

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 656 501**

51 Int. Cl.:

**A61K 39/395** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**C07K 16/18** (2006.01)  
**C07K 16/46** (2006.01)  
**C12N 15/09** (2006.01)  
**C07K 16/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.03.2013 PCT/JP2013/059569**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.10.2013 WO13147176**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2013 E 13769665 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2017 EP 2832366**

54 Título: **Composición farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención de cáncer de vesícula biliar**

30 Prioridad:

**30.03.2012 JP 2012080780**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.02.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SAITO, TAKANORI;  
OKANO, FUMIYOSHI y  
IDO, TAKAYOSHI**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 656 501 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Composición farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención de cáncer de vesícula biliar

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un uso medicinal de un anticuerpo contra una proteína CAPRIN-1 o un fragmento de la misma, por ejemplo, como un agente para su uso en un método de tratamiento de cáncer de vesícula biliar.

10 **Técnica anterior**

Recientemente, han aparecido en el mundo diversos fármacos de anticuerpo para tratar cánceres dirigiendo las proteínas de antígeno en células de cáncer. Los fármacos de anticuerpo muestran ciertos efectos beneficiosos como agentes terapéuticos específicos del cáncer y han recibido atención. Sin embargo, la mayoría de las proteínas de antígeno diana se expresan también en células normales, y la administración de un anticuerpo tal altera no solo las células de cáncer, sino también las células normales que expresan el antígeno, produciendo un problema de efectos secundarios de las mismas. Por consiguiente, si se identifica un antígeno de cáncer que se expresa específicamente sobre la superficie de células de cáncer y un anticuerpo que se dirige al antígeno puede usarse como agente farmacéutico, puede esperarse tratamiento con un fármaco de anticuerpo con menos efectos secundarios.

Es sabido para aquellos expertos en la materia como conocimiento de técnica general que el cáncer de vesícula biliar, entre diversos cánceres, es muy difícil de detectar en una fase temprana debido a la ausencia de síntomas y síntomas tempranos; el cáncer de vesícula biliar avanzado tal como metástasis a los ganglios linfáticos, metástasis al hígado, metástasis al pulmón, metástasis al hueso, o metástasis peritoneales, es muy difícil de tratar, conduciendo a tasa de supervivencia a cinco años de casi el 0 % para los pacientes con cáncer de vesícula biliar no aceptados para cirugía; y el cáncer de vesícula biliar es muy difícil de tratar y no se han desarrollado terapias eficaces para el cáncer.

Se conoce la proteína 1 citoplásmica y asociada a proliferación (CAPRIN-1) como una proteína intracelular que se expresa en la activación de células normales en la fase en reposo o en la aparición de la división celular y participa en el control del transporte y la traducción de ARNm mediante la formación de gránulos de estrés intracelular con ARN en células. Se encontró que CAPRIN-1 se expresa específicamente sobre la superficie de células de cáncer tales como células de cáncer de mama, y CAPRIN-1 se ha estudiado como una diana de fármacos de anticuerpo para la terapia del cáncer (Bibliografía de patente 1). Sin embargo, en la Bibliografía de patente 1, la expresión de la proteína CAPRIN-1 en células de cáncer de vesícula biliar no es reconocida, y no se describe o sugiere que la proteína CAPRIN-1 pueda ser una proteína de antígeno de cáncer de vesícula biliar.

La Bibliografía de patente 2 describe el tratamiento de carcinoma de vesícula biliar con agentes que reconocen L1CAM sobre la superficie de células de carcinoma de vesícula biliar.

40 **Lista de referencias**

Bibliografía de patente

- 45 Bibliografía de patente 1: WO2010/016526
- Bibliografía de patente 2: WP2012/005550

**Sumario de la invención**

50 **Problema técnico**

Es un objetivo de la presente invención identificar una proteína de antígeno de cáncer que se exprese sobre la superficie de células de cáncer de vesícula biliar y proporcionar un uso de un anticuerpo que se dirige a la proteína como un agente para su uso en un método de tratamiento de cáncer de vesícula biliar.

55 **Solución al problema**

Los presentes inventores han estudiado diligentemente y, como resultado, han encontrado que una parte de la proteína CAPRIN-1 se expresa en la superficie celular de células de cáncer de vesícula biliar y también han encontrado que un anticuerpo contra la proteína CAPRIN-1 altera las células de cáncer de vesícula biliar que expresan la proteína CAPRIN-1, y han realizado la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención tiene las siguientes características.

65 La presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento de cáncer de vesícula biliar, que comprende, como principio activo, un anticuerpo o un fragmento del mismo que se une

a una proteína CAPRIN-1 que comprende una secuencia de aminoácidos expuesta en cualquiera de los números de secuencia pares de SEQ ID NO: 2 a 30 o una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia del 80 % o más, preferentemente del 85 % o más, más preferentemente del 90 % o más, y lo más preferentemente del 95 % o más con la secuencia de aminoácidos, o un fragmento de la proteína CAPRIN-1 que comprende al menos siete restos de aminoácidos consecutivos de la secuencia de aminoácidos de la proteína.

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

En otra realización, el anticuerpo es un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo monocatenario, o un anticuerpo multispecífico.

En otra realización, el anticuerpo es un anticuerpo que se une a un péptido que comprende una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 271, SEQ ID NO: 273, SEQ ID NO: 266, SEQ ID NO: 270, SEQ ID NO: 272, o SEQ ID NO: 269 o una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia del 80 % o más, preferentemente del 85 % o más, más preferentemente del 90 % o más, y lo más preferentemente del 95 % o más con la secuencia de aminoácidos o un fragmento del péptido.

En otra realización, el anticuerpo es uno cualquiera de los siguientes anticuerpos (a) a (ao) que tienen reactividad inmunológica con la proteína CAPRIN-1, o una composición farmacéutica para tratar y/o prevenir cáncer de vesícula biliar, que comprende el anticuerpo como principio activo.

(a) Un anticuerpo que comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 37, 38 y 39, respectivamente, y un dominio variable de la cadena ligera que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 41, 42 y 43, respectivamente.

(b) Un anticuerpo que comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 47, 48 y 49, respectivamente, y un dominio variable de la cadena ligera que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 51, 52 y 53, respectivamente.

(c) Un anticuerpo que comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 57, 58 y 59, respectivamente, y un dominio variable de la cadena ligera que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 61, 62 y 63, respectivamente.

(d) Un anticuerpo que comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 67, 68 y 69, respectivamente, y un dominio variable de la cadena ligera que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 71, 72 y 73, respectivamente.

(e) Un anticuerpo que comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 77, 78 y 79, respectivamente, y un dominio variable de la cadena ligera que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 81, 82 y 83, respectivamente.

(f) Un anticuerpo que comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 87, 88 y 89, respectivamente, y un dominio variable de la cadena ligera que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 91, 92 y 93, respectivamente.

(g) Un anticuerpo que comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 97, 98 y 99, respectivamente, y un dominio variable de la cadena ligera que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 101, 102 y 103, respectivamente.

(h) Un anticuerpo que comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 107, 108 y 109, respectivamente, y un dominio variable de la cadena ligera que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 111, 112 y 113, respectivamente.

(i) Un anticuerpo que comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 117, 118 y 119, respectivamente, y un dominio variable de la cadena ligera que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 121, 122 y 123, respectivamente.





aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 373, 374 y 375, respectivamente, y un dominio variable de la cadena ligera que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 377, 378 y 379, respectivamente.

5 (ak) Un anticuerpo que comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 383, 384 y 385, respectivamente, y un dominio variable de la cadena ligera que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 387, 388 y 389, respectivamente.

10 (al) Un anticuerpo que comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 393, 394 y 395, respectivamente, y un dominio variable de la cadena ligera que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 387, 388 y 389, respectivamente.

15 (am) Un anticuerpo que comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 398, 399 y 400, respectivamente, y un dominio variable de la cadena ligera que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 402, 403 y 404, respectivamente.

20 (an) Un anticuerpo que comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 408, 409 y 410, respectivamente, y un dominio variable de la cadena ligera que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 412, 413 y 414, respectivamente.

25 (ao) Un anticuerpo que comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 418, 419 y 420, respectivamente, y un dominio variable de la cadena ligera que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 422, 423 y 424, respectivamente.

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

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

### Efectos ventajosos de la invención

40 El anticuerpo contra la proteína CAPRIN-1 usado en la presente invención (en lo sucesivo, frecuentemente denominado "anticuerpo anti-CAPRIN-1") altera las células de cáncer de vesícula biliar. Por consiguiente, el anticuerpo contra la proteína CAPRIN-1 es útil para el tratamiento de cáncer de vesícula biliar.

### Descripción de realizaciones

45 La actividad antitumoral de un anticuerpo usado en la presente invención contra un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos expuesta en cualquiera de los números de secuencia pares de SEQ ID NO: 2 a 30 puede evaluarse investigando la supresión *in vivo* del crecimiento tumoral en un animal portador de tumor o investigando, como se describe más adelante, si se observa o no una citotoxicidad a través de células inmunitarias o un complemento en células tumorales que expresan el polipéptido *in vitro*.

50 Las secuencias de nucleótidos de polinucleótidos que codifican proteínas que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en los números de secuencia pares de SEQ ID NO: 2 a 30 (es decir, SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28 y 30) se exponen en los números de secuencia impares de SEQ ID NO: 1 a 29 (es decir, SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27 y 29).

55 Las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12 y 14 en el listado de secuencias son secuencias de aminoácidos de una proteína CAPRIN-1 aislada como polipéptidos que se unen a un anticuerpo específicamente presente en suero derivado de perros portadores de tumor por un método SEREX usando una biblioteca de ADNc derivada de tejido de testículo de perro y suero de un perro con cáncer de mama; las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 2 y 4 son secuencias de aminoácidos aisladas como factores homólogos humanos (homólogos u ortólogos) de los polipéptidos; la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 16 es una secuencia de aminoácidos aislada como un factor homólogo bovino de la misma; la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 18 es una secuencia de aminoácidos aislada como un factor homólogo de caballo de la misma; las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 20 a 28 son secuencias de aminoácidos aisladas como factores homólogos de ratón de las mismas; y la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 30 es una secuencia de aminoácidos aislada como un factor homólogo de pollo (véase el Ejemplo 1 descrito más

adelante) de la misma. Se sabe que la proteína CAPRIN-1 se expresa en activación de células normales en la fase en reposo o en la aparición de la división celular.

La investigación reveló que la proteína CAPRIN-1 se expresa en la superficie celular de células de cáncer de vesícula biliar. En la presente invención, se usa preferentemente un anticuerpo que se une a una parte de la proteína CAPRIN-1 expresada en la superficie celular de células de cáncer de vesícula biliar. Ejemplos del péptido parcial (fragmento) de la proteína CAPRIN-1 expresada en la superficie celular de células de cáncer de vesícula biliar incluyen péptidos que comprenden al menos siete restos de aminoácidos consecutivos en la región de las porciones de restos de aminoácidos (aa) 233 a (aa) 343, las porciones de restos de aminoácidos (aa) 512 al extremo C, o las porciones de restos de aminoácidos (aa) 50 a (aa) 98 de las secuencias de aminoácidos expuestas en los números de secuencia pares de SEQ ID NO: 2 a 30, excluyendo SEQ ID NO: 6 y 18, en el listado de secuencias. Específicamente, por ejemplo, el péptido parcial (fragmento) es un péptido que comprende al menos siete restos de aminoácidos consecutivos en una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 429, SEQ ID NO: 428, SEQ ID NO: 273 (en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 273, se prefiere la región de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 274 o SEQ ID NO: 275), SEQ ID NO: 266 (en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 266, se prefiere la región de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 267 o SEQ ID NO: 268), SEQ ID NO: 270, SEQ ID NO: 272, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 430, SEQ ID NO: 431, o SEQ ID NO: 432, o en una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia del 80 % o más, preferentemente del 85 % o más, más preferentemente del 90 % o más y lo más preferentemente del 95 % o más, tales como 96 % o más, 97 % o más, 98 % o más, o 99 % o más, con la secuencia de aminoácidos mencionada anteriormente. Ejemplos del anticuerpo usado en la presente invención incluyen todos los anticuerpos que se unen a cualquiera de estos péptidos y muestran actividad antitumoral.

El anticuerpo anti-CAPRIN-1 usado en la presente invención puede ser cualquier tipo de anticuerpo que muestre actividad antitumoral y ejemplos de los mismos incluyen anticuerpos monoclonales; anticuerpos policlonales; anticuerpos recombinantes tales como anticuerpos sintéticos, anticuerpos multiespecíficos (por ejemplo, diacuerpos y triacuerpos), anticuerpos humanizados, anticuerpos quiméricos y anticuerpos monocatenarios (scFv); anticuerpos humanos; y fragmentos de anticuerpos de los mismos tales como Fab, F(ab')<sub>2</sub> y Fv. Estos anticuerpos y fragmentos de los mismos pueden ser preparados por aquellos expertos en la materia mediante un método conocido. En la presente invención, se desea un anticuerpo capaz de unirse específicamente a una proteína CAPRIN-1 y se prefiere un anticuerpo monoclonal. Sin embargo, el anticuerpo puede ser un anticuerpo policlonal que es homogéneo y pueda ser establemente producido. Cuando el sujeto es un ser humano, se desea un anticuerpo humano o un anticuerpo humanizado para inhibir o suprimir la reacción de rechazo.

Aquí, el término "que se une específicamente a una proteína CAPRIN-1" se refiere a la unión específica a una proteína CAPRIN-1 y que sustancialmente no se une a otras proteínas.

La actividad antitumoral del anticuerpo que puede usarse en la presente invención puede evaluarse, como se describe más adelante, investigando la supresión *in vivo* del crecimiento tumoral en un animal portador de tumor o investigando si se observa o no una citotoxicidad mediante células inmunitarias o un complemento en células tumorales que expresan el polipéptido *in vitro*.

El sujeto como objeto del tratamiento del cáncer de vesícula biliar en la presente invención es un mamífero tal como un ser humano, una mascota, un animal doméstico, o un animal para uso competitivo; y es preferentemente un ser humano.

Ahora se describirán la producción de un antígeno, la producción de un anticuerpo y una composición farmacéutica según la presente invención.

<Producción de antígeno para producir anticuerpo>

La proteína o un fragmento de la misma que va a usarse como antígeno de sensibilización para preparar un anticuerpo anti-CAPRIN-1 usado en la presente invención puede derivar de cualquier especie de animal, tal como un ser humano, perro, bovino, caballo, ratón, rata o pollo y está seleccionada preferentemente con consideración de la compatibilidad con las células parentales usadas para la fusión de células. En general, la proteína es preferentemente una proteína derivada de un mamífero, en particular, un ser humano. Por ejemplo, cuando la proteína CAPRIN-1 es una proteína CAPRIN-1 humana, puede usarse una proteína CAPRIN-1 humana, un péptido parcial de la misma, o células que expresan una proteína CAPRIN-1 humana.

