000.000.000 de células, administrándose preferentemente esta dosis de una vez cada varios días a una vez cada varios meses. La formulación puede ser, por ejemplo, las células suspendidas en suero salino fisiológico tamponado y la formulación puede usarse en combinación con otras preparaciones anticáncer y/o citocinas. Además, también pueden añadirse uno o más aditivos bien conocidos en el campo de la formulación de agentes farmacéuticos.

<Vacuna génica>

- 40 Asimismo, mediante la expresión del polinucleótido que codifica el polipéptido (a) a (c) en el organismo del animal en cuestión, puede inducirse la producción de anticuerpo y de células T citotóxicas en el organismo vivo y obtenerse un efecto comparable al obtenido en el caso de la administración de un polipéptido. Es decir, el agente inductor de la inmunidad de la presente invención puede ser uno que comprenda como principio activo un vector recombinante que tenga un polinucleótido que codifique el polipéptido (a) a (c), siendo capaz dicho vector de expresar el polipéptido en un organismo vivo. Dicho vector recombinante capaz de expresar un polipéptido antigénico también se denomina vacuna génica.

- 50 El vector usado para la producción de una vacuna génica no está restringido en tanto que sea un vector capaz de expresar un polipéptido en una célula del animal en cuestión (preferentemente en una célula de mamífero) y puede ser un vector plasmídico o un vector vírico y puede usarse cualquier vector conocido en el campo de las vacunas génicas. El polinucleótido, tal como ADN o ARN que codifica el polipéptido anteriormente descrito puede prepararse fácilmente, como se ha mencionado anteriormente, mediante un método convencional. La incorporación del polinucleótido en el vector puede llevarse a cabo usando un método bien conocido por los expertos en la materia.

- 55 La vía de administración de la vacuna génica es preferentemente una ruta parenteral, tal como administración intramuscular, subcutánea, intravenosa o intraarterial y la dosis puede seleccionarse de manera adecuada dependiendo del tipo de antígeno y similares y normalmente es de aproximadamente 0,1 µg a 100 mg, preferentemente, de aproximadamente 1 µg a 10 mg en términos de peso de la vacuna génica por 1 kg de peso corporal.

- 60 Los métodos que usan un vector vírico incluyen aquellos en los que se incorpora un polinucleótido que codifica el polipéptido anteriormente descrito en un virus de ARN o un virus de ADN, tal como un retrovirus, adenovirus, virus adeno-asociado, virus del herpes, virus vaccinia, virus de la viruela, poliovirus o virus de Sindbis y después se infecta al animal en cuestión con el virus resultante. Entre estos métodos, se prefieren especialmente aquellos que usan un retrovirus, adenovirus, virus adeno-asociado, virus vaccinia o similares.

Los ejemplos de otros métodos incluyen un método en el que se administra un plásmido de expresión directamente por vía intramuscular (método de vacuna de ADN), el método de liposomas, el método de lipofectina, el método de microinyección, el método de fosfato de calcio y el método de electroporación y se prefieren especialmente el método de vacuna de ADN y el método de liposomas.

Los métodos para producir eficazmente el gen que codifica el polipéptido anteriormente descrito usado en la presente invención que actúa como agente farmacéutico incluyen métodos *in vivo* en los que el gen se transfecta directamente en el organismo y métodos *ex vivo*, en los que se recoge un tipo de células del animal en cuestión y se transfecta el gen a las células *ex vivo*, seguido de la devolución de las células al organismo (Nikkei Science, 1994, abril, p. 20-45; The Pharmaceutical Monthly, 1994, Volumen 36, N.º 1, p. 23-48; Experimental Medicine, Edición extra, 1994, Vol.12, n.º 15; y las referencias citadas en estos artículos y similares). Se prefiere especialmente el método *in vivo*.

En los casos donde el gen se administra mediante el método *in vivo*, el gen puede administrarse mediante una ruta de administración adecuada dependiendo de la enfermedad que se vaya a tratar, el síntoma y similares. Puede administrarse, por ejemplo, por administración intravenosa, intraarterial, subcutánea, intramuscular o similares o puede administrarse directamente a la zona afectada en la que existe un tumor. En los casos donde el gen se administra mediante el método *in vivo*, puede formularse el gen en una preparación, tal como una solución y en general, se formula en una solución para inyección o similar que contiene ADN que codifica el péptido anteriormente descrito de la presente invención como principio activo. Puede añadirse según sea necesario un transportador de uso común. En el caso de un liposoma o un liposoma de fusión de membrana (virus Sendai (HVJ)-liposoma o similar) que contiene el ADN, puede formularse el liposoma en una preparación liposómica, tal como una suspensión, preparación congelada o preparación congelada concentrada por centrifugación.

En la presente invención, "la secuencia de bases mostrada en la SEQ ID NO: 1" incluye no solo la secuencia de bases expresamente escrita en la SEQ ID NO: 1, sino también la secuencia complementaria a la misma. De este modo, "un polinucleótido que tiene la secuencia de bases mostrada en la SEQ ID NO: 1" incluye un polinucleótido que tiene la secuencia de bases escrita expresamente en la SEQ ID NO: 1, un polinucleótido monocatenario que tiene la secuencia de bases complementaria a la misma y un polinucleótido bicatenario compuesto de estos polinucleótidos monocatenarios. Cuando se prepara el polinucleótido que codifica el polipéptido usado en la presente invención, debería seleccionarse una cualquiera de estas secuencias de bases de manera adecuada y los expertos en la materia pueden efectuar fácilmente la selección.

<Detección del cáncer>

En un método de la presente invención para la detección del cáncer de mama y/o la leucemia, se mide la expresión del polipéptido usado en la presente invención usando una muestra preparada a partir de un organismo vivo. El método para medir la expresión de un polipéptido usando la muestra incluye un método en el que se mide un anticuerpo contra el polipéptido, estando dicho anticuerpo contenido en la muestra, mediante un inmunoensayo (método 1); un método en el que se mide el polipéptido en sí contenido en la muestra mediante un inmunoensayo (método 2); y un método en el que se mide ARNm contenido en la muestra que codifica el polipéptido (método 3). En el método de la presente invención, puede medirse la expresión del polipéptido mediante cualquiera de estos tres métodos. En la presente invención, el término "medición" incluye detección, cuantificación y semicuantificación.

En el presente documento, se identificó CD179b como un polipéptido que se une a un anticuerpo (anticuerpo específico para el cáncer) que existe específicamente en suero obtenido de un perro portador de tumores, mediante el método SEREX usando suero de un paciente canino a partir del cual se preparó una biblioteca de ADNc procedente de cáncer de mama canino (véase el ejemplo 1). Es decir, en el organismo vivo de un perro portador de tumores, se induce específicamente un anticuerpo contra CD179b. De este modo, también al medir un anticuerpo contra CD179b en un organismo vivo portador de tumores, puede detectarse un cáncer que exprese CD179b (véase el ejemplo 7). Además, también puede detectarse un cáncer canino midiendo CD179b como antígeno mediante el método 2 anterior. Además, ya que, como se describe en los ejemplos más adelante, el ARNm que codifica el polipéptido de antígeno está expresado de manera más significativa en el cáncer, especialmente en células de cáncer de mama y de leucemia, que en los tejidos normales (véase el ejemplo 1), también puede detectarse un cáncer canino midiendo el ARNm. Tal como se ha mencionado anteriormente, se sabe que CD 179b está expresado en las superficies de membrana de células precursoras de las células B (células pre-B) por lo tanto, se ha comunicado que CD179b se expresa en células de leucemia (leucemia de células pre-B) derivadas mediante conversión cancerosa de células pre-B, pero el hecho de que las células de leucemia distintas de las células de leucemia pre-B y las células de cáncer de mama muestren expresión de CD179b se descubrió por primera vez en la presente invención. En consecuencia, la detección de una leucemia distinta de células de leucemia de células pre-B y de cáncer de mama se ha hecho posible investigando la expresión de CD179b.

En el método 1 anterior, puede llevarse a cabo fácilmente la medición del anticuerpo específico para cáncer que puede existir en la muestra mediante inmunoensayo usando una sustancia antigénica que reacciona inmunológicamente con el anticuerpo. El inmunoensayo en sí es un método convencional bien conocido tal como se explica en detalle más adelante. Como sustancia antigénica que puede usarse en el inmunoensayo, puede usarse el

polipéptido de (a) a (c). Ya que los anticuerpos tienen reactividad cruzada, puede unirse una molécula a un anticuerpo que se haya inducido contra otro inmunógeno, en tanto que la molécula tenga una estructura propia que sea similar al epítipo del inmunógeno. Por ejemplo, los polipéptidos que tienen una alta homología de secuencia de aminoácidos entre sí a menudo tienen epítopos con estructuras similares y en dichos casos, ambos polipéptidos pueden tener la misma antigenicidad. Tal como se describe de manera concreta en los ejemplos más adelante, el polipéptido de origen humano de la SEQ ID NO: 3 reacciona inmunológicamente con el anticuerpo inducido en el cuerpo de un perro portador de tumores. Por lo tanto, en el método 1 de la presente invención, puede usarse cualquier factor homólogo de mamífero como antígeno en el inmunoensayo.

Las sustancias antigénicas que tienen un elevado peso molecular y una estructura compleja, tales como proteínas, tienen normalmente una serie de sitios con estructuras distintas sobre su superficie. Por lo tanto, dicha sustancia antigénica induce varios anticuerpos distintos que reconocen respectivamente a cada uno de los sitios en un organismo vivo. Es decir, un anticuerpo inducido en un organismo vivo contra una sustancia antigénica, tal como una proteína, es un anticuerpo policlonal, que es una mezcla de diversos anticuerpos distintos. Cabe destacar que, en la presente invención, la expresión "anticuerpo policlonal" significa un anticuerpo que existe en el suero obtenido de un organismo vivo que tiene una sustancia antigénica en el mismo y se induce en el organismo vivo contra la sustancia antigénica.

La medición del anticuerpo en una muestra puede llevarse a cabo fácilmente mediante inmunoensayo usando como antígeno el polipéptido anteriormente descrito. Los inmunoensayos en sí se conocen bien en la técnica e incluyen, cuando se clasifican basándose en el modo de reacción, el método en sándwich, el método de competición, el método de aglutinación, transferencia de Western y similares. Cuando se clasifican basándose en el marcador, los inmunoensayos incluyen radioinmunoensayo, inmunoensayo de fluorescencia, inmunoensayo enzimático, inmunoensayo con biotina y similares y el inmunoensayo con el anticuerpo anteriormente descrito puede llevarse a cabo mediante cualquiera de estos inmunoensayos. Aunque sin restricción, puede usarse preferentemente el método de ELISA en sándwich y el de aglutinación como inmunoensayo del anticuerpo anterior en la presente invención, ya que estos métodos son sencillos y no requieren un aparato a gran escala. En los casos donde se usa una enzima como marcador de un anticuerpo, la enzima usada no está particularmente restringida, en tanto que cumpla condiciones tales como que el número de renovación sea elevado, que la enzima sea estable incluso cuando está unida a un anticuerpo, que coloree específicamente su sustrato y similares. Por ejemplo, pueden usarse enzimas empleadas en un inmunoensayo enzimático convencional, tales como peroxidasa, β -galactosidasa, fosfatasa alcalina, glucosa oxidasa, acetilcolinesterasa, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y malato deshidrogenasa. También pueden usarse inhibidores enzimáticos, coenzimas y similares. Puede llevarse a cabo la unión de estas enzimas a un anticuerpo mediante un método conocido usando un agente de reticulación, tal como un compuesto de maleimida. Como sustrato, pueden usarse sustancias conocidas dependiendo del tipo de enzima usada. Por ejemplo, en los casos donde se usa peroxidasa como enzima, puede usarse 3,3',5,5'-tetrametilbencidina; y en los casos donde se usa fosfatasa alcalina como enzima, puede usarse para-nitrofenol o similares. Como radioisótopo, pueden usarse aquellos usados en un inmunoensayo convencional, tal como ^{125}I o ^3H . Como colorante fluorescente, puede usarse uno usado en una técnica fluorescente con anticuerpos convencional, tal como isotiocianato de fluoresceína (FITC), isotiocianato de tetrametilrodamina (TRITC) o similares.

Estos inmunoensayos son en sí bien conocidos en la técnica y por lo tanto, no es necesario explicar estos inmunoensayos en la presente memoria descriptiva. En resumen, en los inmunoensayos en sándwich, por ejemplo, se inmoviliza el polipéptido anteriormente mencionado usado como antígeno sobre una fase sólida y después se hace reaccionar con una muestra, tal como suero. Después de lavar la fase sólida, se hace reaccionar el resultante con un anticuerpo secundario adecuado. Después de lavar la fase sólida, se mide el anticuerpo secundario unido a la fase sólida. En el método para detectar el cáncer de acuerdo con la presente invención, se prefiere inmovilizar un polipéptido antigénico sobre una fase sólida, debido a que la inmovilización sobre una fase sólida posibilita eliminar fácilmente el anticuerpo secundario no unido. Como anticuerpo secundario, por ejemplo, puede usarse anticuerpo anti-IgG de perro en los casos donde la muestra se obtenga de perros. El anticuerpo secundario unido a la fase sólida puede medirse marcando el anticuerpo secundario con una sustancia marcadora ilustrada anteriormente. La cantidad medida de este modo del anticuerpo secundario corresponde a la cantidad del anticuerpo anteriormente mencionado en una muestra de suero. En los casos donde se usa una enzima como sustancia marcadora, la cantidad del anticuerpo puede medirse añadiendo un sustrato que sea descompuesto por la actividad enzimática para revelar un color y después medir la ópticamente la cantidad de sustrato descompuesto. En los casos donde se usa un radioisótopo como sustancia marcadora, puede medirse la cantidad de radiación del radioisótopo con un contador de centelleo o similares.

En el método 2 de la presente invención, se mide el polipéptido mostrado en la SEQ ID NO: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, ..., 93 o 95, pudiendo estar contenido este polipéptido en la muestra obtenida de un organismo vivo. Tal y como se ha explicado anteriormente, la abundancia del anticuerpo específico de cáncer que reacciona inmunológicamente con el polipéptido mostrado en la SEQ ID NO: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, ..., 93 o 95 o un factor homólogo del mismo es significativamente alta en pacientes con cáncer, lo que indica que la producción del polipéptido o de un factor homólogo del mismo, que es el antígeno del anticuerpo específico para el cáncer, es significativamente alta en pacientes con cáncer. Por lo tanto, de manera similar al método 1 anterior, pueden detectarse cánceres en un organismo vivo midiendo el polipéptido mostrado en la SEQ ID NO: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, ..., 93 o 95 o un factor

homólogo del mismo.

La medición del polipéptido en una muestra puede llevarse a cabo fácilmente mediante un inmunoensayo bien conocido. Específicamente, por ejemplo, puede medirse el polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en las ID con número impar de las SEQ ID NO: 3 a 95 o un factor homólogo del mismo que puede existir en una muestra preparando un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo que reacciona inmunológicamente con el polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en las ID con número impar de las SEQ ID NO: 3 a 95 o un factor homólogo del mismo y después llevando a cabo un inmunoensayo que usa el anticuerpo preparado o un fragmento del mismo. El inmunoensayo en sí es un método convencional bien conocido como se ha descrito anteriormente.

La expresión "fragmento de unión a antígeno" del presente documento significa un fragmento de anticuerpo, tal como un fragmento Fab o un fragmento F(ab')₂ contenidos en una molécula de anticuerpo, que tiene capacidad de unión a un antígeno. Aunque el anticuerpo puede ser un anticuerpo policlonal o un anticuerpo monoclonal, se prefiere un anticuerpo monoclonal para inmunoensayos y similares, debido a la alta reproducibilidad que se logra con el mismo. Los métodos para preparar un anticuerpo policlonal o monoclonal usando un polipéptido como inmunógeno se conocen bien en la técnica y puede llevarse a cabo fácilmente su preparación mediante un método convencional. Por ejemplo, pueden inducirse anticuerpos contra el polipéptido inmunizando a un animal con un inmunógeno, el polipéptido conjugado a una proteína transportadora, tal como hemocianina de lapa californiana (KLH) o caseína, junto con un adyuvante. Después, se recogen del animal inmunizado células productoras de anticuerpos, tales como células de bazo o linfocitos y se fusionan con células de mieloma para preparar hibridomas. Entre los hibridomas, se selecciona uno que produzca un anticuerpo que se une al polipéptido mostrado en la SEQ ID NO: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, ..., 93 o 95 o un factor homólogo del mismo y se hace proliferar y después, puede recogerse del sobrenadante de cultivo el anticuerpo monoclonal cuyo antígeno correspondiente es la proteína mencionada anteriormente. El método anteriormente descrito es un método convencional bien conocido.

En el método 3 de la presente invención, se mide el ARNm que codifica CD179b, que puede estar contenido en una muestra obtenida de un organismo vivo. Tal como se describe de manera concreta en los ejemplos más adelante, el nivel de expresión de ARNm que codifica CD179b es significativamente elevado en el cáncer, especialmente, en células de cáncer de mama y de leucemia. Por lo tanto, los cánceres en un organismo vivo pueden detectarse midiendo el ARNm en una muestra.

En el método de detección de la presente invención, se determina si el organismo vivo de interés padece o no cáncer de mama y/o leucemia o similares basándose en el nivel de expresión del polipéptido medido como se ha descrito anteriormente. Aunque puede lograrse la detección del cáncer sencillamente midiendo la expresión del polipéptido en el organismo vivo de interés, se prefiere obtener el valor de referencia normal determinando el nivel de expresión del polipéptido (la cantidad del anticuerpo, polipéptido o ARNm) en una o más muestras de individuos sanos para comparar el valor medido en el organismo vivo de interés con el valor normal de referencia, con el fin de aumentar la precisión de la detección. Para aumentar aún más la precisión de la detección, puede obtenerse el valor de referencia del cáncer determinando el nivel de expresión del polipéptido en muestras obtenidas de muchos pacientes en los que se ha observado que padecen cáncer para comparar el valor medido del organismo vivo de interés con los valores de referencia tanto normales como de cáncer. Los valores de referencia anteriormente mencionados pueden determinarse expresando en valores el nivel de expresión del polipéptido en cada muestra y calculando el valor medio de los mismos. Los valores de referencia normales y de cáncer pueden determinarse de antemano midiendo el nivel de expresión del polipéptido en muchos sujetos sanos y con cáncer. De este modo, cuando se compara el valor medido con los valores de referencia en el método de la presente invención, los valores de referencia pueden ser aquellos determinados previamente.

El método de detección de la presente invención puede llevarse a cabo en combinación con detección usando otros antígenos de cáncer y/o marcadores de cáncer de tal forma que pueda mejorarse más la precisión de la detección de cánceres.

Mediante el método de detección de la presente invención, pueden detectarse cáncer de mama y/o leucemias en un organismo vivo. El método de la presente invención puede detectar incluso un pequeño tumor invisible o un tumor que exista en una parte profunda de un organismo y por lo tanto, el método es útil para la detección temprana del cáncer. Además, al aplicar el método de detección de la presente invención a pacientes durante el periodo de seguimiento después de una terapia para el cáncer, el cáncer recurrente, en caso de haberlo, puede detectarse en su estadio temprano.

Cuanto más células cancerosas que expresan el polipéptido prescrito que se va a medir en la presente invención proliferan en un organismo vivo portador de tumores, se acumularán más polipéptidos y ARNm que los codifican en el organismo, lo que provoca un aumento en la cantidad de los anticuerpos contra los polipéptidos anteriormente mencionados en el suero. Por otra parte, cuanto más se reduzcan las células cancerosas, habrá una mayor reducción de los polipéptidos y ARNm que los codifican en el organismo vivo, lo que provoca una reducción en la cantidad de los anticuerpos contra los polipéptidos anteriormente mencionados en el suero. De este modo, en caso de que el nivel de expresión del polipéptido indicado sea elevado, puede determinarse que se ha producido un

crecimiento tumoral y/o una metástasis del cáncer, es decir, el estadio de progresión del cáncer es avanzado.

Además, tal como se muestra en el ejemplo más adelante, cuando se hacen comparaciones entre los mismos tipos de tumores, uno maligno produce una cantidad significativamente mayor de los anticuerpos que uno benigno. Por lo tanto, en caso de que el nivel de expresión de los polipéptidos indicados sea elevado, puede determinarse que el grado de la neoplasia maligna cancerosa es mayor. Es decir, el grado de la neoplasia maligna cancerosa también puede detectarse mediante el método de la presente invención.

Además, puede controlarse el efecto de la terapia para el cáncer basándose en el aumento o la reducción en el nivel de expresión de los polipéptidos indicados. Por lo tanto, mediante la observación del nivel de expresión de los polipéptidos anteriormente mencionados en un individuo durante o después de la terapia para el cáncer, puede obtenerse una indicación de hasta qué punto fue eficaz el agente anticáncer administrado o si queda en el paciente una parte del tumor después de extirpar el tumor, así como puede obtenerse una indicación para hallar metástasis y/o recurrencia de una manera lo más temprana posible durante el seguimiento. Un tratamiento adecuado del cáncer da como resultado una reducción en el nivel de expresión de los polipéptidos en comparación con aquellos en el estado portador de tumor antes de la terapia. En dicho caso, puede valorarse que el efecto de la terapia que se efectuó (o se está efectuando) en el organismo vivo era/es bueno. En los casos donde el nivel de expresión de los polipéptidos aumenta o se mantiene o primero se reduce y después aumenta, puede valorarse que el efecto de la terapia no es lo suficientemente bueno. Esto puede ser una base útil para la selección de un método terapéutico, tal como la decisión de cambiar el método terapéutico o de cambiar la dosis de un agente anticáncer.

Los cánceres que se detectarán mediante el método de la presente invención son aquellos que expresan CD179b (excluyendo a tumores de células pre-B) y los ejemplos de los mismos incluyen cáncer de la glándula mamaria, cáncer de glándula mamaria combinado, tumor mixto maligno en la glándula mamaria, adenocarcinoma papilar intraductal y/o leucemias (preferentemente, leucemia linfocítica crónica, excluyendo aquellas de células de tipo pre-B). Los organismos vivos a los que se aplica el método de la presente invención son mamíferos, preferentemente seres humanos, perros y gatos.

La muestra que se va a someter al método de la presente invención incluye fluidos corporales, tales como sangre, suero, plasma, ascitis y efusión pleural; tejidos; y células. En particular, suero, plasma, pueden usarse preferentemente ascitis y efusión pleural en el método 1 y el método 2 anterior. En el caso del método 3 anterior, se prefiere una muestra de tejido y una muestra de células, en las que se mide el ARNm.

El polipéptido usado como antígeno para el inmunoensayo en el método 1 puede proporcionarse en forma de un reactivo para detectar el cáncer de mama y/o la leucemia. El reactivo puede consistir únicamente en el polipéptido anteriormente mencionado o puede contener varios aditivos útiles para estabilizar el polipéptido y similares. El reactivo también puede proporcionarse en forma inmovilizada sobre una fase sólida, tal como una placa o membrana.

El anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo que reacciona inmunológicamente con el polipéptido de la SEQ ID NO: 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, ..., 93 o 95 o un factor homólogo del mismo, que se usa para medir el polipéptido o el factor homólogo del mismo mediante el inmunoensayo en el método 2, también puede proporcionarse como reactivo para detectar un cáncer. El reactivo también puede consistir únicamente en el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo anteriormente mencionado o puede contener diversos aditivos útiles para estabilizar el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo y similares. El anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo también puede estar en forma conjugada con un metal, tal como manganeso o hierro. Ya que dicho anticuerpo conjugado a un metal o un fragmento de unión a antígeno del mismo se acumula en un sitio en el que existe una gran cantidad de proteína antigénica cuando se administra a un organismo, puede detectarse la existencia de células de cáncer que producen la proteína antigénica midiendo el metal mediante IRM o similares.

Además, el polinucleótido anteriormente descrito para la detección del cáncer usado para medir el ARNm en el método 3 también puede proporcionarse como reactivo para detectar el cáncer. El reactivo para detectar el cáncer también puede consistir únicamente en el polinucleótido o puede contener diversos aditivos útiles para estabilizar el polinucleótido y similares. El polinucleótido para la detección del cáncer contenido en el reactivo es preferentemente un cebador o una sonda.

Ejemplos

La presente invención se describirá a continuación de manera más concreta por medio de ejemplos.

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

(1) Preparación de la biblioteca de ADNc

A partir de un tejido de cáncer de glándula mamaria canino extirpado mediante cirugía, se extrajo el ARN total

mediante el método de guanidinio ácido-fenol-cloroformo y se purificó el ARN + poli(A) usando el kit de purificación de ARNm Oligotex-dT30 (fabricado por Takara Shuzo Co., Ltd.) de acuerdo con el protocolo descrito en las instrucciones adjuntas.

- 5 Usando el ARNm obtenido (5 µg), se sintetizó una fagoteca de ADNc obtenida de cáncer de glándula mamaria canina. La preparación de la fagoteca de ADNc se llevó a cabo usando el kit de síntesis de ADNc, el kit de síntesis de ZAP-ADNc y el kit de clonación de ZAP-ADNc Gigapack III Gold (fabricado por STRATAGENE) de acuerdo con los protocolos adjuntos a los kits. El tamaño de la fagoteca de ADNc preparada fue de $2,99 \times 10^5$ ufp/ml.

10 (2) Exploración de la biblioteca de ADNc con suero

Usando la fagoteca de ADNc obtenida a partir de cáncer de glándula mamaria canina preparada del modo descrito anteriormente, se llevó a cabo una inmuno-exploración. Más particularmente, se infectaron *E. coli* hospedadoras (XL1-Blue MRF') con la biblioteca, de tal forma que se incluyeron 2340 clones en una placa de agarosa NZY de 15 Φ90x 15 mm, seguido de cultivo a 42°C durante 3 a 4 horas para permitir la formación de placas. La placa se recuperó con una membrana de nitrocelulosa (Hybond C Extra; fabricada por GE Healthcare BioScience) impregnada con IPTG (isopropil-β-D-tiogalactósido) a 37°C durante 4 horas, para permitir la inducción de la expresión de proteínas, transfiriendo de este modo las proteínas a la membrana. A continuación, se recuperó la membrana y se empapó en TBS (Tris-HCl 10 mM, NaCl 150 mM, pH 7,5) complementado con leche deshidratada desgrasada al 0,5 %, seguido de agitación a 4°C durante una noche para suprimir las reacciones no específicas. Se dejó reaccionar este filtro con un suero de paciente canino diluido 500 veces a temperatura ambiente durante 2 a 3 horas.

Como suero de paciente canino descrito anteriormente, se usaron un total de 3 muestras de suero que se recogieron de cada uno de los perros a los que se extirpó la glándula mamaria y otro paciente canino con cáncer de la glándula mamaria. Estos sueros se almacenaron a -80°C y se pretrataron inmediatamente antes de su uso. El pretratamiento de los sueros se llevó a cabo mediante el siguiente método. Es decir, se infectaron células *E. coli* hospedadoras (XL1-Blue MRF') con el fago λ ZAP Express en el que no se insertó un gen exógeno y se cultivó en una placa NZY a 37°C. Posteriormente, se añadió a la placa tampón de NaHCO₃ 0,2 M (pH 8,3) que contenía NaCl 0,5 M, y se dejó reposar la placa a 4°C durante 15 horas, seguidas de la recuperación del sobrenadante en forma de *E. coli*/extracto de fago. A continuación, se hizo pasar la *E. coli*/extracto de fago recuperada a través de una columna NHS (fabricada por GE Healthcare BioScience) para inmovilizar las proteínas obtenidas de la *E. coli*/fago. Se hizo pasar el suero del paciente canino a través de esta columna con proteína inmovilizada y se dejó reaccionar con las proteínas, retirando de este modo los anticuerpos que se adsorben a la *E. coli* y el fago del suero. La fracción de suero que pasó a través de la columna sin ser adsorbida se diluyó 500 veces con TBS complementado con leche deshidratada desgrasada al 0,5 % y se usó la dilución resultante como material para la inmunoexploración.

La membrana a la que se transfirieron el suero tratado de este modo y las proteínas de fusión descritas anteriormente se lavó con TBS-T (Tween 20 al 0,05 %/TBS) 4 veces y se dejó reaccionar el anticuerpo de cabra anti-IgG de perro (de cabra anti IgG-h+i de perro conjugado a HRP; fabricado por BETHYL Laboratories, Inc.) que se diluyó 5000 veces con TBS complementado con leche deshidratada desgrasada al 0,5 %, como anticuerpo secundario, a temperatura ambiente durante 1 hora. La detección se llevó a cabo mediante una reacción de coloración enzimática usando la solución de reacción de NBT/BCIP (fabricada por Roche) y se recogieron las colonias cuyas posiciones fueron idénticas a aquellas de sitios positivos de la reacción de coloración de la placa de agarosa NZY de Φ90x15mm y se disolvieron en 500 µl de tampón SM (NaCl 100 mM, MgClSO₄ 10 mM Tris-HCl 50 mM, gelatina al 0,01 %, pH7.5). Las exploraciones segunda y tercera se llevaron a cabo repitiendo el mismo método al descrito anteriormente hasta que las colonias positivas en la reacción de coloración se convirtieron en colonias individuales, aislando de este modo 45 clones positivos después de la exploración de 92820 clones de fagos reactivos con la IgG en el suero.