Las secuencias de nucleótidos y las secuencias de aminoácidos de una proteína CAPRIN-1 humana y un homólogo de la misma pueden obtenerse, por ejemplo, accediendo a GenBank (NCBI, EE.UU.) y usando un algoritmo tal como BLAST o FASTA (Karlin y Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 5873-5877, 1993; Altschul et al., Nucleic Acids Res., 25: 3389-3402, 1997).

En la presente invención, la diana es un ácido nucleico o proteína que consiste en una secuencia que tiene una identidad de secuencia del 70 % al 100 %, preferentemente 80 % al 100 %, más preferentemente 90 % al 100 % y lo

más preferentemente 95 % al 100 %, tal como 97 % al 100 %, 98 % al 100 %, 99 % al 100 %, o 99,5 % al 100 %, con la secuencia de nucleótidos o la secuencia de aminoácidos del ORF o la parte madura del gen CAPRIN-1 humano cuando la secuencia de nucleótidos y la secuencia de aminoácidos del mismo se basan en las secuencias expuestas en SEQ ID NO: 1 o 3 y SEQ ID NO: 2 o 4, respectivamente. Aquí, el término "% de identidad de secuencia" entre dos secuencias de aminoácidos (o de nucleótidos) se refiere al porcentaje (%) del número de aminoácidos (o nucleótidos) en una secuencia que coincide con aquellos en la otra secuencia con respecto al número total cuando las dos secuencias están alineadas (alineamiento) con un grado de similitud máximo o coincidencia introduciendo un hueco o no.

Un fragmento de la proteína CAPRIN-1 tiene una longitud de una longitud de aminoácido de un epítipo (determinante de antígeno), que es una unidad mínima reconocida por un anticuerpo, a una longitud de aminoácido más corta que la longitud total de la proteína. El epítipo se refiere a un fragmento de polipéptido que tiene antigenicidad o inmunogenicidad en un mamífero, preferentemente en un ser humano, y su unidad mínima consiste en aproximadamente 7 a 12 aminoácidos, tales como 8 a 11 aminoácidos. Ejemplos del epítipo incluyen las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 273, SEQ ID NO: 266, SEQ ID NO: 270, SEQ ID NO: 272 y SEQ ID NO: 269; y una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia del 80 % o más, preferentemente del 85 % o más, más preferentemente del 90 % o más y lo más preferentemente del 95 % o más con cualquiera de las secuencias de aminoácidos.

El polipéptido que comprende una proteína CAPRIN-1 humana o un péptido parcial del mismo puede sintetizarse, por ejemplo, según una síntesis química tal como un método de fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc) o un método de t-butiloxycarbonilo (tBoc) (Seikagaku Jikken Koza (Evolución de Experimentos Bioquímicos) 1, Tanpakushitsu no Kagaku (Química de Proteínas) IV, Kagaku shushoku to peputido gosei (Modificación química y síntesis de péptidos), editado por la Japanese Biochemistry Society, Tokyo Kagaku Dojin (Japón), 1981). Alternativamente, el péptido puede sintetizarse por un método usual usando diversos sintetizadores de péptidos comercialmente disponibles. Además, puede obtenerse un péptido diana preparando un ADN que codifica el polipéptido por un procedimiento de ingeniería genética conocido (por ejemplo, Sambrook, et al., Molecular Cloning, 2ª edición, Current Protocols in Molecular Biology (1989), Cold Spring Harbor Laboratory Press; Ausubel, et al., Short Protocols in Molecular Biology, 3ª edición, A compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology (1995), John Wiley & Sons), incorporando el ADN en un vector de expresión e introduciéndolo en una célula hospedadora y permitiendo la producción del péptido en la célula hospedadora.

El ADN que codifica el polipéptido puede ser fácilmente preparado por un procedimiento de ingeniería genética conocido o por un método usual con un sintetizador de péptidos comercialmente disponible. Por ejemplo, un ADN que comprende la secuencia de nucleótidos expuesta en SEQ ID NO: 1 puede prepararse por PCR usando un par de cebadores diseñados de forma que la secuencia de nucleótidos expuesta en SEQ ID NO: 1 pueda amplificarse usando un cromosoma humano o biblioteca de ADNc como molde. Las condiciones de reacción para la PCR pueden ser apropiadamente determinadas y ejemplos no limitantes de las mismas incluyen condiciones en las que se usa un tampón de PCR que contiene una ADN polimerasa estable al calor (por ejemplo, Taq polimerasa) y  $Mg^{2+}$  y la amplificación se realiza repitiendo, por ejemplo, 30 ciclos de un proceso que consiste en reacciones a 94 °C durante 30 segundos (desnaturalización), a 55 °C durante 30 segundos a 1 minuto (hibridación) y a 72 °C durante 2 minutos (extensión) y luego realizando una reacción a 72 °C durante 7 minutos. El procedimiento, condiciones y otros factores de PCR se describen en, por ejemplo, Ausubel, et al., Short Protocols in Molecular Biology, 3ª edición, A compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology, (1995), John Wiley & Sons (en particular, el capítulo 15).

Puede aislarse un ADN deseado preparando sondas y cebadores apropiados basándose en la información de las secuencias de nucleótidos y las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 1 a 30 del listado de secuencias en la memoria descriptiva y cribando, por ejemplo, una biblioteca de ADNc humana usando las sondas y cebadores resultantes. La biblioteca de ADNc se construye preferentemente a partir de células, un órgano, o tejido que expresa las proteínas expuestas en cualquiera de los números de secuencia pares de SEQ ID NO: 2 a 30. Ejemplos de las células y tejido incluyen aquellos derivados de testículo y cáncer o células tumorales, tales como leucemia, cáncer de mama, linfoma, tumor cerebral, cáncer de pulmón, cáncer de colon y cáncer de vesícula biliar. Los procedimientos anteriormente descritos, tales como la preparación de sondas o cebadores, la construcción de una biblioteca de ADNc, cribado de la biblioteca de ADNc y clonación de un gen diana son conocidos para aquellos expertos en la materia y pueden realizarse, por ejemplo, según el método descrito en, por ejemplo, Sambrook, et al., Molecular Cloning, 2ª edición, Current Protocols in Molecular Biology, (1989) o Ausubel, et al. (anteriormente). Puede prepararse un ADN que codifica una proteína CAPRIN-1 humana o un péptido parcial de la misma a partir del ADN así preparado.

La célula hospedadora puede ser cualquier célula que pueda expresar el péptido anteriormente mencionado y ejemplos de la misma incluyen, pero no se limitan a, células procariotas tales como células de *E. coli* y células eucariotas tales como células de mamífero, por ejemplo, células COS1 de riñón de mono y células CHO de ovario de hámster chino, línea celular HEK293 de riñón embrionario humano, línea celular de fibroblastos embrionarios de ratón NIH3T3, células de levadura, por ejemplo, levaduras en gemación y células de fisión de levadura, células de gusano de seda y células de huevos de *Xenopus*.



5 Cuando se usan células procariotas como células hospedadoras, se usa un vector de expresión que tiene un origen de replicación en la célula procariota, un promotor, un sitio de unión al ribosoma, un sitio de multiclonación, un terminador, un gen de resistencia a fármaco, un gen complementario auxotrófico, etc. Ejemplos del vector de expresión para *E. coli* incluyen vector pUC, pBluescriptII, sistema de expresión pET y sistema de expresión pGEX. El polipéptido descrito anteriormente puede expresarse en células hospedadoras procariotas incorporando un ADN que codifica el polipéptido en un vector de expresión tal, transformando las células hospedadoras procariotas con el vector y luego cultivando el transformante resultante. En esta ocasión, el polipéptido también puede expresarse como una proteína de fusión con otra proteína.

10 Cuando se usan células eucariotas como células hospedadoras, se usa un vector de expresión para células eucariotas que tienen un promotor, una región de corte y empalme, un sitio de adición de poli(A), etc. Ejemplos del vector de expresión incluyen pKA1, pCDM8, pSVK3, pMSG, pSVL, pBK-CMV, pBK-RSV, vector de VEB, pRS, pcDNA3 y pYES2. El polipéptido descrito anteriormente puede expresarse en células hospedadora eucariotas como antes incorporando un ADN que codifica el polipéptido en un vector de expresión tal, transformando las células hospedadora eucariotas con el vector y luego cultivando el transformante resultante. Cuando el vector de expresión es, por ejemplo, pIND/V5-His, pFLAG-CMV-2, pEGFP-N1 o pEGFP-C1, el polipéptido puede expresarse como una proteína de fusión con una marca tal como marca His (por ejemplo, (His)<sub>6</sub> a (His)<sub>10</sub>), marca FLAG, marca myc, marca HA, o GFP.

20 La introducción de un vector de expresión en células hospedadoras puede realizarse por un método conocido tal como electroporación, transfección con fosfato de calcio, un método de liposomas, un método de DEAE-dextrano, micro-inyección, infección por virus, lipofección, o unión a un péptido penetrante en células.

25 Puede aislarse y purificarse un polipéptido diana de las células hospedadoras combinando procedimientos de separación conocidos. Ejemplos de los procedimientos de separación incluyen, pero no se limitan a, tratamiento con un desnaturizante tal como urea o un tensioactivo, ultrasonificación, digestión enzimática, precipitación por sales, precipitación fraccionada por disolvente, diálisis, centrifugación, ultrafiltración, filtración en gel, SDS-PAGE, electroforesis de isoelectroenfoque, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía hidrófoba, cromatografía de afinidad y cromatografía de fase inversa.

30 <Estructura de anticuerpo>

35 Un anticuerpo es normalmente una glucoproteína heteromultimérica que comprende al menos dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras. Excepto IgM, un anticuerpo es una glucoproteína heterotetramérica de aproximadamente 150 kDa que comprende las mismas dos cadenas ligeras (L) y las mismas dos cadenas pesadas (H). Normalmente, una cadena ligera está unida a una cadena pesada mediante un enlace covalente disulfuro y el número de enlaces disulfuro entre las cadenas pesadas varía dependiendo del isotipo de la inmunoglobulina. Las cadenas pesadas y las cadenas ligeras tienen cada una un enlace disulfuro intracatenario. Cada cadena pesada tiene un dominio variable (dominio VH) en un extremo, seguido de varios dominios constantes. Cada cadena ligera tiene un dominio variable (dominio VL) y un dominio constante en su otro extremo. El dominio constante de la cadena ligera está alineado con el primer dominio constante de la cadena pesada y el dominio variable de la cadena ligera está alineado con el dominio variable de la cadena pesada. Los dominios variables de un anticuerpo confieren especificidad de unión al anticuerpo con regiones específicas que presentan variabilidad particular llamadas regiones determinantes de la complementariedad (CDR). Las porciones relativamente conservadas de los dominios variables se llaman regiones estructurales (FR). Los dominios variables de cadenas pesadas y ligeras intactas comprenden cada uno cuatro FR conectadas por tres CDR. Las tres CDR en la cadena pesada se llaman CDRH1, CDRH2 y CDRH3 en este orden desde el lado del extremo N. Similarmente, en la cadena ligera, las CDR se llaman CDRL1, CDRL2 y CDRL3. CDRH3 es el más importante en la especificidad de unión de un anticuerpo a un antígeno. Las CDR de cada cadena se mantienen juntas en un estado contiguo por las FR y contribuyen junto con las CDR de otra cadena a la formación del sitio de unión al antígeno del anticuerpo. Los dominios constantes no están directamente implicados en la unión del anticuerpo al antígeno, pero presentan diversas funciones efectoras tales como participación en la citotoxicidad mediada por célula dependiente del anticuerpo (ADCC), fagocitosis mediante unión al receptor y de Fc, semivida/velocidad de eliminación mediante el receptor de Fc neonatal (FcRn) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) mediante el componente C1q de la cascada del complemento.

55 <Producción de anticuerpo>

60 El anticuerpo anti-CAPRIN-1 en la presente invención es un anticuerpo que se une a la longitud completa o un fragmento de una proteína CAPRIN-1.

Aquí, el término "reactividad inmunológica" se refiere a una propiedad que un anticuerpo y un antígeno de CAPRIN-1 se unen entre sí *in vivo* y presenta una función de alteración del tumor (por ejemplo, muerte, supresión o regresión) mediante tal unión. Es decir, el anticuerpo usado en la presente invención puede ser cualquier anticuerpo que se une a una proteína CAPRIN-1 y así puede alterar el cáncer de vesícula biliar.

## ES 2 656 501 T3

Ejemplos del anticuerpo incluyen anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, anticuerpos sintéticos, anticuerpos multiespecíficos, anticuerpos humanos, anticuerpos humanizados, anticuerpos quiméricos, anticuerpos monocatenarios y fragmentos de anticuerpos (por ejemplo, Fab, F(ab')<sub>2</sub> y Fv). El anticuerpo es una clase apropiada de molécula de inmunoglobulina, tal como IgG, IgE, IgM, IgA, IgD, o IgY, o una subclase apropiada, tal como IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>, IgG<sub>4</sub>, IgA<sub>1</sub> o IgA<sub>2</sub>.

El anticuerpo puede ser adicionalmente modificado por, por ejemplo, acetilación, formilación, amidación, fosforilación o polietilenglicolación (PEGilación), además de glucosilación.

Ejemplos de producción de diversos anticuerpos se describirán ahora.

En un anticuerpo monoclonal, por ejemplo, se inmuniza un ratón con una proteína CAPRIN-1, células de cáncer de vesícula biliar que expresan la proteína CAPRIN-1, o una línea celular (por ejemplo, TGBC14TKB) de la misma; se extrae el bazo del ratón; se separan las células del bazo y se fusionan con células de mieloma de ratón; y se seleccionan clones que producen anticuerpos que tienen actividad inhibitoria del crecimiento de células de cáncer de las células fusionadas resultantes (hibridomas). Se aísla y se cultiva un hibridoma que produce un anticuerpo monoclonal que tiene actividad inhibitoria del crecimiento de células de cáncer y el anticuerpo se purifica del sobrenadante de cultivo por purificación por afinidad usual para preparar un anticuerpo monoclonal.

El hibridoma que produce un anticuerpo monoclonal también puede producirse, por ejemplo, del siguiente modo. Primero, se inmuniza un animal con un antígeno de sensibilización según un método conocido. En general, el antígeno de sensibilización se inyecta por vía intraperitoneal o por vía subcutánea a un mamífero. Específicamente, el antígeno de sensibilización se diluye apropiadamente con, por ejemplo, solución salina tamponada con fosfato (PBS) o solución salina fisiológica. La suspensión resultante se mezcla opcionalmente con una cantidad apropiada de un adyuvante normal, tal como adyuvante completo de Freund y se emulsiona y luego se administra al mamífero varias veces a intervalos de 4 a 21 días. Además, puede usarse un vehículo apropiado en la inmunización con el antígeno de sensibilización.