50 (3) Búsqueda de homología de los genes de antígeno aislados

Para someter los 45 clones positivos aislados mediante el método anterior para su posterior análisis, se llevó a cabo una operación para convertir el vector de fago en un vector de plásmido. Más particularmente, se prepararon 200 µl de una solución que contenía *E. coli* (XL1-Blue MRF') a una DO₆₀₀ de absorbancia de 1,0, se mezclaron 250 µl de la solución de fago purificada y 1 µl de fago auxiliar ExAssist (fabricado por STRATAGENE) y se dejó reaccionar la mezcla resultante a 37°C durante 15 minutos, seguido de la adición de 3 ml de caldo LB a la misma y de cultivar la mezcla resultante a 37°C durante 2,5 a 3 horas. Esto fue seguido inmediatamente de 20 minutos de incubación en un baño de agua a 70°C y de centrifugación a 1000xg durante 15 minutos, tras los cuales se recogió el sobrenadante en forma de solución de fagémidos. Posteriormente, se prepararon 200 µl de una solución de tal forma que el hospedador del fagémido, *E. coli* (SOLR) estaba contenido a una DO₆₀₀ de absorbancia de 1,0 y se mezclaron 10 µl de la solución de fagémido purificada, y se dejó reaccionar la mezcla resultante a 37°C durante 15 minutos, seguido de la siembra de una alícuota de 50 µl del medio LB agar complementado con ampicilina resultante (concentración final de 50 µg/ml) y de cultivo a 37°C durante una noche. Se recogieron colonias individuales del SOLR transformado y se cultivaron en medio LB complementado con ampicilina (concentración final de 50 µg/ml) a 37°C, seguido de purificación de los ADN de plásmido que tienen insertos de interés usando el kit QIAGEN plasmid

Miniprep (fabricado por QIAGEN).

Cada plásmido purificado se sometió a análisis de la secuencia de longitud completa del inserto mediante el método del cebador caminante usando el cebador de T3 mostrado en la SEQ ID NO: 96 y el cebador de T7 mostrado en la SEQ ID NO: 97. Mediante este análisis de secuencia, se obtuvieron las secuencias génicas mostradas en las ID pares de las SEQ ID NO: 4 a 92. Usando las secuencias de bases y las secuencias de aminoácidos (ID con número impar de las SEQ ID NO: 5 a 93) de estos genes, se llevó a cabo una búsqueda de homología contra genes conocidos usando el programa de búsqueda de homología BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>) y, como resultado, se reveló que todos los 45 genes obtenidos fueron aquellos que codificaban CD179b. Los grados de homología entre los 45 genes fueron del 94 al 99 % en cuanto a la secuencia de bases y del 96 al 99 % en cuanto a las secuencias de aminoácidos. Los grados de homología entre estos genes y el gen que codifica un factor homólogo humano fueron del 62 al 82 % en cuanto a las secuencias de bases y del 69 al 80 % en cuanto a las secuencias de aminoácidos, en la región que se tradujo en una proteína. La secuencia de bases del factor homólogo de ser humano se muestra en la SEQ ID NO: 1 y las secuencias de aminoácidos del factor homólogo humano se muestran en las SEQ ID no: 2 y 3. Además, los grados de homología entre estos genes y el gen que codifica un factor homólogo bovino fueron del 68 al 82 % en cuanto a las secuencias de bases y del 56 al 77 % en cuanto a las secuencias de aminoácidos, en la región que se tradujo en una proteína. La secuencia de bases del factor homólogo bovino se muestra en la SEQ ID NO: 94 y la secuencia de aminoácidos del factor homólogo bovino se muestra en la SEQ ID NO: 95. la homología entre el gen que codifica el factor homólogo humano y el gen que codifica el factor homólogo bovino fue del 62 % en cuanto a las secuencias de bases y del 72 % en cuanto a las secuencias de aminoácidos, en la región que se tradujo en una proteína.

(4) Análisis de expresión en diversos tejidos

Se investigó la expresión de los genes obtenidos mediante el método anterior en tejidos normales y varias líneas celulares humanas y caninas mediante el método de la RT-PCR (PCR de transcripción inversa). La reacción de retrotranscripción se llevó a cabo del siguiente modo. Es decir, se extrajeron de 50 a 100 mg de ARN total de cada tejido o de 5-10X10⁶ células de cada línea celular usando el reactivo TRIZOL (fabricado por INVITROGEN) según el protocolo descrito en las instrucciones adjuntas. Usando este ARN total, se sintetizó ADNc mediante el sistema de síntesis Superscript First-Strand para RT-PCR (fabricado por INVITROGEN) según el protocolo descrito en las instrucciones adjuntas. Como ADNc de tejidos normales humanos (cerebro, hipocampo, testículos, colon y placenta), se usaron ADNc Gene Pool (fabricado por INVITROGEN), ADNc QUICK-Clone (fabricado por CLONETECH) y la biblioteca de ADNc de inserto grande (fabricada por CLONETECH). La reacción de PCR se llevó a cabo del siguiente modo, usando cebadores específicos para los genes caninos obtenidos (mostrados en las SEQ ID NO: 98 a 99) y su gen homólogo humano (mostrado en las SEQ ID NO: 100 y 101). Es decir, se mezclaron los reactivos y un tampón adjunto de tal forma que se obtuvieron concentraciones/cantidades de 0,25 µl de una muestra preparada mediante la reacción de retrotranscripción, 2 µM de cada uno de los cebadores anteriores, 0,2 mM de cada uno de los dNTP y 0,65 U de polimerasa ExTaq (fabricada por Takara Shuzo Co., Ltd.) en un volumen total de 25 µl, y se llevó a cabo la reacción con 30 ciclos de 94°C durante 30 segundos, 60°C durante 30 segundos y 72°C durante 30 segundos usando un Thermal Cycler (fabricado por BIO RAD). Los cebadores específicos anteriormente descritos para genes que tienen la secuencia de bases mostrada en las SEQ ID NO: 98 y 99 fueron para la amplificación de las posiciones 32 a 341 en la secuencia de bases mostrada en la SEQ ID NO: 4 y para la amplificación de la región común para todos los genes de CD179b caninos en las ID pares de las SEQ ID NO: 4 a 92. Además, los cebadores específicos para genes que tienen la secuencia de bases mostrada en las SEQ ID NO: 100 y 101 fueron para la amplificación de las posiciones 216 a 738 en la secuencia de bases mostrada en la SEQ ID NO: 1. Como control para la comparación, al mismo tiempo, se usaron cebadores específicos para GAPDH (mostrados en las SEQ ID NO: 102 y 103). Como resultado, como se muestra en la Fig. 1, los genes caninos obtenidos no mostraron expresión alguna en tejidos caninos normales, pero mostraron una fuerte expresión en tejidos de cáncer mamario canino. En cuanto a la expresión del gen homólogo de ser humano, la médula ósea fue el único tejido humano normal en donde se confirmó su expresión, pero, en células cancerosas humanas, se detectó su expresión en líneas celulares de leucemia y líneas celulares de cáncer de mama, de tal forma que se confirmó la expresión específica de CD179b en líneas celulares de leucemia y en líneas celulares de cáncer de mama.

En la figura 1, la referencia número 1 en la ordenada representa el patrón de expresión del gen identificado como se ha descrito anteriormente y la referencia número 2 representa el patrón de expresión del gen GAPDH como control para la comparación.

Ejemplo 2: Preparación de nueva proteína antigénica de cáncer canina y humana

(1) Preparación de proteína recombinante

Basándose en el gen de SEQ ID NO: 4 obtenido en el ejemplo 1, se preparó una proteína recombinante siguiendo el siguiente método. Es decir, se mezclaron los reactivos y un tampón adjunto de tal forma que se lograron concentraciones/cantidades de 1 µl del vector preparado a partir de la solución de fagémido obtenida en el ejemplo 1 y sometida al análisis de secuencia, 0,4 µM de cada uno de dos tipos de cebadores que tienen sitios de restricción *NdeI* y *KpnI* (descritos en las SEQ ID NO: 104 y 105), 0,2 mM de dNTP y 1,25 U de polimerasa PrimeSTAR HS

(fabricada por Takara Shuzo Co., Ltd) en un volumen total de 50 µl y la PCR se llevó a cabo con 30 ciclos de 98°C durante 10 segundos y 68°C durante 40 segundos usando un Thermal Cycler (fabricado por BIO RAD). Los dos tipos de cebadores anteriormente descritos fueron aquellos para la amplificación de la región que codifica los aminoácidos 5 a 120 en la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 5. Después de la PCR, se sometió a electroforesis al ADN amplificado usando gel de agarosa al 2 % y se purificó un fragmento de ADN de aproximadamente 350 pb usando el kit de extracción en gel QIAquick (fabricado por QIAGEN).

El fragmento de ADN purificado se ligó en un vector de clonación pCR-Blunt (fabricado por Invitrogen). Se transformaron *E. coli* con el producto de ligación resultante y posteriormente se recuperaron los plásmidos, seguido de confirmación, mediante secuenciación, de que la secuencia del fragmento génico amplificado coincide con la secuencia de interés. Se trató al plásmido que tiene la secuencia que coincide con la secuencia de interés con las enzimas de restricción *NdeI* y *KpnI* y se purificó usando el kit de extracción en gel QIAquick, seguido de la inserción de la secuencia génica de interés en un vector de expresión para *E. coli*, pET30b (fabricado por Novagen) que se había tratado con las enzimas de restricción *NdeI* y *KpnI*. El uso de este vector permite la producción de una proteína de fusión con marcador His. La *E. coli* para expresión, BL21 (DE3), se transformó con este plásmido y se indujo la expresión de la proteína de interés en *E. coli* con IPTG 1 mM.

Por otra parte, basándose en el gen de la SEQ ID NO: 1, se preparó una proteína recombinante del gen homólogo humano siguiendo el siguiente método. Se mezclaron los reactivos y un tampón adjunto de tal forma que se obtuvieron concentraciones/cantidades de 1 µl del ADNc preparado en el ejemplo 1 cuya expresión pudo confirmarse mediante el método de RT-PCR en ADNc de diversos tejidos/células, 0,4 µM de cada uno de dos tipos de cebadores que tienen sitios de restricción *EcoRI* y *Sall* (descritos en las SEQ ID NO: 106 y 107), 0,2 mM de dNTP y 1,25 U de polimerasa PrimeSTAR HS (fabricada por Takara Shuzo Co., Ltd) en un volumen total de 50 µl y la PCR se llevó a cabo con 30 ciclos de 98°C durante 10 segundos y 68°C durante 40 segundos usando un Thermal Cycler (fabricado por BIO RAD). Los dos tipos de cebadores anteriormente descritos fueron aquellos para la amplificación de la longitud completa de la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 3. Después de la PCR, se sometió a electroforesis al ADN amplificado usando gel de agarosa al 2 % y se purificó un fragmento de ADN de aproximadamente 540 pb usando el kit de extracción en gel QIAquick (fabricado por QIAGEN).

El fragmento de ADN purificado se ligó en un vector de clonación pCR-Blunt (fabricado por Invitrogen). Se transformaron *E. coli* con el producto de ligación resultante y posteriormente se recuperaron los plásmidos, seguido de confirmación, mediante secuenciación, de que la secuencia del fragmento génico amplificado coincide con la secuencia de interés. Se trató al plásmido que tiene la secuencia que coincide con la secuencia de interés con las enzimas de restricción *EcoRI* y *Sall* y se purificó usando el kit de extracción en gel QIAquick, seguido de la inserción de la secuencia génica de interés en un vector de expresión para *E. coli*, pET30a (fabricado por Novagen) que se había tratado con las enzimas de restricción *EcoRI* y *Sall*. El uso de este vector permite la producción de una proteína de fusión con marcador His. La *E. coli* para expresión, BL21 (DE3), se transformó con este plásmido y se indujo la expresión de la proteína de interés en *E. coli* con IPTG 1 mM.

(2) Purificación de proteína recombinante

Las células de *E. coli* recombinantes obtenidas anteriormente que expresan la SEQ ID NO: 1 y la SEQ ID NO: 4, respectivamente, se cultivaron en medio LB complementado con 30 µg/ml de kanamicina a 37°C hasta que la absorbancia a 600 nm alcanzó aproximadamente 0,7, y después se añadió isopropil-β-D-1-tiogalactopiranosido a las mismas de tal forma que su concentración final fuese de 1 mM, seguido de su cultivo a 30°C durante 20 horas. Posteriormente, se recogieron las células por centrifugación a 4.800 rpm durante 10 minutos. Se suspendió el sedimento de células en suero salino tamponado con fosfato y se sometió adicionalmente a centrifugación a 4.800 rpm durante 10 minutos para lavar las células.

Las células se suspendieron en suero salino tamponado con fosfato y se sometieron a ultrasonidos sobre hielo. La solución sometida a ultrasonidos de *E. coli* se centrifugó a 7.000 rpm durante 20 minutos para obtener el sobrenadante en forma de fracción soluble y el precipitado como fracción insoluble.

La fracción insoluble se suspendió en solución Triton-X100 al 4 % y se centrifugó a 7.000 rpm durante 20 minutos. Esta operación se repitió dos veces y se llevó a cabo una operación de retirada de proteasas.

El residuo se suspendió en tampón fosfato 20 mM (pH 8,0) que contenía clorhidrato de guanidinio 6 M y se dejó reposar la suspensión resultante a 4°C durante 20 horas para desnaturalizar las proteínas. A continuación, se centrifugó la suspensión a 7.000 rpm durante 20 minutos y se colocó la fracción soluble obtenida en una columna de quelato de níquel preparada mediante un método convencional (vehículo: Sepharose™ quelante Fast Flow (GE Healthcare); volumen de la columna: 5 ml; tampón de equilibrado: tampón fosfato 20 mM (pH 8,0) que contiene clorhidrato de guanidinio 6M). La fracción que no se adsorbió en la columna se eliminó por lavado con 10 volúmenes de columna de tampón fosfato 20 mM (pH 8,0) que contiene clorhidrato de guanidinio 6M y tampón fosfato 20 mM (pH 8,0) que contiene imidazol 10 mM y se llevó a cabo inmediatamente la elución con un gradiente de densidad en cuatro etapas de imidazol 50 mM-500 mM, para obtener una fracción purificada, que se usó posteriormente como material para las pruebas de administración.

A 1 ml de un tampón de reacción (Tris-HCl 20 mM, NaCl 50 mM, CaCl₂ 2 mM; pH 7.4), se tomaron alícuotas de 200 µl de la preparación obtenida mediante el método anteriormente descrito y después se añadieron 2 µl de enterocinasa (fabricada por Novagen) a la misma, seguido de dejarla reposar a temperatura ambiente durante una noche para escindir el marcador His. El producto resultante se purificó usando el kit de captura de escisión de enterocinasa (fabricado por Novagen) de acuerdo con el protocolo adjunto al kit. Posteriormente, se reemplazó el tampón contenido en 1,2 ml de la preparación purificada obtenida mediante el método anteriormente descrito por tampón fosfato fisiológico (fabricado por Nissui Pharmaceutical) mediante ultrafiltración usando NANOSEP 10K OMEGA (fabricado por PALL) y se filtró en condiciones asépticas la solución resultante usando HT Tuffryn Acrodisc 0,22 µm (fabricado por PALL) y se usó en los experimentos siguientes.

Ejemplo 3: Prueba de administración de proteína recombinante a un perro portador de cáncer

(1) Ensayo antitumoral

Se evaluó el efecto antitumoral de la proteína recombinante que se purificó como se ha descrito anteriormente en un perro portador de tumores (cáncer de mama) que tiene un tumor epidérmico.

Se mezcló una cantidad igual de adyuvante incompleto de Freund (fabricado por Wako Pure Chemicals) y se mezcló con 100 µg (0,5 ml) del polipéptido recombinante purificado como se ha descrito anteriormente, para preparar un agente terapéutico para el cáncer. Este se administró en un nódulo linfático regional en las proximidades del tumor un total de 3 veces, llevando a cabo las administraciones posteriores 3 días y 7 días después de la primera administración. Como resultado, el tamaño tumoral, que era de aproximadamente 55 mm³ en el momento de la administración del agente terapéutico para el cáncer, se redujo hasta un tamaño de 30 mm³ 10 días después de la primera administración; hasta 16 mm³ 20 días después de la administración; y hasta 10 mm³ 30 días después de la administración.

Además, a otro paciente canino que padecía cáncer de glándula mamaria, se le administró una mezcla de 100 µg (0,5 ml) del polipéptido anteriormente descrito obtenido de un perro y 0,5 ml de adyuvante incompleto de Freund del mismo modo al descrito anteriormente durante un total de 3 veces. Además, concurrentemente con las respectivas administraciones, se administraron 100 µg de interleucina 12 canina por vía subcutánea. Como resultado, el tumor, que tenía un tamaño de aproximadamente 155 mm³ en el momento de la administración del agente terapéutico para el cáncer, remitió completamente 24 días después de la primera administración.

(2) Ensayo de inducibilidad inmunitaria

Se recogió sangre del paciente canino en el que se obtuvo el efecto antitumoral en la prueba de administración en el apartado (1) anteriormente descrito antes de la administración del agente terapéutico para el cáncer y 10 días y 30 días después de la primera administración. Se aislaron células mononucleares de sangre periférica según un método convencional y mediante el ensayo ELISPOT para IFNγ usándolas, se evaluó la inducibilidad inmunitaria de cada proteína recombinante.

En una placa de 96 pocillos fabricada por Millipore (MultiScreen-IP, MAIPS 4510), se colocaron 100 µl/pocillo de etanol al 70 % y se dejó reposar la placa durante 5 minutos, seguido de la retirada del etanol por aspiración. La placa se lavó con agua estéril y se colocaron en la misma 300 µl/pocillo de bicarbonato sódico 200 mM (pH 8,2). Después de dejar reposar durante 5 minutos, se retiró el bicarbonato sódico por aspiración y después se lavó la placa. Posteriormente, se colocaron 0,5 µl/pocillo de un anticuerpo anti-interferón γ canino (fabricado por R&D, clon 142529, MAB781) mezclado con bicarbonato sódico 200 mM en los pocillos y se incubó la placa a 37°C durante una noche para inmovilizar el anticuerpo primario. Después de retirar el anticuerpo primario por aspiración, se añadieron a los pocillos 300 µl/pocillo de una solución de bloqueo (BSA al 1 %-sacarosa al 5 %-bicarbonato de sodio 200 mM (pH 8,2)) y se incubó la placa a 4°C durante una noche para bloquearla. Después de retirar la solución de bloqueo por aspiración, se colocaron en los pocillos 300 µl/pocillo de medio RPMI que contenía suero de ternero fetal al 10 % (fabricado por Invitrogen) y se dejó reposar la placa durante 5 minutos, seguido de la retirada del medio por aspiración. Posteriormente, se colocaron en la placa 5 x 10⁵ células/pocillo de las células mononucleares de sangre periférica caninas suspendidas en medio RPMI que contenía suero de ternero fetal al 10 % y se añadieron 10 µl/pocillo del polipéptido de origen canino o del polipéptido de origen humano usado en cada administración, seguido del cultivo de las células en condiciones a 37°C y CO₂ al 5 % durante 24 horas, para permitir que los inmunocitos que pudieran existir en las células mononucleares de sangre periférica produzcan interferón γ. Después del cultivo, se retiró el medio y se lavaron los pocillos 6 veces con una solución de lavado (Tween 20 al 0,1 %-bicarbonato sódico 200 mM (pH 8,2)). En cada pocillo, se colocaron 100 µl de anticuerpo policlonal de conejo anti-perro diluido 1000 veces con la solución de bloqueo descrita anteriormente y se incubó la placa a 4°C durante una noche. Después de lavar los pocillos 3 veces con la solución de lavado anteriormente descrita, se colocaron en cada pocillo 100 µl de anticuerpo anti-conejo marcado con HRP diluido 1000 veces con la solución de bloqueo anteriormente descrita, y se dejó avanzar la reacción a 37°C durante 2 horas. Después de lavar los pocillos 3 veces con la solución de lavado anteriormente descrita, el resultante se coloreó con Konica Immunostain (fabricado por Konica) y se lavaron los pocillos con agua para detener la reacción. A continuación, se secó la membrana y se contó el número de puntos aparecidos usando KS ELISPOT (fabricado por Carl Zeiss, Inc.). Como resultado, en las células

mononucleares de sangre periférica muestreadas antes de la administración del polipéptido, no se detectaron puntos. Por otra parte, en el paciente canino después de la administración del polipéptido, se detectaron 18 y 87 puntos en las células mononucleares de sangre periférica muestreadas a los 10 días y 30 días, respectivamente, después de la administración.

A partir de los resultados anteriores, se confirmó que se indujeron inmunocitos que reaccionan específicamente con la proteína recombinante administrada y que producen interferón y en el paciente canino al que se administró la proteína recombinante y se creyó que el efecto antitumoral descrito en el apartado (1) anterior fue ejercido por reacciones inmunitarias en las que están implicados principalmente estos inmunocitos.

Ejemplo 4: Inducción de células T CD8 positivas que reaccionan con epítopos de péptido derivado de CD179b

(1) Predicción de motivos peptídicos que se unen a HLA-A0201 y HLA-A24

La información acerca de la secuencia de aminoácidos de la proteína CD179b humana se obtuvo de GenBank. Para la predicción de los motivos de unión a HLA-A0201 y HLA-A24, se analizó la secuencia de aminoácidos de la proteína humana CD179b empleando un programa de predicción informático usando el conocido BIMAS (disponible en http://bimas.dcrf.nih.gov/molbio/hla_bind/). Como resultado, se seleccionaron 8 tipos de péptidos mostrados en las SEQ ID NO: 108 a 110 y las SEQ ID NO: 113 a 117, que se esperaba que fuesen capaces de unirse a la molécula de HLA-A0201; y 5 tipos de péptidos mostrados en las SEQ ID NO: 110 a 112, la SEQ ID NO: 115 y la SEQ ID NO: 116, que se esperaba que fuesen capaces de unirse a la molécula HLA-A24.

(2) Inducción de células T CD8 positivas reactivas con epítipo peptídico

A partir de un individuo sano HLA-A0201 positivo, se aisló sangre periférica y se dispuso la sangre periférica sobre medio de separación de linfocitos (OrganonTecnika, Durham, NC), seguido de la centrifugación de las mismas a 1.500 rpm a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se recuperó una fracción que contenía PBMC y se lavó 3 veces (o más) con tampón fosfato frío para obtener células mononucleares de sangre periférica (PBMC). Las PBMC obtenidas se suspendieron en 20 ml de medio AIM-V (fabricado por Life Technologies, Inc., Grand Island, NY) y se dejó que se adhiriesen a un matraz de cultivo (fabricado por Falcon) a 37°C con CO₂ al 5 % durante 2 horas. Las células que no se adhirieron se usaron para la preparación de células T y las células adheridas se usaron para la preparación de células dendríticas.

Las células adheridas se cultivaron en medio AIM-V en presencia de IL-4 (1000 U/ml) y GM-CSF (1000 U/ml). Seis días después, se reemplazó el medio con medio AIM-V complementado con IL-4 (1000 U/ml), GM-CSF (1000 U/ml), IL-6 (1000 U/ml, Genzyme, Cambridge, MA), IL-1β (10 ng/ml, Genzyme, Cambridge, MA) Y TNF-α (10 ng/ml, Genzyme, Cambridge, MA) y se prosiguió con el cultivo durante 2 días. La población de células obtenidas que no se adherían se usó como células dendríticas.

Las células dendríticas preparadas se suspendieron en medio AIM-V a una densidad celular de 1x10⁶ células/ml y se añadió el péptido mostrado en las SEQ ID NO: 108 a 110 o las SEQ ID NO: 113 a 117, que son secuencias seleccionadas en el apartado (1) anterior y que se espera que sean capaces de unirse a la molécula HLA-A201, a la suspensión resultante a una concentración de 10 µg/ml, seguido de cultivo usando una placa de 96 pocillos en condiciones de 37°C, CO₂ al 5 % durante 4 horas. A continuación, se irradiaron las células con rayos X (3000 rad), se lavaron con medio AIM-V, se suspendieron en medio AIM-V que contenía suero AB humano al 10 % (Nabi, Miami, FL), IL-6 (1000 U/ml) e IL-12 (10 ng/ml, Genzyme, Cambridge, MA) y se colocaron en los pocillos de una placa de 24 pocillos a una población de 1 x 10⁵ células/pocillo. Se añadió la población de células T preparadas a los pocillos a una población de 1 x 10⁶ células/pocillo y se cultivaron las células a 37°C con CO₂ al 5 %. Siete días después, se desechó cada sobrenadante de cultivo y se trataron las células con cada uno de los péptidos obtenidos del mismo modo al descrito anteriormente. Después de la irradiación con rayos X, las células dendríticas se suspendieron en medio AIM-V que contenía suero AB humano al 10 % (Nabi, Miami, FL), IL-7 (10 U/ml, Genzyme, Cambridge, MA) e IL-2 (10 U/ml, Genzyme, Cambridge, MA) (densidad celular: 1 x 10⁵ células/ml) y se colocaron las células en los pocillos de una placa de 24 pocillos a una población celular de 1 x 10⁵ células/pocillo y se cultivaron adicionalmente. Se repitieron las mismas operaciones de 4 a 6 veces a intervalos de 7 días y después se recuperaron las células T estimuladas, tras lo cual se confirmó la inducción de células T CD8 positivas mediante citometría de flujo.

Asimismo, para los péptidos mostrados en las SEQ ID NO: 110, 111, 112, 115 y 116, que se esperaba que fuesen capaces de unirse a la molécula HLA-A24, se intentó la inducción de células T CD8 positivas reactivas con el epítipo peptídico usando células dendríticas y una población de células T inducida procedente de sangre periférica de un individuo sano HLA-A24 positivo.

Como control negativo, se usó un péptido fuera del alcance de la presente invención (SEQ ID NO: 118).

Ejemplo 5: Determinación de epítomos antigénicos de células T citotóxicas derivados de CD179b que estimulan a células T CD8 positivas HLA-A0201 positivas

(1) Capacidad de producción de IFN- γ

Para examinar la especificidad de cada una de las células T, cuyo crecimiento se confirmó entre las células T inducidas como se ha descrito anteriormente, para epítomos peptídicos, se añadieron 5×10^3 células T a 5×10^4 células T2 (Salter RD et al., Immunogenetics, 21:235-246 (1985), compradas a la ATCC) que se sometieron a pulsos con cada péptido y que expresan la molécula HLA-A0201 (cultivadas en medio AIM-V complementado con cada péptido a una concentración de 10 $\mu\text{g/ml}$, a 37°C con CO₂ al 5 % durante 4 horas), y se cultivaron las células en medio AIM-V que contenía suero AB humano al 10 % en una placa de 96 pocillos durante 24 horas. Después del cultivo, se recuperó el sobrenadante y se midió la cantidad de producción de IFN- γ mediante ELISA. Como resultado, se confirmó la producción de IFN- γ en los sobrenadantes de cultivo en los pocillos de células T2 sometidas a pulsos con los péptidos de las SEQ ID NO: 108 a 110 y las SEQ ID NO: 113 a 117, cuando se compararon con los sobrenadantes de cultivo en los pocillos de células T2 que no se sometieron a pulsos con un péptido (fig. 2). A partir de estos resultados, se reveló que los péptidos anteriormente descritos son epítomos peptídicos de células T que tienen la capacidad de estimular específicamente y permitir la proliferación de las células T HLA-A0201 positivas CD8 positivas, induciendo de este modo la producción de IFN- γ .

En la figura 2, las referencias número 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 en la abscisa indican las capacidades de producción de IFN- γ de las células T CD8 positivas HLA-A0201 positivas debidas a la estimulación de las células T2 sometidas a pulsos con los péptidos de las SEQ ID NO: 108, 109, 110, 113, 114, 115, 116 y 117, respectivamente. La referencia número 11 indica el resultado para el péptido de la SEQ ID NO: 118 usado como control negativo.

(2) Ensayo de citotoxicidad

Posteriormente, se examinó si los péptidos de las SEQ ID NO: 108 a 110 y las SEQ ID NO: 113 a 117 usados en la presente invención se presentan o no en las moléculas HLA-A0201 sobre células tumorales que son HLA-A0201 positivas y expresan CD179b y si las células T CD8 positivas pueden dañar o no las células tumorales que son HLA-A0201 positivas y expresan CD179b. En un tubo de centrifugadora de 50 ml, se recogieron 10^6 células de una línea celular de leucemia de células B, células Namalwa (adquiridas en la ATCC), cuya expresión de CD179b se había confirmado, y se añadieron a las mismas 100 μCi de cromo 51, seguido de incubación a 37°C durante 2 horas. A continuación, las células se lavaron 3 veces con medio RPMI (fabricado por Gibco) que contenía suero de ternero fetal al 10 % (fabricado por Gibco) y se colocaron en los pocillos de una placa de 96 pocillos de fondo en V en una cantidad de 10^3 células/pocillo. Además, a cada pocillo, se le añadieron 5×10^4 células T suspendidas en medio RPMI que contenía suero bovino fetal al 10 % estando dichas células estimuladas por cada péptido y HLA-A0201 positivas, reactivas con epítomo peptídico y positivas a CD8, seguido de cultivo a 37°C con CO₂ al 5 % durante 4 horas. A continuación, al medir la cantidad de cromo 51 en el sobrenadante de cultivo, que se liberó por las células tumorales dañadas, se calculó la actividad de las células T CD8 positivas estimuladas por cada péptido. Como resultado, se reveló que las células T CD8 positivas HLA-A0201 positivas estimuladas con el péptido tienen una actividad citotóxica contra células Namalwa (fig. 3). Las células T CD8 positivas inducidas usando el péptido de control negativo (SEQ ID NO: 118) no mostraron actividad citotóxica. De este modo, se demostró que cada uno de los péptidos usados en la presente invención (SEQ ID NO: 108 a 110 y SEQ ID NO: 113 a 117) se presenta sobre las moléculas HLA-A0201 en células tumorales que son HLA-A0201 positivas y expresan CD179b y que el péptido tiene la capacidad de inducir células T citotóxicas CD8 positivas que pueden dañar a dichas células tumorales.

La actividad citotóxica se determinó, como se ha descrito antes, mezclando 10^5 células T CD8 positivas estimuladas e inducidas con cada uno de los péptidos usados en la presente invención y 10^3 de la línea celular de leucemia de células B Namalwa que se prepararon para que incorporasen cromo 51; cultivando la mezcla resultante durante 4 horas; midiendo la cantidad de cromo 51 liberado al medio de cultivo después del cultivo; y calculando la actividad citotóxica de las células T CD8 positivas contra las células Namalwa según la siguiente ecuación*.

* Ecuación: Actividad citotóxica (%) = la cantidad de cromo 51 liberado de las células Namalwa tras la adición de células T CD8 positivas / la cantidad de cromo 51 liberada de las células diana tras la adición de ácido clorhídrico 1 N x 100.

En la figura 3, las referencias número 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 y 19 en la abscisa indican las actividades citotóxicas de las células T CD8 positivas HLA-A0201 positivas contra las células Namalwa, habiendo sido estimuladas estas células T usando las SEQ ID NO: 108, 109, 110, 113, 114, 115, 116 y 117, respectivamente. La referencia número 20 indica la actividad citotóxica de células T CD8 positivas inducida usando el péptido del control negativo (SEQ ID NO: 118).

Ejemplo 6: Determinación de epítomos antigénicos de células T citotóxicas derivados de CD179b que estimulan a células T CD8 positivas HLA-A24 positivas

(1) Capacidad de producción de IFN- γ

Para examinar la especificidad de las células T CD8 positivas reactivas con el epítipo peptídico inducidas en el ejemplo 3(2) para epítopos peptídicos del mismo modo que en el ejemplo 5(1), se añadieron 5×10^3 células de las células T anteriormente descritas a 5×10^4 células JTK-LCL que expresan moléculas de HLA-A24 (adquiridas en RIKEN), habiéndose sometido a pulsos dichas células JTK-LCL usando el péptido de las SEQ ID NO: 110, 111, 112, 115 o 116 (cultivadas en medio AIM-V complementado con cada péptido a una concentración de 10 µg/ml, a 37°C con CO₂ al 5 % durante 4 horas), y se cultivaron las células en medio AIM-V que contenía suero AB humano al 10 % en una placa de 96 pocillos durante 24 horas. Después del cultivo, se recuperó el sobrenadante y se midió la cantidad de producción de IFN-γ mediante ELISA. Como resultado, se confirmó la producción de IFN-γ en los sobrenadantes de cultivo en los pocillos de células JTK-LCL sometidas a pulsos con los péptidos de las SEQ ID NO: 110, 111, 112, 115 y 116, cuando se compararon con los sobrenadantes de cultivo en los pocillos de células JTK-LCL que no se sometieron a pulsos con un péptido (fig. 4). A partir de estos resultados, se reveló que los péptidos anteriormente descritos son epítopos peptídicos de células T que tienen la capacidad de estimular específicamente y permitir la proliferación de las células T HLA-A24 positivas CD8 positivas, induciendo de este modo la producción de IFN-γ.

En la figura 4, las referencias número 21, 22, 23, 24 y 25 en la abscisa indican las capacidades de producción de IFN-γ de las células T CD8 positivas HLA-A24 positivas debidas a la estimulación de las células JTK-LCL sometidas a pulsos con los péptidos de las SEQ ID NO: 110, 111, 112, 115 y 116, respectivamente. La referencia número 26 indica el resultado para el péptido de la SEQ ID NO: 118 usado como control negativo.

(2) Ensayo de citotoxicidad

Posteriormente, se examinó si los péptidos de las SEQ ID NO: 110, 111, 112, 115 y 116 usados en la presente invención se presentan o no en las moléculas HLA-A24 sobre células que son HLA-A24 positivas y expresan CD179b y si las células T CD8 positivas pueden dañar o no las células tumorales que son HLA-A24 positivas y expresan CD179b del mismo modo que en el ejemplo 5(2). En un tubo de centrífugadora de 50 ml, se recogieron 10^6 células JTK-LCL, que son HLA-A24 positivas y expresan CD179b y se añadieron a las mismas 100 µCi de cromo 51, seguido de incubación a 37°C durante 2 horas. A continuación, las células se lavaron 3 veces con medio RPMI que contenía suero de ternero fetal al 10 % y se colocaron en los pocillos de una placa de 96 pocillos de fondo en V en una cantidad de 10^3 células/pocillo. Además, a cada pocillo, se le añadieron 5×10^4 células T suspendidas en medio RPMI que contenía suero de ternero fetal al 10 % estando dichas células estimuladas con cada péptido y HLA-A24 positivas, reactivas con epítipo peptídico y positivas a CD8, seguido de cultivo a 37°C con CO₂ al 5 % durante 4 horas. A continuación, al medir la cantidad de cromo 51 en el sobrenadante de cultivo, que se liberó por las células dañadas, se calculó la actividad de las células T CD8 positivas estimuladas por cada péptido. Como resultado, se reveló que las células T CD8 positivas HLA-A24 positivas estimuladas con el péptido tienen una actividad citotóxica contra células JTK-LCL (fig. 5). De este modo, se demostró que cada uno de los péptidos usados en la presente invención (SEQ ID NO: 110, 111, 112, 115 y 116) se presenta sobre las moléculas HLA-A24 en células que son HLA-A24 positivas y expresan CD179b y que el péptido tiene la capacidad de inducir células T citotóxicas CD8 positivas que pueden dañar a dichas células. Las células T CD8 positivas inducidas usando el péptido de control negativo (SEQ ID NO: 118) no mostraron actividad citotóxica.

En la figura 5, las referencias número 27, 28, 29, 30 y 31 indican las actividades citotóxicas de las células T CD8 positivas HLA-A24 positivas estimuladas con los péptidos de las SEQ ID NO: 110, 111, 112, 115 y 116, respectivamente, contra células JTK-LCL. La referencia número 32 indica la actividad citotóxica de células T CD8 positivas inducida usando el péptido del control negativo (SEQ ID NO: 118).

Ejemplo 7: Detección del cáncer usando proteína recombinante

(1) Detección de cáncer canino

Se recogió sangre de 153 pacientes caninos cuyo tumor maligno había sido confirmado y 264 perros sanos y se separaron los sueros de la misma. Usando la proteína antigénica de cáncer de perro preparada en el ejemplo 2 (los aminoácidos 5° a 120° en la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 5) y anticuerpo anti-IgG de perro, se midió mediante ELISA el título del anticuerpo IgG en el suero que reacciona específicamente con el polipéptido.

La inmovilización del polipéptido preparado sobre una fase sólida se llevó a cabo colocando 100 µl/pocillo de la solución de proteína recombinante diluida a 100 µg/ml con suero salino tamponado con fosfato en una placa inmovilizadora de amino de 96 pocillos (fabricada por Nunc), seguido de dejar reposar la placa a 4°C durante una noche. El bloqueo se llevó a cabo añadiendo 100 µl/pocillo de una solución, que se preparó disolviendo 4 g de polvo Block Ace (fabricado por DS Pharma Biomedical Co., Ltd.) en 100 ml de agua purificada, en los pocillos y agitando la placa a temperatura ambiente durante 1 hora. El suero diluido 1000 veces con la solución de bloqueo se añadió a los pocillos en una cantidad de 100 µl/pocillo y se agitó la placa a temperatura ambiente durante 3 horas para permitir que se produjese la reacción. Los pocillos se lavaron 3 veces con suero salino tamponado con fosfato que contenía Tween 20 al 0,05 % (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) (en lo sucesivo citado como PBS-T) y se añadieron 100 µl/pocillo de anticuerpo IgG de perro modificado con HRP (de cabra anti-IgGh+I de perro conjugado a

HRP: fabricado por BETHYL Laboratories) diluido 3000 veces en la solución de bloqueo, seguido de agitación de la placa a temperatura ambiente durante 1 hora para permitir que se produjese la reacción. Después de lavar los pocillos 3 veces con PBS-T, se añadieron 100 µl/pocillo de un sustrato TMB para HRP (1-Step Turbo TMB (tetrametilbencidina), PIERCE) y se dejó que se produjese la reacción enzima-sustrato a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se añadieron 100 µl/pocillo de solución de ácido sulfúrico 0,5 M (fabricado por Sigma-Aldrich Japan) a los pocillos para detener la reacción y se midió la absorbancia a 450 nm usando un lector de microplacas. Como control, se diseñó a modo comparativo un caso donde se llevó a cabo la misma preparación del mismo modo al descrito anteriormente, salvo por que la proteína recombinante preparada no estaba inmovilizada o salvo por que el suero del perro portador de tumor no se hizo reaccionar.

Como especies de cáncer para su uso para la detección del cáncer anterior, se usaron 112 muestras de cáncer de mama, 31 muestras de linfoma y 10 muestras de leucemia que se habían diagnosticado de manera definitiva como malignas mediante diagnóstico patológico.

Estos sueros obtenidos de los organismos vivos de los perros portadores de tumores mostraron títulos de anticuerpo significativamente elevados contra la proteína recombinante. Se reveló que, al diagnosticar una muestra que presenta dos veces el valor medio de las muestras caninas sanas como maligno, 61 muestras (54 %) de cáncer de mama, 21 muestras (71 %) de linfoma y 7 muestras (70 %) de leucemia pudieron diagnosticarse con éxito como malignas. Cuando se llevó a cabo la prueba de manera similar usando sueros de 30 pacientes caninos que tenían tumor de las glándulas mamarias que se habían diagnosticado definitivamente como benignos, el número de muestras que mostraban dos veces el valor medio de las muestras caninas sanas fue de 0.

Del mismo modo, al usar la proteína antigénica de cáncer de origen humano preparada en el ejemplo 2 (cuya secuencia de aminoácidos se muestra en la SEQ ID NO: 3) y anticuerpo anti-IgG de perro, se midió mediante ELISA el título de anticuerpo IgG que reacciona específicamente con el polipéptido en cada una de las muestras de suero de perros portadores de tumores anteriormente descritas. Como resultado, se reveló que 56 muestras (50 %) de cáncer de mama, 18 muestras (58 %) de linfoma y 5 muestras (50 %) de leucemia pudieron valorarse como malignas.

Cuando se llevó a cabo la detección del mismo modo descrito anteriormente usando efusión pleural y ascitis recogida de pacientes caninos con cáncer terminal, pudieron detectarse valores similares a los resultados obtenidos por el método de detección que usa suero y fue posible el diagnóstico del cáncer.

(2) Detección de cáncer humano

Del mismo modo, usando la proteína antigénica de cáncer de origen humano (cuya secuencia de aminoácidos se muestra en la SEQ ID NO: 3) usada en la detección anterior y anticuerpo anti-IgG humana, se midió el título de anticuerpo IgG en un individuo sano que reacciona específicamente con el polipéptido. El anticuerpo secundario a emplear fue un anticuerpo anti-IgG humana modificado con HRP (conjugado de cabra anti-IgG(H+L) humana-HRP: fabricado por Zymed Laboratories) diluido 10000 veces con la solución de bloqueo. Como control positivo, se usó albúmina de clara de huevo que se preparó a 50 µg/ml con suero salino tamponado con fosfato y se inmovilizó sobre la fase sólida. Como resultado, en el caso de la albúmina de la clara de huevo, siete individuos sanos mostraron una absorbancia media de 0,45 a 450 nm, lo que era elevado. Por otra parte, en el caso del polipéptido anteriormente descrito, la absorbancia fue de 0, lo que significa que la reacción no se detectó en absoluto.

Además, del mismo modo descrito anteriormente, usando 17 muestras de sueros obtenidos de pacientes que padecen cáncer de mama maligno (adquiridas de Promeddx), se midió de manera similar el título de anticuerpo IgG en cada suero que reacciona específicamente con la proteína antigénica de cáncer de origen humano (secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 3). Como resultado, en el caso del polipéptido anteriormente descrito, los 17 pacientes de cáncer de mama mostraron de media una absorbancia de 0,28 a 450 nm, lo que era elevado. De este modo, se descubrió que también puede detectarse el cáncer en seres humanos mediante el presente método.

Aplicabilidad industrial

La presente invención es útil para el tratamiento del cáncer de mama y/o la leucemia, ya que proporciona un agente inductor de la inmunidad que contiene un polipéptido que ejerce una actividad antitumoral contra cánceres (tumores), tales como cáncer de mama y/o leucemia. Además, la presente invención es útil para el diagnóstico del cáncer de mama y/o la leucemia ya que proporciona un nuevo método de detección para el cáncer de mama y/o la leucemia.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Toray Industries, Inc.

<120> Immunity inducers and Detection method of cancers

<130> 09062

<160> 118

<170> PatentIn versión 3.1

5 <210> 1
 <211> 901
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <220>
 <221> CDS
 <222> (119)..(760)
 <223>

15 <220>
 <221> sig_peptide
 <222> (119)..(229)
 <223>

20 <400> 1


```

ggccacatgg actggggtgc aatgggacag ctgctgccag cgagagggac cagggcacca      60
ctctctaggg agccacact gcaagtcagg ccacaaggac ctctgaccct gagggccg      118
atg agg cca ggg aca ggc cag ggg ggc ctt gag gcc cct ggt gag cca      166
Met Arg Pro Gly Thr Gly Gln Gly Gly Leu Glu Ala Pro Gly Glu Pro
1      5      10      15

ggc ccc aac ctc agg cag cgc tgg ccc ctg ctg ctg ctg ggt ctg gcc      214
Gly Pro Asn Leu Arg Gln Arg Trp Pro Leu Leu Leu Leu Gly Leu Ala
20      25      30

gtg gta acc cat ggc ctg ctg cgc cca aca gct gca tgc cag agc agg      262
Val Val Thr His Gly Leu Leu Arg Pro Thr Ala Ala Ser Gln Ser Arg
35      40      45

gcc ctg ggc cct gga gcc cct gga gga agc agc cgg tcc agc ctg agg      310
Ala Leu Gly Pro Gly Ala Pro Gly Gly Ser Ser Arg Ser Ser Leu Arg
50      55      60

agc cgg tgg ggc agg ttc ctg ctc cag cgc ggc tcc tgg act ggc ccc      358
Ser Arg Trp Gly Arg Phe Leu Leu Gln Arg Gly Ser Trp Thr Gly Pro
65      70      75      80

agg tgc tgg ccc cgg ggg ttt caa tcc aag cat aac tca gtg acg cat      406
Arg Cys Trp Pro Arg Gly Phe Gln Ser Lys His Asn Ser Val Thr His
85      90      95

gtg ttt ggc agc ggg acc cag ctc acc gtt tta agt cag ccc aag gcc      454
Val Phe Gly Ser Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Ser Gln Pro Lys Ala
100      105      110

acc ccc tgc gtc act ctg ttc ccg ccg tcc tct gag gag ctc caa gcc      502
Thr Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala
115      120      125

aac aag gct aca ctg gtg tgt ctc atg aat gac ttt tat ccg gga atc      550
Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Met Asn Asp Phe Tyr Pro Gly Ile
130      135      140

ttg acg gtg acc tgg aag gca gat ggt acc ccc atc acc cag ggc gtg      598
Leu Thr Val Thr Trp Lys Ala Asp Gly Thr Pro Ile Thr Gln Gly Val
145      150      155      160

gag atg acc acg ccc tcc aaa cag agc aac aac aag tac gcg gcc agc      646
Glu Met Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser
165      170      175

agc tac ctg agc ctg acg ccc gag cag tgg agg tcc cgc aga agc tac      694
Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Arg Ser Arg Arg Ser Tyr
180      185      190

agc tgc cag gtc atg cac gaa ggg agc acc gtg gag aag acg gtg gcc      742
Ser Cys Gln Val Met His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala
195      200      205

cct gca gaa tgt tca tag gttcccagcc ccgacccac ccaaaggggc      790
Pro Ala Glu Cys Ser
210

ctggagctgc aggatcccag gggaagggtc tctctctgca tccaagcca tccagccctt      850
ctccctgtac ccagtaaacc ctaaataaat accctctttg tcaaccagaa a      901

```

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

ES 2 633 468 T3

<400> 2

```

Met Arg Pro Gly Thr Gly Gln Gly Gly Leu Glu Ala Pro Gly Glu Pro
1      5      10      15

Gly Pro Asn Leu Arg Gln Arg Trp Pro Leu Leu Leu Leu Gly Leu Ala
20      25      30

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

Ala Leu Gly Pro Gly Ala Pro Gly Gly Ser Ser Arg Ser Ser Leu Arg
50      55      60

Ser Arg Trp Gly Arg Phe Leu Leu Gln Arg Gly Ser Trp Thr Gly Pro
65      70      75      80

Arg Cys Trp Pro Arg Gly Phe Gln Ser Lys His Asn Ser Val Thr His
85      90      95

Val Phe Gly Ser Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Ser Gln Pro Lys Ala
100     105     110

Thr Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala
115     120     125

Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Met Asn Asp Phe Tyr Pro Gly Ile
130     135     140

Leu Thr Val Thr Trp Lys Ala Asp Gly Thr Pro Ile Thr Gln Gly Val
145     150     155     160

Glu Met Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser
165     170     175

Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Arg Ser Arg Arg Ser Tyr
180     185     190

Ser Cys Gln Val Met His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala
195     200     205

Pro Ala Glu Cys Ser
210

```

5 <210> 3
 <211> 176
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 3

ES 2 633 468 T3

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

<210> 4
 <211> 513
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

<220>
 <221> CDS
 <222> (2)..(364)
 <223>

<400> 4

ES 2 633 468 T3

```

c agg gct cct ctt ttc ggc gga ggc acc cac ctg acc gtc ctc ggt cag      49
Arg Ala Pro Leu Phe Gly Gly Gly Thr His Leu Thr Val Leu Gly Gln
1          5          10          15

ccc aag gcc tcc ccc tcg gtc aca ctc ttc ccg ccc tcc tct gag gag      97
Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
          20          25          30

ctc ggc gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac ttc tac      145
Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
          35          40          45

ccc agc ggc gtg acg gtg gcc tgg aag gca gac ggc agc ccc gtc acc      193
Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Thr
          50          55          60

cag ggc gtg gag acc acc aag ccc tcc aag cag agc aac aac aag tac      241
Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
65          70          75          80

gcg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct gac aag tgg aaa tct cac      289
Ala Ala Ser Ser Tyr 85 Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His
          85          90          95

agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac gag ggc agc acc gtg gag aag      337
Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
          100          105          110

aag gtg gcc ccc gca gag tgc tct tag gttccccgacg gccccgcca      384
Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser 120

ccgaaggggg cccggagcct caggacctcc aggaggatct tgcctcccat ctgggtcatc      444

ccgcccttct ccccgacccc aggcagcact caataaagtg ttctttgttc aatcagaaaa      504

aaaaaaaaa                                                                513

```

<210> 5
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*
 <400> 5

```

Arg Ala Pro Leu Phe Gly Gly Gly Thr His Leu Thr Val Leu Gly Gln
1          5          10          15

Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
          20          25          30

Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
          35          40          45

Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Thr
          50          55          60

```

ES 2 633 468 T3

Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
65 70 75 80

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His
85 90 95

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

Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
115 120

<210> 6
<211> 659
<212> ADN
<213> *Canis familiaris*

<220>
<221> CDS
<222> (2)..(484)
<223>

<400> 6

ES 2 633 468 T3

c tcg ggg gtc ccg gat cga ttc tct acc tcc agg tca ggc tac aca gcc	49
Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Thr Ser Arg Ser Gly Tyr Thr Ala	
1 5 10 15	
acc ctg acc atc tct ggg ctc cag gct gag gac gaa ggt gat tat tac	97
Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr	
20 25 30	
tgc tca aca tgg gac aac gat ctc aaa ggc agt gtt ttc ggc ggg ggc	145
Cys Ser Thr Trp Asp Asn Asp Leu Lys Gly Ser Val Phe Gly Gly Gly	
35 40 45	
acc cat ctg acc gtc ctc ggt cag ccc aag gcc tcc ccc tcg gtc aca	193
Thr His Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr	
50 55 60	
ctc ttc ccg ccc tcc tct gag gaa ctc ggc gcc aac aag gcc acc ctg	241
Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu	
65 70 75 80	
gtg tgc ctc atc agc gac ttc tac ccc agt ggc gtg acg gtg gcc tgg	289
Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp	
85 90 95	
aag gca gac ggc agc ccc gtc acc cag ggc gtg gag acc acc aag ccc	337
Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro	
100 105 110	
tcc aag cag agc aac aac aag tac gcg gcc agc agc tac ctg agc ctg	385
Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu	
115 120 125	
acg cct gac aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc aca	433
Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr	
130 135 140	
cac gag ggg agc acc gtg gag aag aag gtg gcc ccc gca gag tgc tct	481
His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser	
145 150 155 160	
tag gttcccgacg cccccgccca cctaaggggg cccggagcct caggacctcc	534
aggaggatct tgcctcctat ctgggtcacc ccgccccttct cccacacccc aggcagcact	594
caataaagtg ttctttgttc aatctgaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	654
aaaaa	659

<210> 7
 <211> 160
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*
 <400> 7

ES 2 633 468 T3

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Thr Ser Arg Ser Gly Tyr Thr Ala
1 5 10 15

Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr
20 25 30

Cys Ser Thr Trp Asp Asn Asp Leu Lys Gly Ser Val Phe Gly Gly Gly
35 40 45

Thr His Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr
50 55 60

Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu
65 70 75 80

Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp
85 90 95

Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro
100 105 110

Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu
115 120 125

Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr
130 135 140

His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
145 150 155 160

<210> 8
<211> 634
5 <212> ADN
<213> *Canis familiaris*

<220>
10 <221> CDS
<222> (2)..(496)
<223>

<400> 8

g gac act gaa cgg ccc tct ggg atc cct gac cgc ttc tct ggc tcc agt 49
Asp Thr Glu Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser
1 5 10 15

tca ggg aac aca cac acc ctg acc atc aga ggg gct cgg gcc gag gac 97
15 Ser Gly Asn Thr His Thr Leu Thr Ile Arg Gly Ala Arg Ala Glu Asp

ES 2 633 468 T3

20	25	30	
gag gct gac tat tac tgc gag tca gca gtc agt act gat atc ggc gtg Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Glu Ser Ala Val Ser Thr Asp Ile Gly Val 35 40 45			145
ttc ggc gga ggc acc cac ctg acc gtc ctc ggt cag ccc agg gcc tcc Phe Gly Gly Gly Thr His Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Arg Ala Ser 50 55 60			193
ccc tcg gtc aca ctc ttc ccg ccc tcc tct gag gag ctc ggc gcc aac Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn 65 70 75 80			241
aag gcc acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac ttc tac ccc agc ggt gtg Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val 85 90 95			289
acg gtg gcc tgg aag gca gac ggc agc ccc gtc acc cag ggc gtg gag Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu 100 105 110			337
acc acc aag ccc tcc aag cag agc aac aac aag tac gcg gcc agc agc Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser 115 120 125			385
tac ctg agc ctg acg cct gac aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser 130 135 140			433
tgc ctg gtc acg cac gag ggg agc acc gtg gag aag aag gtg gcc ccc Cys Leu Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro 145 150 155 160			481
gca gag tgc tct tag gttcccgacg gccccgccca ccgaaggggg cccggagcct Ala Glu Cys Ser			536
caggacctcc aggaggatct tgccctcccat ctgggtcatc ccgctcttct ccccgacccc aggcagcact caataaagtg ttctttgttc aatcaaaa			596 634

<210> 9
 <211> 164
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*
 <400> 9

5

ES 2 633 468 T3

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

<210> 10
 <211> 635
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

<220>
 <221> CDS
 <222> (2)..(490)
 <223>

<400> 10

ES 2 633 468 T3

```

c cga cct gca ggg gta ccc gat cga ttc tct ggg tcc aag tca ggc ggg      49
  Arg Pro Ala Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Gly
    1          5          10          15

tca gcc atc ctg acc atc tct ggg ctc cag cct gag gac gaa tgt gat      97
  Ser Ala Ile Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro Glu Asp Glu Cys Asp
                20          25          30

tat tac tgt tcg tct tgg gat aag ggt ctc agc agg tcc gtg ttc ggc      145
  Tyr Tyr Cys Ser Ser Trp Asp Lys Gly Leu Ser Arg Ser Val Phe Gly
        35          40          45

gga ggc acc cac ctg acc gtc ctc ggt cag ccc aag gcc tcc ccc tcg      193
  Gly Gly Thr His Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser
    50          55          60

gtc aca ctc ttc ccg ccc tcc tct gag gag ctc ggc gcc aac aag gcc      241
  Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala
    65          70          75

acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac ttc tac ccc agc ggc gtg acg gtg      289
  Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val
                85          90          95

gcc tgg aag gca gac ggc agc ccc gtc acc cag ggc gtg gag acc acc      337
  Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr
        100          105          110

aag ccc tcc aag cag agc aac aac aag tac gcg gcc agc agc tac ctg      385
  Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu
        115          120          125

agc ctg acg cct gac aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc tgc ctg      433
  Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu
    130          135          140

gtc acg cac gag ggg agc acc gtg gag aag aag gtg gcc ccc gca gag      481
  Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu
    145          150          155          160

tgc tct tag gttcccgacg gccccgccca ccgaaggggg cccggagcct      530
  Cys Ser

caggacctcc aggaggatct tgcctcccat ctgggtcacc ccgcccttct ccccgacccc      590

aggcagcact caataaagtg ttctttgttc aatcagaaaa aaaaa      635

```

<210> 11
 <211> 162
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*
 <400> 11

5

ES 2 633 468 T3

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

<210> 12
 <211> 583
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

<220>
 <221> CDS
 <222> (2)..(445)
 <223>

<400> 12

ES 2 633 468 T3

c aaa gcc gcc ctc acc atc aca gga gcc cag cct gag gac gag gct gac 49
 Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp
 1 5 10 15

tac tac tgt gct ctg gga tta agt agt agt agt agc cat agt gtg ttc 97
 Tyr Tyr Cys Ala Leu Gly Leu Ser Ser Ser Ser Ser His Ser Val Phe
 20 25 30

ggc gga ggc acc cat ctg acc gtc ctc ggt cag ccc aag gcc tcc ccc 145
 Gly Gly Gly Thr His Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro
 35 40 45

tcg gtc aca ctc ttc ccg ccc tcc tct gag gag ctc ggc gcc aac aag 193
 Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys
 50 55 60

gcc acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac ttc tac ccc agt ggc gtg acg 241
 Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr
 65 70 75 80

gtg gcc tgg aag gca gac ggc agc ccc gtc acc cag ggc gtg gag acc 289
 Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr
 85 90 95

acc aag ccc tcc aag cag agc aac aac aag tac gcg gcc agc agc tac 337
 Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr
 100 105 110

ctg agc ctg acg cct gac aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc tgc 385
 Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys
 115 120 125

ctg gtc aca cac gag ggg agc acc gtg gag aag aag gtg gcc ccc gca 433
 Leu Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala
 130 135 140

gag tgc tct tag gttcccgacg ccccgccca cctaaggggg cccggagcct 485
 Glu Cys Ser

caggacctcc aggaggatct tgcctcctat ctgggtcatc ccgcccttct cccacaccc 545

aggcagcact caataaagtg ttctttgttc aatcagaa 583

<210> 13
 <211> 147
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

<400> 13

Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp
 1 5 10 15

Tyr Tyr Cys Ala Leu Gly Leu Ser Ser Ser Ser Ser His Ser Val Phe
 20 25 30

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

ES 2 633 468 T3

Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys
 50 55 60
 Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr
 65 70 75 80
 Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr
 85 90 95
 Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr
 100 105 110
 Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys
 115 120 125
 Leu Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala
 130 135 140
 Glu Cys Ser
 145