Después de la inmunización del mamífero y la confirmación de un aumento en el nivel de un anticuerpo deseado en suero, las células inmunitarias se recogen del mamífero y se someten a fusión de células. Las células inmunitarias son preferentemente células del bazo.

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

Las células inmunitarias y las células de mieloma pueden ser fundamentalmente fusionadas por un método conocido, por ejemplo, según el método de Kohler y Milstein (Kohler, G. y Milstein, C., Methods Enzymol., (1981), 73, 3-46).

Más específicamente, la fusión de células se realiza, por ejemplo, en una solución de cultivo nutriente normal en presencia de un acelerador de la fusión de células. Ejemplos del acelerador de la fusión de células incluyen polietilenglicol (PEG) y virus de Sendai (HVJ). Además, puede usarse opcionalmente un agente auxiliar tal como sulfóxido de dimetilo para aumentar la eficiencia de fusión.

La relación en número entre las células inmunitarias y las células de mieloma puede ser arbitrariamente determinada. Por ejemplo, la relación del número de las células inmunitarias con respecto al número de células de mieloma es preferentemente 1 a 10. La solución de cultivo usada en la fusión de células puede ser, por ejemplo, una solución de cultivo RPMI1640 o solución de cultivo MEM adecuada para el crecimiento de la línea de células de mieloma o una solución de cultivo normal que se usa para tal cultivo celular. Además, puede añadirse una sustitución de suero tal como suero de ternero fetal (FCS) a la solución de cultivo.

La fusión de células se realiza mezclando suficientemente cantidades predeterminadas de las células inmunitarias y las células de mieloma en la solución de cultivo, añadiendo una solución de PEG (peso molecular promedio: por ejemplo, aproximadamente 1000 a 6000) previamente calentada a aproximadamente 37 °C a la mezcla, normalmente, a una concentración del 30 % al 60 % (peso/volumen) y mezclándolas para formar un hibridoma deseado. Sucesivamente, se añade una solución de cultivo apropiada a la mezcla y el sobrenadante se elimina por centrifugación. Este procedimiento se repite para eliminar los componentes, tales como el promotor de fusión, que no son deseables para el crecimiento de hibridomas.

El hibridoma así preparado puede seleccionarse cultivando en una solución de cultivo de selección usual, por ejemplo, una solución de cultivo HAT (solución de cultivo que contiene hipoxantina, aminopterina y timidina). El

cultivo en la solución de cultivo HAT continúa durante un periodo de tiempo suficiente (normalmente, varios días a varias semanas) para destruir las células (células no fusionadas) distintas de los hibridomas diana. Posteriormente, se realiza un método de dilución limitante usual para cribar y clonar individualmente el hibridoma que produce el anticuerpo diana.

5 En lugar del método de obtención de un hibridoma inmunizando un animal no humano con un antígeno, puede obtenerse un hibridoma que produce un anticuerpo humano que tiene actividad deseada (por ejemplo, actividad inhibitoria del crecimiento celular) sensibilizando linfocitos humanos, por ejemplo, linfocitos humanos infectados con el virus de EB, con una proteína, células que expresan la proteína, o un lisado de las mismas *in vitro* y fusionando los linfocitos sensibilizados con células de mieloma derivadas de un ser humano y que tienen capacidad de división permanente, por ejemplo, U266 (Registro N.º TIB196).

10 El hibridoma así preparado que produce un anticuerpo monoclonal puede someterse a pases en una solución de cultivo usual y puede almacenarse en nitrógeno líquido durante un largo tiempo.

15 Es decir, se usa un antígeno deseado o una célula que expresa el antígeno deseado como el antígeno de sensibilización y se inmuniza según un método usual; las células inmunitarias resultantes se fusionan con células parentales conocidas por una fusión de células usual; y se criba una célula productora de anticuerpos monoclonales (hibridoma) por un método de cribado usual. Así, puede producirse un hibridoma.

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

25 Se prepara suero inmunizando un animal pequeño, tal como un ratón, un ratón productor de anticuerpos humanos, o un conejo, con una proteína CAPRIN-1 nativa, una proteína CAPRIN-1 recombinante expresada en microorganismos, tales como *E. coli*, como una proteína de fusión con, por ejemplo, GST, o un péptido parcial de la misma. El suero se purifica por, por ejemplo, precipitación con sulfato de amonio, cromatografía en columna de proteína A o proteína G, cromatografía de intercambio iónico DEAE, o una cromatografía en columna de afinidad acoplada a una proteína CAPRIN-1 o un péptido sintético. En los ejemplos descritos más adelante, se produjo un anticuerpo policlonal de conejo contra la proteína CAPRIN-1 y se confirmó un efecto antitumoral.

30 Aquí, como ratón productor de anticuerpos humanos, se conocen un ratón KM (Kirin Pharma Company, Limited/Medarex Inc.) y un ratón Xenio (Amgen Inc.) (por ejemplo, publicaciones internacionales N.º WO02/43478 y WO02/092812). La inmunización de un ratón tal con una proteína CAPRIN-1 o un fragmento de la misma puede proporcionar un anticuerpo policlonal humano completo en la sangre. Alternativamente, puede producirse un anticuerpo monoclonal de tipo humano extrayendo las células del bazo del ratón inmunizado y fusionando las células del bazo con células de mieloma.

35 El antígeno puede prepararse según, por ejemplo, un método usando células de animales (publicación de patente JP (Kohyo) N.º 2007-530068) o un método usando baculovirus (por ejemplo, publicación internacional N.º WO98/46777). Puede inmunizarse un antígeno que tiene baja inmunogenicidad como un conjugado con una macromolécula que tiene inmunogenicidad, tal como albúmina.

40 Además, puede usarse un anticuerpo transgénico generado por la tecnología de recombinación génica clonando un gen de anticuerpo de un hibridoma, incorporando el gen en un vector apropiado e introduciendo el vector en un hospedador, (por ejemplo, véase Carl, A.K. Borrebaeck, James, W. Larrick, THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTIBODIES, publicado en el Reino Unido por MACMILLAN PUBLISHERS LTD, 1990). Específicamente, se sintetiza un ADNc del dominio variable (dominio V) de un anticuerpo usando una transcriptasa inversa del ARNm de un hibridoma. Si se prepara un ADN que codifica el dominio V de un anticuerpo diana, el ADN se une a un ADN que codifica un dominio constante (dominio C) del anticuerpo deseado, seguido de incorporación en un vector de expresión. Alternativamente, un ADN que codifica el dominio V de un anticuerpo puede incorporarse en un vector de expresión que contiene el ADN del dominio C de anticuerpo. El ADN se incorpora en el vector de expresión de forma que el ADN se exprese bajo el control de un dominio de control de la expresión, por ejemplo, un potenciador y un promotor. Posteriormente, la célula hospedadora se transforma con el vector de expresión para expresar el anticuerpo.

45 El anticuerpo anti-CAPRIN-1 usado en la presente invención es preferentemente un anticuerpo monoclonal, pero puede ser un anticuerpo policlonal o un anticuerpo genéticamente alterado (por ejemplo, anticuerpo quimérico o anticuerpo humanizado).

50 Ejemplos del anticuerpo monoclonal incluyen anticuerpos monoclonales humanos, anticuerpos monoclonales de animal no humano (por ejemplo, anticuerpos monoclonales de ratón, anticuerpos monoclonales de rata, anticuerpos monoclonales de conejo y anticuerpos monoclonales de pollo). El anticuerpo monoclonal puede producirse cultivando hibridomas preparados fusionando células de mieloma con las células del bazo derivadas de un mamífero no humano (por ejemplo, ratón o ratón productor de anticuerpo humano) inmunizadas con una proteína CAPRIN-1. En los ejemplos descritos más adelante, se produjeron los anticuerpos monoclonales y se confirmaron los efectos

antitumorales de los mismos. Estos anticuerpos monoclonales comprenden cada uno un dominio variable de la cadena pesada (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 200, SEQ ID NO: 210, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 240, SEQ ID NO: 250, SEQ ID NO: 279, SEQ ID NO: 294, SEQ ID NO: 304, SEQ ID NO: 314, SEQ ID NO: 324, SEQ ID NO: 334, SEQ ID NO: 344, SEQ ID NO: 359, SEQ ID NO: 363, SEQ ID NO: 368, SEQ ID NO: 372, SEQ ID NO: 376, SEQ ID NO: 386, SEQ ID NO: 396, SEQ ID NO: 401, SEQ ID NO: 411, o SEQ ID NO: 421, y un dominio variable de la cadena ligera (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 185, SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 224, SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 244, SEQ ID NO: 254, SEQ ID NO: 283, SEQ ID NO: 289, SEQ ID NO: 298, SEQ ID NO: 308, SEQ ID NO: 318, SEQ ID NO: 328, SEQ ID NO: 338, SEQ ID NO: 348, SEQ ID NO: 361, SEQ ID NO: 365, SEQ ID NO: 370, SEQ ID NO: 380, SEQ ID NO: 390, SEQ ID NO: 405, SEQ ID NO: 415, o SEQ ID NO: 425. El dominio VH comprende CDR1 representada por la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 227, SEQ ID NO: 237, SEQ ID NO: 247, SEQ ID NO: 276, SEQ ID NO: 291, SEQ ID NO: 301, SEQ ID NO: 311, SEQ ID NO: 321, SEQ ID NO: 331, SEQ ID NO: 341, SEQ ID NO: 351, SEQ ID NO: 373, SEQ ID NO: 383, SEQ ID NO: 393, SEQ ID NO: 398, SEQ ID NO: 408, o SEQ ID NO: 418, CDR2 representada por la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 238, SEQ ID NO: 248, SEQ ID NO: 277, SEQ ID NO: 292, SEQ ID NO: 302, SEQ ID NO: 312, SEQ ID NO: 322, SEQ ID NO: 332, SEQ ID NO: 342, SEQ ID NO: 352, SEQ ID NO: 374, SEQ ID NO: 384, SEQ ID NO: 394, SEQ ID NO: 399, SEQ ID NO: 409, o SEQ ID NO: 419 y CDR3 representada por la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 239, SEQ ID NO: 249, SEQ ID NO: 278, SEQ ID NO: 293, SEQ ID NO: 303, SEQ ID NO: 313, SEQ ID NO: 323, SEQ ID NO: 333, SEQ ID NO: 343, SEQ ID NO: 353, SEQ ID NO: 357, SEQ ID NO: 375, SEQ ID NO: 385, SEQ ID NO: 395, SEQ ID NO: 400, SEQ ID NO: 410, SEQ ID NO: 420. El dominio VL comprende CDR1 representada por la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 192, SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 231, SEQ ID NO: 241, SEQ ID NO: 251, SEQ ID NO: 280, SEQ ID NO: 286, SEQ ID NO: 295, SEQ ID NO: 305, SEQ ID NO: 315, SEQ ID NO: 325, SEQ ID NO: 335, SEQ ID NO: 345, SEQ ID NO: 354, SEQ ID NO: 377, SEQ ID NO: 387, SEQ ID NO: 402, SEQ ID NO: 412, o SEQ ID NO: 422, CDR2 representada por la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 153, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 242, SEQ ID NO: 252, SEQ ID NO: 281, SEQ ID NO: 287, SEQ ID NO: 296, SEQ ID NO: 306, SEQ ID NO: 316, SEQ ID NO: 326, SEQ ID NO: 336, SEQ ID NO: 346, SEQ ID NO: 355, SEQ ID NO: 378, SEQ ID NO: 388, SEQ ID NO: 403, SEQ ID NO: 413, o SEQ ID NO: 423 y CDR3 representada por la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 154, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 233, SEQ ID NO: 243, SEQ ID NO: 253, SEQ ID NO: 282, SEQ ID NO: 288, SEQ ID NO: 297, SEQ ID NO: 307, SEQ ID NO: 317, SEQ ID NO: 327, SEQ ID NO: 337, SEQ ID NO: 347, SEQ ID NO: 356, SEQ ID NO: 379, SEQ ID NO: 389, SEQ ID NO: 404, SEQ ID NO: 414, o SEQ ID NO: 424.

Se produce un anticuerpo quimérico combinando secuencias derivadas de animales diferentes y es, por ejemplo, un anticuerpo que consiste en los dominios pesados y variables de la cadena ligera de un anticuerpo de ratón y los dominios constantes de la cadena pesada y ligera de un anticuerpo humano. El anticuerpo quimérico puede producirse por un método conocido, por ejemplo, uniendo un ADN que codifica un dominio V de anticuerpo y un ADN que codifica un dominio C de anticuerpo humano, incorporándolo en un vector de expresión e introduciendo el vector de expresión en un hospedador.

Ejemplos del anticuerpo policlonal incluyen anticuerpos preparados inmunizando un animal productor de anticuerpos humanos (por ejemplo, ratón) con una proteína CAPRIN-1.

El anticuerpo humanizado es un anticuerpo alterado también llamado anticuerpo humano reformado. El anticuerpo humanizado se construye trasplantado CDR de un anticuerpo derivado de un animal inmune en la región determinante de la complementariedad de un anticuerpo humano. También se conoce un método por una tecnología de recombinación génica general.

5 Específicamente, una secuencia de ADN diseñada para unir las CDR de un anticuerpo de ratón y las regiones estructurales (FR; que incluyen FR1 a FR4) de un anticuerpo humano en el orden: FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4, del lado del extremo N se sintetiza por PCR a partir de varios oligonucleótidos producidos de manera que tengan porciones que se solapan en las regiones terminales. El ADN resultante se une a un ADN que codifica el dominio constante de un anticuerpo humano y se incorpora en un vector de expresión y el vector de expresión se introduce en un hospedador para producir un anticuerpo humanizado (véase la solicitud de patente EP N.º EP239400 y la publicación internacional N.º WO96/02576). Se seleccionan FR de un anticuerpo humano unidas mediante CDR de forma que la región determinante de la complementariedad forme un sitio de unión satisfactorio al antígeno. Según se necesite, un aminoácido en la región estructural en el dominio variable del anticuerpo puede ser sustituido de forma que la región determinante de la complementariedad del anticuerpo humano reformado forme un sitio de unión al antígeno apropiado (Sato K. et al., Cancer Research, 1993, 53: 851-856). La región estructural puede estar sustituida por una región estructural derivada de diversos anticuerpos humanos (véase la publicación internacional N.º WO99/51743).

20 El anticuerpo quimérico resultante o anticuerpo humanizado pueden someterse además a, por ejemplo, sustitución de un aminoácido en el dominio variable (por ejemplo, FR) o dominio constante por otro aminoácido.

25 En la sustitución de aminoácidos, por ejemplo, menos de 15, menos de 10, 8 o menos, 7 o menos, 6 o menos, 5 o menos, 4 o menos, 3 o menos, o 2 o menos de aminoácidos, preferentemente uno a cinco aminoácidos y más preferentemente uno o dos aminoácidos, están sustituidos. El anticuerpo sustituido debe ser funcionalmente equivalente al anticuerpo no sustituido. La sustitución es deseablemente sustitución de aminoácidos conservativa, que es sustitución entre aminoácidos que tienen propiedades similares tales como carga, cadena lateral, polaridad y aromaticidad. Los aminoácidos que tienen propiedades similares pueden clasificarse en, por ejemplo, aminoácidos básicos (arginina, lisina e histidina), aminoácidos ácidos (ácido aspártico y ácido glutámico), aminoácidos polares no cargados (glicina, asparagina, glutamina, serina, treonina, cisteína y tirosina), aminoácidos no polares (leucina, isoleucina, alanina, valina, prolina, fenilalanina, triptófano y metionina), aminoácidos de cadena ramificada (leucina, valina e isoleucina), o aminoácidos aromáticos (fenilalanina, tirosina, triptófano e histidina).

35 Ejemplos de anticuerpos modificados incluyen anticuerpos unidos a diversas moléculas tales como polietilenglicol (PEG). En el anticuerpo modificado usado en la presente invención, el anticuerpo puede unirse a cualquier material. Estos anticuerpos modificados pueden prepararse modificando químicamente un anticuerpo preparado. El método para la modificación ha sido ya establecido en este campo.

40 Aquí, el término "funcionalmente equivalente" se refiere a que el anticuerpo objetivo tiene actividad biológica o bioquímica similar a la de un anticuerpo usado en la presente invención, específicamente, por ejemplo, que el anticuerpo objetivo tiene una función de alteración del tumor y no produce sustancialmente reacción de rechazo en aplicación a un ser humano. Tal actividad es, por ejemplo, actividad inhibitoria del crecimiento celular o avides.

45 El método muy conocido para aquellos expertos en la materia para preparar un polipéptido funcionalmente equivalente a un cierto polipéptido es un método de introducción de una variación en el polipéptido. Por ejemplo, un experto en la materia puede preparar un anticuerpo funcionalmente equivalente a un anticuerpo usado en la presente invención introduciendo una variación apropiada en el anticuerpo mediante, por ejemplo, mutagénesis dirigida al sitio (Hashimoto-Gotoh, T. et al., (1995), Gene, 152, 271-275; Zoller, M.J. y Smith, M., (1983), Methods Enzymol., 100, 468-500; Kramer, W. et al., (1984), Nucleic Acids Res., 12, 9441-9456; Kramer, W. y Fritz, H.J., (1987), Methods Enzymol., 154, 350-367; Kunkel, TA., (1985), Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 82,488-492; Kunkel, (1988), Methods Enzymol., 85, 2763-2766).

55 Un anticuerpo que reconoce el epítipo de una proteína CAPRIN-1 que es reconocida por el anticuerpo anti-CAPRIN-1 puede prepararse por un método conocido para aquellos expertos en la materia. El anticuerpo puede prepararse, por ejemplo, por un método de producción de un anticuerpo determinando un epítipo de la proteína CAPRIN-1 reconocida por un anticuerpo anti-CAPRIN-1 mediante un método usual (por ejemplo, mapeo de epítopes) y usando un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos del epítipo como inmunógeno o un método de selección de un anticuerpo que tiene el mismo epítipo que el de un anticuerpo anti-CAPRIN-1 de anticuerpos que tienen diversos epítopes producidos por un método usual.

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

65 El anticuerpo usado en la presente invención puede conjugarse con un agente antitumoral. El anticuerpo y el agente antitumoral pueden unirse entre sí mediante un espaciador que tiene un grupo reactivo, tal como un grupo amino, un

grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, o un grupo tiol (por ejemplo, un grupo imidilo succínico, un grupo formilo, un grupo 2-piridilditio, un grupo maleimidilo, un grupo alcoxicarbonilo, o un grupo hidroxilo).

Ejemplos del agente antitumoral incluyen los siguientes agentes antitumorales públicamente conocidos mediante documento u otras notas, es decir, paclitaxel, doxorubicina, daunorubicina, ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo, tiotepa, busulfán, improsulfán, piposulfán, benzodopa, carbocouona, meturedopa, uredopa, altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilfosforamida, trimetilolmelamina, bullatacina, bullatacinona, camptotecina, briostatina, callistatina, criptoficina 1, criptoficina 8, dolastatina, duocarmicina, eleuterobina, pancratistatina, sarcodictiína, espongiostatina, clorambucilo, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembicina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo, carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina, caliqueamicina, dinemicina, clodronato, esperamicina, aclacinomicina, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicina, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicina, dactinomicina, detorbicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, adriamicina, epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitemicina C, ácido micofenólico, maitansina, ansamitocina, olivomicinas, peplomicina, potfiomicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozoxina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina, denopterina, pteropterina, trimetrexato, fludarabina, 6-mercaptipurina, tiamiprina, tioguanina, ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifuridina, enocitabina, floxuridina, andrógenos tales como calusterona, propionato de drostanolona, epitostanol, mepitiostano y testolactona, aminoglutetimida, mitotano, trilostano, ácido frolínico, aceglatona, aldofosfamidaglucósido, ácido aminolevulínico, eniluracilo, amsacrina, bestrabucilo, bisantreno, edatraxato, defofamina, demecolcina, diazicuona, elfornitina, acetato de eliptinio, eptilona, etoglúcido, lentinano, lonidamina, maitansina, ansamitocina, mitoguazona, mitoxantrona, mopidanmol, nitraerina, pentostatina, fenamet, pirarubicina, losoxantrona, ácido podofilínico, 2-etilhidrazida, procarbazona, razoxano, rizoxina, esquizofilano, espirogermanio, ácido tenuazónico, triazicuona, roridina A, anguidina, uretano, vindesina, dacarbazina, manomustina, mitobronitol, mitolactol, pipobromano, gacitosina, docetaxel, clorambucilo, gemcitabina, 6-tioguanina, mercaptopurina, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, vinblastina, etopósido, ifosfamida, mitoxantrona, vincristina, vinorelbina, novantrona, tenipósido, edatrexato, daunomicina, aminopterina, xeloda, ibandronato, irinotecán, inhibidores de la topoisomerasa, difluorometilornitina (DMFO), ácido retinoico, capecitabina y sales farmacéuticamente aceptables (conocidas) o derivados (conocidos) de los mismos.

Si un conjugado de un anticuerpo y un agente antitumoral muestra o no actividad antitumoral puede evaluarse, por ejemplo, por si el anticuerpo es un anticuerpo anti-CAPRIN-1 derivado de un ratón, evaluando el efecto antitumoral sobre células de cáncer humano *in vitro* mediante reacción simultánea de un conjugado de un anticuerpo secundario que se une a un anticuerpo de ratón y un fármaco. Por ejemplo, la evaluación puede realizarse usando un anticuerpo anti-IgG humana conjugada con saporina (Hum-ZAP (Advanced Targeting Systems, Inc.)).

Además, la administración de combinación del anticuerpo usado en la presente invención y un agente antitumoral puede proporcionar un efecto terapéutico más alto. Este método puede aplicarse a un paciente con cáncer que expresa una proteína CAPRIN-1 tanto antes como después de la cirugía. En particular, después de la cirugía, puede obtenerse prevención más alta de la reaparición del cáncer y periodo de supervivencia más largo de un cáncer que expresa una proteína CAPRIN-1 convencionalmente tratado con un agente antitumoral solo.

Ejemplos del agente antitumoral usado en la administración de combinación incluyen los agentes antitumorales anteriormente mencionados públicamente conocidos mediante documentos u otras notas y sales farmacéuticamente aceptables (conocidas) o derivados (conocidos) de los mismos. Entre estos agentes, en particular, se usan preferentemente ciclofosfamida, paclitaxel, docetaxel, vinorelbina, etc.

Alternativamente, el anticuerpo usado en la presente invención puede marcarse con un radioisótopo públicamente conocido mediante documentos u otras notas, tales como  $^{211}\text{At}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{212}\text{Bi}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{175}\text{Lu}$  o  $^{176}\text{Lu}$ . El isótopo es deseablemente uno eficaz para terapia o diagnóstico de tumor.

El anticuerpo usado en la presente invención es un anticuerpo que se une a una proteína CAPRIN-1 o que se une específicamente a una proteína CAPRIN-1 y que presenta citotoxicidad o actividad inhibitoria del crecimiento tumoral contra el cáncer de vesícula biliar. El anticuerpo debe tener una estructura que puede evitar casi o completamente la reacción de rechazo en el animal objetivo al que se administra el anticuerpo. Ejemplos de tales anticuerpos incluyen, cuando el animal objetivo es un ser humano, anticuerpos humanos, anticuerpos humanizados, anticuerpos quiméricos (por ejemplo, anticuerpos quiméricos humano-ratón), anticuerpos monocatenarios y anticuerpos multiespecíficos (por ejemplo, diacuerpos y triacuerpos). Un anticuerpo tal es un anticuerpo recombinante en el que los dominios variables de las cadenas pesadas y ligeras derivan de un anticuerpo humano, o en el que los dominios variables de las cadenas pesadas y ligeras consisten en regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) derivadas de un anticuerpo de animal no humano y una región estructural derivada de un anticuerpo humano, o en el que los dominios variables de las cadenas pesadas y ligeras derivan de un anticuerpo de animal no humano y los dominios constantes de las cadenas pesadas y ligeras derivan de un anticuerpo humano. Se prefieren los primeros anticuerpos.

Estos anticuerpos recombinantes pueden producirse del siguiente modo. Se clona un ADN que codifica un anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 humana (por ejemplo, anticuerpo monoclonal humano, anticuerpo monoclonal de ratón, anticuerpo monoclonal de rata, anticuerpo monoclonal de conejo, o anticuerpo monoclonal de pollo) de células productoras de anticuerpo tales como hibridomas; se produce un ADN que codifica el dominio variable de la cadena ligera y el dominio variable de la cadena pesada del anticuerpo usando el ADN resultante como molde por, por ejemplo, RT-PCR; y se determina la secuencia de cada dominio variable de las cadenas ligeras y pesadas o la secuencia de cada uno de CDR1, CDR2 y CDR3 basándose en el sistema de numeración EU de Kabat (Kabat, et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5ª Ed., Public Health Service, National Institute of Health, Bethesda, Md. (1991)).

Además, se producen ADN que codifican los dominios variables o ADN que codifican las CDR por tecnología de recombinación génica (Sambrook, et al., Molecular Cloning A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, (1989)) o con un sintetizador de ADN. Aquí, el hibridoma productor de anticuerpo monoclonal humano puede producirse inmunizando un animal productor de anticuerpo humano (por ejemplo, ratón) con una proteína CAPRIN-1 humana y luego fusionando las células del bazo sacadas del animal inmune con células de mieloma. Por separado, según sea necesario, se produce un ADN que codifica el dominio variable y el dominio constante de una cadena ligera o pesada derivada de un anticuerpo humano por tecnología de recombinación génica o con un sintetizador de ADN.

En el caso de un anticuerpo humanizado, las secuencias codificantes de CDR en los ADN que codifican los dominios variables de la cadena ligera o la cadena pesada derivada de un anticuerpo humano están sustituidas con las secuencias codificantes de CDR correspondientes de un anticuerpo derivado de un animal (por ejemplo, ratón, rata, o pollo) distintos de seres humanos para producir ADN. Los ADN resultantes están cada uno asociados a ADN que codifican los dominios constantes de la cadena ligera o la cadena pesada derivada de un anticuerpo humano para producir un ADN que codifica un anticuerpo humanizado.

En el caso de un anticuerpo quimérico, los ADN que codifican los dominios variables de la cadena ligera o la cadena pesada de un anticuerpo derivado de un animal (por ejemplo, ratón, rata, o pollo) distintos de seres humanos están cada uno unidos a ADN que codifican los dominios constantes de la cadena ligera o la cadena pesada derivada de un anticuerpo humano para producir un ADN que codifica un anticuerpo quimérico.

En el caso de un anticuerpo monocatenario, el anticuerpo está compuesto por un dominio variable de la cadena pesada y un dominio variable de la cadena ligera linealmente unidos entre sí mediante un conector y un ADN que codifica el anticuerpo monocatenario puede producirse uniendo un ADN que codifica el dominio variable de la cadena pesada, un ADN que codifica el conector y un ADN que codifica el dominio variable de la cadena ligera. Aquí, el dominio variable de la cadena pesada y el dominio variable de la cadena ligera derivan ambos de un anticuerpo humano o derivan de un anticuerpo humano en el que solo la CDR está sustituida con la CDR de un anticuerpo derivado de un animal (por ejemplo, ratón, rata, pollo) distinto de seres humanos. El conector está compuesto de 12 a 19 aminoácidos y ejemplos de los mismos incluyen (G<sub>4</sub>S)<sub>3</sub> de 15 aminoácidos (G. -B. Kim, et al., Protein Engineering Design and Selection, 2007, 20(9): 425-432).

En el caso de un anticuerpo biespecífico (diacuerpo), el anticuerpo puede unirse específicamente a dos epítopes diferentes y puede producirse un ADN que codifica el anticuerpo biespecífico por, por ejemplo, unión de un ADN que codifica el dominio variable de la cadena pesada A, un ADN que codifica el dominio variable de la cadena ligera B, un ADN que codifica el dominio variable de la cadena pesada B y un ADN que codifica el dominio variable de la cadena ligera A en este orden (a condición de que el ADN que codifica el dominio variable de la cadena ligera B y el ADN que codifica el dominio variable de la cadena pesada B estén unidos entre sí mediante un ADN que codifica un conector como se ha descrito anteriormente). Aquí, el dominio variable de la cadena pesada y el dominio variable de la cadena ligera derivan ambos de un anticuerpo humano o derivan de un anticuerpo humano en el que solo la CDR está sustituido con la CDR de un anticuerpo derivado de un animal (por ejemplo, ratón, rata, pollo) distintos de seres humanos.

Un anticuerpo recombinante puede producirse incorporando el ADN recombinante así producido en uno o más vectores apropiados e introduciendo el vector o vectores en células hospedadoras (por ejemplo, células de mamífero, células de levadura o células de insecto) para (co)expresar el ADN (P.J. Delves., ANTIBODY PRODUCTION ESSENTIAL TECHNIQUES, 1997; WILEY, P. Shepherd y C. Dean., Monoclonal Antibodies, 2000, OXFORD UNIVERSITY PRESS; J.W. Goding., Monoclonal Antibodies: principles and practice, 1993, ACADEMIC PRESS).

Ejemplos de los anticuerpos de la presente invención producidos por los métodos anteriormente descritos incluyen los siguientes anticuerpos (a) a (ao).

(a) Anticuerpos que comprenden cada uno un dominio variable de la cadena pesada que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 37, 38 y 39, respectivamente, y un dominio variable de la cadena ligera que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las











determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 398, 399 y 400, respectivamente, y un dominio variable de la cadena ligera que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 402, 403 y 404, respectivamente, o fragmentos de los anticuerpos (por ejemplo, un anticuerpo que comprende un dominio variable de la cadena pesada expuesto en SEQ ID NO: 401 y un dominio variable de la cadena ligera expuesto en SEQ ID NO: 405).