5 <210> 14
 <211> 796
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

10 <220>
 <221> CDS
 <222> (2)..(643)
 <223>

<400> 14

ES 2 633 468 T3

g ctg act cag ccg gcc tca gtg tct ggg tcc ctg ggc cag agg atc acc	49
Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Leu Gly Gln Arg Ile Thr	
1 5 10 15	
atc tcc tgc act gga agc agc tcc aac att gga ggt aat aat gtg ggt	97
Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Gly Asn Asn Val Gly	
20 25 30	
tgg tac cag cag ctc cca gga aga ggc ccc aga act gtc atc ttt act	145
Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Arg Gly Pro Arg Thr Val Ile Phe Thr	
35 40 45	
aca cat agt cga ccc tcg ggg gtg tcc gat cga ttc tct gcc tcc aag	193
Thr His Ser Arg Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser Ala Ser Lys	
50 55 60	
tct ggc agc aca gcc acc ctg acc atc tct ggg ctc cag gct gag gat	241
Ser Gly Ser Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp	
65 70 75 80	
gag gct gat tat tac tgc tca acg tgg gat gat agt ctc agt gct gct	289
Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr Trp Asp Asp Ser Leu Ser Ala Ala	
85 90 95	
gtg ttc ggc gga ggc acc cac ctg acc gtc ctc ggt cag ccc aag gcc	337
Val Phe Gly Gly Gly Thr His Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala	
100 105 110	
tcc ccc tcg gtc aca ctc ttc ccg ccc tcc tct gag gag ctc ggc gcc	385
Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala	
115 120 125	
aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac ttc tac ccc agc ggc	433
Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly	
130 135 140	
gtg acg gtg gcc tgg aag gca gac ggc agc ccc gtc acc cag ggc gtg	481
Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val	
145 150 155 160	
gag acc acc aag ccc tcc aag cag agc aac aac aag tac gcg gcc agc	529
Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser	
165 170 175	
agc tac ctg agc ctg acg cct gac aag tgg aaa tct cac agc agc ttc	577
Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe	
180 185 190	
agc tgc ctg gtc acg cac gag ggg agc acc gtg gag aag aag gtg gcc	625
Ser Cys Leu Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala	
195 200 205	
ccc gca gag tgc tct tag gttcccgacg gccccgccca ccgaaggggg	673
Pro Ala Glu Cys Ser	
210	
cccgagacct caggacctcc aggaggatct tgccctcccat ctgggtcatc ccgcccttct	733
ccccgcaccc aggcagcact caataaagtg ttctttgttc aatcaaaaaa aaaaaaaaaa	793
aaa	796

<210> 15
 <211> 213
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

<400> 15

ES 2 633 468 T3

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

<210> 16
 <211> 1306
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

<220>
 <221> CDS
 <222> (2)..(646)
 <223>

<400> 16

ES 2 633 468 T3

c tcc tat gtg ctg aca cag ctg cca tcc atg act gtg acc ctg aag cag Ser Tyr Val Leu Thr Gln Leu Pro Ser Met Thr Val Thr Leu Lys Gln 1 5 10 15	49
acg gcc cgc atc acc tgt gag gga gac agc att gga agc aaa aga gtt Thr Ala Arg Ile Thr Cys Glu Gly Asp Ser Ile Gly Ser Lys Arg Val 20 25 30	97
tac tgg tac caa cag aac ctg ggc cag gtc cct cta ctg att atc tat Tyr Trp Tyr Gln Gln Asn Leu Gly Gln Val Pro Leu Leu Ile Ile Tyr 35 40 45	145
gat gat gcc acc agg ccg tca agg atc cct gac cga ttc tcc ggc gcc Asp Asp Ala Thr Arg Pro Ser Arg Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ala 50 55 60	193
aac tcg ggg gac aca gcc acc ctg acc atc agc ggg gcc ctg gcc gag Asn Ser Gly Asp Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala Leu Ala Glu 65 70 75 80	241
gac gag gct gac tat tac tgt cag gtg tgg gac agt gat agt aag act Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Asp Ser Lys Thr 85 90 95	289
ggt gta ttc ggc gga ggc acc cac ctg acc gtc ctc ggt cag ccc aag Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr His Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys 100 105 110	337
gcc tcc ccc tcg gtc aca ctc ttc ccg ccc tcc tct gag gag ctc ggc Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly 115 120 125	385
gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac ttc tac ccc agc Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser 130 135 140 145 150	433

ES 2 633 468 T3

130	135	140	
ggt gtg acg gtg gcc tgg aag gca gac ggc agc ccc gtc acc cag ggc Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly 145 150 155 160			481
gtg gag acc acc aag ccc tcc aag cag agc aac aac aag tac gcg gcc Val Glu Thr Thr Lys 165 Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala 170 175			529
agc agc tac ctg agc ctg acg cct gac aag tgg aaa tct cac agc agc Ser Ser Tyr 180 Leu Ser Leu Thr Pro Asp 185 Lys Trp Lys Ser His Ser Ser 190			577
ttc agc tgc ctg gtc acg cac gag ggg agc acc gtg gag aag aag gtg Phe Ser Cys 195 Leu Val Thr His 200 Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val 205			625
gcc ccc gca gag tgc tct tag gttcccgacg gccccgcccc ccgaaggggg Ala Pro Ala Glu Cys Ser 210			676
ccccggagcct caggacctcc aggaggatct tgcctcccat ctgggtcatc ccgctcttct			736
ccccgcaccc aggcagcact caataaagtg ttctttgttc aatcagaaaa aaaaaaaaaa			796
aaaaaactcg agccggctgg agtctgggat gcagaacatg agcatccata cgaagacgac			856
cagcgggtac tccggtggcc tgaacttggc ctacgggggc ctcacgagcc ccggcctcaa			916
ctacggccag agtccttcc agtccggctt tggccctggc ggttccttca gccgcagcag			976
ctcctccaag gccgtggttg tgaagaagat cgagactcgc gatgggaagc tgggtgtctga			1036
gtcgtctgac gtcctgcccc agtgaacggc cagcgcgggc cccccagcc tccttgctct			1096
tgtggcccca tgaagccttc gggggaagga gctgtgcagg ggagcctcgc gtacgagaga			1156
cccgcctaag gctcagcccc ggtccccagc ctacccttag ggggagtcta ctgccctggg			1216
taccccttct tgtccgtgcc cccgaccgaa agccaattca agtgtctttt cccaaataaa			1276
gccgctgcca gtcccaaaaa aaaaaaaaaa			1306

<210> 17
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

<400> 17

ES 2 633 468 T3

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

<210> 18
 <211> 859
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

<220>
 <221> CDS
 <222> (2)..(718)
 <223>

<400> 18

ES 2 633 468 T3

g acc tcc aac atg gcc tgg tcc cct ctc ctc ctc aca ctc ctt gct tcc 49
 Thr Ser Asn Met Ala Trp Ser Pro Leu Leu Thr Leu Ala Ser
 1 5 10 15

tgc aca gga tcc tgg gcc cag tct gtg cta act cag ccg acc tcg gtg 97
 Cys Thr Gly Ser Trp Ala Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Thr Ser Val
 20 25 30

tcg ggg tcc ctt ggc cag agg gtc acc atc tcc tgc tct ggc agc tcg 145
 Ser Gly Ser Leu Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser
 35 40 45

acc aac atc ggt tct gtt ggt gcg act tgg tac caa cac ctc cca gga 193
 Thr Asn Ile Gly Ser Val Gly Ala Thr Trp Tyr Gln His Leu Pro Gly
 50 55 60

aag gcc cct aga ctc ctc ctc tac aca cat ggg gaa ccg ccg tca ggg 241
 Lys Ala Pro Arg Leu Leu Leu Tyr Thr His Gly Glu Arg Pro Ser Gly
 65 70 75 80

atc cct gac cgg ttt tcc ggc tcc gag tct gcc aac tcg gac acc ctg 289

Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Glu Ser Ala Asn Ser Asp Thr Leu
 85 90 95

acc atc act gga ctt cag gct gag gac gag gct gat tac tac tgc cag 337
 Thr Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln
 100 105 110

tcc ttt gat agc acg ctt gag act gct gtg ttc ggc ggc ggc act cac 385
 Ser Phe Asp Ser Thr Leu Glu Thr Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr His
 115 120 125

ctg acc gtc ctt ggt cag ccc aag gcc tcc ccc tcg gtc aca ctc ttc 433
 Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe
 130 135 140

ccg ccc tcc tct gag gag ctc ggc gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc 481
 Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys
 145 150 155 160

ctc atc agc gac ttc tac ccc agc ggc gtg acg gtg gcc tgg aag gca 529
 Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala
 165 170 175

gac ggc agc ccc gtc acc cag ggc gtg gag acc acc aag ccc tcc aag 577
 Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys
 180 185 190

cag agc aac aac aag tac gcg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct 625
 Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro
 195 200 205

gac aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac gag 673
 Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Glu
 210 215 220

ggg agc acc gtg gag aag aag gtg gcc ccc gca gag tgc tct tag 718
 Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
 225 230 235

gttccccgacg gccccgccca ccgaaggggg cccggagcct caggacctcc aggaggatct 778

tgccctcccat ctgggtcatc ccgctcttct ccccgacccc aggcagcact caataaagtg 838

ttctttgttc aatcagaaaa a 859

<210> 19
 <211> 238
 <212> PRT

ES 2 633 468 T3

<213> *Canis familiaris*

<400> 19

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

5

<210> 20

<211> 875

ES 2 633 468 T3

<212> ADN
<213> *Canis familiaris*

<220>
<221> CDS
<222> (2)..(715)
<223>

<400> 20

5

10

c	tcc	aac	atg	gcc	tgg	tcc	cct	ctc	ctc	ctc	aca	ctc	ctt	gtt	tac	tgc	49
	Ser	Asn	Met	Ala	Trp	Ser	Pro	Leu	Leu	Leu	Thr	Leu	Leu	Val	Tyr	Cys	
1				5				10						15			
aca	ggg	tcc	tgg	gcc	cag	tct	gta	ctg	act	cat	ccg	acc	tca	gtg	tcg	97	
Thr	Gly	Ser	Trp	Ala	Gln	Ser	Val	Leu	Thr	His	Pro	Thr	Ser	Val	Ser		
			20					25					30				
ggg	tcc	ctt	ggc	cag	agg	gtc	acc	att	tcc	tgc	tcc	gga	agc	acg	aac	145	
Gly	Ser	Leu	Gly	Gln	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Ser	Gly	Ser	Thr	Asn		
		35				40						45					
aac	atc	ggt	act	gtt	ggt	gcg	ggc	tgg	tac	caa	cag	ttc	cca	gga	aag	193	
Asn	Ile	Gly	Thr	Val	Gly	Ala	Gly	Trp	Tyr	Gln	Gln	Phe	Pro	Gly	Lys		
	50					55					60						

gcc cct aaa ctc ctc att tac agt gat ggg aat cga ccg tca ggg gtc Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Asp Gly Asn Arg Pro Ser Gly Val 65 70 75 80	241
cct gac cgg ttt tcc ggc tcc aag tca ggc aac tca gcc acc ctg acc Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Ser Ala Thr Leu Thr 85 90 95	289
atc att gga ctt cag gct gag gac gag gct gat tac tac tgt cag tct Ile Ile Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser 100 105 110	337
gtt gat ccc acg ctt ggt ggt cat gtg ttc ggc gga ggc acc cat ctg Val Asp Pro Thr Leu Gly Gly His Val Phe Gly Gly Gly Thr His Leu 115 120 125	385
acc gtc ctc ggt cag ccc aag gcc tcc cct tcg gtc aca ctc ttc ccg Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro 130 135 140	433
ccc tcc tct gag gag ctt ggc gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu 145 150 155 160	481
atc agc gac ttc tac ccc agc ggc gtg aca gtg gcc tgg aag gca gac Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp 165 170 175	529
ggc agc ccc atc acc cag ggt gtg gag acc acc aag ccc tcc aag cag Gly Ser Pro Ile Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln 180 185 190	577
agc aac aac aag tac gcg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct gac Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp 195 200 205	625
aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac gag ggg Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Glu Gly 210 215 220	673
agc acc gtg gag aag aag gtg gcc ccc gca gag tgc tct tag Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser 225 230 235	715
gttcctgatg tccccgcc accaaagggg gctcagagcc tcaggacctc caggaggatc	775
ttgcctccca tctgggtcat ccagccttt ccccttaaac ccaggcaaca ttcaataaag	835
tggtctttct tcaatcagaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	875

<210> 21
 <211> 237
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

<400> 21

ES 2 633 468 T3

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

<210> 22
 <211> 862
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

<220>
 <221> CDS
 <222> (2)..(721)

<223>

<400> 22

5

```

g atg atc ttc acc atg gcc tgg tcc cct ctc ctc ctc ggc ctc ctt gct      49
Met Ile Phe Thr Met Ala Trp Ser Pro Leu Leu Leu Gly Leu Leu Ala
1      5      10      15

cac tgc aca ggg tcc tgg gcc cag tct atg ctg act cag ccg gcc tca      97
His Cys Thr Gly Ser Trp Ala Gln Ser Met Leu Thr Gln Pro Ala Ser
20      25      30

gtg tct ggg tcc ctg ggc cag aag gtc acc atc tcc tgc act gga agc      145
Val Ser Gly Ser Leu Gly Gln Lys Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser
35      40      45

agc tcc aac atc ggt gct tat tat gtg agc tgg tac caa cag tcc cca      193
Ser Ser Asn Ile Gly Ala Tyr Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ser Pro
50      55      60

gga aaa ggc cct aga acc gtc atc tat ggt gat aat tac cga cct tca      241
Gly Lys Gly Pro Arg Thr Val Ile Tyr Gly Asp Asn Tyr Arg Pro Ser
65      70      75

ggg gtc ccc gat cga ttc tct ggc tcc aag tca ggc agt tca gcc acc      289
Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Ser Ser Ala Thr
85      90      95

ctg acc atc tct ggg ctc cag gct gag gac gag gct gaa tat tac tgc      337
Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys
100      105      110

tta tca tgg gat aat agt ctc aga ggt ggt gtg ttc ggc gga ggc acc      385
Leu Ser Trp Asp Asn Ser Leu Arg Gly Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr
115      120      125

cac ctg acc gtc ctc ggt cag ccc aag gcc tcc ccc tcg gtc aca ctc      433
His Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu
130      135      140

ttc ccg ccc tcc tct gag gag ctc ggc gcc aac aag gcc acc ctg gtg      481
Phe Pro Pro Ser Ser Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val
145      150      155

tgc ctc atc agc gac ttc tac ccc agc ggt gtg acg gtg gcc tgg aag      529
Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Val Val Thr Val Ala Trp Lys
165      170      175

gca gac ggc agc ccc gtc acc cag ggc gtg gag acc acc aag ccc tcc      577
Ala Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser
180      185      190

aag cag agc aac aac aag tac gcg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg      625
Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr
195      200      205

cct gac aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac      673
Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His
210      215      220

gag ggg agc acc gtg gag aag aag gtg gcc ccc gca gag tgc tct tag      721
Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
225      230      235

gttccccgacg gccccgccca ccgaaggggg cccggagcct caggacctcc aggaggatct      781

tgccctcccat ctgggtcattc ccgctcttct ccccgcaccc aggcagcact caataaagtg      841

ttctttgttc aatcagaaaa a      862

```

<210> 23

<211> 239

<212> PRT

<213> *Canis familiaris*

10

ES 2 633 468 T3

<400> 23

```

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

His Cys Thr Gly Ser Trp Ala Gln Ser Met Leu Thr Gln Pro Ala Ser
20     25     30

Val Ser Gly Ser Leu Gly Gln Lys Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser
35     40     45

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

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

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Ser Ser Ala Thr
85     90     95

Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys
100    105    110

Leu Ser Trp Asp Asn Ser Leu Arg Gly Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr
115    120    125

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

Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val
145    150    155    160

Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys
165    170    175

Ala Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser
180    185    190

Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr
195    200    205

Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His
210    215    220

Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
225    230    235

```

5

<210> 24
 <211> 884
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

ES 2 633 468 T3

<220>
 <221> CDS
 <222> (2)..(736)
 <223>

5

<400> 24

g aag aca gga tcc gtg atg acc tcc acc atg gga tgg ttc cct ctg ctc	49
Lys Thr Gly Ser Val Met Thr Ser Thr Met Gly Trp Phe Pro Leu Leu	
1 5 10 15	
ctc acc ctc ctg gct cac tgc aca ggt tcc tgg gcc cag tct gtg ctg	97
Leu Thr Leu Leu Ala His Cys Thr Gly Ser Trp Ala Gln Ser Val Leu	

ES 2 633 468 T3

20	25	30	
act cag ccg gcc tca gtg tct ggg tcc ctg ggc cag agg gtc acc atc Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Leu Gly Gln Arg Val Thr Ile	145		
35	40	45	
tcc tgc act gga acc agc tcc aat atc ggt aca gat tat gtg ggc tgg Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asn Ile Gly Thr Asp Tyr Val Gly Trp	193		
50	55	60	
tac caa cag ctc cca gga aga ggc ccc aga acc ctc atc tct gat act Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Arg Gly Pro Arg Thr Leu Ile Ser Asp Thr	241		
65	70	75	80
agt cgc cga ccc tcg ggg gtc cct gat cga ttc tct ggc tcc agg tca Ser Arg Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser	289		
85	90	95	
ggc acc aca gca atc ctg act atc tct ggg ctc cag gct gag gac gag Gly Thr Thr Ala Ile Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu	337		
100	105	110	
gct gat tat tac tgc tca gca tat gac agc agt ctc ggt gga act atc Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ala Tyr Asp Ser Ser Leu Gly Gly Thr Ile	385		
115	120	125	
ttc ggc gga ggc act ttc ctg acc gtc ctc ggt cag ccc aag gcc tcc Phe Gly Gly Gly Thr Phe Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser	433		
130	135	140	
ccc tcg gtc aca ctc ttc ccg ccc tcc tct gag gag ctc ggc gcc aac Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn	481		
145	150	155	160
aag gcc acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac ttc tac ccc agc ggc gtg Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val	529		
165	170	175	
acg gtg gcc tgg aag gca gac ggc agc ccc gtc acc cag ggc gtg gag Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu	577		
180	185	190	
acc acc aag ccc tcc aag cag agc aac aac aag tac gcg gcc agc agc Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser	625		
195	200	205	
tac ctg agc ctg acg cct gac aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser	673		
210	215	220	
tgc ctg gtc acg cac gag ggg agc acc gtg gag aag aag gtg gcc ccc Cys Leu Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro	721		
225	230	235	240
gca gag tgc tct tag gttccccgacg gccccgccca ccgaaggggg cccggagcct Ala Glu Cys Ser	776		
caggacctcc aggaggatct tgccctcccat ctgggtcatc ccgcccttct ccccgacccc	836		
aggcagcact caataaagtg ttctttgttc aatcaaaaaa aaaaaaaa	884		

<210> 25
 <211> 244
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

<400> 25

ES 2 633 468 T3

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

<210> 26
 <211> 729
 <212> ADN

<213> *Canis familiaris*

ES 2 633 468 T3

<220>
<221> CDS
<222> (2)..(574)
<223>

5

<400> 26

```

c tcc aac att gga ggt aat cat gta ggt tgg tac caa caa ttt cca gga      49
  Ser Asn Ile Gly Gly Asn His Val Gly Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly
   1           5           10           15

aga ggc ccc aga act gtc atc tat agc aca aat gtt cga ccc tcg ggg      97
Arg Gly Pro Arg Thr Val Ile Tyr Ser Thr Asn Val Arg Pro Ser Gly
           20           25           30

gtg ccc gat cga ttc tct ggc tcc aag tct gac aac aca ggc acc ctg     145
Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Asp Asn Thr Gly Thr Leu
           35           40           45

acc atc tct gga ctc cag gct gag gat gag gct gat tat tat tgc gca     193
Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala
           50           55           60

acg tgg gat gat agt ctc agt gtt tct ctg ttc ggc gga ggc acc cac     241
Thr Trp Asp Asp Ser Leu Ser Val Ser Leu Phe Gly Gly Gly Thr His
           65           70           75           80

ctg acc gtc ctc ggt cag ccc aag gcc tcc ccc tcg gtc aca ctc ttc     289
Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe
           85           90           95

ccg ccc tcc tct gag gag ctc ggc gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc     337
Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys
           100          105          110

ctc atc agc gac ttc tac ccc agc ggc gtg acg gtg gcc tgg aag gca     385
Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala
           115          120          125

gac ggc agc ccc gtc acc cag ggc gtg gag acc acc aag ccc tcc aag     433
Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys
           130          135          140

cag acc aac aac aag tac gcg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct     481
Gln Thr Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro
           145          150          155          160

gac aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac gag     529
Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Glu
           165          170          175

ggg agc acc gtg gag aag aag gtg gcc ccc gca gag tgc tct tag     574
Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
           180          185          190

gttccccgacg gccccgccca ccgaaggggg cccggagcct caggacctcc aggaggatct    634

tgcctcccat ctgggtcatc ccgcccttct ccccgacccc aggcagcact caataaagtg    694

ttctttgttc aatcagaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa                                729

```

10

<210> 27
<211> 190
<212> PRT
<213> *Canis familiaris*

15

<400> 27

ES 2 633 468 T3

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

<210> 28
 <211> 1176
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

<220>
 <221> CDS
 <222> (2)..(730)
 <223>

<400> 28

ES 2 633 468 T3

a gga tcc gtg atg acc tcc acc atg ggc tgg tcc cct ctc atc ctc acc	49
Gly Ser Val Met Thr Ser Thr Met Gly Trp Ser Pro Leu Ile Leu Thr	
1 5 10 15	
ctc ttc gct cac tgc gca ggg tcc tgg gcc cag tct gtc ctg act cag	97
Leu Phe Ala His Cys Ala Gly Ser Trp Ala Gln Ser Val Leu Thr Gln	
20 25 30	
ccg gcc tca gtg tct ggg tcc ctg ggc cag agg gtc acc atc tcc tgc	145
Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Leu Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys	
35 40 45	
act gga agc agc tcc aat gtt ggt ttt ggc gat tat gtg ggc tgg tac	193
Thr Gly Ser Ser Ser Asn Val Gly Phe Gly Asp Tyr Val Gly Trp Tyr	

ES 2 633 468 T3

[illegible]

<210> 29
<211> 242
<212> PRT
<213> *Canis familiaris*

<400> 29

ES 2 633 468 T3

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

<210> 30
 <211> 762
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(609)
<223>

5

<400> 30

ggc cag agg gtc acc atc tcc tgc act gga agc ccc aat gtt ggt tat	48
Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Pro Asn Val Gly Tyr	
1 5 10 15	
ggc aat tac gtg ggc tgg tac cag cag ctc cca gga aca ggc ccc aga	96
Gly Asn Tyr Val Gly Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Gly Pro Arg	
20 25 30	
acc ctc att tat ggt aag aat cac cga ccc gcg ggg gtc cct gat cga	144
Thr Leu Ile Tyr Gly Lys Asn His Arg Pro Ala Gly Val Pro Asp Arg	
35 40 45	
ttc tct ggc tcc act tca ggc agt tca gcc aca ctg acc atc tct ggg	192
Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Ser Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly	
50 55 60	
ctc cag gct gag gat gaa gca gat tat tac tgc tca tcc tat gac atc	240
Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Asp Ile	
65 70 75 80	
agt ctc ggt ggt gtt gtg ttc ggc gga ggc acc cat ctg acc gtc ctc	288
Ser Leu Gly Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr His Leu Thr Val Leu	
85 90 95	
ggt cag ccc aag gcc tcc ccc tcg gtc aca ctc ttc ccg ccc tcc tct	336
Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser	
100 105 110	
gag gag ctc ggc gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac	384
Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp	
115 120 125	
ttc tac ccc agt ggc gtg acg gtg gcc tgg aag gca gac ggc agc ccc	432
Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro	
130 135 140	
gtc acc cag ggc gtg gag acc acc aag ccc tcc aag cag agc aac aac	480
Val Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn	
145 150 155 160	
aag tac gcg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct gac aag tgg aaa	528
Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys	
165 170 175	
tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc aca cac gag ggg agc acc gtg	576
Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val	
180 185 190	
gag aag aag gtg gcc ccc gca gag tgc tct tag gttcccgacg ccccccgccca	629
Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser	
195 200	
cctaagggggg cccggagcct caggacctcc aggaggatct tgcctcctat ctgggtcatc	689
ccgcccttct cccacacccc aggcagcact caataaagtg ttctttgttc aatcagaaaa	749
aaaaaaaaaa aaa	762

10

<210> 31
<211> 202
<212> PRT
<213> *Canis familiaris*

<400> 31

Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Pro Asn Val Gly Tyr
1 5 10 15

Gly Asn Tyr Val Gly Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Gly Pro Arg
20 25 30

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

Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Ser Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly
50 55 60

Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Asp Ile
65 70 75 80

Ser Leu Gly Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr His Leu Thr Val Leu
85 90 95

Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
100 105 110

Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
115 120 125

Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro
130 135 140

Val Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
145 150 155 160

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys
165 170 175

Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
180 185 190

Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
195 200

5 <210> 32
<211> 826
<212> ADN
<213> *Canis familiaris*

10 <220>
<221> CDS
<222> (1)..(678)
<223>

15 <400> 32

ES 2 633 468 T3

ctt gtc agc ctc ctg gct ctc tgc aca ggt tct gtg gcc tcc tat gtg Leu Val Ser Leu Leu Ala Leu Cys Thr Gly Ser Val Ala Ser Tyr Val 1 5 10 15	48
ctg aca cag ccg ccg tcc atg agt gtg acc ctg agg cag acg gcc cgc Leu Thr Gln Pro Pro Ser Met Ser Val Thr Leu Arg Gln Thr Ala Arg 20 25 30	96
atc acc tgt gag gga gac agc att gga gat aaa aga gtt tac tgg tac Ile Thr Cys Glu Gly Asp Ser Ile Gly Asp Lys Arg Val Tyr Trp Tyr 35 40 45	144
cag cag aaa ctg ggc cgg ggc ccg atg ttg att att tat gat ggt acc Gln Gln Lys Leu Gly Arg Gly Pro Met Leu Ile Ile Tyr Asp Gly Thr 50 55 60	192
tac agg ccg tca ggg atc cct gac cga ttc ttc ggc gcc aat tcg ggg Tyr Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Phe Gly Ala Asn Ser Gly 65 70 75 80	240
agc aca gcc acc ctg acc atc agc ggg gcc ctg gcc gag gac gag gct Ser Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala Leu Ala Glu Asp Glu Ala 85 90 95	288
gac tat tac tgc cag gtg tgg gac aat ggt gaa att att ttc ggc gga Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Asn Gly Glu Ile Ile Phe Gly Gly 100 105 110	336
ggc acc cgt ctg acc gtc ctc ggt cag ccc aag gcc tcc cct tcg gtc Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val 115 120 125	384
aca ctc ttc ccg ccc tcc tct gag gag ctt ggc gcc aac aag gcc acc Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr 130 135 140	432
ctg gtg tgc ctc atc agc gac ttc tac ccc agc ggc gtg aca gtg gcc Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala 145 150 155 160	480
tgg aag gca gac ggc agc ccc atc acc cag ggt gtg gag acc acc aag Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Ile Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys 165 170 175	528
ccc tcc aag cag agc aac aac aag tac gcg gcc agc agc tac ctg agc Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser 180 185 190	576
ctg acg cct gac aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val 195 200 205	624
acg cac gag ggg agc acc gtg gag aag aag gtg gcc ccc gca gag tgc Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys 210 215 220	672
tct tag gttcctgatg tccccgcc accaaagggg gctcagagcc tcaggacctc Ser 225	728
caggaggatc ttgcctccca tctgggtcat ccagccttt ccccttaaac ccaggcaaca ttcaataaag tggtctttct tcaatcagaa ggggccccg	788 826

<210> 33
 <211> 225
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

<400> 33

ES 2 633 468 T3

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

<210> 34
 <211> 796
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

<220>
 <221> CDS
 <222> (2)..(643)