(an) Anticuerpos que comprenden cada uno un dominio variable de la cadena pesada que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) expuestas en SEQ ID NO: 408, 409 y 410, respectivamente, y un dominio variable de la cadena ligera que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) expuestas en SEQ ID NO: 412, 413 y 414, respectivamente, o fragmentos de los anticuerpos (por ejemplo, un anticuerpo que comprende un dominio variable de la cadena pesada expuesto en SEQ ID NO: 411 y un dominio variable de la cadena ligera expuesto en SEQ ID NO: 415).

(ao) Anticuerpos que comprenden cada uno un dominio variable de la cadena pesada que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) expuestas en SEQ ID NO: 418, 419 y 420, respectivamente, y un dominio variable de la cadena ligera que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) expuestas en SEQ ID NO: 422, 423 y 424, respectivamente, o fragmentos de los anticuerpos (por ejemplo, un anticuerpo que comprende un dominio variable de la cadena pesada expuesto en SEQ ID NO: 421 y un dominio variable de la cadena ligera expuesto en SEQ ID NO: 425).

Aquí, las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 67, 68 y 69 son CDR1, CDR2 y CDR3, respectivamente, del dominio variable de la cadena pesada de un anticuerpo de ratón, similarmente, conjuntos de secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 77, 78 y 79, SEQ ID NO: 87, 88 y 89, SEQ ID NO: 97, 98 y 99, SEQ ID NO: 107, 108 y 109, SEQ ID NO: 117, 118 y 119, SEQ ID NO: 127, 128 y 129, SEQ ID NO: 132, 133 y 134, SEQ ID NO: 142, 143 y 144, SEQ ID NO: 157, 158 y 159, SEQ ID NO: 167, 168 y 169, SEQ ID NO: 197, 198 y 199, SEQ ID NO: 207, 208 y 209, SEQ ID NO: 217, 218 y 219, SEQ ID NO: 227, 228 y 229, SEQ ID NO: 237, 238 y 239, SEQ ID NO: 247, 248 y 249, SEQ ID NO: 276, 277 y 278; 291, 292 y 293; 301, 302 y 303; 311, 312 y 313; 321, 322 y 323; 331, 332 y 333; 341, 342 y 343; 373, 374 y 375; 383, 384 y 385; 393, 394 y 395; 398, 399 y 400; 408, 409 y 410; y 418, 419 y 420 son cada uno un conjunto de CDR1, CDR2 y CDR3 del dominio variable de la cadena pesada de un anticuerpo de ratón. Similarmente, conjuntos de secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 71, 72 y 73, SEQ ID NO: 81, 82 y 83, SEQ ID NO: 91, 92 y 93, SEQ ID NO: 101, 102 y 103, SEQ ID NO: 111, 112 y 113, SEQ ID NO: 121, 122 y 123, SEQ ID NO: 136, 137 y 138, SEQ ID NO: 146, 147 y 148, SEQ ID NO: 152, 153 y 154, SEQ ID NO: 161, 162 y 163, SEQ ID NO: 171, 172 y 173, SEQ ID NO: 177, 178 y 179, SEQ ID NO: 182, 183 y 184, SEQ ID NO: 187, 188 y 189, SEQ ID NO: 192, 193 y 194, SEQ ID NO: 201, 202 y 203, SEQ ID NO: 211, 212 y 213, SEQ ID NO: 221, 222 y 223, SEQ ID NO: 231, 232 y 233, SEQ ID NO: 241, 242 y 243, SEQ ID NO: 251, 252 y 253, SEQ ID NO: 280, 281 y 282, SEQ ID NO: 286, 287 y 288, SEQ ID NO: 295, 296 y 297, SEQ ID NO: 305, 306 y 307, SEQ ID NO: 315, 316 y 317, SEQ ID NO: 325, 326 y 327, SEQ ID NO: 335, 336 y 337, SEQ ID NO: 345, 346 y 347, SEQ ID NO: 377, 378 y 379, SEQ ID NO: 387, 388 y 389, SEQ ID NO: 402, 403 y 404, SEQ ID NO: 412, 413 y 414, SEQ ID NO: 422, 423 y 424 son cada uno un conjunto de CDR1, CDR2 y CDR3 del dominio variable de la cadena ligera de un anticuerpo de ratón.

Similarmente, las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 37, 38 y 39, SEQ ID NO: 47, 48 y 49, o SEQ ID NO: 57, 58 y 59, son cada una CDR1, CDR2 y CDR3, respectivamente, del dominio variable de la cadena pesada de un anticuerpo de pollo; y las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 41, 42 y 43, SEQ ID NO: 51, 52 y 53, o SEQ ID NO: 61, 62 y 63 son cada una CDR1, CDR2 y CDR3, respectivamente, del dominio variable de la cadena ligera de un anticuerpo de pollo.

Similarmente, las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 351, 352 y 353 son CDR1, CDR2 y CDR3, respectivamente, del dominio variable de la cadena pesada de un anticuerpo de conejo; y las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 354, 355 y 356 son CDR1, CDR2 y CDR3, respectivamente, del dominio variable de la cadena ligera de un anticuerpo de conejo.

Ejemplos del anticuerpo humanizado, anticuerpo quimérico, anticuerpo monocatenario y anticuerpo multiespecífico usados en la presente invención incluyen los siguientes anticuerpos (aquellos ejemplificados como los anticuerpos (ah)).

(i) Anticuerpos que comprenden cada uno un dominio variable de la cadena pesada que comprende las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 351, 352 y 353 y la secuencia de aminoácidos de la región estructural derivada de un anticuerpo humano; y un dominio variable de la cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 354, 355 y 356 y la secuencia de aminoácidos de la región estructural derivada de un anticuerpo humano.

(ii) Anticuerpos que comprenden cada uno un dominio variable de la cadena pesada que comprende las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 351, 352 y 353 y la secuencia de aminoácidos de la región estructural derivada de un anticuerpo humano; un dominio constante de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos derivada de un anticuerpo humano; un dominio variable de la cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 354, 355 y 356 y la secuencia de aminoácidos de la región estructural derivada de un anticuerpo humano; y un dominio constante de la cadena

ligera que comprende la secuencia de aminoácidos derivada de un anticuerpo humano.

(iii) Anticuerpos que comprenden cada uno un dominio variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 368, un dominio constante de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos derivada de un anticuerpo humano, un dominio variable de la cadena ligera que comprende las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 370 y un dominio constante de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos derivada de un anticuerpo humano.

Las secuencias de los dominios constantes y los dominios variables de cadenas pesadas y ligeras de anticuerpo humano están disponibles de, por ejemplo, NCBI (por ejemplo, GenBank o UniGene, EE.UU.). Por ejemplo, la secuencia del dominio constante de la cadena pesada de IgG<sub>1</sub> humana puede denominarse en los sucesivo el N.º de registro J00228, la secuencia del dominio constante de la cadena pesada de IgG<sub>2</sub> humana puede denominarse en los sucesivo el N.º de registro J00230, la secuencia del dominio constante de la cadena pesada de IgG<sub>3</sub> humana puede denominarse en los sucesivo el N.º de registro X03604, la secuencia del dominio constante de la cadena pesada de IgG<sub>4</sub> humana puede denominarse en los sucesivo el N.º de registro K01316, la secuencia del dominio constante de la cadena ligera κ humana puede denominarse, por ejemplo, el N.º de registro V00557, X64135, o X64133, y la secuencia del dominio constante de la cadena ligera λ humana puede denominarse, por ejemplo, el N.º de registro X64132 o X64134.

Ejemplos de los anticuerpos humanizados ejemplificados como los anticuerpos (ah) incluyen los anticuerpos (ai), anticuerpos que comprenden el dominio variable de la cadena pesada expuesto en SEQ ID NO: 368 y el dominio variable de la cadena ligera expuesto en SEQ ID NO: 370 y anticuerpos que comprenden el dominio variable de la cadena pesada expuesto en SEQ ID NO: 372 y el dominio variable de la cadena ligera expuesto en SEQ ID NO: 370.

Estos anticuerpos tienen preferentemente citotoxicidad y pueden así mostrar efectos antitumorales.

Es obvio que las secuencias específicas de los dominios variables y CDR de cadenas pesadas y cadenas ligeras de los anticuerpos anteriormente mencionados pretenden simplemente mostrar ejemplos y no se limitan a secuencias específicas. Se produce un hibridoma que produce otro anticuerpo humano o un anticuerpo de animal no humano (por ejemplo, anticuerpo de ratón) contra una proteína CAPRIN-1 humana y el anticuerpo monoclonal producido por el hibridoma se recoge y se determina si el anticuerpo es o no un anticuerpo diana usando la afinidad inmunológica por la proteína CAPRIN-1 humana y la citotoxicidad como índices. Después de la identificación del hibridoma que produce un anticuerpo monoclonal diana, el ADN que codifica los dominios variables de las cadenas pesadas y ligeras de la diana anticuerpo se produce a partir del hibridoma como se ha descrito anteriormente y se secuencian el ADN. El ADN se usa para producir otro anticuerpo.

Además, el anticuerpo usado en la presente invención puede tener sustitución, delección o adición de uno a varios (preferentemente uno o dos) aminoácidos de cada uno de los anticuerpos (i) a (iv), en particular, en la secuencia de la región estructural y/o el dominio constante de secuencia, en tanto que se mantenga la especificidad, es decir, el reconocimiento específico de la proteína CAPRIN-1. En el presente documento, el término "varios" se refiere a dos a cinco, preferentemente dos o tres.

Se cree que el efecto antitumoral por el anticuerpo anti-CAPRIN-1 usado en la presente invención sobre células de cáncer de vesícula biliar que expresa la proteína CAPRIN-1 se produce por el siguiente mecanismo.

El mecanismo implica la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) de células efectoras de células que expresan la proteína CAPRIN-1 y la citotoxicidad celular dependiente del complemento (CDC) de células que expresan la proteína CAPRIN-1.

Por consiguiente, la actividad del anticuerpo anti-CAPRIN-1 usado en la presente invención puede evaluarse midiendo la actividad de ADCC o la actividad de CDC en células de cáncer de vesícula biliar que expresan la proteína CAPRIN-1 *in vitro*, como se muestra específicamente en los siguientes ejemplos.

El anticuerpo anti-CAPRIN-1 usado en la presente invención se une a la proteína CAPRIN-1 en células de cáncer de vesícula biliar y muestra acción antitumoral por la actividad anteriormente mencionada y, por tanto, se cree que el anticuerpo es útil para terapia o prevención de cáncer de vesícula biliar. Es decir, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, de la que el principio activo es el anticuerpo anti-CAPRIN-1, para su uso en un método de tratamiento de cáncer de vesícula biliar. En el caso de administrar el anticuerpo anti-CAPRIN-1 a un ser humano (terapia con anticuerpos), el anticuerpo es preferentemente anticuerpo humano o un anticuerpo humanizado para reducir la inmunogenicidad.

Una afinidad de unión más alta del anticuerpo anti-CAPRIN-1 por la proteína CAPRIN-1 en la superficie de células de cáncer de vesícula biliar proporciona actividad antitumoral más fuerte por el anticuerpo anti-CAPRIN-1. Por consiguiente, se espera que un anticuerpo anti-CAPRIN-1 que tiene alta afinidad de unión por una proteína CAPRIN-1 muestre un efecto antitumoral más fuerte y pueda aplicarse a una composición farmacéutica para tratar cáncer de vesícula biliar. Como afinidad de unión alta, como se ha descrito anteriormente, la constante de unión (constante de

afinidad)  $K_a$  ( $k_{as}/k_{disoc}$ ) es preferentemente  $10^7 M^{-1}$  o más,  $10^8 M^{-1}$  o más,  $5 \times 10^8 M^{-1}$  o más,  $10^9 M^{-1}$  o más,  $5 \times 10^9 M^{-1}$  o más,  $10^{10} M^{-1}$  o más,  $5 \times 10^{10} M^{-1}$  o más,  $10^{11} M^{-1}$  o más,  $5 \times 10^{11} M^{-1}$  o más,  $10^{12} M^{-1}$  o más, o  $10^{13} M^{-1}$  o más.

<Unión a célula que expresa antígeno>

5 La capacidad de un anticuerpo para unirse a una proteína CAPRIN-1 puede especificarse mediante ensayo de unión, por ejemplo, por ELISA, transferencia Western, inmunofluorescencia, o citometría de flujo, como se describen en Ejemplos.

10 <Tinción inmunohistoquímica>

15 El anticuerpo que reconoce una proteína CAPRIN-1 puede probarse para reactividad con la proteína CAPRIN-1 por un método inmunohistoquímico muy conocido para aquellos expertos en la materia usando secciones congeladas fijadas en paraformaldehído o acetona o secciones de tejido incorporadas en parafina fijadas en paraformaldehído de tejido derivado de un paciente durante cirugía o tejido derivado de un animal que lleva heterotrasplante inoculado con una línea celular que expresa una proteína CAPRIN-1 naturalmente o después de la transfección.

20 Un anticuerpo reactivo con una proteína CAPRIN-1 puede teñirse por diversos métodos para tinción inmunohistoquímica. Por ejemplo, el anticuerpo puede visualizarse haciendo reaccionar un anticuerpo anti-ratón o anti-conejo de cabra conjugado con peroxidasa de rábano picante.

<Composición farmacéutica>

25 La diana de la composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento de cáncer de vesícula biliar de la presente invención puede ser cualquier cáncer de vesícula biliar (células) que exprese un gen CAPRIN-1.

Los términos "tumor" y "cáncer" usados en toda la presente memoria descriptiva se refieren a una neoplasia maligna y se usan indistintamente.

30 El cáncer de vesícula biliar como diana en la presente invención expresa un gen que codifica una secuencia de aminoácidos expuesta en cualquiera de los números de secuencia pares de SEQ ID NO: 2 a 30, una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia del 80 % o más, preferentemente del 90 % o más, más preferentemente del 95 % o más y lo más preferentemente del 97 % o más con la secuencia de aminoácidos, o una secuencia parcial que comprende al menos siete, preferentemente al menos ocho restos de aminoácidos consecutivos de cualquiera de estas secuencias de aminoácidos. Ejemplos del cáncer de vesícula biliar incluyen, pero no se limitan a, carcinoma que surge en vesícula biliar (cáncer primario) y cáncer metastásico.

40 El animal objetivo es mamíferos tales como un primate, una mascota, un animal doméstico y un animal para uso competitivo y es preferentemente un ser humano, un perro, o un gato.