ES 2 633 468 T3

<223>

<400> 34

```

5      g ctg act cag ccg gcc tca gtg tct ggg tcc ctg ggc cag agg gtc acc      49
      Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Leu Gly Gln Arg Val Thr
      1      5      10      15
      atc tcc tgc act gga agc agt tcc aac att gga agt aat gat gtg ggt      97
      Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Asp Val Gly
      20      25      30
      tgg tac cag cag ctc cca gga aga ggc ccc aaa act gtc gtc tct aat      145
      Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Arg Gly Pro Lys Thr Val Ser Asn
      35      40      45
      aca aat att cgg ccc tcg ggg gtg ccc gat cga ttc tct gcc tcc aag      193
      Thr Asn Ile Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Ala Ser Lys
      50      55      60
      tct ggc agc aca gcc acc ctg acc atc tct ggc ctc cag gct gag gat      241
      Ser Gly Ser Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp
      65      70      75      80
      gag gct gat tat tac tgc tca acg tgg gat aat agt ctc agt act tac      289
      Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr Trp Asp Asn Ser Leu Ser Thr Tyr
      85      90      95
      atg ttc ggc tct gga acc caa ctg acc gtc ctt ggt cag ccc aag gcc      337
      Met Phe Gly Ser Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala
      100      105      110
      tcc ccc tcg gtc aca ctc ttc ccg ccc tcc tct gag gag ctc ggc gcc      385
      Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala
      115      120      125
      aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac ttc tac ccc agc ggc      433
      Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly
      130      135      140
      gtg acg gtg gcc tgg aag gca gac ggc agc ccc atc acc cag ggc gtg      481
      Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Ile Thr Gln Gly Val
      145      150      155      160
      gag acc acc aag ccc tcc aag cag agc aac aac aag tac gcg gcc agc      529
      Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser
      165      170      175
      agc tac ctg agc ctg acg cct gac aag tgg aaa tct cac agc agc ttc      577
      Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe
      180      185      190
      agc tgc ctg gtc acg cac gag ggg agc act gtg gag aag aag gtg gcc      625
      Ser Cys Leu Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala
      195      200      205
      ccc gca gag tgc tct tag gttcccgatg cccccgccc accgaagggg      673
      Pro Ala Glu Cys Ser
      210
      gctcggagcc tcaggacctc caggaggatc ttgcctccca tctgggtctt cccagccctt      733
      ttccccacac tcaggcaaca ctcaataaag tgtcctttat tcaatcagaa aaaaaaaaaa      793
      aaa      796

```

<210> 35

<211> 213

<212> PRT

<213> *Canis familiaris*

<400> 35

10

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

5 <210> 36
<211> 930
<212> ADN
<213> *Canis familiaris*

10 <220>
<221> CDS
<222> (1)..(774)
<223>

ES 2 633 468 T3

<400> 36

atg aag agg gtg aga aat att gaa aag att ata ata aat cag gtg gat	48
Met Lys Arg Val Arg Asn Ile Glu Lys Ile Ile Ile Asn Gln Val Asp	
1 5 10 15	
gtg atg acc tcc acc atg ggc tgg ttc cct ctc atc ctc acc ctc ctc	96
Val Met Thr Ser Thr Met Gly Trp Phe Pro Leu Ile Leu Thr Leu Leu	
20 25 30	
gct cac tgc gca ggg tcc tgg gcc cag tct gtg ctg act cag ccg gcc	144
Ala His Cys Ala Gly Ser Trp Ala Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Ala	
35 40 45	
tca gtg tct ggg tcc ctg ggc cag agg gtc acc atc tcc tgc act gga	192
Ser Val Ser Gly Ser Leu Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly	
50 55 60	
agc agc tcc aat gtt ggt tat ggc aat tat gtg ggc tgg tac cag cag	240
Ser Ser Ser Asn Val Gly Tyr Gly Asn Tyr Val Gly Trp Tyr Gln Gln	
65 70 75 80	
ctc cca gga aca agc ccc aga aac ctc atc tat gat act agt agc cga	288
Leu Pro Gly Thr Ser Pro Arg Asn Leu Ile Tyr Asp Thr Ser Ser Arg	
85 90 95	
ccc tcg ggg gtc cct gat cga ttc tct ggc tcc agg tca ggc agc aca	336
Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Ser Thr	
100 105 110	
gca acc ctg acc atc tct ggg ctc cag gct gag gat gaa gcc gat tat	384
Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr	
115 120 125	
tac tgc tca tcc tat gac aga agt ctc agt ggt gct gtg ttc ggc gga	432
Tyr Cys Ser Ser Tyr Asp Arg Ser Leu Ser Gly Ala Val Phe Gly Gly	
130 135 140	
ggc acc cac ctg acc gtc ctc ggt cag ccc aag gcc tcc ccc tcg gtc	480
Gly Thr His Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val	
145 150 155 160	
aca ctc ttc ccg ccc tcc tct gag gag ctc ggc gcc aac aag gcc acc	528
Thr Leu Phe Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Thr Thr	
165 170 175	
ctg gtg tgc ctc atc agc gac ttc tac ccc agc ggc gtg acg gtg gcc	576
Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala	
180 185 190	
tgg aag gca gac ggc agc ccc gtc acc cag ggc gtg gag acc acc aag	624
Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys	
195 200 205	
ccc tcc aag cag agc aac aac aag tac gcg gcc agc agc tac ctg agc	672
Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser	
210 215 220	
ctg acg cct gac aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc	720
Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val	
225 230 235 240	
acg cac gag ggg agc acc gtg gag aag aag gtg gcc ccc gca gag tgc	768
Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys	
245 250 255	
tct tag gttccccgacg gccccgccca ccgaaggggg cccggagcct caggacctcc	824
Ser	
aggaggatct tgccctcccat ctgggtcatt ccgcccttct ccccgacccc aggcagcact	884
caataaagtg ttctttgttc aatcagaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa	930

<210> 37
<211> 257
<212> PRT
<213> *Canis familiaris*

5

<400> 37

ES 2 633 468 T3

Met Lys Arg Val Arg Asn Ile Glu Lys Ile Ile Ile Asn Gln Val Asp
1 5 10 15

Val Met Thr Ser Thr Met Gly Trp Phe Pro Leu Ile Leu Thr Leu Leu
20 25 30

Ala His Cys Ala Gly Ser Trp Ala Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Ala
35 40 45

Ser Val Ser Gly Ser Leu Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly
50 55 60

Ser Ser Ser Asn Val Gly Tyr Gly Asn Tyr Val Gly Trp Tyr Gln Gln
65 70 75 80

Leu Pro Gly Thr Ser Pro Arg Asn Leu Ile Tyr Asp Thr Ser Ser Arg
85 90 95

Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Ser Thr
100 105 110

Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
115 120 125

Tyr Cys Ser Ser Tyr Asp Arg Ser Leu Ser Gly Ala Val Phe Gly Gly
130 135 140

Gly Thr His Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val
145 150 155 160

Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr
165 170 175

Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala
180 185 190

Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys
195 200 205

Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser
210 215 220

Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val
225 230 235 240

Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys
245 250 255

Ser

	<211> 843
	<212> ADN
	<213> <i>Canis familiaris</i>
5	<220>
	<221> CDS
	<222> (9)..(692)
	<223>
10	<400> 38

ES 2 633 468 T3

gcaaacat atg tac aaa att cta gag tct acg tac att gtg aaa aga tca 50
 Met Tyr Lys Ile Leu Glu Ser Thr Tyr Ile Val Lys Arg Ser
 1 5 10
 atc act gtc cct cag cca cca ttt gtg agt gtg acc ctg agg gac acg 98
 Ile Thr Val Pro Gln Pro Pro Phe Val Ser Val Thr Leu Arg Asp Thr
 15 20 25 30
 gcc cac atc acc tgt ggg gga gac aac att gga agt aaa tat gtt caa 146
 Ala His Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Tyr Val Gln
 35 40 45
 tgg atc caa cag aat cca ggt cag gcc ccc gtg gtg att atc tat aga 194
 Trp Ile Gln Gln Asn Pro Gly Gln Ala Pro Val Val Ile Ile Tyr Arg
 50 55 60
 gat acc aag agg ccg aca tgg atc cct gag cga ttc tct ggc gcc aac 242
 Asp Thr Lys Arg Pro Thr Trp Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ala Asn
 65 70 75
 tca ggg aac acg gct acc ctg acc atc agt ggg gtc ctg gcc gag gac 290
 Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Leu Ala Glu Asp
 80 85 90
 gag gct gac tat tac tgc cag gtg aca gac agt ggt cct cag act aat 338
 Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Thr Asp Ser Gly Pro Gln Thr Asn
 95 100 105 110
 gtt ttc ggc gga ggc acc cat ctg acc gtc ctc agt cag ccc aag gcc 386
 Val Phe Gly Gly Thr His Leu Thr Val Leu Ser Gln Pro Lys Ala
 115 120 125
 tcc ccc tcg gtc aca ctc ttc ccg ccc tcc tct gag gag ctc ggc gcc 434
 Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala
 130 135 140
 aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac ttc tac ccc agt ggc 482
 Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly
 145 150 155
 gtg acg gtg gcc tgg aag gca gac ggc agc ccc gtc acc cag ggc gtg 530
 Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val
 160 165 170
 gag acc acc aag ccc tcc aag cag agc aac aac aag tac gcg gcc agc 578
 Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser
 175 180 185 190
 agc tac ctg agc ctg acg cct gac aag tgg aaa tct cac agc agc ttc 626
 Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe
 195 200 205
 agc tgc ctg gtc aca cac gag ggg agc acc gtg gag aag aag gtg gcc 674
 Ser Cys Leu Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala
 210 215 220
 ccc gca gag tgc tct tag gttcccgacg cccccgccca cctaaggggg 722
 Pro Ala Glu Cys Ser
 225
 cccggagcct caggacctcc aggaggatct tgcctcctat ctgggtcatc ccgcccttct 782
 cccacacccc aggcagcact caataaattg ttctttgttc aatcagaaaa aagggggggcc 842
 c 843

<210> 39
 <211> 227
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

<400> 39

ES 2 633 468 T3

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

<210> 40
 <211> 858
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

<220>
 <221> CDS

ES 2 633 468 T3

<222> (2)..(712)

<223>

<400> 40

5

```

c tcc aac atg gcc tgg tcc cct ctc ctc ctc aca ctc ctt gct tac tgc      49
  Ser Asn Met Ala Trp Ser Pro Leu Leu Leu Thr Leu Leu Ala Tyr Cys
   1             5             10             15

aca ggg tcc tgg gcc cag tct gtg ctg act cag ccg acc tca gtg tgc      97
  Thr Gly Ser Trp Ala Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Thr Ser Val Ser
                20             25             30

ggg tcc ctt ggc cag agg gtc acc atc tcc tgc tct gga agc acg aac     145
  Gly Ser Leu Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Thr Asn
                35             40             45

aac atc ggt att gtt ggt gcg agc tgg tac caa cag ctc cca gga aag     193
  Asn Ile Gly Ile Val Gly Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Lys
                50             55             60

gcc cct aaa ctc ctc gtg tac agt gtt ggg gat cga ccg tca ggg gtc     241
  Ala Pro Lys Leu Leu Val Tyr Ser Val Gly Asp Arg Pro Ser Gly Val
   65             70             75             80

cct gac cgg ttt tcc ggc tcc aac tct ggc aac tca gcc acc ctg acc     289
  Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Ser Ala Thr Leu Thr
                85             90             95

atc act ggg ctt cag gct gag gac gag gct gat tat tac tgc cag tcc     337
  Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser
                100             105             110

ttt gat acc acg ctt ggt gct gtg ttc ggc gga ggc acc cac ctg acc     385
  Phe Asp Thr Thr Leu Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr His Leu Thr
                115             120             125

gtc ctc ggt cag ccc aag gcc tcc ccc tcg gtc aca ctc ttc ccg ccc     433
  Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro
                130             135             140

tcc tct gag gag ctc ggc gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc atc     481
  Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile
                145             150             155             160

agc gac ttc tac ccc agc ggc gtg acg gtg gcc tgg aag gca gac ggc     529
  Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly
                165             170             175

agc ccc gtc acc cag ggc gtg gag acc acc aag ccc tcc aag cag agc     577
  Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser
                180             185             190

aac aac aag tac gcg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct gac aag     625
  Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys
                195             200             205

tgg aaa tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac gag ggg agc     673
  Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Glu Gly Ser
                210             215             220

acc gtg gag aag aag gtg gcc ccc gca gag tgc tct tag gttcccgacg     722
  Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
                225             230             235

gccccgccca ccgaaggggg cccggagcct caggacctcc aggaggatct tgcctcccat     782

ctgggtcatc ccgccccttc ccccgacccc aggcagcact caataaagtg ttctttgttc     842

aatcagaaaa aaaaaa                                           858

```

<210> 41

<211> 236

10

<212> PRT
<213> *Canis familiaris*

<400> 41

5

```

Ser Asn Met Ala Trp Ser Pro Leu Leu Leu Thr Leu Leu Ala Tyr Cys
 1      5      10      15

Thr Gly Ser Trp Ala Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Thr Ser Val Ser
 20      25      30

Gly Ser Leu Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Thr Asn
 35      40      45

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

Ala Pro Lys Leu Leu Val Tyr Ser Val Gly Asp Arg Pro Ser Gly Val
 65      70      75      80

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Ser Ala Thr Leu Thr
 85      90      95

Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser
100      105      110

Phe Asp Thr Thr Leu Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr His Leu Thr
115      120      125

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

Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile
145      150      155      160

Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly
165      170      175

Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser
180      185      190

Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys
195      200      205

Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Glu Gly Ser
210      215      220

Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
225      230      235

```

<210> 42
<211> 514
<212> ADN

10

ES 2 633 468 T3

<213> *Canis familiaris*

<220>

<221> CDS

5 <222> (1)..(381)

<223>

<400> 42

atg ttc gag gct gtg tca cag tgt gct gtg ttc ggc gga ggc acc cac	48
Met Phe Glu Ala Val Ser Gln Cys Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr His	
1 5 10 15	
ctg acc gtc ctc ggt cag ccc aag gcc tcc ccc tcg gtc aca ctc ttc	96
Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe	
20 25 30	
ccg ccc tcc tct gag gag ctc ggc gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc	144
Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys	
35 40 45	
ctc atc agc gac ttc tac ccc agc ggc gtg acg gtg gcc tgg aag gca	192
Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala	
50 55 60	
gac ggc agc ccc gtc acc cag ggc gtg gag acc acc aag ccc tcc aag	240
Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys	
65 70 75 80	
cag agc aac aac aag tac gcg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct	288
Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro	
85 90 95	
gac aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac gag	336
Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Glu	
100 105 110	
ggg agc acc gtg gag aag aag gtg gcc ccc gca gag tgc tct tag	381
Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser	
115 120 125	
gttccccgacg gccccgcccc ccgaagggggg cccggagcct caggacctcc aggaggatct	441
tgccctcccat ctgggtcatt ccgcccttct ccccgacccc aggcagcact caataaagtg	501
ttctttgttc aat	514

10

<210> 43

<211> 126

<212> PRT

15 <213> *Canis familiaris*

<400> 43

ES 2 633 468 T3

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

<210> 44
<211> 514
<212> ADN
<213> *Canis familiaris*

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(381)
<223>

<400> 44

ES 2 633 468 T3

atg ttc gag gct gtg tca cag tgt gct gtg ttc ggc gga ggc acc cac Met Phe Glu Ala Val Ser Gln Cys Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr His 1 5 10 15	48
ctg acc gtc ctc ggt cag ccc aag gcc tcc ccc tcg gtc aca ctc ttc Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe 20 25 30	96
ccg ccc tcc tct gag gag ctc ggc gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys 35 40 45	144
ctc atc agc gac ttc tac ccc agc ggc gtg acg gtg gcc tgg aag gca Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala 50 55 60	192
gac ggc agc ccc gtc acc cag ggc gtg gag acc acc aag ccc tcc aag Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys 65 70 75 80	240
cag agc aac aac aag tac gcg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro 85 90 95	288
gac aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac gag Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Glu 100 105 110	336
ggg agc acc gtg gag aag aag gtg gcc ccc gca gag tgc tct tag Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser 115 120 125	381
gttccccgacg gccccgccca ccgaaggggg cccggagcct caggacctcc aggaggatct	441
tgcctcccat ctgggtcatc ccgctcttct ccccgaccc aggcagcact caataaagtg	501
ttctttgttc aat	514

<210> 45
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

<400> 45

ES 2 633 468 T3

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

<210> 46
 <211> 561
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(426)
 <223>

<400> 46

atg ggc ctg ggg cag ggg agg ggc tgc agg ggt gac aga ggg ttt gtg 48
 Met Gly Leu Gly Gln Gly Arg Gly Cys Arg Gly Asp Arg Gly Phe Val
 1 5 10 15
 ttc aag gct gta tca ctg tgt tac gtg ttc ggc tca gga acc caa ctg 96
 Phe Lys Ala Val Ser Leu Cys Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Gln Leu
 20 25 30

ES 2 633 468 T3

acc gtc ctt ggt cag ccc aag gcc tcc ccc tcg gtc aca ctc ttc ccg	144
Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro	
35 40 45	
ccc tcc tct gag gag ctc ggc gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc	192
Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu	
50 55 60	
atc agc gac ttc tac ccc agc ggc gtg acg gtg gcc tgg aag gca gac	240
Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp	
65 70 75 80	
ggc agc ccc atc acc cag ggc gtg gag acc acc aag ccc tcc aag cag	288
Gly Ser Pro Ile Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln	
85 90 95	
agc aac aac aag tac gcg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct gac	336
Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp	
100 105 110	
aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac gag ggg	384
Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Glu Gly	
115 120 125	
agc act gtg gag aag aag gtg gcc ccc gca gag tgc tct tag	426
Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser	
130 135 140	
gttccccgatg ccccccgccc accgaagggg gctcggagcc tcaggacctc caggaggatc	486
ttgcctccca tctgggtctt cccagccctt ttccccacac tcaggcaaca ctcaataaag	546
tgtccttttat tcaat	561

<210> 47
 <211> 141
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

5

<400> 47

ES 2 633 468 T3

Met Gly Leu Gly Gln Gly Arg Gly Cys Arg Gly Asp Arg Gly Phe Val
1 5 10 15

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

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

Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
50 55 60

Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp
65 70 75 80

Gly Ser Pro Ile Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln
85 90 95

Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp
100 105 110

Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Glu Gly
115 120 125

Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
130 135 140

<210> 48
<211> 514
5 <212> ADN
<213> *Canis familiaris*

<220>
10 <221> CDS
<222> (1)..(381)
<223>

<400> 48

ES 2 633 468 T3

atg ttc gag gct gtg tca cag tgt gct gtg ttc ggc gga ggc acc cac	48
Met Phe Glu Ala Val Ser Gln Cys Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr His	
1 5 10 15	
ctg acc gtc ctc ggt cag ccc aag gcc tcc ccc tcg gtc aca ctc ttc	96
Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe	
20 25 30	
ccg ccc tcc tct gag gag ctc ggc gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc	144
Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys	
35 40 45	
ctc atc agc gac ttc tac ccc agc ggc gtg acg gtg gcc tgg aag gca	192
Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala	
50 55 60	
gac ggc agc ccc gtc acc cag ggc gtg gag acc acc aag ccc tcc aag	240
Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys	
65 70 75 80	
cag agc aac aac aag tac gcg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct	288
Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro	
85 90 95	
gac aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac gag	336
Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Glu	
100 105 110	
ggg agc acc gtg gag aag aag gtg gcc ccc gca gag tgc tct tag	381
Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser	
115 120 125	
gttccccgacg gccccgcca cctaaggggg cccggagcct caggacctcc aggaggatct	441
tgcctcccat ctgggtcatc ccgctcttct ccccgaccc aggcagcact caataaagtg	501
ttctttgttc aat	514

<210> 49
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

<400> 49

Met Phe Glu Ala Val Ser Gln Cys Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr His
1 5 10 15

ES 2 633 468 T3

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

<210> 50
 <211> 514
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(381)
 <223>

<400> 50

ES 2 633 468 T3

atg ttc gag gct gtg tca cag tgt gct gtg ttc ggc gga ggc acc cac	48
Met Phe Glu Ala Val Ser Gln Cys Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr His	
1 5 10 15	
ctg acc gtc ctc ggt cag ccc aag gcc tcc ccc tcg gtc aca ctc ttc	96
Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe	
20 25 30	
ccg ccc tcc tct gag gag ctc ggc gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc	144
Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys	
35 40 45	
ctc atc agc gac ttc tac ccc agc ggc gtg acg gtg gcc tgg aag gca	192
Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala	
50 55 60	
gac ggc agc ccc gtc acc cag ggc gtg gag acc acc aag ccc tcc aag	240
Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys	
65 70 75 80	
cag agc aac aac aag tac gcg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct	288
Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro	
85 90 95	
gac aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac gag	336
Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Glu	
100 105 110	
ggg agc acc gtg gag aag aag gtg gcc ccc gca gag tgc tct tag	381
Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser	
115 120 125	
gttcccgacg gccccgcccc ccgaaggggg cccggagcct caggacctcc aggaggatct	441
tgcctcccat ctgggtcacc ccgctcttct ccccgccccc aggcagcaact caataaagtg	501
ttctttgttc aat	514

<210> 51
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

5

<400> 51

ES 2 633 468 T3

Met Phe Glu Ala Val Ser Gln Cys Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr His
1 5 10 15

Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe
20 25 30

Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys
35 40 45

Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala
50 55 60

Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys
65 70 75 80

Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro
85 90 95

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

Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
115 120 125

<210> 52
<211> 697
<212> ADN
<213> *Canis familiaris*

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(564)
<223>

<400> 52

atg ggc aca cat ggt gac tac caa tca cgg tta gaa ttt caa cca cct 48
Met Gly Thr His Gly Asp Tyr Gln Ser Arg Leu Glu Phe Gln Pro Pro
1 5 10 15

gaa tgg tgg gct act ctc aga aat gat cgg gaa aag ctg gag gat ggg 96
Glu Trp Trp Ala Thr Leu Arg Asn Asp Arg Glu Lys Leu Glu Asp Gly
20 25 30

act ctc aga atc cca cgg tgg cac atg aac aaa tac cta gtc acg aca 144
Thr Leu Arg Ile Pro Arg Trp His Met Asn Lys Tyr Leu Val Thr Thr
35 40 45

ES 2 633 468 T3

gtc ccc gta gag cca gcc agt ctc aaa gag gtg gcc agg aag att ccg Val Pro Val Glu Pro Ala Ser Leu Lys Glu Val Ala Arg Lys Ile Pro	192
atc cat gat gaa tgt ggt gtg ttc ggc gga ggc acc cac ctg acc gtc Ile His Asp Glu Cys Gly Val Phe Gly Gly Thr His Leu Thr Val	240
ctc ggt cag ccc aag gcc tcc ccc tcg gtc aca ctc ttc ccg ccc tcc Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser	288
tct gag gag ctc ggc gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc atc agc Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser	336
gac ttc tac ccc agc ggt gtg acg gtg gcc tgg aag gca gac ggc agc Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser	384
ccc gtc acc cag ggc gtg gag acc acc aag ccc tcc aag cag agc aac Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn	432
aac aag tac gcg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct gac aag tgg Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp	480
aaa tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac gag ggc agc acc Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Glu Gly Ser Thr	528
gtg gag aag aag gtg gcc ccc gca gag tgc tct tag gttcccgacg Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser	574
gccccgccca ccgaaggggg cccggagcct caggacctcc aggaggatct tgcctcccat	634
ctgggtcatc ccgcccttct ccccgacccc aggcagcaact caataaagtg ttctttgttc	694
aat	697

<210> 53
 <211> 187
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

<400> 53

ES 2 633 468 T3

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

<210> 54
<211> 634
5 <212> ADN
<213> *Canis familiaris*

<220>
10 <221> CDS
<222> (1)..(501)
<223>

<400> 54

atg gaa atg aaa ttc ctg gac ccc agt ggc tat gcc ctc atc acc caa Met Glu Met Lys Phe Leu Asp Pro Ser Gly Tyr Ala Leu Ile Thr Gln 1 5 10 15 48
ccc ccc ttc aac ccg acc agt acc cgt gac aag ggg gct gcc ctt tgg Pro Pro Phe Asn Pro Thr Ser Thr Arg Asp Lys Gly Ala Ala Leu Trp 20 25 30 96
gcc tcc cga gca gct gca ggg ttt gtg ctc gag gct gtg tca cag tgt Ala Ser Arg Ala Ala Ala Gly Phe Val Leu Glu Ala Val Ser Gln Cys 35 40 45 144
att gtg ttc ggc gga ggc acc cat ctg acc gtc ctc ggt cag ccc aag Ile Val Phe Gly Gly Gly Thr His Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys 50 55 60 192
gcc tcc cct tcg gtc aca ctc ttc ccg ccc tcc tct gag gag ctt ggc Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly 65 70 75 80 240
gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac ttc tac ccc agc Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser 85 90 95 288
ggc gtg aca gtg gcc tgg aag gca gac ggc agc ccc atc acc cag ggt Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Ile Thr Gln Gly 100 105 110 336
gtg gag acc acc aag ccc tcc aag cag agc aac aac aag tac gcg gcc Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala 115 120 125 384
agc agc tac ctg agc ctg acg cct gac aag tgg aaa tct cac agc agc Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser 130 135 140 432
ttc agc tgc ctg gtc acg cac gag ggg agc acc gtg gag aag aag gtg Phe Ser Cys Leu Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val 145 150 155 160 480
gcc ccc gca gag tgc tct tag gttcctgatg tccccgcc accaaagggg Ala Pro Ala Glu Cys Ser 165 531
gctcagagcc tcaggacctc caggaggatc ttgcctccca tctgggtcat ccagccttt 591
ccccttaaac ccaggcaaca ttcaataaag tggtcttttct tca 634

<210> 55
 <211> 166
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*
 <400> 55

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

<210> 56
<211> 551
5 <212> ADN
<213> *Canis familiaris*

<220>
10 <221> CDS
<222> (39)..(419)
<223>

<400> 56

ES 2 633 468 T3

```

ggtcattggat atgacacagc tgtaccccca caccaaga atg agg cag ttg ctg aca 56
Met Arg Gln Leu Leu Thr
1 5

caa caa aca tct gcc ttg acc cgc tgt cct tcc atc ccc aca ggt cag 104
Gln Gln Thr Ser Ala Leu Thr Arg Cys Pro Ser Ile Pro Thr Gly Gln
10 15 20

ccc aag gcc tcc ccc tcg gtc aca ctc ttc ccg ccc tcc tct gag gag 152
Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
25 30 35

ctc ggc gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac ttc tac 200
Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
40 45 50

ccc agt ggc gtg acg gtg gcc tgg aag gca gac ggc agc ccc gtc acc 248
Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Thr
55 60 65 70

cag ggc gtg gag acc acc aag ccc tcc aag cag agc aac aac aag tac 296
Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
75 80 85

gcg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct gac aag tgg aaa tct cac 344
Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His
90 95 100

agc agc ttc agc tgc ctg gtc aca cac gag ggc agc acc gtg gag aag 392
Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
105 110 115

aag gtg gcc ccc gca gag tgc tct tag gttcccgacg ccccgccca 439
Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
120 125

cctaagggggg cccggagcct caggacctcc aggaggatct tgcctcctat ctgggtcatc 499

ccgcccttct cccacacccc aggcagcact caataaagtg ttctttgttc aa 551

```

<210> 57
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

<400> 57

```

Met Arg Gln Leu Leu Thr Gln Gln Thr Ser Ala Leu Thr Arg Cys Pro
1 5 10 15

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

Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys
35 40 45

```

ES 2 633 468 T3

Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala
50 55 60

Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys
65 70 75 80

Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro
85 90 95

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

Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
115 120 125

<210> 58
<211> 864
<212> ADN
<213> *Canis familiaris*

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(702)
<223>

<400> 58

ES 2 633 468 T3

atg gcc tgg acc ctt ctt ctc ctt gga ttc ctg gct cac tgc aca ggt Met Ala Trp Thr Leu Leu Leu Leu Gly Phe Leu Ala His Cys Thr Gly 1 5 10 15	48
tcc gtg gcc tcc tat gtg ctg act cag tca ccc tca gtg tca gtg acc Ser Val Ala Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Val Thr 20 25 30	96
ctg gga cag acg gcc agc atc acc tgt agg gga aac agc att gga agg Leu Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Arg Gly Asn Ser Ile Gly Arg 35 40 45	144
aaa gat gtt cat tgg tac cag cag aag ccg ggc caa gcc ccc ctg ctg Lys Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu 50 55 60	192
att atc tat aat gat aac agc cag ccc tca ggg atc cct gag cga ttc Ile Ile Tyr Asn Asp Asn Ser Gln Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe 65 70 75 80	240
tct ggg acc aac tca ggg agc acg gcc acc ctg acc atc agt gag gcc Ser Gly Thr Asn Ser Gly Ser Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Glu Ala 85 90 95	288
caa acc aac gat gag gct gac tat tac tgc cag gtg tgg gaa agt agc Gln Thr Asn Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Glu Ser Ser 100 105 110	336
gct gat tgt tgg gta ttc ggt gaa ggg acc cag ctg acc gtc ctc ggt Ala Asp Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly 115 120 125	384
cag ccc aag tcc tcc ccc ttg gtc aca ctc ttc ccg ccc tcc tct gag Gln Pro Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu 130 135 140	432
gag ctc ggc gcc aac aag gct acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac ttc Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe 145 150 155 160	480
tac ccc agt ggc ctg aaa gtg gct tgg aag gca gat ggc agc acc atc Tyr Pro Ser Gly Leu Lys Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Thr Ile 165 170 175	528
atc cag ggc gtg gaa acc acc aag ccc tcc aag cag agc aac aac aag Ile Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys 180 185 190	576
tac acg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct gac aag tgg aaa tct Tyr Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser 195 200 205	624
cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac cag ggg agc acc gtg gag His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly Ser Thr Val Glu 210 215 220	672
aag aag gtg gcc cct gca gag tgc tct tag gtcctgaga attcctgaga Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser 225 230	722
tggagccttc ctcaaccaga cacccttcc ccagttcacc ttgtgccct gaaaaccac	782
cctggaccag ctcaaccag gcaggtcact catctccct gtttctactt gtgctcaata	842
aagactttat catttatcac tg	864