45 La composición farmacéutica del anticuerpo usado en la presente invención puede ser fácilmente formulada por un método conocido para aquellos expertos en la materia. La composición farmacéutica puede usarse, por ejemplo, por vía parenteral en una forma de una solución aséptica con agua u otro líquido farmacéuticamente aceptable o una inyección de una preparación de suspensión. Por ejemplo, se propone formular combinando apropiadamente la composición farmacéutica con un vehículo o medio farmacológicamente aceptable, específicamente, agua esterilizada, solución salina fisiológica, aceite vegetal, un emulsionante, un agente de suspensión, un tensioactivo, un estabilizador, un aromatizante, un excipiente, un vehículo, un antiséptico, o un aglutinante y mezclarlos en una forma de dosificación unitaria deseada en ejecución de fabricación de fármacos generalmente reconocida. La cantidad del principio activo en un fármaco tal está controlada de manera que se proporcione una dosis apropiada dentro de un intervalo indicado.

La composición aséptica para inyección puede ser recetada según la ejecución de la preparación farmacéutica usual usando un vehículo tal como agua destilada para inyección.

55 Ejemplos de soluciones acuosas para inyección incluyen solución salina fisiológica y soluciones isotónicas que contienen glucosa u otros adyuvantes, tales como D-sorbitol, D-manosa, D-manitol, o cloruro sódico. La solución acuosa puede usarse junto con un solubilizante apropiado, por ejemplo, alcohol, específicamente, etanol o polialcohol; propilenglicol, polietilenglicol, o un detergente no iónico; o polisorbato 80(TM) o HCO-60.

60 Ejemplos de líquidos aceitosos incluyen aceite de sésamo y aceite de soja y el líquido aceitoso puede usarse junto con benzoato de bencilo o alcohol bencilico como solubilizante. Además, pueden mezclarse un tampón tal como un tampón fosfato o un tampón acetato sódico, un agente calmante tal como clorhidrato de procaína, un estabilizador tal como alcohol bencilico o fenol, o un antioxidante. La inyección preparada se envasa normalmente en una ampolla apropiada.

65

La administración es oral o parenteral y es preferentemente parenteral y ejemplos de la misma incluyen formas de dosificación por inyección, transnasal, pulmonar y transdérmica. En la forma de dosificación por inyección, por ejemplo, puede realizarse administración sistémica o local por inyección intravenosa, intramuscular, intraperitoneal o subcutánea.

5 El método de administración puede ser apropiadamente seleccionado basándose en la edad, peso, sexo, síntomas, etc., de un paciente. La dosis de la composición farmacéutica que contiene un anticuerpo o un polinucleótido que codifica el anticuerpo puede seleccionarse, por ejemplo, dentro de un intervalo de 0,0001 a 1000 mg/kg de peso corporal por vez o, por ejemplo, dentro de un intervalo de 0,001 a 100000 mg/cuerpo por paciente. Estos valores numéricos no son necesariamente restrictivos. La dosis y el método de administración varían dependiendo del peso, edad, sexo, síntomas, etc., de un paciente, pero pueden ser apropiadamente seleccionados por aquellos expertos en la materia.

15 El cáncer de vesícula biliar puede tratarse administrando la composición farmacéutica de la presente invención a un sujeto.

La presente invención engloba además medios, como se define en las reivindicaciones, para tratar cáncer de vesícula biliar administrando la composición farmacéutica de la presente invención junto con un agente antitumoral como se ejemplifica anteriormente o una composición farmacéutica que contiene un agente antitumoral tal a un sujeto. El anticuerpo o un fragmento del mismo de la presente invención y el agente antitumoral pueden ser administrados simultáneamente o por separado a un sujeto. En el caso de administración separada, puede administrarse cualquier composición farmacéutica antes o después y el intervalo de administración, dosis, vías de administración y la frecuencia de administración de los mismos pueden ser apropiadamente seleccionados por un especialista médico. Ejemplos de la otra forma de dosificación medicinal que va a ser simultáneamente administrada también incluyen composiciones farmacéuticas preparadas mezclando el anticuerpo o un fragmento del mismo de la presente invención y un agente antitumoral en un vehículo farmacológicamente aceptable (o medio) y formulando la mezcla. La descripción para la prescripción, formulación, vía de administración, dosis, cáncer, etc., se refiere a la composición farmacéutica que contiene el anticuerpo de la presente invención y la forma de dosificación puede aplicarse a cualquiera de las composiciones farmacéuticas que contienen agentes antitumorales y las formas de dosificación. Por tanto, la presente invención también proporciona un agente farmacéutico de combinación (también denominado "kit farmacéutico") para su uso en un método de tratamiento de cáncer de vesícula biliar, que comprende la composición farmacéutica de la presente invención y una composición farmacéutica que contiene un agente antitumoral como se ejemplifica anteriormente.

35 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento de cáncer de vesícula biliar, que comprende el anticuerpo o un fragmento del mismo de la presente invención y un agente antitumoral junto con un vehículo farmacológicamente aceptable.

40 Alternativamente, el agente antitumoral puede conjugarse con el anticuerpo o un fragmento del mismo de la presente invención. El conjugado puede mezclarse con un vehículo farmacológicamente aceptable (o medio) y formularse en una composición farmacéutica como antes.

### Ejemplos

45 La presente invención se describirá ahora más específicamente basándose en ejemplos, pero el alcance de la presente invención no está limitado por estos ejemplos.

[Ejemplo 1] Identificación de proteína de antígeno de cáncer por el método SEREX

50 (1) Preparación de biblioteca de ADNc

Se extrajo ARN total del tejido de testículo de un perro sano por un método ácido de guanidinio-fenol-cloroformo y se purificó poli(A) ARN usando el kit de purificación de ARNm Oligotex-dT30 (fabricado por Takara Shuzo Co., Ltd.) según el protocolo adjunto al kit.

55 Se sintetizó una biblioteca de fagos de ADNc derivada de testículo de perro usando el ARNm obtenido (5 µg). La biblioteca de fagos de ADNc se preparó usando el kit de síntesis de ADNc, kit de síntesis de ZAP-ADNc y el kit de clonación ZAP-ADNc Gigapack III Gold (fabricados por Stratagene Corporation) según los protocolos adjuntos a los kits. El tamaño de la biblioteca de fagos de ADNc producida fue  $7,73 \times 10^5$  ufp/ml.

60 (2) Cribado de la de biblioteca de ADNc con suero

Se usó la biblioteca de fagos de ADNc derivada de testículo de perro para inmunocribado. Específicamente, se infectaron células hospedadoras de *E. coli* (XL1-Blue MRF') con la biblioteca tal que se formaron 2210 clones sobre una placa de agarosa NZY de  $\Phi$  90x15 mm. Entonces, las células hospedadoras de *E. coli* se cultivaron a 42 °C durante 3 a 4 horas para producir placas. La placa se cubrió con una membrana de nitrocelulosa (Hybond C Extra:

fabricada por GE Healthcare Bio-Sciences), se impregnó con isopropil-β-D-tiogalactósido (IPTG), a 37 °C durante 4 horas para introducir y expresar proteínas, y las proteínas se transfirieron a la membrana. Posteriormente, la membrana se recogió y se sumergió en TBS (Tris-HCl 10 mM, NaCl 150 mM, pH 7,5) que contenía 0,5 % de leche desnatada y se agitó durante la noche a 4 °C para prevenir reacción no específica. Este filtro se hizo reaccionar con suero de perro enfermo 500 veces diluido a temperatura ambiente durante 2 a 3 horas.

Se usó suero de perro enfermo recogido de los perros con cáncer de mama. El suero se almacenó a -80 °C y se pretrató inmediatamente antes de uso. El pretratamiento del suero se realizó del siguiente modo: se infectaron células hospedadoras de *E. coli* (XL1-Blue MRF') con el fago λ ZAP Express en el que no se insertaron genes extraños y se cultivaron sobre medio de placa NZY a 37 °C durante la noche. Posteriormente, se añadió un tampón NaHCO<sub>3</sub> 0,2 M, pH 8,3, que contenía NaCl 0,5 M, a la placa, seguido de dejar reposar a 4 °C durante 15 horas. Entonces, el sobrenadante se recogió como un extracto de *E. coli*/fago. Posteriormente, el extracto de *E. coli*/fago recogido se hizo pasar a través de columna de NHS (fabricada por GE Healthcare Bio-Sciences) para inmovilizar las proteínas derivada de *E. coli* y el fago. Se hizo pasar suero de los perros enfermos a través de la columna inmovilizada con proteína para eliminar, del suero, los anticuerpos que se adsorbían a *E. coli* o el fago. La fracción de suero pasada a través de la columna estuvo 500 veces diluida con TBS que contenía 0,5 % de leche desnatada para proporcionar un material de inmunocribado.

La membrana se transfirió con el suelo así tratado y la proteína de fusión se lavó con TBS-T (0,05 % de Tween 20/TBS) cuatro veces y luego se sometió a reacción con un anticuerpo secundario, de cabra anti-IgG de perro diluido 5000 veces con TBS que contenía 0,5 % de leche desnatada (Goat anti Dog IgG-h+I HRP conjugated: fabricado por BETHYL Laboratories, Inc.), a temperatura ambiente durante 1 hora. Se realizó la detección por reacción de color enzimática usando una solución de reacción NBT/BCIP (fabricada por Roche Diagnostics K.K.) y se recogieron las colonias correspondientes a las posiciones positivas de la reacción de color en la placa de agarosa NZY de Φ 90 x 15 mm y se disolvieron cada una en 500 µl de un tampón SM (NaCl 100 mM, MgClSO<sub>4</sub> 10 mM, Tris-HCl 50 mM, 0,01 % de gelatina, pH 7,5). Se realizaron segundo, tercero o más cribados por el mismo procedimiento que antes hasta que se unificó la colonia positiva de reacción de color. Como resultado, se aislaron cinco clones positivos por cribado de 30940 clones de fago que reaccionan con IgG en suero.

### (3) Búsqueda de homología de gen de antígeno aislado

Con el fin de usar los cinco clones positivos aislados por el método anteriormente descrito para el análisis de secuencias de nucleótidos, el vector de fago se convirtió en un vector plasmídico. Específicamente, se mezclaron 200 µl de una solución de *E. coli* hospedadora (XL1-Blue MRF') ajustada a una absorbancia DO600 de 1,0 con 250 µl de solución de fago purificada y 1 µl de fago auxiliar ExAssist (fabricado por Stratagene Corporation). Después de la reacción a 37 °C durante 15 minutos, se añadieron 3 ml de un medio LB a la mezcla, seguido de cultivo a 37 °C durante 2,5 a 3 horas. Inmediatamente después del cultivo, el medio de cultivo se calentó en un baño de agua de 70 °C durante 20 minutos, seguido de centrifugación a 4 °C, 1000xg, durante 15 minutos. El sobrenadante se recogió como una solución de fagémido. Posteriormente, se mezclaron 200 µl de una solución de *E. coli* hospedadora de fagémido (SOLR) ajustada a una absorbancia DO600 de 1,0 con 10 µl de una solución de fagos purificada. Después de reacción a 37 °C durante 15 minutos, se sembraron 50 µl de la mezcla de reacción en un medio de agar LB que contenía ampicilina (concentración final: 50 µg/ml), seguido de cultivo a 37 °C durante la noche. Se recogieron colonias individuales de SOLR transformado y se cultivaron en un medio LB que contenía ampicilina (concentración final: 50 µg/ml) a 37 °C y se purificó un ADN de plásmido que tenía una inserción prevista con el kit QIAGEN plasmid Miniprep (fabricado por Qiagen).

El plásmido purificado se sometió a análisis de la secuencia de inserción de longitud completa por un método de desplazamiento a través del cebador usando el cebador T3 expuesto en SEQ ID NO: 31 y el cebador T7 expuesto en SEQ ID NO: 32. Como resultado de este análisis de secuencias, se obtuvieron secuencias de genes expuestas en SEQ ID NO: 5, 7, 9, 11 y 13. La búsqueda de homología de las secuencias de nucleótidos y las secuencias de aminoácidos (SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12 y 14) de los genes para genes conocidos usando un programa de búsqueda de homología, búsqueda de BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>), revelaron que los cinco genes resultantes codificaban cada uno una proteína CAPRIN-1. La identidad de secuencia entre los cinco genes fue del 100 % en la secuencia de nucleótidos, en la región que va a traducirse en una proteína, y del 99 % en la secuencia de aminoácidos. La identidad de secuencia de los genes con un gen que codifica un factor homólogo humano fue del 94 % en la secuencia de nucleótidos, en la región que va a traducirse en una proteína, y del 98 % en la secuencia de aminoácidos. Las secuencias de nucleótidos del factor homólogo humano se exponen en SEQ ID NO: 1 y 3 y las secuencias de aminoácidos se exponen en SEQ ID NO: 2 y 4. La identidad de secuencia de los genes de perro obtenidos con un gen que codifica a factor homólogo bovino fue del 94 % en la secuencia de nucleótidos, en la región que va a traducirse en una proteína, y del 97 % en la secuencia de aminoácidos. La secuencia de nucleótidos del factor homólogo bovino se expone en SEQ ID NO: 15 y la secuencia de aminoácidos se expone en SEQ ID NO: 16. La identidad de secuencia entre el gen que codifica el factor homólogo humano y el gen que codifica el factor homólogo bovino fue del 94 % en la secuencia de nucleótidos, en la región que va a traducirse en una proteína, y del 93 % al 97 % en la secuencia de aminoácidos. La identidad de secuencia de los genes de perro obtenidos con un gen que codifica un factor homólogo de caballo fue del 93 % en la secuencia de nucleótidos, en la región que va a traducirse en una proteína, y del 97 % en la secuencia de aminoácidos. La secuencia de nucleótidos



del factor homólogo de caballo se expone en SEQ ID NO: 17 y la secuencia de aminoácidos se expone en SEQ ID NO: 18. La identidad de secuencia entre el gen que codifica el factor homólogo humano y el gen que codifica el factor homólogo de caballo fue del 93 % en la secuencia de nucleótidos, en la región que va a traducirse en una proteína, y del 96 % en la secuencia de aminoácidos. La identidad de secuencia de los genes de perro obtenidos con un gen que codifica un factor homólogo de ratón fue del 87 % al 89 % en la secuencia de nucleótidos, en la región que va a traducirse en una proteína, y del 95 % al 97 % en la secuencia de aminoácidos. Las secuencias de nucleótidos del factor homólogo de ratón se exponen en SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25 y 27 y las secuencias de aminoácidos se exponen en SEQ ID NO: 20, 22, 24, 26 y 28. La identidad de secuencia entre el gen que codifica el factor homólogo humano y el gen que codifica el factor homólogo de ratón fue del 89 % al 91 % en la secuencia de nucleótidos, en la región que va a traducirse en una proteína, y del 95 % al 96 % en la secuencia de aminoácidos. La identidad de secuencia de los genes de perro obtenidos con un gen que codifica un factor homólogo de pollo fue del 82 % en la secuencia de nucleótidos, en la región que va a traducirse en una proteína, y del 87 % en la secuencia de aminoácidos. La secuencia de nucleótidos del factor homólogo de pollo se expone en SEQ ID NO: 29 y la secuencia de aminoácidos se expone en SEQ ID NO: 30. La identidad de secuencia entre el gen que codifica el factor homólogo humano y el gen que codifica el factor homólogo de pollo fue del 81 % al 82 % en la secuencia de nucleótidos, en la región que va a traducirse en una proteína, y del 86 % en la secuencia de aminoácidos.

(4) Análisis de la expresión del gen CAPRIN-1 con células de cáncer de vesícula biliar humano

Se investigaron los genes obtenidos por el método anteriormente descrito para la expresión en una línea celular de cáncer de vesícula biliar humano TGBC14TKB (obtenido de The Institute of Physical and Chemical Research) por RT-PCR. Se realizó transcripción inversa del siguiente modo: se extrajo ARN total de 50 a 100 mg de cada tejido y 5 a  $10 \times 10^6$  células de cada línea celular con el reactivo TRIZOL (fabricado por invitrogen) según el protocolo adjunto al reactivo. Usando este ARN total, se sintetizó ADNc con Superscript First-Strand Synthesis System para RT-PCR (fabricado por invitrogen) según el protocolo adjunto al sistema. La PCR se realizó usando cebadores (expuestos en SEQ ID NO: 33 y 34) específicos para el gen resultante del siguiente modo: se ajustó el volumen total de una mezcla que contenía 0,25  $\mu$ l de la muestra preparada por la transcripción inversa, 2  $\mu$ M de cada uno de los cebadores, 0,2 mM de cada dNTP y 0,65 U de ExTaq polimerasa (fabricada por Takara Shuzo Co., Ltd.) a 25  $\mu$ l con el tampón adjunto al reactivo y un proceso que consiste en reacciones a 94 °C durante 30 segundos, a 60 °C durante 30 segundos y a 72 °C durante 30 segundos se repitió 30 ciclos con Thermal Cycler (fabricado por BIO-RAD Laboratories, Inc.). Los cebadores específicos de gen amplificaron la región de 698 a 1124 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos (gen CAPRIN-1 humano) expuesta en SEQ ID NO: 1. Para comparación, se usaron simultáneamente cebadores específicos de GAPDH (expuestos en SEQ ID NO: 35 y 36). Como resultado, se observó la expresión en la línea celular TGBC14TKB.

[Ejemplo 2] Producción de anticuerpo policlonal anti-CAPRIN-1 humana

Se inyectó una mezcla de 1 mg de una proteína CAPRIN-1 humana recombinante producida según el Ejemplo 3 del documento WO2010/016526 y un volumen equivalente de una solución de adyuvante incompleto de Freund (IFA) por vía subcutánea a un conejo cuatro veces con intervalos de 2 semanas. Entonces se recogió la sangre para obtener suero que contenía un anticuerpo policlonal. El suero se purificó adicionalmente usando un vehículo de proteína G (fabricado por GE Healthcare Bioscience) para obtener un anticuerpo policlonal anti-CAPRIN-1. Se purificó similarmente el suero de un conejo no administrado con el antígeno con un vehículo de proteína G y se usó como anticuerpo de control.

[Ejemplo 3] Análisis de expresión de la proteína CAPRIN-1 en cáncer de vesícula biliar humano

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

Se investigó una línea celular de cáncer de vesícula biliar humano TGBC14TKB, que se confirmó que expresaba el gen CAPRIN-1, para si una proteína CAPRIN-1 se expresaba o no en la superficie celular. Se centrifugaron  $1 \times 10^6$  células de TGBC14TKB de las que se confirmó la expresión génica anteriormente con un tubo de microcentrifugación de 1,5 ml. A las células se añadieron 2  $\mu$ g (5  $\mu$ l) del anticuerpo policlonal anti-CAPRIN-1 preparado en el Ejemplo 2. La mezcla se suspendió en 95  $\mu$ l de PBS que contenía 0,1 % de suero bovino fetal y la suspensión se dejó reposar sobre hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, las células se suspendieron en 5  $\mu$ l de un anticuerpo de conejo anti-IgG de cabra marcada con FITC (fabricado por Santa Cruz Biotechnology, Inc.) y 95  $\mu$ l de PBS que contenía 0,1 % de suero bovino fetal (FBS) y la suspensión se dejó reposar sobre hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, la intensidad de fluorescencia se midió con FACS Calibur disponible de Becton, Dickinson and Company. Por separado, como control, se realizó el mismo procedimiento que antes usando el anticuerpo de control preparado en el Ejemplo 2, en lugar del anticuerpo policlonal anti-CAPRIN-1. Como resultado, la intensidad de fluorescencia en TGBC14TKB a la que se añadió el anticuerpo policlonal anti-CAPRIN-1 humana fue del 20 % o más alta que en el control en cada caso. Esto demuestra que la proteína CAPRIN-1 se expresó sobre la superficie celular de la línea celular de cáncer de vesícula biliar humano. La tasa de aumento en la intensidad de fluorescencia se representa por la tasa de aumento en la intensidad media de fluorescencia (valor de IMF) en cada célula y se calcula por la siguiente fórmula de cálculo:

**Tasa de aumento en la intensidad media de fluorescencia (tasa de aumento en la intensidad de fluorescencia) (%) = ((valor de IMF de células que reaccionaron con anticuerpo anti-CAPRIN-1 humana) - (valor de IMF de control)) / (valor de IMF de control) x 100.**

5 (2) Análisis de expresión de la proteína CAPRIN-1 en tejido de cáncer de vesícula biliar humano

Se sometieron veintiséis muestras de tejido de cáncer de vesícula biliar de una matriz de tejido de cáncer de vesícula biliar humano incorporado en parafina (fabricada por BIOMAX, Inc.) a tinción inmunohistoquímica. La matriz de tejido de cáncer de vesícula biliar humano se trató a 60 °C durante 3 horas y luego se puso en una botella de tinción llena de xileno. El xileno en la botella se sustituyó por nuevo una a tres veces cada 5 minutos. Posteriormente, el mismo procedimiento se realizó usando etanol y PBS-T en lugar de xileno. La matriz de tejido de cáncer de vesícula biliar humano se puso en una botella de tinción llena con un tampón ácido cítrico 10 mM (pH 6,0) que contenía 0,05 % de Tween 20 y se trató a 125 °C durante 5 minutos, seguido de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 40 minutos o más. Se limpió el exceso de agua alrededor de la sección con una Kimwipe, la sección se rodeó con un rotulador de Dako y se añadió gota a gota una cantidad apropiada de Peroxidase Block (fabricado por DAKO) a la misma. Después de dejarse reposar a temperatura ambiente durante 5 minutos, la sección se puso en una botella de tinción llana de PBS-T y el PBS-T se sustituyó por nuevo una a tres veces cada 5 minutos. Como solución de bloqueo, se dispuso una solución de PBS-T que contenía 10 % de FBS sobre la sección, seguido de dejarla reposar en una cámara de humedad a temperatura ambiente durante 1 hora. Una solución en la que la concentración del anticuerpo policlonal anti-CAPRIN-1 preparado en el Ejemplo 2 se ajustó a 10 µg/ml con una solución de PBS-T que contenía 5 % de FBS se dispuso adicionalmente sobre la sección y la sección se dejó reposar en una cámara húmeda a 4 °C durante la noche y luego se lavó en PBS-T durante 10 minutos tres veces. Se puso gota a gota una cantidad apropiada de Peroxidase Labelled Polymer Conjugate (fabricado por DAKO) sobre la sección, seguido de dejarla reposar en una cámara de humedad a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de lavar en PBS-T durante 10 minutos tres veces, se puso la solución de revelado del color de DAB (fabricada por DAKO) sobre la sección, seguido de dejarla reposar a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos. Se eliminó la solución de revelado del color y la sección se lavó en PBS-T durante 10 minutos tres veces, luego se aclaró con agua destilada, se puso en soluciones al 70 %, 80 %, 90 %, 95 % y 100 % de etanol en este orden durante 1 minuto en cada solución de etanol y se dejó reposar en xileno durante la noche. Se sacó el portaobjetos y se midió en medio de montaje Glycergel (fabricado por DAKO) para observación. Los resultados demostraron que la proteína CAPRIN-1 se expresó altamente en 19 muestras (73 %) de las 26 muestras de tejido de cáncer de vesícula biliar en total.

35 [Ejemplo 4] Efecto antitumoral (actividad de ADCC) del anticuerpo policlonal anti-CAPRIN-1 sobre células de cáncer de vesícula biliar

Se investigó si un anticuerpo anti-CAPRIN-1 puede o no alterar las células de cáncer de vesícula biliar que expresan una proteína CAPRIN-1. La evaluación se realizó usando el anticuerpo policlonal anti-CAPRIN-1 humana preparado en el Ejemplo 2. Se recogieron  $1 \times 10^6$  células de una línea celular de cáncer de vesícula biliar humano TGBC14TKB, que se confirmó que expresaban la proteína CAPRIN-1, en un tubo de centrifugación de 50 ml y se añadieron 100 µCi de <sup>51</sup>Cr al mismo, seguido de incubación a 37 °C durante 2 horas. Posteriormente, las células se lavaron con medio RPMI1640 que contenía 10 % de suero de ternero fetal tres veces y luego se añadieron a una placa de fondo en V de 96 pocillos a  $1 \times 10^3$  células por pocillo. A cada pocillo se añadió 1 µg del anticuerpo policlonal anti-CAPRIN-1 humana y adicionalmente se añadieron  $2 \times 10^5$  linfocitos aislados de sangre periférica humana, seguido de cultivo a 37 °C en 5 % de CO<sub>2</sub> durante 4 horas. Después del cultivo, se midió la cantidad de <sup>51</sup>Cr secretada de las células tumorales alteradas en el sobrenadante de cultivo para calcular la actividad de ADCC en las células de cáncer de vesícula biliar por el anticuerpo policlonal anti-CAPRIN-1 humana. Los resultados demostraron que en el caso del anticuerpo policlonal anti-CAPRIN-1 humana, la actividad de ADCC en TGBC14TKB fue del 14 % o más, mientras que la actividad de ADCC en TGBC14TKB fue menos del 5 % en el caso de uso del anticuerpo de control preparado a partir de la sangre periférica de un conejo no inmunizado con el antígeno y también fue menos del 5 % en el caso de no usar ningún anticuerpo. Por consiguiente, se reveló que la actividad de ADCC en el uso de un anticuerpo anti-CAPRIN-1 puede alterar las células de cáncer de vesícula biliar que expresan la proteína CAPRIN-1. La citotoxicidad es el resultado, como se ha descrito anteriormente, cuando el anticuerpo anti-CAPRIN-1 usado en la presente invención, linfocitos y  $1 \times 10^3$  células tumorales con <sup>51</sup>Cr se mezclaron y se cultivaron durante 4 horas y se muestra como la citotoxicidad sobre las células tumorales calculada por la siguiente fórmula de cálculo \* midiendo la cantidad de <sup>51</sup>Cr liberada en el medio después del cultivo.

60 **Fórmula \*: citotoxicidad (%) = (cantidad de <sup>51</sup>Cr liberada de las células tumorales en presencia del anticuerpo anti-CAPRIN-1 y linfocitos) / (cantidad de <sup>51</sup>Cr liberada de las células tumorales en presencia de ácido clorhídrico 1 N) x 100.**

[Ejemplo 5] Producción de anticuerpos monoclonales de ratón y pollo anti-CAPRIN-1

65 Se mezcló la proteína CAPRIN-1 humana recombinante (100 µg) producida en el Ejemplo 2 con la misma cantidad de adyuvante MPL/TDM (fabricado por Sigma-Aldrich Co., LLC.) y la mezcla se usó como solución de antígeno para un ratón. La solución de antígeno se administró por vía intraperitoneal a ratones Balb/c de 6 semanas de edad

(fabricada por Japan SLC, Inc.) y se administró adicionalmente tres veces o 24 veces con intervalos de una semana para completar la inmunización. Se extrajo el bazo el tercer día desde la última inmunización y se molió entre dos portaobjetos esterilizados y se lavó con PBS (-) (fabricado por Nissui Pharmaceutical Co., Ltd.), seguido de centrifugación a 1500 rpm durante 10 minutos para eliminar el sobrenadante. Este procedimiento se repitió tres veces para obtener células del bazo. Se mezclaron las células del bazo resultantes y las células de mieloma de ratón SP2/0 (compradas de ATCC) a una relación de 10:1 y se añadió una solución de PEG preparada mezclando 200 µl de medio RPMI1640 que contenía 10 % de FBS y 800 µl de PEG 1500 (fabricada por Boehringer Ingelheim GmbH) y calentada a 37 °C a la mezcla resultante, seguido de dejarlas reposar durante 5 minutos para la fusión de células. Se realizó centrifugación a 1700 rpm durante 5 minutos y se eliminó el sobrenadante. Las células se suspendieron en una mezcla de 150 ml de medio RPMI1640 (medio de selección HAT) que contenía 15 % de FBS y 2 % equivalentes de una solución de HAT fabricada por Gibco y la suspensión se sembró en 15 placas, que fueron placas de 96 pocillos (fabricadas por Nunc), a 100 µl por pocillo. El cultivo a 37 °C en 5 % de CO<sub>2</sub> durante 7 días dio hibridomas de las células del bazo y las células de mieloma.

Se seleccionaron hibridomas usando, como índice, la afinidad de unión de los anticuerpos producidos por los hibridomas por una proteína CAPRIN-1. Se añadió una solución de 1 µg/ml de la proteína CAPRIN-1 preparada en el Ejemplo 2 a una placa de 96 pocillos a 100 µl por pocillo, seguido de dejarla reposar a 4 °C durante 18 horas. Cada pocillo se lavó con PBS-T tres veces y se añadieron 400 µl de una solución al 0,5 % de albúmina de suero bovino (BSA) (fabricada por Sigma-Aldrich Co., LLC.) a cada pocillo, seguido de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 3 horas. Se eliminó la solución y cada pocillo se lavó con 400 µl de PBS-T tres veces y se añadieron 100 µl del sobrenadante de cultivo de hibridomas preparado anteriormente a cada pocillo, seguido de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 2 horas. Cada pocillo se lavó con PBS-T tres veces y se añadieron a cada pocillo 100 µl de un anticuerpo anti-IgG de ratón marcada con HRP (H+L) (fabricado por Life Technologies) diluido 5000 veces con PBS, seguido de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Cada pocillo se lavó con PBS-T tres veces y se añadieron 100 µl de una solución de sustrato TMB (fabricada por Thermo Fisher Scientific K.K.) a cada pocillo, seguido de dejarla reposar durante 15 a 30 minutos para la reacción de color. Después de la coloración, se añadieron 100 µl de ácido sulfúrico 1 N a cada pocillo para detener la reacción. La absorbancia se midió a 450 nm y 595 nm con un espectrómetro de absorción. Como resultado, se seleccionaron varios hibridomas que producen anticuerpos que muestran altos valores de absorbancia.