<210> 59
<211> 233
<212> PRT

ES 2 633 468 T3

<213> *Canis familiaris*

<400> 59

```

Met Ala Trp Thr Leu Leu Leu Leu Gly Phe Leu Ala His Cys Thr Gly
 1          5          10          15

Ser Val Ala Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Val Thr
 20          25          30

Leu Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Arg Gly Asn Ser Ile Gly Arg
 35          40          45

Lys Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu
 50          55          60

Ile Ile Tyr Asn Asp Asn Ser Gln Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe
 65          70          75          80

Ser Gly Thr Asn Ser Gly Ser Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Glu Ala
 85          90          95

Gln Thr Asn Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Glu Ser Ser
100          105          110

Ala Asp Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly
115          120          125

Gln Pro Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
130          135          140

Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
145          150          155          160

Tyr Pro Ser Gly Leu Lys Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Thr Ile
165          170          175

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

Tyr Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser
195          200          205

His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly Ser Thr Val Glu
210          215          220

Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
225          230

```

5

<210> 60

<211> 864

<212> ADN

10

<213> *Canis familiaris*

ES 2 633 468 T3

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(702)
<223>

5

<400> 60

atg gcc tgg acc ctt ctt ctc ctt gga ttc ctg gct cac tgc aca ggt	48
Met Ala Trp Thr Leu Leu Leu Leu Gly Phe Leu Ala His Cys Thr Gly	
1 5 10 15	
tcc gtg gcc tcc tat gtg ctg act cag tca ccc tca gtg tca gtg acc	96
Ser Val Ala Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Val Thr	
20 25 30	
ctg gga cag acg gcc agc atc acc tgt agg gga aac agc att gga agg	144
Leu Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Arg Gly Asn Ser Ile Gly Arg	
35 40 45	
aaa gat gtt cat tgg tac cag cag aag ccg ggc caa gcc ccc ctg ctg	192
Lys Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu	
50 55 60	
att atc tat aat gat aac agc cag ccc tca ggg atc cct gag cga ttc	240
Ile Ile Tyr Asn Asp Asn Ser Gln Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe	
65 70 75 80	
tct ggg acc aac tca ggg agc acg gcc acc ctg acc atc agt gag gcc	288
Ser Gly Thr Asn Ser Gly Ser Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Glu Ala	
85 90 95	
caa acc aac gat gag gct gac tat tac tgc cag gtg tgg gaa agt agc	336
Gln Thr Asn Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Glu Ser Ser	
100 105 110	
gct gat gct cac aac aac tct gga aga aaa att gga gca cct ggc agt	384
Ala Asp Ala His Asn Asn Ser Gly Arg Lys Ile Gly Ala Pro Gly Ser	
115 120 125	
cag ccc aag tcc tcc ccc ttg gtc aca ctc ttc ccg ccc tcc tct gag	432
Gln Pro Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu	
130 135 140	
gag ctc ggc gcc aac aag gct acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac ttc	480
Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe	
145 150 155 160	
tac ccc agt ggc ctg aaa gtg gct tgg aag gca gat ggc agc acc atc	528
Tyr Pro Ser Gly Leu Lys Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Thr Ile	
165 170 175	
atc cag ggc gtg gaa acc acc aag ccc tcc aag cag agc aac aac aag	576
Ile Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys	
180 185 190	
tac acg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct gac aag tgg aaa tct	624
Tyr Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser	
195 200 205	
cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac cag ggc agc acc gtg gag	672
His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly Ser Thr Val Glu	
210 215 220	
aag aag gtg gcc cct gca gag tgc tct tag gtcctgaga attcctgaga	722
Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser	
225 230	
tggagccttc ctcacccaga cacccttcc ccagttcacc ttgtgccctt gaaaaccac	782
cctggaccag ctcagaccag gcaggtcact catctccctt gtttctactt gtgctcaata	842
aagactttat catttatcac tg	864

10

<210> 61

ES 2 633 468 T3

<211> 233
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

5 <400> 61

```

Met Ala Trp Thr Leu Leu Leu Gly Phe Leu Ala His Cys Thr Gly
 1          5          10          15

Ser Val Ala Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Val Thr
 20          25          30

Leu Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Arg Gly Asn Ser Ile Gly Arg
 35          40          45

Lys Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu
 50          55          60

Ile Ile Tyr Asn Asp Asn Ser Gln Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe
 65          70          75          80

Ser Gly Thr Asn Ser Gly Ser Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Glu Ala
 85          90          95

Gln Thr Asn Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Glu Ser Ser
100          105          110

Ala Asp Ala His Asn Asn Ser Gly Arg Lys Ile Gly Ala Pro Gly Ser
115          120          125

Gln Pro Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
130          135          140

Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
145          150          155          160

Tyr Pro Ser Gly Leu Lys Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Thr Ile
165          170          175

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

Tyr Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser
195          200          205

His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly Ser Thr Val Glu
210          215          220

Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
225          230
  
```

<210> 62
 <211> 867

10

ES 2 633 468 T3

<212> ADN
<213> *Canis familiaris*

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(705)
<223>

<400> 62

10

atg gcc tgg acc ctt ctt ctc ctt gga ttc ctg gct cac tgc aca ggt	48
Met Ala Trp Thr Leu Leu Leu Leu Gly Phe Leu Ala His Cys Thr Gly	
1 5 10 15	
tcc gtg gcc tcc tat gtg ctg act cag tca ccc tca gtg tca gtg acc	96
Ser Val Ala Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Val Thr	
20 25 30	
ctg gga cag acg gcc agc atc acc tgt agg gga aac agc att gga agg	144
Leu Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Arg Gly Asn Ser Ile Gly Arg	
35 40 45	
aaa gat gtt cat tgg tac cag cag aag ccg ggc caa gcc ccc ctg ctg	192
Lys Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu	
50 55 60	
att atc tat aat gat aac agc cag ccc tca ggg atc cct gag cga ttc	240
Ile Ile Tyr Asn Asp Asn Ser Gln Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe	
65 70 75 80	
tct ggg acc aac tca ggg agc acg gcc acc ctg acc atc agt gag gcc	288
Ser Gly Thr Asn Ser Gly Ser Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Glu Ala	
85 90 95	
caa acc aac gat gag gct gac tat tac tgc cag gtg tgg gaa agt agc	336
Gln Thr Asn Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Glu Ser Ser	
100 105 110	
agt aaa aat tgt tgg gta ttc ggt gaa ggg acc cag ctg acc gtc ctc	384

ES 2 633 468 T3

Ser	Lys	Asn	Cys	Trp	Val	Phe	Gly	Glu	Gly	Thr	Gln	Leu	Thr	Val	Leu		
		115					120					125					
ggt	cag	ccc	aag	tcc	tcc	ccc	ttg	gtc	aca	ctc	ttc	ccg	ccc	tcc	tct	432	
Gly	Gln	Pro	Lys	Ser	Ser	Pro	Leu	Val	Thr	Leu	Phe	Pro	Pro	Ser	Ser		
		130				135					140						
gag	gag	ctc	ggc	gcc	aac	aag	gct	acc	ctg	gtg	tgc	ctc	atc	agc	gac	480	
Glu	Glu	Leu	Gly	Ala	Asn	Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu	Ile	Ser	Asp		
		145			150					155					160		
ttc	tac	ccc	agt	ggc	ctg	aaa	gtg	gct	tgg	aag	gca	gat	ggc	agc	acc	528	
Phe	Tyr	Pro	Ser	Gly	Leu	Lys	Val	Ala	Trp	Lys	Ala	Asp	Gly	Ser	Thr		
				165					170					175			
atc	atc	cag	ggc	gtg	gaa	acc	acc	aag	ccc	tcc	aag	cag	agc	aac	aac	576	
Ile	Ile	Gln	Gly	Val	Glu	Thr	Thr	Lys	Pro	Ser	Lys	Gln	Ser	Asn	Asn		
			180					185					190				
aag	tac	acg	gcc	agc	agc	tac	ctg	agc	ctg	acg	cct	gac	aag	tgg	aaa	624	
Lys	Tyr	Thr	Ala	Ser	Ser	Tyr	Leu	Ser	Leu	Thr	Pro	Asp	Lys	Trp	Lys		
		195					200					205					
tct	cac	agc	agc	ttc	agc	tgc	ctg	gtc	acg	cac	cag	ggg	agc	acc	gtg	672	
Ser	His	Ser	Ser	Phe	Ser	Cys	Leu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Ser	Thr	Val		
		210				215					220						
gag	aag	aag	gtg	gcc	cct	gca	gag	tgc	tct	tag	gtccctgaga	attcctgaga				725	
Glu	Lys	Lys	Val	Ala	Pro	Ala	Glu	Cys	Ser								
					230												
tgagccttc	ctcaccacaga	cacccttcc	ccagttcacc	ttgtgccct	gaaaaccac											785	
cctggaccag	ctcagaccag	gcaggtcact	catcctccct	gtttctactt	gtgctcaata											845	
aagactttat	catttatcac	tg														867	

<210> 63
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

<400> 63

ES 2 633 468 T3

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

<210> 64
 <211> 861
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*
 <220>

ES 2 633 468 T3

<221> CDS
<222> (1)..(699)
<223>

5 <400> 64

atg gcc tgg acc ctt ctt ctc ctt gga ttc ctg gct cac tgc aca ggt	48
Met Ala Trp Thr Leu Leu Leu Gly Phe Leu Ala His Cys Thr Gly	
1 5 10 15	
tcc gtg gcc tcc tat gtg ctg act cag tca ccc tca gtg tca gtg acc	96
Ser Val Ala Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Val Thr	
20 25 30	
ctg gga cag acg gcc agc atc acc tgt agg gga aac agc att gga agg	144
Leu Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Arg Gly Asn Ser Ile Gly Arg	
35 40 45	
aaa gat gtt cat tgg tac cag cag aag ccg ggc caa gcc ccc ctg ctg	192
Lys Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu	
50 55 60	
att atc tat aat gat aac agc cag ccc tca ggg atc cct gag cga ttc	240
Ile Ile Tyr Asn Asp Asn Ser Gln Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe	
65 70 75 80	
tct ggg acc aac tca ggg agc acg gcc acc ctg acc atc agt gag gcc	288
Ser Gly Thr Asn Ser Gly Ser Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Glu Ala	
85 90 95	
caa acc aac gat gag gct gac tat tac tgc cag gtg tgg gaa aat aaa	336
Gln Thr Asn Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Glu Asn Lys	
100 105 110	
tat tgt tgg gta ttc ggt gaa ggg acc cag ctg acc gtc ctc ggt cag	384
Tyr Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln	
115 120 125	
ccc aag tcc tcc ccc ttg gtc aca ctc ttc ccg ccc tcc tct gag gag	432
Pro Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu	
130 135 140	
ctc ggc gcc aac aag gct acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac ttc tac	480
Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr	
145 150 155 160	
ccc agt ggc ctg aaa gtg gct tgg aag gca gat ggc agc acc atc atc	528
Pro Ser Gly Leu Lys Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Thr Ile Ile	
165 170 175	
cag ggc gtg gaa acc acc aag ccc tcc aag cag agc aac aac aag tac	576
Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr	
180 185 190	
acg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct gac aag tgg aaa tct cac	624
Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His	
195 200 205	
agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac cag ggc agc acc gtg gag aag	672
Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly Ser Thr Val Glu Lys	
210 215 220	
aag gtg gcc cct gca gag tgc tct tag gtccctgaga attcctgaga	719
Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser	
225 230	
tgagacctc ctcacccaga cacccttcc ccagttcacc ttgtgcccct gaaaaccac	779
cctggaccag ctcagaccag gcaggtcact catcctccct gtttctactt gtgctcaata	839
aagactttat catttatcac tg	861

10 <210> 65
<211> 232
<212> PRT

ES 2 633 468 T3

<213> *Canis familiaris*

<400> 65

```

Met Ala Trp Thr Leu Leu Leu Leu Gly Phe Leu Ala His Cys Thr Gly
 1      5      10      15

Ser Val Ala Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Val Thr
 20      25      30

Leu Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Arg Gly Asn Ser Ile Gly Arg
 35      40      45

Lys Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu
 50      55      60

Ile Ile Tyr Asn Asp Asn Ser Gln Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe
 65      70      75      80

Ser Gly Thr Asn Ser Gly Ser Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Glu Ala
 85      90      95

Gln Thr Asn Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Glu Asn Lys
100      105      110

Tyr Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln
115      120      125

Pro Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
130      135      140

Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
145      150      155      160

Pro Ser Gly Leu Lys Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Thr Ile Ile
165      170      175

Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
180      185      190

Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His
195      200      205

Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly Ser Thr Val Glu Lys
210      215      220

Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
225      230

```

5

<210> 66
 <211> 861
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

10

ES 2 633 468 T3

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(699)
<223>

5

<400> 66

atg gcc tgg acc ctt ctt ctc ctt gga ttc ctg gct cac tgc aca ggt	48
Met Ala Trp Thr Leu Leu Leu Gly Phe Leu Ala His Cys Thr Gly	
1 5 10 15	
tcc gtg gcc tcc tat gtg ctg act cag tca ccc tca gtg tca gtg acc	96
Ser Val Ala Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Val Thr	
20 25 30	
ctg gga cag acg gcc agc atc acc tgt agg gga aac agc att gga agg	144
Leu Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Arg Gly Asn Ser Ile Gly Arg	
35 40 45	
aaa gat gtt cat tgg tac cag cag aag ccg ggc caa gcc ccc ctg ctg	192
Lys Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu	
50 55 60	
att atc tat aat gat aac agc cag ccc tca ggg atc cct gag cga ttc	240
Ile Ile Tyr Asn Asp Asn Ser Gln Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe	
65 70 75 80	
tct ggg acc aac tca ggg agc acg gcc acc ctg acc atc agt gag gcc	288
Ser Gly Thr Asn Ser Gly Ser Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Glu Ala	
85 90 95	
caa acc aac gat gag gct gac tat tac tgc cag gtg tgg gaa atc tct	336
Gln Thr Asn Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Glu Ile Ser	
100 105 110	
gtg tgt tgg gta ttc ggt gaa ggg acc cag ctg acc gtc ctc ggt cag	384
Val Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln	
115 120 125	
ccc aag tcc tcc ccc ttg gtc aca ctc ttc ccg ccc tcc tct gag gag	432
Pro Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu	
130 135 140	
ctc ggc gcc aac aag gct acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac ttc tac	480
Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr	
145 150 155 160	
ccc agt ggc ctg aaa gtg gct tgg aag gca gat ggc agc acc atc atc	528
Pro Ser Gly Leu Lys Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Thr Ile Ile	
165 170 175	
cag ggc gtg gaa acc acc aag ccc tcc aag cag agc aac aac aag tac	576
Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr	
180 185 190	
acg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct gac aag tgg aaa tct cac	624
Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His	
195 200 205	
agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac cag ggg agc acc gtg gag aag	672
Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly Ser Thr Val Glu Lys	
210 215 220	
aag gtg gcc cct gca gag tgc tct tag gtccctgaga attcctgaga	719
Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser	
225 230	
tggagccttc ctcacccaga cacccttcc ccagttcacc ttgtgccct gaaaaccac	779
cctggaccag ctcagaccag gcaggtcact catcctccct gtttctactt gtgctcaata	839
aagactttat catttatcac tg	861

ES 2 633 468 T3

<210> 67
 <211> 232
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

5

<400> 67

```

Met Ala Trp Thr Leu Leu Leu Gly Phe Leu Ala His Cys Thr Gly
 1          5          10          15

Ser Val Ala Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Val Thr
          20          25          30

Leu Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Arg Gly Asn Ser Ile Gly Arg
          35          40          45

Lys Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu
 50          55          60

Ile Ile Tyr Asn Asp Asn Ser Gln Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe
65          70          75          80

Ser Gly Thr Asn Ser Gly Ser Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Glu Ala
          85          90          95

Gln Thr Asn Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Glu Ile Ser
          100          105          110

Val Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln
          115          120          125

Pro Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
          130          135          140

Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
145          150          155          160

Pro Ser Gly Leu Lys Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Thr Ile Ile
          165          170          175

Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
          180          185          190

Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His
          195          200          205

Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly Ser Thr Val Glu Lys
          210          215          220

Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
225          230
  
```

10

<210> 68

ES 2 633 468 T3

<211> 867
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

5 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(705)
 <223>

10 <400> 68

atg gcc tgg acc ctt ctt ctc ctt gga ttc ctg gct cac tgc aca ggt	48
Met Ala Trp Thr Leu Leu Leu Leu Gly Phe Leu Ala His Cys Thr Gly	
1 5 10 15	
tcc gtg gcc tcc tat gtg ctg act cag tca ccc tca gtg tca gtg acc	96
Ser Val Ala Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Val Thr	
20 25 30	
ctg gga cag acg gcc agc atc acc tgt agg gga aac agc att gga agg	144
Leu Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Arg Gly Asn Ser Ile Gly Arg	
35 40 45	
aaa gat gtt cat tgg tac cag cag aag ccg ggc caa gcc ccc ctg ctg	192
Lys Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu	

ES 2 633 468 T3

50	55	60	
att atc tat aat gat aac agc cag ccc tca ggg atc cct gag cga ttc Ile Ile Tyr Asn Asp Asn Ser Gln Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe 65 70 75 80			240
tct ggg acc aac tca ggg agc acg gcc acc ctg acc atc agt gag gcc Ser Gly Thr Asn Ser Gly Ser Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Glu Ala 85 90 95			288
caa acc aac gat gag gct gac tat tac tgc cag gag atg cac aca cct Gln Thr Asn Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Glu Met His Thr Pro 100 105 110			336
gaa tca cag tgt tgg gta ttc ggt gaa ggg acc cag ctg acc gtc ctc Glu Ser Gln Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu 115 120 125			384
ggt cag ccc aag tcc tcc ccc ttg gtc aca ctc ttc ccg ccc tcc tct Gly Gln Pro Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser 130 135 140			432
gag gag ctc ggc gcc aac aag gct acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp 145 150 155 160			480
ttc tac ccc agt ggc ctg aaa gtg gct tgg aag gca gat ggc agc acc Phe Tyr Pro Ser Gly Leu Lys Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Thr 165 170 175			528
atc atc cag ggc gtg gaa acc acc aag ccc tcc aag cag agc aac aac Ile Ile Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn 180 185 190			576
aag tac acg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct gac aag tgg aaa Lys Tyr Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys 195 200 205			624
tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac cag ggg agc acc gtg Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly Ser Thr Val 210 215 220			672
gag aag aag gtg gcc cct gca gag tgc tct tag gtcctgaga attcctgaga Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser 225 230			725
tgagccttc ctcaccaga cacccttcc ccagttcacc ttgtgccct gaaaaccac			785
cctggaccag ctcagaccag gcaggtcact catcctccct gtttctactt gtgctcaata			845
aagactttat catttatcac tg			867

<210> 69
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

<400> 69

ES 2 633 468 T3

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

<210> 70
<211> 861
<212> ADN
<213> *Canis familiaris*

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(699)

ES 2 633 468 T3

<223>

<400> 70

	atg gcc tgg acc ctt ctt ctc ctt gga ttc ctg gct cac tgc aca ggt	48
	Met Ala Trp Thr Leu Leu Leu Gly Phe Leu Ala His Cys Thr Gly	
	1 5	
	tcc gtg gcc tcc tat gtg ctg act cag tca ccc tca gtg tca gtg acc	96
	Ser Val Ala Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Val Thr	
	20 25 30	
5	ctg gga cag acg gcc agc atc acc tgt agg gga aac agc att gga agg	144
	Leu Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Arg Gly Asn Ser Ile Gly Arg	
	35 40 45	
	aaa gat gtt cat tgg tac cag cag aag ccg ggc caa gcc ccc ctg ctg	192
	Lys Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu	
	50 55 60	
	att atc tat aat gat aac agc cag ccc tca ggg atc cct gag cga ttc	240
	Ile Ile Tyr Asn Asp Asn Ser Gln Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe	
	65 70 75 80	
	tct ggg acc aac tca ggg agc acg gcc acc ctg acc atc agt gag gcc	288
	Ser Gly Thr Asn Ser Gly Ser Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Glu Ala	
	85 90 95	
	caa acc aac gat gag gct gac tat tac tgc cag cat tac cac cat gac	336
	Gln Thr Asn Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln His Tyr His His Asp	
	100 105 110	
	tat tgt tgg gta ttc ggt gaa ggg acc cag ctg acc gtc ctc ggt cag	384
	Tyr Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln	
	115 120 125	
	ccc aag tcc tcc ccc ttg gtc aca ctc ttc ccg ccc tcc tct gag gag	432
	Pro Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu	
	130 135 140	
	ctc ggc gcc aac aag gct acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac ttc tac	480
	Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr	
	145 150 155 160	
	ccc agt ggc ctg aaa gtg gct tgg aag gca gat ggc agc acc atc atc	528
	Pro Ser Gly Leu Lys Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Thr Ile Ile	
	165 170 175	
	cag ggc gtg gaa acc acc aag ccc tcc aag cag agc aac aac aag tac	576
	Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr	
	180 185 190	
	acg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct gac aag tgg aaa tct cac	624
	Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His	
	195 200 205	
	agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac cag ggg agc acc gtg gag aag	672
	Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly Ser Thr Val Glu Lys	
	210 215 220	
	aag gtg gcc cct gca gag tgc tct tag gtccctgaga attcctgaga	719
	Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser	
	225 230	
	tggagccttc ctcaccaga cacccttcc ccagttcacc ttgtgccct gaaaaccac	779
	cctggaccag ctcagaccag gcaggtcact catcctccct gtttctactt gtgctcaata	839
	aagactttat catttatcac tg	861

<210> 71

ES 2 633 468 T3

<211> 232
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

5 <400> 71

```

Met Ala Trp Thr Leu Leu Leu Leu Gly Phe Leu Ala His Cys Thr Gly
1      5      10      15

Ser Val Ala Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Val Thr

                20                25                30

Leu Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Arg Gly Asn Ser Ile Gly Arg
      35      40      45

Lys Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu
   50      55      60

Ile Ile Tyr Asn Asp Asn Ser Gln Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe
65      70      75      80

Ser Gly Thr Asn Ser Gly Ser Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Glu Ala
      85      90      95

Gln Thr Asn Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln His Tyr His His Asp
      100      105      110

Tyr Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln
      115      120      125

Pro Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
      130      135      140

Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
145      150      155      160

Pro Ser Gly Leu Lys Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Thr Ile Ile
      165      170      175

Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
      180      185      190

Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His
      195      200      205

Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly Ser Thr Val Glu Lys
      210      215      220

Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
225      230
  
```

ES 2 633 468 T3

<210> 72
 <211> 861
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

5

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(699)
 <223>

10

<400> 72

atg	gcc	tgg	acc	ctt	ctt	ctc	ctt	gga	ttc	ctg	gct	cac	tgc	aca	ggt	
Met	Ala	Trp	Thr	Leu	Leu	Leu	Leu	Gly	Phe	Leu	Ala	His	Cys	Thr	Gly	
1				5				10					15			

48

tcc	gtg	gcc	tcc	tat	gtg	ctg	act	cag	tca	ccc	tca	gtg	tca	gtg	acc	96
Ser	Val	Ala	Ser	Tyr	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Val	Ser	Val	Thr	
			20					25					30			
ctg	gga	cag	acg	gcc	agc	atc	acc	tgt	agg	gga	aac	agc	att	gga	agg	144
Leu	Gly	Gln	Thr	Ala	Ser	Ile	Thr	Cys	Arg	Gly	Asn	Ser	Ile	Gly	Arg	
		35					40					45				
aaa	gat	gtt	cat	tgg	tac	cag	cag	aag	ccg	ggc	caa	gcc	ccc	ctg	ctg	192
Lys	Asp	Val	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Leu	Leu	
	50					55					60					
att	atc	tat	aat	gat	aac	agc	cag	ccc	tca	ggg	atc	cct	gag	cga	ttc	240
Ile	Ile	Tyr	Asn	Asp	Asn	Ser	Gln	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Glu	Arg	Phe	
65				70					75						80	
tct	ggg	acc	aac	tca	ggg	agc	acg	gcc	acc	ctg	acc	atc	agt	gag	gcc	288
Ser	Gly	Thr	Asn	Ser	Gly	Ser	Thr	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Glu	Ala	
			85						90				95			
caa	acc	aac	gat	gag	gct	gac	tat	tac	tgc	cag	gtc	cat	ggg	ggg	gga	336
Gln	Thr	Asn	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Val	His	Gly	Gly	Gly	
			100					105					110			
ggg	tgt	tgg	gta	ttc	ggg	gaa	ggg	acc	cag	ctg	acc	gtc	ctc	ggg	cag	384
Gly	Cys	Trp	Val	Phe	Gly	Glu	Gly	Thr	Gln	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Gln	
		115					120					125				
ccc	aag	tcc	tcc	ccc	ttg	gtc	aca	ctc	ttc	ccg	ccc	tcc	tct	gag	gag	432
Pro	Lys	Ser	Ser	Pro	Leu	Val	Thr	Leu	Phe	Pro	Pro	Ser	Ser	Glu	Glu	
	130					135					140					
ctc	ggc	gcc	aac	aag	gct	acc	ctg	gtg	tgc	ctc	atc	agc	gac	ttc	tac	480
Leu	Gly	Ala	Asn	Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu	Ile	Ser	Asp	Phe	Tyr	
145					150				155						160	
ccc	agt	ggc	ctg	aaa	gtg	gct	tgg	aag	gca	gat	ggc	agc	acc	atc	atc	528
Pro	Ser	Gly	Leu	Lys	Val	Ala	Trp	Lys	Ala	Asp	Gly	Ser	Thr	Ile	Ile	
				165					170					175		
cag	ggc	gtg	gaa	acc	acc	aag	ccc	tcc	aag	cag	agc	aac	aac	aag	tac	576
Gln	Gly	Val	Glu	Thr	Thr	Lys	Pro	Ser	Lys	Gln	Ser	Asn	Asn	Lys	Tyr	
			180					185					190			
acg	gcc	agc	agc	tac	ctg	agc	ctg	acg	cct	gac	aag	tgg	aaa	tct	cac	624
Thr	Ala	Ser	Ser	Tyr	Leu	Ser	Leu	Thr	Pro	Asp	Lys	Trp	Lys	Ser	His	
		195					200					205				
agc	agc	ttc	agc	tgc	ctg	gtc	acg	cac	cag	ggg	agc	acc	gtg	gag	aag	672
Ser	Ser	Phe	Ser	Cys	Leu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Ser	Thr	Val	Glu	Lys	
	210					215					220					
aag	gtg	gcc	cct	gca	gag	tgc	tct	tag	gtccctgaga	attcctgaga						719
Lys	Val	Ala	Pro	Ala	Glu	Cys	Ser									
225					230											
tggagccttc	ctcaccacaga	caccccttcc	ccagttcacc	ttgtgcccct	gaaaaccac											779
cctggaccag	ctcagaccag	gcaggctact	catectccct	gtttctactt	gtgctcaata											839
aagactttat	catttatcac	tg														861

<210> 73
 <211> 232
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

<400> 73

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

<210> 74
<211> 861
5 <212> ADN
<213> *Canis familiaris*

<220>
10 <221> CDS
<222> (1)..(699)

ES 2 633 468 T3

<223>

<400> 74

atg gcc tgg acc ctt ctt ctc ctt gga ttc ctg gct cac tgc aca ggt	48
Met Ala Trp Thr Leu Leu Leu Leu Gly Phe Leu Ala His Cys Thr Gly	
1 5 10 15	
tcc gtg gcc tcc tat gtg ctg act cag tca ccc tca gtg tca gtg acc	96
Ser Val Ala Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Val Thr	
20 25 30	
ctg gga cag acg gcc agc atc acc tgt agg gga aac agc att gga agg	144
Leu Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Arg Gly Asn Ser Ile Gly Arg	
35 40 45	
aaa gat gtt cat tgg tac cag cag aag ccg ggc caa gcc ccc ctg ctg	192
Lys Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu	
50 55 60	
att atc tat aat gat aac agc cag ccc tca ggg atc cct gag cga ttc	240
Ile Ile Tyr Asn Asp Asn Ser Gln Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe	
65 70 75 80	
tct ggg acc aac tca ggg agc acg gcc acc ctg acc atc agt gag gcc	288
Ser Gly Thr Asn Ser Gly Ser Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Glu Ala	
85 90 95	
caa acc aac gat gag gct gac tat tac tgc cag aaa cat cgg ggt gca	336
Gln Thr Asn Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Lys His Arg Gly Ala	
100 105 110	
ggt tgt tgg gta ttc ggt gaa ggg acc cag ctg acc gtc ctc ggt cag	384
Gly Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln	
115 120 125	
ccc aag tcc tcc ccc ttg gtc aca ctc ttc ccg ccc tcc tct gag gag	432
Pro Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu	
130 135 140	
ctc ggc gcc aac aag gct acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac ttc tac	480
Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr	
145 150 155 160	
ccc agt ggc ctg aaa gtg gct tgg aag gca gat ggc agc acc atc atc	528
Pro Ser Gly Leu Lys Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Thr Ile Ile	
165 170 175	
cag ggc gtg gaa acc acc aag ccc tcc aag cag agc aac aac aag tac	576
Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr	
180 185 190	
acg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct gac aag tgg aaa tct cac	624
Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His	
195 200 205	
agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac cag ggc agc acc gtg gag aag	672
Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly Ser Thr Val Glu Lys	
210 215 220	
aag gtg gcc cct gca gag tgc tct tag gtccctgaga attcctgaga	719
Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser	
225 230	
tggagccttc ctcaccacaga cacccttcc ccagttcacc ttgtgcccct gaaaaccac	779
cctggaccag ctcagaccag gcaggtcact catcctccct gtttctactt gtgctcaata	839
aagactttat catttatcac tg	861

5

<210> 75

<211> 232
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

5 <400> 75

```

Met Ala Trp Thr  Leu Leu Leu Leu Gly Phe Leu Ala His Cys Thr Gly
 1          5          10          15

Ser Val Ala Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Val Thr
          20          25          30

Leu Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Arg Gly Asn Ser Ile Gly Arg
          35          40          45

Lys Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu
 50          55          60

Ile Ile Tyr Asn Asp Asn Ser Gln Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe
65          70          75          80

Ser Gly Thr Asn Ser Gly Ser Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Glu Ala
          85          90          95

Gln Thr Asn Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Lys His Arg Gly Ala
          100          105          110

Gly Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln
          115          120          125

Pro Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
          130          135          140

Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
          145          150          155          160

Pro Ser Gly Leu Lys Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Thr Ile Ile
          165          170          175

Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
          180          185          190

Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His
          195          200          205

Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly Ser Thr Val Glu Lys
          210          215          220

Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
          225          230

```

<210> 76
 <211> 858

10

<212> ADN
<213> *Canis familiaris*

5 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(696)
 <223>

10 <400> 76

atg gcc tgg acc ctt ctt ctc ctt gga ttc ctg gct cac tgc aca ggt Met Ala Trp Thr Leu Leu Leu Leu Gly Phe Leu Ala His Cys Thr Gly 1 5 10 15	48
tcc gtg gcc tcc tat gtg ctg act cag tca ccc tca gtg tca gtg acc Ser Val Ala Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Val Thr 20 25 30	96
ctg gga cag acg gcc agc atc acc tgt agg gga aac agc att gga agg Leu Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Arg Gly Asn Ser Ile Gly Arg 35 40 45	144
aaa gat gtt cat tgg tac cag cag aag ccg ggc caa gcc ccc ctg ctg Lys Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu 50 55 60	192
att atc tat aat gat aac agc cag ccc tca ggg atc cct gag cga ttc Ile Ile Tyr Asn Asp Asn Ser Gln Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe 65 70 75 80	240
tct ggg acc aac tca ggg agc acg gcc acc ctg acc atc agt gag gcc Ser Gly Thr Asn Ser Gly Ser Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Glu Ala 85 90 95	288
caa acc aac gat gag gct gac tat tac tgc cag gtg tcc ctt ggg tct Gln Thr Asn Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Ser Leu Gly Ser 100 105 110	336
tgt tgg gta ttc ggt gaa ggg acc cag ctg acc gtc ctc ggt cag ccc Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro 115 120 125	384
aag tcc tcc ccc ttg gtc aca ctc ttc ccg ccc tcc tct gag gag ctc Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu 130 135 140	432
ggc gcc aac aag gct acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac ttc tac ccc Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro 145 150 155 160	480
agt ggc ctg aaa gtg gct tgg aag gca gat ggc agc acc atc atc cag Ser Gly Leu Lys Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Thr Ile Ile Gln 165 170 175	528
ggc gtg gaa acc acc aag ccc tcc aag cag agc aac aac aag tac acg Gly Val Glu Thr 180 Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Thr 185 190	576
gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct gac aag tgg aaa tct cac agc Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr 200 Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser 195 205	624
agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac cag ggg agc acc gtg gag aag aag Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr 215 His Gln Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys 210 220	672
gtg gcc cct gca gag tgc tct tag gtccctgaga attcctgaga tggagccttc Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser 230 225	726
ctcaccacaga cacccttcc ccagttcacc ttgtgccctt gaaaaccac cctggaccag	786
ctcagaccag gcaggtcact catcctccct gtttctactt gtgctcaata aagactttat	846
catttatcac tg	858

<210> 77
 <211> 231
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*
 <400> 77

ES 2 633 468 T3

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

<210> 78
 <211> 858
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(696)

ES 2 633 468 T3

<223>

<400> 78

atg gcc tgg acc ctt ctt ctc ctt gga ttc ctg gct cac tgc aca ggt	48
Met Ala Trp Thr Leu Leu Leu Leu Gly Phe Leu Ala His Cys Thr Gly	
1 5 10 15	
tcc gtg gcc tcc tat gtg ctg act cag tca ccc tca gtg tca gtg acc	96
Ser Val Ala Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Val Thr	
20 25 30	
ctg gga cag acg gcc agc atc acc tgt agg gga aac agc att gga agg	144
Leu Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Arg Gly Asn Ser Ile Gly Arg	
35 40 45	
aaa gat gtt cat tgg tac cag cag aag ccg ggc caa gcc ccc ctg ctg	192
Lys Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu	
50 55 60	
att atc tat aat gat aac agc cag ccc tca ggg atc cct gag cga ttc	240
Ile Ile Tyr Asn Asp Asn Ser Gln Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe	
65 70 75 80	
tct ggg acc aac tca ggg agc acg gcc acc ctg acc atc agt gag gcc	288
Ser Gly Thr Asn Ser Gly Ser Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Glu Ala	
85 90 95	
caa acc aac gat gag gct gac tat tac tgc cag gta ttg atg gga ggg	336
Gln Thr Asn Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Leu Met Gly Gly	
100 105 110	
tgt tgg gta ttc ggt gaa ggg acc cag ctg acc gtc ctc ggt cag ccc	384
Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro	
115 120 125	
aag tcc tcc ccc ttg gtc aca ctc ttc ccg ccc tcc tct gag gag ctc	432
Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu	
130 135 140	
ggc gcc aac aag gct acc ctg gtg tgc ctc atc agc gac ttc tac ccc	480
Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro	
145 150 155 160	
agt ggc ctg aaa gtg gct tgg aag gca gat ggc agc acc atc atc cag	528
Ser Gly Leu Lys Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Thr Ile Ile Gln	
165 170 175	
ggc gtg gaa acc acc aag ccc tcc aag cag agc aac aac aag tac acg	576
Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Thr	
180 185 190	
gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct gac aag tgg aaa tct cac agc	624
Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser	
195 200 205	
agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac cag ggg agc acc gtg gag aag aag	672
Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys	
210 215 220	
gtg gcc cct gca gag tgc tct tag gtccctgaga attcctgaga tggagccttc	726
Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser	
225 230	
ctcaccacaga cacccttcc ccagttcacc ttgtgcccct gaaaaccac cctggaccag	786
ctcagaccag gcaggtcact catcctccct gtttctactt gtgctcaata aagactttat	846
catttatcac tg	858

5

<210> 79

<211> 231

<212> PRT

10 <213> *Canis familiaris*

ES 2 633 468 T3

<400> 79

```

Met Ala Trp Thr Leu Leu Leu Gly Phe Leu Ala His Cys Thr Gly
1      5      10      15

Ser Val Ala Ser Tyr Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Val Thr
20     25     30

Leu Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Arg Gly Asn Ser Ile Gly Arg
35     40     45

Lys Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu
50     55     60

Ile Ile Tyr Asn Asp Asn Ser Gln Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe
65     70     75     80

Ser Gly Thr Asn Ser Gly Ser Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Glu Ala
85     90     95

Gln Thr Asn Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Leu Met Gly Gly
100    105    110

Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
115    120    125

Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu
130    135    140

Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro
145    150    155    160

Ser Gly Leu Lys Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Thr Ile Ile Gln
165    170    175

Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Thr
180    185    190

Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser
195    200    205

Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys
210    215    220

Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
225    230

```

5 <210> 80
 <211> 834
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

10 <220>

ES 2 633 468 T3

<221> CDS
<222> (1)..(672)
<223>

5 <400> 80

atg tcc tct ctt gca ggt tcc atg gct gcc aac aag ctg act caa tcc	48
Met Ser Ser Leu Ala Gly Ser Met Ala Ala Asn Lys Leu Thr Gln Ser	
1 5 10 15	
ctg ttt atg tca gtg gcc ctg gga cag atg gcc agg atc acc tgt ggg	96
Leu Phe Met Ser Val Ala Leu Gly Gln Met Ala Arg Ile Thr Cys Gly	
20 25 30	
aga gac aac tct gga aga aaa agt gct cac tgg tac cag cag aag cca	144
Arg Asp Asn Ser Gly Arg Lys Ser Ala His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro	
35 40 45	
agc cag gct ccc gtg atg ctt atc gat gat gat tgc ttc cag ccc tca	192
Ser Gln Ala Pro Val Met Leu Ile Asp Asp Asp Cys Phe Gln Pro Ser	
50 55 60	
gga ttc tct gag caa ttc tca ggc act aac tgc ggg aac aca gcc acc	240
Gly Phe Ser Glu Gln Phe Ser Gly Thr Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr	
65 70 75 80	
ctg acc att agt ggg ccc cca gcg agg acg cag gtc agg tat gcc cag	288
Leu Thr Ile Ser Gly Pro Pro Ala Arg Thr Gln Val Arg Tyr Ala Gln	
85 90 95	
ccc ggg gct cca ggg gca ggg act tgt tgg gta ttc ggt gaa ggg acc	336
Pro Gly Ala Pro Gly Ala Gly Thr Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr	
100 105 110	
cag ctg acc gtc ctc ggt cag ccc aag tcc tcc ccc ttg gtc aca ctc	384
Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu	
115 120 125	
ttc ccg ccc tcc tct gag gag ctc ggc gcc aac aag gct acc ctg gtg	432
Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val	
130 135 140	
tgc ctc atc agc gac ttc tac ccc agt ggc ctg aaa gtg gct tgg aag	480
Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Leu Lys Val Ala Trp Lys	
145 150 155 160	
gca gat ggc agc acc atc atc cag ggc gtg gaa acc acc aag ccc tcc	528
Ala Asp Gly Ser Thr Ile Ile Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser	
165 170 175	
aag cag agc aac aac aag tac acg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg	576
Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr	
180 185 190	
cct gac aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac	624
Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His	
195 200 205	
cag ggg agc acc gtg gag aag aag gtg gcc cct gca gag tgc tct tag	672
Gln Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser	
210 215 220	
gtccctgaga attcctgaga tggagccttc ctacccagaga cacccttcc ccagttcacc	732
ttgtgcccct gaaaaccac cctggaccag ctgagaccag gcaggtcact catcctccct	792
gtttctactt gtgctcaata aagactttat catttatcac tg	834

10 <210> 81
<211> 223
<212> PRT

ES 2 633 468 T3

<213> *Canis familiaris*

<400> 81

```

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

```

5

<210> 82

<211> 780

<212> ADN

10 <213> *Canis familiaris*

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(618)

ES 2 633 468 T3

<223>

<400> 82

atg tca gtg gcc ctg gga cag atg gcc agg atc acc tgt ggg aga gac	48
Met Ser Val Ala Leu Gly Gln Met Ala Arg Ile Thr Cys Gly Arg Asp	
1 5 10 15	
aac tct gga aga aaa agt gct cac tgg tac cag cag aag cca agc cag	96
Asn Ser Gly Arg Lys Ser Ala His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Ser Gln	
20 25 30	
gct ccc gtg atg ctt atc gat gat gat tgc ttc cag ccc tca gga ttc	144
Ala Pro Val Met Leu Ile Asp Asp Asp Cys Phe Gln Pro Ser Gly Phe	
35 40 45	
tct gag caa ttc tca ggc act aac tcg ggg aac aca gcc acc ctg acc	192
Ser Glu Gln Phe Ser Gly Thr Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr	
50 55 60	
att aaa gaa atg gac gca ttc ctg gaa acc tcc ttc tat tgc tgg atg	240
Ile Lys Glu Met Asp Ala Phe Leu Glu Thr Ser Phe Tyr Cys Trp Met	
65 70 75 80	
tgg cag cct gaa tca cag tgt tgg gta ttc ggt gaa ggg acc cag ctg	288
Trp Gln Pro Glu Ser Gln Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu	
85 90 95	
acc gtc ctc ggt cag ccc aag tcc tcc ccc ttg gtc aca ctc ttc ccg	336
Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe Pro	
100 105 110	
ccc tcc tct gag gag ctc ggc gcc aac aag gct acc ctg gtg tgc ctc	384
Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu	
115 120 125	
atc agc gac ttc tac ccc agt ggc ctg aaa gtg gct tgg aag gca gat	432
Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Leu Lys Val Ala Trp Lys Ala Asp	
130 135 140	
ggc agc acc atc atc cag ggc gtg gaa acc acc aag ccc tcc aag cag	480
Gly Ser Thr Ile Ile Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln	
145 150 155 160	
agc aac aac aag tac acg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct gac	528
Ser Asn Asn Lys Tyr Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp	
165 170 175	
aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac cag ggg	576
Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly	
180 185 190	
agc acc gtg gag aag aag gtg gcc cct gca gag tgc tct tag	618
Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser	
195 200 205	
gtccctgaga attcctgaga tggagccttc ctacccaga cacccttcc ccagttcacc	678
ttgtgcccct gaaaaccac cctggaccag ctacagaccag gcaggtcact catcctccct	738
gtttctactt gtgctcaata aagactttat catttatcac tg	780

<210> 83

<211> 205

<212> PRT

10 <213> *Canis familiaris*

<400> 83

ES 2 633 468 T3

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

Asn Ser Gly Arg Lys Ser Ala His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Ser Gln
20 25 30

Ala Pro Val Met Leu Ile Asp Asp Asp Cys Phe Gln Pro Ser Gly Phe
35 40 45

Ser Glu Gln Phe Ser Gly Thr Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr
50 55 60

Ile Lys Glu Met Asp Ala Phe Leu Glu Thr Ser Phe Tyr Cys Trp Met
65 70 75 80

Trp Gln Pro Glu Ser Gln Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu
85 90 95

Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe Pro
100 105 110

Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
115 120 125

Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Leu Lys Val Ala Trp Lys Ala Asp
130 135 140

Gly Ser Thr Ile Ile Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln
145 150 155 160

Ser Asn Asn Lys Tyr Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp
165 170 175

Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly
180 185 190

Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
195 200 205

<210> 84
<211> 786
<212> ADN
<213> *Canis familiaris*

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(624)
<223>

<400> 84

ES 2 633 468 T3

atg tca gtg gcc ctg gga cag atg gcc agg atc acc tgt ggg aga gac Met Ser Val Ala Leu Gly Gln Met Ala Arg Ile Thr Cys Gly Arg Asp 1 5 10 15	48
aac tct gga aga aaa agt gct cac tgg tac cag cag aag cca agc cag Asn Ser Gly Arg Lys Ser Ala His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Ser Gln 20 25 30	96
gct ccc gtg atg ctt atc gat gat gat tgc ttc cag ccc tca gga ttc Ala Pro Val Met Leu Ile Asp Asp Asp Cys Phe Gln Pro Ser Gly Phe 35 40 45	144
tct gag caa ttc tca ggc act aac tcg ggg aac aca gcc acc ctg acc Ser Glu Gln Phe Ser Gly Thr Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr 50 55 60	192
att agt gtg tca aac att gac gac acg ctt tac ata tat aga acg gaa Ile Ser Val Ser Asn Ile Asp Asp Thr Leu Tyr Ile Tyr Arg Thr Glu 65 70 75 80	240
gtg agc aac att cct gaa tca cag tgt tgg gta ttc ggt gaa ggg acc Val Ser Asn Ile Pro Glu Ser Gln Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr 85 90 95	288
cag ctg acc gtc ctc ggt cag ccc aag tcc tcc ccc ttg gtc aca ctc Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu 100 105 110	336
ttc ccg ccc tcc tct gag gag ctc ggc gcc aac aag gct acc ctg gtg Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val 115 120 125	384
tgc ctc atc agc gac ttc tac ccc agt ggc ctg aaa gtg gct tgg aag Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Leu Lys Val Ala Trp Lys 130 135 140	432
gca gat ggc agc acc atc atc cag ggc gtg gaa acc acc aag ccc tcc Ala Asp Gly Ser Thr Ile Ile Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser 145 150 155 160	480
aag cag agc aac aac aag tac acg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr 165 170 175	528
cct gac aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His 180 185 190	576
cag ggg agc acc gtg gag aag aag gtg gcc cct gca gag tgc tct tag Gln Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser 195 200 205	624
gtccctgaga attcctgaga tggagccttc ctcacccaga cacccttcc ccagttcacc	684
ttgtgccctt gaaaaccac cctggaccag ctcagaccag gcaggctact catcctcct	744
gtttctactt gtgctcaata aagactttat cattttatcac tg	786

<210> 85
 <211> 207
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

<400> 85

ES 2 633 468 T3

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

<210> 86
<211> 783
<212> ADN
<213> *Canis familiaris*

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(621)
<223>

<400> 86

ES 2 633 468 T3

atg tca gtg gcc ctg gga cag atg gcc agg atc acc tgt ggg aga gac	48
Met Ser Val Ala Leu Gly Gln Met Ala Arg Ile Thr Cys Gly Arg Asp	
1 5 10 15	
aac tct gga aga aaa agt gct cac tgg tac cag cag aag cca agc cag	96
Asn Ser Gly Arg Lys Ser Ala His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Ser Gln	
20 25 30	
gct ccc gtg atg ctt atc gat gat gat tgc ttc cag ccc tca gga ttc	144
Ala Pro Val Met Leu Ile Asp Asp Asp Cys Phe Gln Pro Ser Gly Phe	
35 40 45	
tct gag caa ttc tca ggc act aac tcg ggg aac aca gcc acc ctg acc	192
Ser Glu Gln Phe Ser Gly Thr Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr	
50 55 60	
att agt gga cac cgt gca gaa cca gag gca gaa cat ttc tct ctg tgg	240
Ile Ser Gly His Arg Ala Glu Pro Glu Ala Glu His Phe Ser Leu Trp	
65 70 75 80	
cca tgc aag tca gat cct ggt tgt tgg gta ttc ggt gaa ggg acc cag	288
Pro Cys Lys Ser Asp Pro Gly Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Gln	
85 90 95	
ctg acc gtc ctc ggt cag ccc aag tcc tcc ccc ttg gtc aca ctc ttc	336
Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe	
100 105 110	
ccg ccc tcc tct gag gag ctc ggc gcc aac aag gct acc ctg gtg tgc	384
Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys	
115 120 125	
ctc atc agc gac ttc tac ccc agt ggc ctg aaa gtg gct tgg aag gca	432
Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Leu Lys Val Ala Trp Lys Ala	
130 135 140	
gat ggc agc acc atc atc cag ggc gtg gaa acc acc aag ccc tcc aag	480
Asp Gly Ser Thr Ile Ile Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys	
145 150 155 160	
cag agc aac aac aag tac acg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct	528
Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro	
165 170 175	
gac aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac cag	576
Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln	
180 185 190	
ggg agc acc gtg gag aag aag gtg gcc cct gca gag tgc tct tag	621
Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser	
195 200 205	
gtccctgaga attcctgaga tggagccttc ctcaccacaga cacccttcc ccagttcacc	681
ttgtgccccct gaaaacccac cctggaccag ctcagaccag gcaggctcact caccctccct	741
gtttctactt gtgctcaata aagactttat catttatcac tg	783

<210> 87
 <211> 206
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

<400> 87

ES 2 633 468 T3

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

<210> 88
<211> 780
5 <212> ADN
<213> *Canis familiaris*

<220>
10 <221> CDS
<222> (1)..(618)
<223>

<400> 88

ES 2 633 468 T3

atg tca gtg gcc ctg gga cag atg gcc agg atc acc tgt ggg aga gac Met Ser Val Ala Leu Gly Gln Met Ala Arg Ile Thr Cys Gly Arg Asp 1 5 10 15	48
aac tct gga aga aaa agt gct cac tgg tac cag cag aag cca agc cag Asn Ser Gly Arg Lys Ser Ala His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Ser Gln 20 25 30	96
gct ccc gtg atg ctt atc gat gat gat tgc ttc cag ccc tca gga ttc Ala Pro Val Met Leu Ile Asp Asp Asp Cys Phe Gln Pro Ser Gly Phe 35 40 45	144
tct gag caa ttc tca ggc act aac tcg ggg aac aca gcc acc ctg acc Ser Glu Gln Phe Ser Gly Thr Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr 50 55 60	192
att agt cag atc cca ccc tac tct gaa gtg act cgc ttc act cgg gcc Ile Ser Gln Ile Pro Pro Tyr Ser Glu Val Thr Arg Phe Thr Arg Ala 65 70 75 80	240
tgg gca gac act agc tgt tgt tgg gta ttc ggt gaa ggg acc cag ctg Trp Ala Asp Thr Ser Cys Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu 85 90 95	288
acc gtc ctc ggt cag ccc aag tcc tcc ccc ttg gtc aca ctc ttc ccg Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe Pro 100 105 110	336
ccc tcc tct gag gag ctc ggc gcc aac aag gct acc ctg gtg tgc ctc Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu 115 120 125	384
atc agc gac ttc tac ccc agt ggc ctg aaa gtg gct tgg aag gca gat Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Leu Lys Val Ala Trp Lys Ala Asp 130 135 140	432
ggc agc acc atc atc cag ggc gtg gaa acc acc aag ccc tcc aag cag Gly Ser Thr Ile Ile Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln 145 150 155 160	480
agc aac aac aag tac acg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct gac Ser Asn Asn Lys Tyr Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp 165 170 175	528
aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac cag ggg Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly 180 185 190	576
agc acc gtg gag aag aag gtg gcc cct gca gag tgc tct tag Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser 195 200 205	618
gtccctgaga attcctgaga tggagccttc ctcacccaga cacccttcc ccagttcacc	678
ttgtgccccct gaaaaccac cctggaccag ctcagaccag gcaggtcact catcctccct	738
gtttctactt gtgctcaata aagactttat catttatcac tg	780

<210> 89
 <211> 205
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

<400> 89

ES 2 633 468 T3

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

<210> 90
<211> 851
5 <212> ADN
<213> *Canis familiaris*

<220>
10 <221> CDS
<222> (24)..(719)
<223>

<400> 90

ES 2 633 468 T3

```

agcagaatca ggggtgcctcc acc atg gcc tgg acc cac ctc ctc ctg agc ctc      53
                        Met Ala Trp Thr His Leu Leu Leu Ser Leu
                        1                               5                               10

ctg gct ctc tgc aca ggt tct gtg gcc tcc tat gtg ctg aca cag ctg      101
Leu Ala Leu Cys Thr Gly Ser Val Ala Ser Tyr Val Leu Thr Gln Leu
                        15                               20                               25

cca tcc aaa aat gtg acc ctg aag cag ccg gcc cac atc acc tgt ggg      149
Pro Ser Lys Asn Val Thr Leu Lys Gln Pro Ala His Ile Thr Cys Gly
                        30                               35                               40

gga gac aac att gga agt aaa agt gtt cac tgg tac cag cag aag ctg      197
Gly Asp Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Leu
                        45                               50                               55

ggc cag gcc cct gta ctg att atc tat tat gat agc agc agg ccg aca      245
Gly Gln Ala Pro Val Leu Ile Ile Tyr Tyr Asp Ser Ser Arg Pro Thr
                        60                               65                               70

ggg atc cct gag cga ttc tcc ggc gcc aac tgg ggg aac acg gcc acc      293
Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ala Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr
                        75                               80                               85                               90

ctg acc atc agc ggg gcc ctg gcc gag gac gag gct gac tat tac tgc      341
Leu Thr Ile Ser Gly Ala Leu Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
                        95                               100                               105

cag gtg tgg gac agc agt gct ctt gtg ttc ggc gga ggc acc cat ctg      389
Gln Val Trp Asp Ser Ser Ala Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr His Leu
                        110                               115                               120

acc gtc ctc ggt cag ccc aag gcc tcc ccc tgg gtc aca ctc ttc ccg      437
Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro
                        125                               130                               135

ccc tcc tct gag gag ctc ggc gcc aac aag gcc acc ctg gtg tgc ctc      485
Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
                        140                               145                               150

atc agc gac ttc tac ccc agt ggc gtg acg gtg gcc tgg aag gca gac      533
Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp
                        155                               160                               165                               170

ggc agc ccc gtc acc cag ggc gtg gag acc acc aag ccc tcc aag cag      581
Gly Ser Pro Val Thr Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln
                        175                               180                               185

agc aac aac aag tac gcg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct gac      629
Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp
                        190                               195                               200

aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc aca cac gag ggg      677
Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Glu Gly
                        205                               210                               215

agc acc gtg gag aag aag gtg gcc ccc gca gag tgc tct tag      719
Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
                        220                               225                               230

gttccccgacg cccccgccca cctaaggggg cccggagcct caggacctcc aggaggatct      779

tgctctctat ctgggtcatc ccgcccttct cccacacccc aggcagcact caataaagtg      839

ttctttgttc aa      851

```

<210> 91
 <211> 231
 <212> PRT
 <213> *Canis familiaris*

ES 2 633 468 T3

<400> 91

```

Met Ala Trp Thr His Leu Leu Leu Ser Leu Leu Ala Leu Cys Thr Gly
1      5      10      15

Ser Val Ala Ser Tyr Val Leu Thr Gln Leu Pro Ser Lys Asn Val Thr
20     25     30

Leu Lys Gln Pro Ala His Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser
35     40     45

Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Gln Ala Pro Val Leu
50     55     60

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

Ser Gly Ala Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala
85     90     95

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

Ala Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr His Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
115    120    125

Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu
130    135    140

Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro
145    150    155    160

Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Thr Gln
165    170    175

Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala
180    185    190

Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser His Ser
195    200    205

Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys
210    215    220

Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
225    230

```

5 <210> 92
 <211> 881
 <212> ADN
 <213> *Canis familiaris*

10 <220>

ES 2 633 468 T3

<221> CDS
<222> (18)..(719)
<223>

5 <400> 92

```

atcagggtgc ctccacc atg gcc tgg acc cac ctc ctc ctg agc ctc ctg      50
                  Met Ala Trp Thr His Leu Leu Leu Ser Leu Leu
                  1                    5                    10

gct ctc tgc aca ggt tct gtg gcc tcc tat gtg ctg aca cag ctg cca      98
Ala Leu Cys Thr Gly Ser Val Ala Ser Tyr Val Leu Thr Gln Leu Pro
                  15                    20                    25

tcc aaa aat gtg acc ctg aag cag ccg gcc cac atc acc tgt ggg gga     146
Ser Lys Asn Val Thr Leu Lys Gln Pro Ala His Ile Thr Cys Gly Gly
                  30                    35                    40

gac aac att gga agt aaa agt gtt cac tgg tac cag cag aag ctg ggc     194
Asp Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly
                  45                    50                    55

cag gcc cct gta ctg att atc tat tat gat agc agc agg ccg aca ggg     242
Gln Ala Pro Val Leu Ile Ile Tyr Tyr Asp Ser Ser Arg Pro Thr Gly
                  60                    65                    70                    75

atc cct gag cga ttc tcc ggc gcc aac tcg ggg aac acg gcc acc ctg     290
Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ala Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu
                  80                    85                    90

acc atc agc ggg gcc ctg gcc gag gac gag gct gac tat tac tgc cag     338
Thr Ile Ser Gly Ala Leu Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln
                  95                    100                    105

gtg tgg gac agc agt ggt cat tgt tgg gta ttc ggt gaa ggg acc cag     386
Val Trp Asp Ser Ser Gly His Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Gln
                  110                    115                    120

ctg acc gtc ctc ggt cag ccc aag tcc tcc ccc ttg gtc aca ctc ttc     434
Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe
                  125                    130                    135

ccg ccc tcc tct gag gag ctc ggc gcc aac aag gct acc ctg gtg tgc     482
Pro Pro Ser Ser Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys
                  140                    145                    150                    155

ctc atc agc gac ttc tac ccc agt ggc ctg aaa gtg gct tgg aag gca     530
Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Ser Gly Leu Lys Val Ala Trp Lys Ala
                  160                    165                    170

gat ggc agc acc atc atc cag ggc gtg gaa acc acc aag ccc tcc aag     578
Asp Gly Ser Thr Ile Ile Gln Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys
                  175                    180                    185

cag agc aac aac aag tac acg gcc agc agc tac ctg agc ctg acg cct     626
Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro
                  190                    195                    200

gac aag tgg aaa tct cac agc agc ttc agc tgc ctg gtc acg cac cag     674
Asp Lys Trp Lys Ser His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln
                  205                    210                    215

ggg agc acc gtg gag aag aag gtg gcc cct gca gag tgc tct tag       719
Gly Ser Thr Val Glu Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
                  220                    225                    230

gtccctgaga attcctgaga tggagccttc ctacccaga cacccttcc ccagttcacc     779

ttgtgccctt gaaaaccac cctggaccag ctgagaccag gcaggtcact catcctccct     839

gtttctactt gtgctcaata aagactttat catttatcac tg                       881

```

10 <210> 93
<211> 233

<212> PRT
<213> *Canis familiaris*

<400> 93

5

```

Met Ala Trp Thr His Leu Leu Leu Ser Leu Leu Ala Leu Cys Thr Gly
 1          5          10          15

Ser Val Ala Ser Tyr Val Leu Thr Gln Leu Pro Ser Lys Asn Val Thr
          20          25          30

Leu Lys Gln Pro Ala His Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser
          35          40          45

Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Gln Ala Pro Val Leu
 50          55          60

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

Ser Gly Ala Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala
          85          90          95

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

Gly His Cys Trp Val Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly
          115          120          125

Gln Pro Lys Ser Ser Pro Leu Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
          130          135          140

Glu Leu Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
145          150          155          160

Tyr Pro Ser Gly Leu Lys Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Thr Ile
          165          170          175

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

Tyr Thr Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Asp Lys Trp Lys Ser
          195          200          205

His Ser Ser Phe Ser Cys Leu Val Thr His Gln Gly Ser Thr Val Glu
          210          215          220

Lys Lys Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
225          230

```

<210> 94
<211> 935
<212> ADN
<213> *Bos taurus*

10

ES 2 633 468 T3

<220>
 <221> CDS
 <222> (55)..(762)
 <223>

5

<400> 94

```

ggctctgctc agctgtgggg ccacagacgg caggacgccc tgaccatgtc cacc atg      57
                                     Met
                                     1

gcc tgg tcc cct ctg ctc ctc acc ctg gtc gct ctc tgc aca gga tcc      105
Ala Trp Ser Pro Leu Leu Leu Thr Leu Val Ala Leu Cys Thr Gly Ser
                    5                    10                    15

tgg gcc cag gct gtg ctg act cag ccg tcc tcc gtg tcc ggc tcc ctg      153
Trp Ala Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Gly Ser Leu
                20                25                30

ggc cag agg gtc tcc atc acc tgc tct gga agc agc acg aat atc ggc      201
Gly Gln Arg Val Ser Ile Thr Cys Ser Gly Ser Ser Thr Asn Ile Gly
                35                40                45

att tat ggt gta aac tgg tac caa cag gtc cca gga tcg ggc ctc aaa      249
Ile Tyr Gly Val Asn Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Ser Gly Leu Lys
                50                55                60                65

acc atc atc tat gaa gat aag tat cga ccc tcg ggg gtc ccc gac cga      297

```


ES 2 633 468 T3

Thr	Ile	Ile	Tyr	Glu 70	Asp	Lys	Tyr	Arg	Pro 75	Ser	Gly	Val	Pro	Asp 80	Arg		
ttc	tcc	ggc	tcc	aag	tct	ggc	aac	aca	gcc	acc	cta	acc	atc	aac	tcg	345	
Phe	Ser	Gly	Ser 85	Lys	Ser	Gly	Asn 90	Thr	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile 95	Asn	Ser		
ctc	cag	gct	gag	gac	gag	gcg	gat	tat	ttc	tgt	gca	gct	ggg	gac	tac	393	
Leu	Gln	Ala 100	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp 105	Tyr	Phe	Cys	Ala	Ala 110	Gly	Asp	Tyr		
agt	gtc	aat	act	gcc	gtt	ttc	ggc	ggc	ggg	acc	aca	ctg	acc	gtc	ctg	441	
Ser	Val 115	Asn	Thr	Ala	Val	Phe 120	Gly	Gly	Gly	Thr	Thr 125	Leu	Thr	Val	Leu		
ggg	cag	ccc	aag	tcc	cca	ccc	tcg	gtc	acc	ctg	ttc	ccg	ccc	tcc	acg	489	
Gly 130	Gln	Pro	Lys	Ser	Pro 135	Pro	Ser	Val	Thr	Leu 140	Phe	Pro	Pro	Ser	Thr 145		
gag	gag	ctc	aac	ggc	aac	aag	gcc	acc	ctg	gtg	tgt	ctc	atc	agc	gac	537	
Glu	Glu	Leu	Asn 150	Gly	Asn	Lys	Ala	Thr	Leu 155	Val	Cys	Leu	Ile	Ser 160	Asp		
ttc	tac	ccg	ggg	agc	gtg	acc	gtg	gtc	tgg	aag	gca	gac	ggc	agc	acc	585	
Phe	Tyr	Pro	Gly 165	Ser	Val	Thr	Val	Val 170	Trp	Lys	Ala	Asp	Gly 175	Ser	Thr		
atc	acc	cgc	aac	gtg	gag	acc	acc	cgg	gcc	tcc	aaa	cag	agc	aac	agc	633	
Ile	Thr	Arg 180	Asn	Val	Glu	Thr	Thr 185	Arg	Ala	Ser	Lys	Gln 190	Ser	Asn	Ser		
aag	tac	gcg	gcc	agc	agc	tac	ctg	agc	ctg	acg	agc	agc	gac	tgg	aaa	681	
Lys	Tyr 195	Ala	Ala	Ser	Ser	Tyr 200	Leu	Ser	Leu	Thr	Ser 205	Ser	Asp	Trp	Lys		
tcg	aaa	ggc	agt	tac	agc	tgc	gag	gtc	acg	cac	gag	ggg	agc	acc	gtg	729	
Ser	Lys	Gly	Ser	Tyr	Ser 215	Cys	Glu	Val	Thr	His 220	Glu	Gly	Ser	Thr	Val 225		
acg	aag	aca	gtg	aag	ccc	tca	gag	tgt	tct	tag	ggccctggac	ccccaccctc				782	
Thr	Lys	Thr	Val 230	Lys	Pro	Ser	Glu	Cys	Ser 235								
ggggggccctc	tgggccacac	ccccctcccc	acctctccat	ggacccctga	ggccctaccc											842	
aggtcgccctc	acaccagggg	cctctcctcc	ctccctgttc	ctgcttctcc	tgaataaaga											902	
ccttctcatt	tatcaacaaa	aaaaaaaaaa	aaa													935	

<210> 95
 <211> 235
 <212> PRT
 <213> *Bos taurus*

 <400> 95

ES 2 633 468 T3

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

Ser Trp Ala Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Gly Ser
20 25 30

Leu Gly Gln Arg Val Ser Ile Thr Cys Ser Gly Ser Ser Thr Asn Ile
35 40 45

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

Lys Thr Ile Ile Tyr Glu Asp Lys Tyr Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Asn
85 90 95

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Ala Ala Gly Asp
100 105 110

Tyr Ser Val Asn Thr Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Thr Leu Thr Val
115 120 125

Leu Gly Gln Pro Lys Ser Pro Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser
130 135 140

Thr Glu Glu Leu Asn Gly Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser
145 150 155 160

Asp Phe Tyr Pro Gly Ser Val Thr Val Val Trp Lys Ala Asp Gly Ser
165 170 175

Thr Ile Thr Arg Asn Val Glu Thr Thr Arg Ala Ser Lys Gln Ser Asn
180 185 190

Ser Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Ser Ser Asp Trp
195 200 205

Lys Ser Lys Gly Ser Tyr Ser Cys Glu Val Thr His Glu Gly Ser Thr
210 215 220

Val Thr Lys Thr Val Lys Pro Ser Glu Cys Ser
225 230 235

<210> 96
<211> 20
<212> ADN
<213> Artificial
<220>

	<223> Cebador T3	
5	<400> 96 aattaaccct cactaaagg	20
	<210> 97 <211> 19 <212> ADN <213> Artificial	
10	<220> <223> Cebador T7	
15	<400> 97 taatacgact cactatagg	19
20	<210> 98 <211> 18 <212> ADN <213> Artificial	
	<220> <223> Cebador	
25	<400> 98 ctgaccgtcc tcggtcag	18
30	<210> 99 <211> 18 <212> ADN <213> Artificial	
35	<220> <223> Cebador	
40	<400> 99 ccttcttctc cacggtgc	18
	<210> 100 <211> 18 <212> ADN <213> Artificial	
45	<220> <223> Cebador	
50	<400> 100 tggtaaccca tggcctgc	18
	<210> 101 <211> 18 <212> ADN <213> Artificial	
55	<220> <223> Cebador	
60	<400> 101 accgtcttct ccacggtg	18
65	<210> 102 <211> 18 <212> ADN <213> Artificial	

	<220>	
	<223> Cebador GAPDH	
5	<400> 102 gggctgcttt taactctg	18
	<210> 103 <211> 18 <212> ADN <213> Artificial	
10		
	<220>	
	<223> Cebador GAPDH	
15	<400> 103 ccaggaaatg agcttgac	18
	<210> 104 <211> 24 <212> ADN <213> Artificial	
20		
	<220>	
	<223> Cebador	
25	<400> 104 catatgttcg gcggaggcac ccac	24
	<210> 105 <211> 24 <212> ADN <213> Artificial	
30		
	<220>	
	<223> Cebador	
35	<400> 105 ggtaccagag cactctgcgg gggc	24
	<210> 106 <211> 23 <212> ADN <213> Artificial	
40		
	<220>	
	<223> Cebador	
45	<400> 106 gaattcctgc tgcgcccaac agc	23
50	<210> 107 <211> 24 <212> ADN <213> Artificial	
55	<220>	
	<223> Cebador	
60	<400> 107 gtcgacctat gaacattctg cagg	24
	<210> 108 <211> 10 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
65		

ES 2 633 468 T3

<400> 108

Leu Leu Arg Pro Thr Ala Ala Ser Gln Ser
1 5 10

5 <210> 109
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 109

Ala Leu Gly Pro Gly Ala Pro Gly Gly

1 5

15 <210> 110
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

20 <400> 110

Ser Leu Arg Ser Arg Trp Gly Arg Phe Leu
1 5 10

25 <210> 111
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 111

30 Ser Lys His Asn Ser Val Thr His Val Phe
1 5 10

35 <210> 112
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 112

Lys His Asn Ser Val Thr His Val Phe
1 5

40 <210> 113
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

45 <400> 113

Ser Val Thr His Val Phe Gly Ser Gly Thr
1 5 10

50 <210> 114
<211> 9

ES 2 633 468 T3

	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 114	
5		Val Thr His Val Phe Gly Ser Gly Thr
		1 5
	<210> 115	
	<211> 9	
10	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 115	
		Val Phe Gly Ser Gly Thr Gln Leu Thr
		1 5
15		
	<210> 116	
	<211> 9	
	<212> PRT	
20	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 116	
		Gly Ser Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
		1 5
25		
	<210> 117	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30		
	<400> 117	
		Gln Leu Thr Val Ile Ser Gln Pro Lys Ala
		1 5 10
35		
	<210> 118	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
40		
	<400> 118	
		Ala Tyr Met Arg Glu His Asn Gln Leu
		1 5

REIVINDICACIONES

1. Agente para su uso en un método para la terapia y/o la profilaxis del cáncer de mama y/o la leucemia, en donde dicho agente comprende como principio activo al menos un polipéptido seleccionado entre los polipéptidos (a) a (c) a continuación, teniendo dicho polipéptido una(s) actividad(es) inductora(s) de la inmunidad o como principio(s) activo(s) un/unos vectore(s) recombinante(s) que comprende(n) un/unos polinucleótido(s) que codifica(n) dicho(s) polipéptido(s) y que es/son capaz/capaces de expresar dicho(s) polipéptido(s) *in vivo*:
 - (a) un polipéptido que consiste en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos mostradas en las ID con número impar de las SEQ ID NO: 3 a 95;
 - (b) un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 108, la SEQ ID NO: 109, la SEQ ID NO: 110, la SEQ ID NO: 111, la SEQ ID NO: 112, la SEQ ID NO: 113, la SEQ ID NO: 114, la SEQ ID NO: 115, la SEQ ID NO: 116 o la SEQ ID NO: 117; y
 - (c) un polipéptido que comprende una secuencia parcial del mismo con una secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEQ ID NO: 108, la SEQ ID NO: 109, la SEQ ID NO: 110, la SEQ ID NO: 111, la SEQ ID NO: 112, la SEQ ID NO: 113, la SEQ ID NO: 114, la SEQ ID NO: 115, la SEQ ID NO: 116 o la SEQ ID NO: 117, teniendo dicho polipéptido de 8 a 12 restos de aminoácidos.
2. El agente para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende más de uno de dichos polipéptidos como principios activos.
3. El agente para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que además comprende un potenciador de la inmunidad.
4. El agente para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el método comprende administrar a un paciente el polipéptido o el vector recombinante.
5. Una célula presentadora de antígeno aislada para su uso en un método para el tratamiento y/o la profilaxis del cáncer de mama y/o la leucemia, comprendiendo dicha célula presentadora de antígenos un complejo entre un polipéptido que tiene una actividad inductora de la inmunidad como se ha definido en la reivindicación 1 y una molécula de HLA, opcionalmente en donde la célula presentadora de antígenos es una célula dendrítica o una célula B.
6. Una célula T aislada que se une selectivamente a un complejo entre un polipéptido que tiene una actividad inductora de la inmunidad como se ha definido en la reivindicación 1 y una molécula de HLA para su uso en un método de terapia y/o profilaxis del cáncer de mama y/o la leucemia.
7. La célula presentadora de antígenos para el uso de la reivindicación 5 o la célula T para el uso de la reivindicación 6, en donde el método comprende administrar a un paciente la célula presentadora de antígenos y/o la célula T.
8. Un método para detectar el cáncer de mama y/o la leucemia, aplicándose dicho método a una muestra separada de un organismo vivo y que comprende:
 - (1) medir la expresión de al menos uno de los polipéptidos (a) a continuación:
 - (a) un polipéptido producido en el organismo vivo y que tiene reactividad para unirse, mediante una reacción de antígeno-anticuerpo, a un anticuerpo contra un polipéptido que consiste en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos mostradas en las ID impares de las SEQ ID NO: 3 a 95; o
 - (2) investigar la expresión del gen CD179b que tiene una región codificante que tiene una cualquiera de las secuencias de ácidos nucleicos mostradas en la SEQ ID NO: 1 y en las ID pares de las SEQ ID NO: 4 a 94 en una muestra obtenida de un paciente con cáncer y comparar las mismas con el nivel de expresión del gen en una muestra obtenida de un individuo sano.
9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la medición de la expresión de dicho(s) polipéptido(s) se lleva a cabo midiendo mediante inmunoensayo un anticuerpo o anticuerpos que pueden estar contenidos en la muestra, induciéndose dichos anticuerpos en el organismo vivo contra dicho(s) polipéptido(s) que se vaya(n) a medir.
10. Un reactivo para su uso en un método *in vivo* para detectar un cáncer de mama y/o leucemia, comprendiendo dicho reactivo un polipéptido que sufre una reacción de antígeno-anticuerpo con un anticuerpo inducido en un organismo vivo contra el polipéptido siguiente:
 - (a) un polipéptido que consiste en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos mostradas en las ID con número impar de las SEQ ID NO: 3 a 95.

11. Uso *in vitro* de un reactivo para detectar cáncer de mama y/o leucemia, comprendiendo dicho reactivo un polipéptido (a) siguiente:

- 5 (a) un polipéptido que consiste en los aminoácidos de cualquiera de las secuencias de aminoácidos mostradas en las ID con número impar de las SEQ ID NO: 3 a 95.

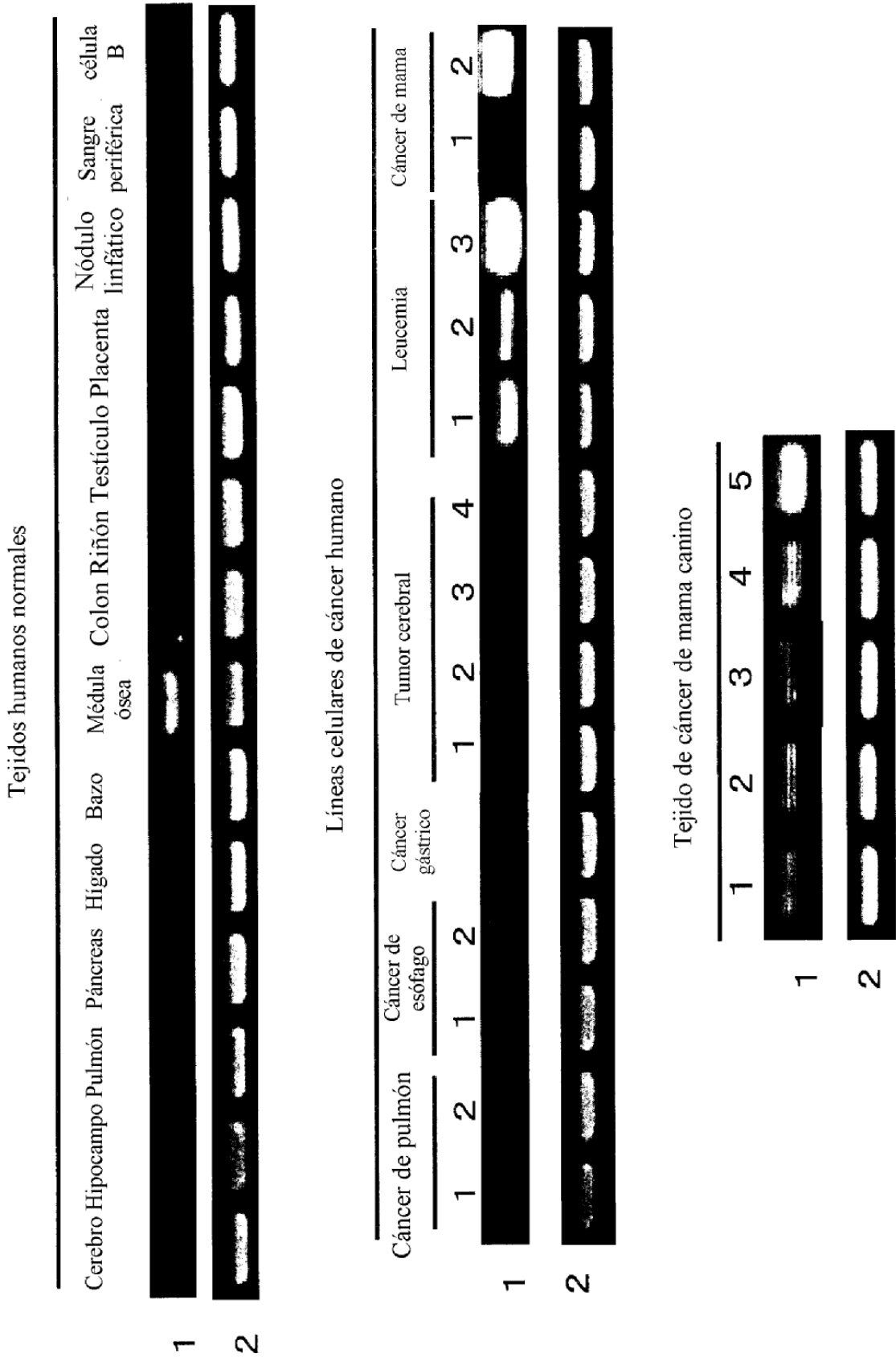


Fig.1

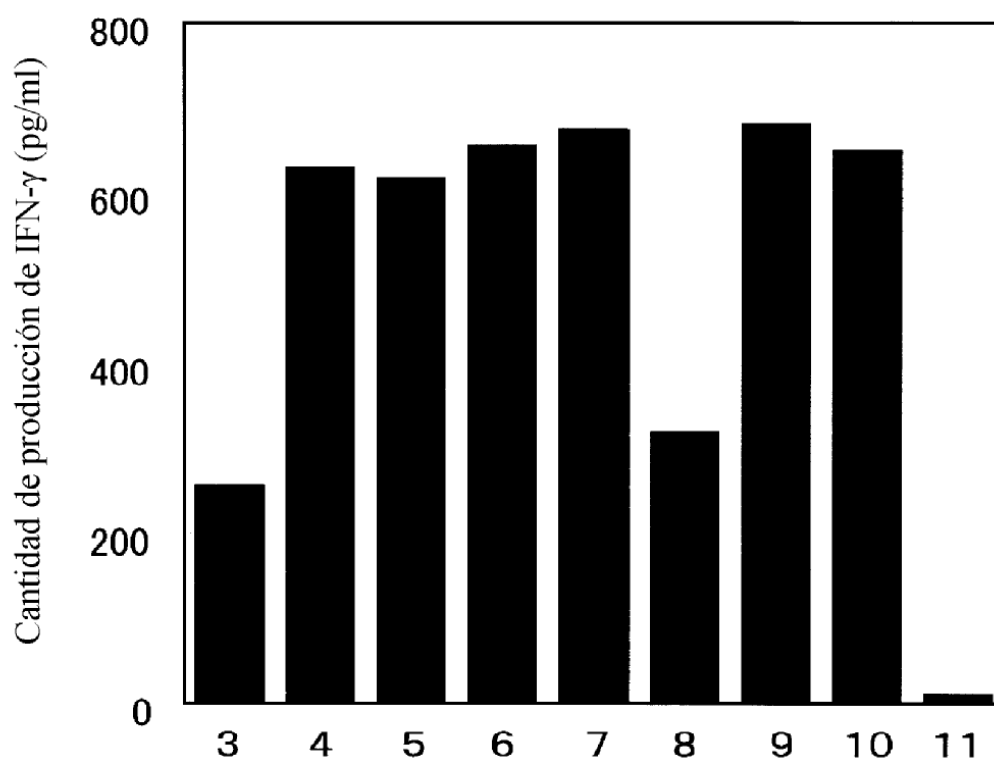


Fig.2

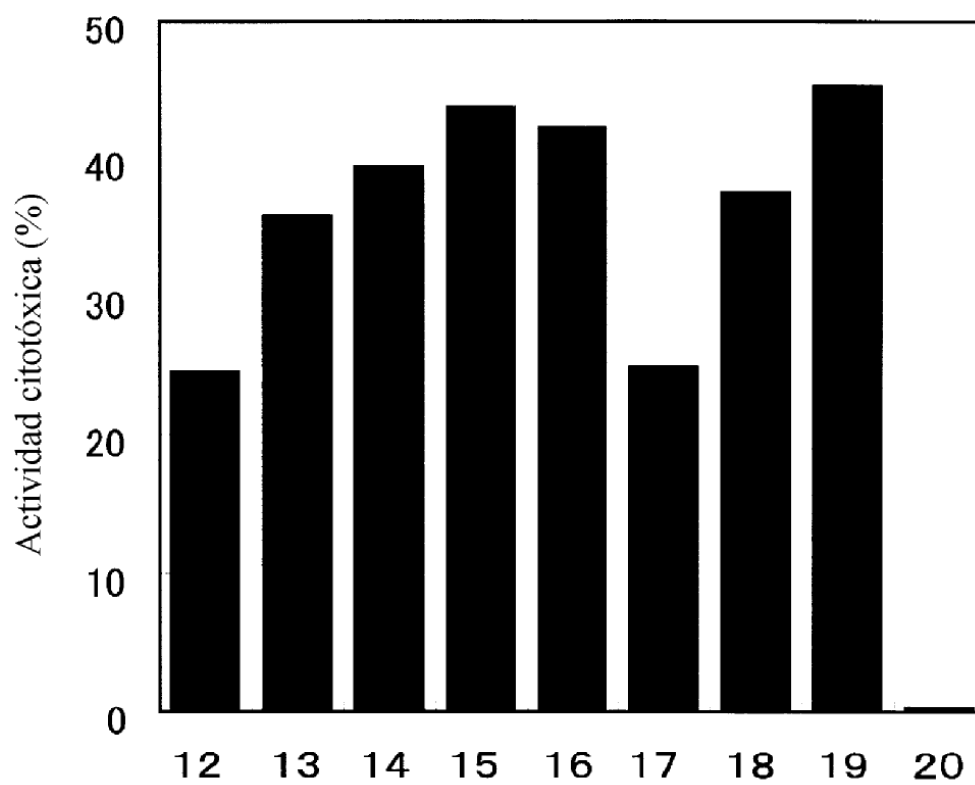


Fig.3

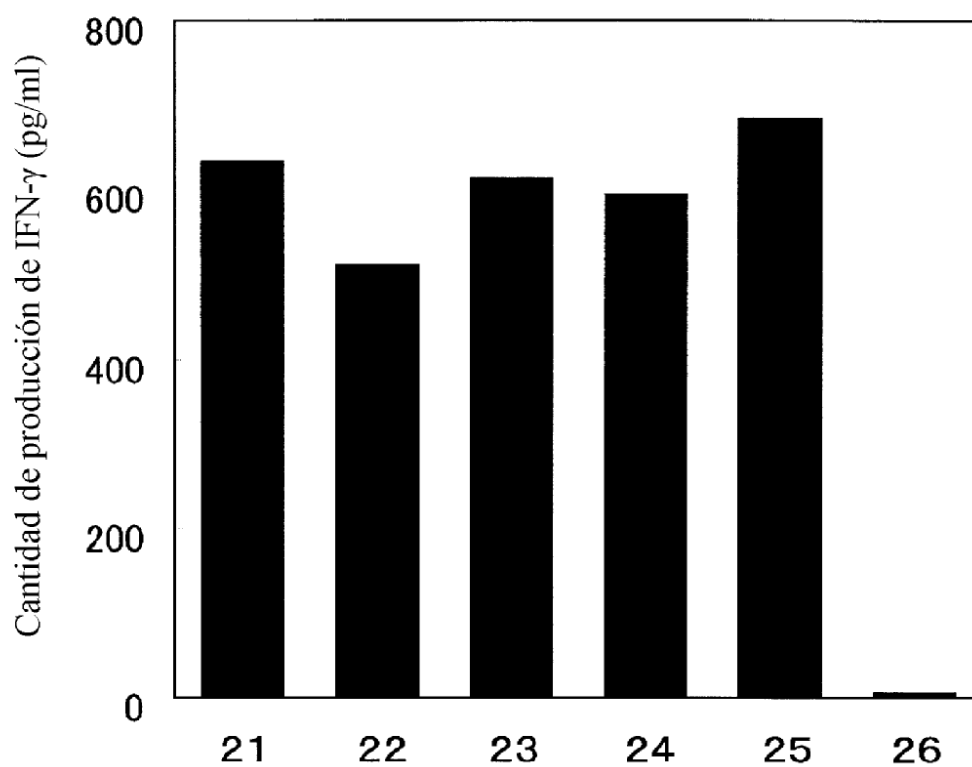


Fig.4

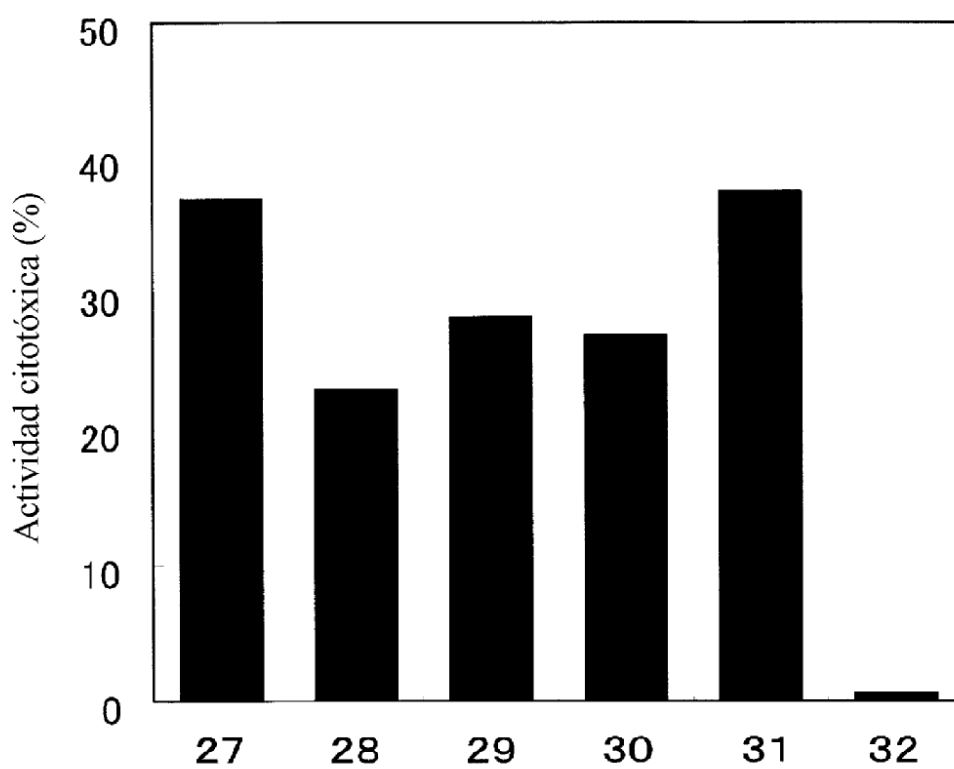


Fig.5