Los hibridomas seleccionados se sembraron en una placa de 96 pocillos a 0,5 células por pocillo y se cultivaron. Después de una semana, se observaron hibridomas que formaban colonias individuales en los pocillos. Las células en los pocillos se cultivaron adicionalmente y se seleccionaron hibridomas usando, como índice, la afinidad de unión de los anticuerpos producidos por los hibridomas clonados por una proteína CAPRIN-1. Se añadió una solución de 1 µg/ml de la proteína CAPRIN-1 preparada en el Ejemplo 2 a una placa de 96 pocillos a 100 µl por pocillo, seguido de dejarla reposar a 4 °C durante 18 horas. Cada pocillo se lavó con PBS-T tres veces y se añadieron 400 µl de una solución al 0,5 % BSA a cada pocillo, seguido de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 3 horas. Se eliminó la solución y cada pocillo se lavó con 400 µl de PBS-T tres veces y se añadieron 100 µl del sobrenadante de cultivo de hibridoma preparado anteriormente a cada pocillo, seguido de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 2 horas. Cada pocillo se lavó con PBS-T tres veces y se añadieron 100 µl de un anticuerpo anti-IgG de ratón marcada con HRP (H+L) (fabricado por Life Technologies) diluido 5000 veces con PBS a cada pocillo, seguido de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Cada pocillo se lavó con PBS-T tres veces y se añadieron 100 µl de una solución de sustrato TMB (fabricada por Thermo Fisher Scientific K.K.) a cada pocillo, seguido de dejarla reposar durante 15 a 30 minutos para la reacción de color. Después de la coloración, se añadieron 100 µl de ácido sulfúrico 1 N a cada pocillo para detener la reacción. La absorbancia se midió a 450 nm y 595 nm con un espectrómetro de absorción. Como resultado, se obtuvieron 150 cepas de hibridoma que producen anticuerpos monoclonales de ratón reactivos con una proteína CAPRIN-1.

Posteriormente, de estos anticuerpos monoclonales de ratón, se seleccionaron anticuerpos reactivos con la superficie celular de células de cáncer que expresan la proteína CAPRIN-1. Específicamente, se centrifugaron 1x10<sup>6</sup> células de la línea de células de cáncer de mama humano MDA-MB-231 V con un tubo de microcentrifugación de 1,5 ml. A las células se añadieron 100 µl del sobrenadante de cultivo de los hibridomas anteriormente descritos, seguido de dejarlas reposar sobre hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, a las células se añadió un anticuerpo de cabra anti-IgG de ratón marcada con FITC (fabricado por Life Technologies) diluido 500 veces con PBS que contenía 0,1 % de FBS, seguido de dejarlas reposar sobre hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, la intensidad de fluorescencia se midió con FACS Calibur disponible de Becton, Dickinson and Company. Por separado, como control, se realizó el mismo procedimiento que antes usando suero no tratado de un ratón Balb/c de 6 semanas de edad diluido 500 veces con un medio de cultivo de hibridomas, en lugar del anticuerpo. Como resultado, se seleccionaron 22 anticuerpos monoclonales de ratón (anticuerpos monoclonales de ratón N.º 1 a N.º 22) que mostraron intensidades de fluorescencia más altas en comparación con el control, es decir, reaccionaron con la superficie celular de células de cáncer de mama.

Con el fin de producir un anticuerpo de pollo monoclonal, se mezclaron 300 µg de una proteína de antígeno (proteína CAPRIN-1 humana) expuesta en SEQ ID NO: 2 preparada en el Ejemplo 2 con la misma cantidad de adyuvante completo de Freund y la mezcla se usó como solución de antígeno para un pollo. La solución de antígeno se administró por vía intraperitoneal a pollos de 7 semanas de edad y además se administró siete veces con

intervalos de cuatro semanas para completar la inmunización. Se extrajo el bazo el cuarto día desde la última inmunización y se molió entre dos portaobjetos esterilizados y se lavó con PBS (-) (fabricado por Nissui Pharmaceutical Co., Ltd.), seguido de centrifugación a 1500 rpm durante 10 minutos para eliminar el sobrenadante. Este procedimiento se repitió tres veces para obtener células del bazo. Se mezclaron células del bazo resultantes y células de mieloma de pollo deficientes en cadena ligera establecidas por la transformación de pollo usando el virus de la reticuloendoteliosis aviar a una relación de 5:1 y se añadió una solución de PEG preparada mezclando 200 µl de medio IMDM que contenía 10 % de FBS y 800 µl de PEG 1500 (fabricada por Boehringer Ingelheim GmbH) y calentada a 37 °C a la mezcla resultante, seguido de dejarla reposar durante 5 minutos para la fusión de células. Se realizó centrifugación a 1700 rpm durante 5 minutos y se eliminó el sobrenadante. Las células se suspendieron en una mezcla de 300 ml de medio IMDM (medio de selección HAT) que contenía 10 % de FBS y 2 % de equivalentes de una solución de HAT fabricada por Gibco y la suspensión se sembró en 30 placas, que eran placas de 96 pocillos (fabricadas por Nunc), a 100 µl por pocillo. El cultivo a 37 °C en 5 % de CO<sub>2</sub> durante 7 días dio hibridomas por fusión de las células del bazo y las células de mieloma.

Se seleccionaron hibridomas usando, como índice, la afinidad de unión de los anticuerpos producidos por los hibridomas por una proteína CAPRIN-1. Se añadió una solución de 1 µg/ml de la proteína CAPRIN-1 preparada en el Ejemplo 2 a una placa de 96 pocillos a 100 µl por pocillo, seguido de dejarla reposar a 4 °C durante 18 horas. Cada pocillo se lavó con PBS-T tres veces y se añadieron 400 µl de una solución al 0,5 % de albúmina de suero bovino (BSA) (fabricada por Sigma-Aldrich Co., LLC.) a cada pocillo, seguido de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 3 horas. Se eliminó la solución y cada pocillo se lavó con 400 µl de PBS-T tres veces y se añadieron 100 µl del sobrenadante de cultivo de hibridomas preparado anteriormente a cada pocillo, seguido de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 2 horas. Cada pocillo se lavó con PBS-T tres veces y se añadieron 100 µl de un anticuerpo anti-IgY de pollo marcada con HRP (fabricado por Sigma-Aldrich Co., LLC.) diluido 5000 veces con PBS a cada pocillo, seguido de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Cada pocillo se lavó con PBS-T tres veces y se añadieron 100 µl de una solución de sustrato TMB (fabricada por Thermo Fisher Scientific K.K.) a cada pocillo, seguido de dejarla reposar durante 15 a 30 minutos para la reacción de color. Después de la coloración, se añadieron 100 µl de ácido sulfúrico 1 N a cada pocillo para detener la reacción. La absorbancia se midió a 450 nm y 595 nm con un espectrómetro de absorción. Como resultado, se seleccionaron varios hibridomas que producen anticuerpos que muestran altos valores de absorbancia.

Se sembraron los hibridomas seleccionados en una placa de 96 pocillos a 0,5 células por pocillo y se cultivaron. Después de una semana, se observaron hibridomas que formaban colonias individuales en los pocillos. Las células en los pocillos se cultivaron adicionalmente y se seleccionaron hibridomas usando, como índice, la afinidad de unión de los anticuerpos producidos por los hibridomas clonados por una proteína CAPRIN-1. Se añadió una solución de 1 µg/ml de proteína CAPRIN-1 humana a una placa de 96 pocillos a 100 µl por pocillo, seguido de dejarla reposar a 4 °C durante 18 horas. Cada pocillo se lavó con PBS-T tres veces y se añadieron 400 µl de una solución al 0,5 % de BSA a cada pocillo, seguido de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 3 horas. Se eliminó la solución y cada pocillo se lavó con 400 µl de PBS-T tres veces y se añadieron 100 µl del sobrenadante de cultivo de hibridomas preparado anteriormente a cada pocillo, seguido de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 2 horas. Cada pocillo se lavó con PBS-T tres veces y se añadieron 100 µl de un anticuerpo anti-IgY de pollo marcada con HRP (fabricada por Sigma-Aldrich Co., LLC.) diluido 5000 veces con PBS a cada pocillo, seguido de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Cada pocillo se lavó con PBS-T tres veces y se añadieron 100 µl de una solución de sustrato TMB (fabricada por Thermo Fisher Scientific K.K.) a cada pocillo, seguido de dejarla reposar durante 15 a 30 minutos para la reacción de color. Después de la coloración, se añadieron 100 µl de ácido sulfúrico 1 N a cada pocillo para detener la reacción. La absorbancia se midió a 450 nm y 595 nm con un espectrómetro de absorción. Como resultado, se obtuvieron varias cepas de hibridoma que producen anticuerpos monoclonales que muestran reactividad con la proteína CAPRIN-1.

Posteriormente, de estos anticuerpos monoclonales, se seleccionaron anticuerpos reactivos con la superficie celular de células de cáncer que expresan la proteína CAPRIN-1. Específicamente, se centrifugaron 5x10<sup>5</sup> células de la línea de células de cáncer de mama humano MDA-MB-231V con un tubo de microcentrifugación de 1,5 ml. A las células se añadieron 100 µl del sobrenadante de cultivo de los hibridomas anteriormente descritos, seguido de dejarlas reposar sobre hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, a las células se añadió un anticuerpo de cabra anti-IgG de pollo marcada con FITC (H+L) (fabricado por SouthernBiotech) diluido 30 veces con PBS que contenía 0,1 % de FBS, seguido de dejarlas reposar sobre hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, la intensidad de fluorescencia se midió con FACS Calibur disponible de Becton, Dickinson and Company. Por separado, se realizó el mismo procedimiento que antes usando un medio de cultivo de hibridomas para preparar una muestra de control. Como resultado, se seleccionaron tres anticuerpos monoclonales (anticuerpos monoclonales de pollo N.º 1, N.º 2 y N.º 3) que mostraron intensidades de fluorescencia más altas en comparación con el control, es decir, reaccionaron con la superficie celular de células de cáncer de mama que expresan la proteína CAPRIN-1.

[Ejemplo 6] Caracterización de anticuerpo seleccionado

(1) Clonación del gen de dominio variable del anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1

Se extrajo ARNm de cada una de las cepas de hibridoma que producen 22 anticuerpos monoclonales de ratón y 3 anticuerpos monoclonales de pollo seleccionadas en el Ejemplo 5. Se prepararon genes de los dominios variables de la cadena pesada (VH) y los dominios variable de la cadena ligera (VL) de todos los anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN-1 por RT-PCR usando cebadores específicos para la secuencia derivada de FR1 de ratón y la secuencia derivada de FR4 de ratón en los hibridomas que producen anticuerpos monoclonales de ratón y cebadores específicos para la secuencia derivada de FR1 de pollo y la secuencia derivada de FR4 de pollo en los hibridomas que producen anticuerpos monoclonales de pollo. Estos genes se clonaron en un vector pCR2.1 (fabricado por Life Technologies) para secuenciación.

10 (1)-1 RT-PCR

Se preparó ARNm a partir de  $1 \times 10^6$  hibridomas de cada cepa que produce un anticuerpo monoclonal de ratón con el kit de micropurificación de ARNm (fabricado por GE Healthcare Bio-Sciences) y el ARNm resultante se transcribió de forma inversa con el kit SuperScriptII 1st Strand Synthesis (fabricado por Life Technologies) para sintetizar ADNc. Estos procedimientos se realizaron según el protocolo adjunto a cada kit. El gen del anticuerpo se amplificó por PCR usando el ADNc resultante. Con el fin de obtener un gen del dominio VH, se usaron un cebador (SEQ ID NO: 257) específico para la secuencia de FR1 de cadena pesada de ratón y un cebador (SEQ ID NO: 258) específico para la secuencia de FR4 de cadena pesada de ratón. Con el fin de obtener un gen del dominio VL, se usaron un cebador (SEQ ID NO: 259) específico para la secuencia de FR1 de cadena ligera de ratón y un cebador (SEQ ID NO: 260) específico para FR4 de cadena ligera de ratón. Estos cebadores se diseñaron con referencia a Jones, S.T. y Bending, M.M., Bio/Technology, 9, 88-89 (1991). En la PCR, se usó Ex-taq (fabricada por Takara Bio Inc.). Se añadió una muestra de ADNc a 5 µl de 10 x tampón EX Taq, 4 µl (2,5 mM) de mezcla de dNTP, 2 µl (1,0 µM) de cada cebador y 0,25 µl (5 U/µl) de Ex Taq y el volumen total se ajustó a 50 µl con agua esterilizada. Después del tratamiento a 94 °C durante 2 minutos, se repitió un ciclo que consistía en desnaturalización a 94 °C durante 1 minuto, hibridación a 58 °C durante 30 segundos y extensión a 72 °C durante 1 minuto durante 30 ciclos.

Se extrajo ARN total de  $1 \times 10^6$  hibridomas de cada cepa que produce un anticuerpo de pollo monoclonal usando el kit High Pure RNA Isolation (fabricado por Roche Diagnostics K.K.) y se sintetizó ADNc usando el kit PrimeScript II 1st strand cDNA Synthesis (fabricado por Takara Bio Inc.). Estos procedimientos se realizaron según el protocolo adjunto a cada kit. Se amplificaron cada uno del gen del dominio variable del anticuerpo de la cadena pesada de pollo y el gen del dominio variable de la cadena ligera del anticuerpo de pollo usando el ADNc sintetizado como molde y KOD-Plus-DNA Polymerase (fabricada por Toyobo Co., Ltd.) por PCR según un método usual. Con el fin de obtener un gen del dominio VH de un anticuerpo de pollo, se usaron un cebador específico para la secuencia de FR1 de la cadena pesada de pollo y un cebador específico para la secuencia FR4 de la cadena pesada de pollo. Con el fin de obtener un gen del dominio VL, se usaron un cebador específico para la secuencia de FR1 de cadena ligera de pollo y un cebador específico para FR4 de la cadena ligera de pollo.

(1)-2 Clonación

Se sometió cada producto de PCR preparado anteriormente a electroforesis en gel de agarosa y se cortaron las bandas de ADN del dominio VH y el dominio VL. Se purificaron los fragmentos de ADN con el kit de purificación QIAquick Gel (fabricado por Qiagen) según el protocolo adjunto al kit. Cada ADN purificado se clonó en un vector pCR2.1 usando un kit de clonación TA (fabricado por Life Technologies). El vector unido se transformó en células competentes DH5a (fabricadas por Toyobo Co., Ltd.) según un método usual. Se cultivaron diez clones de cada transformante en un medio (100 µg/ml de ampicilina) a 37 °C durante la noche y cada ADN de plásmido se purificó usando el kit Qiaspin Miniprep (fabricado por Qiagen).

(1)-3 Secuenciación

Se secuenciaron los genes del dominio VH y dominio VL en cada uno de los plásmidos preparados anteriormente usando el cebador directo M13 (SEQ ID NO: 261) y el cebador inverso M13 (SEQ ID NO: 262) con un secuenciador de fluorescencia (secuenciador de ADN 3130XL, fabricado por ABI) usando el kit de secuenciación de ciclos BigDye terminator Ver 3.1 fabricado por ABI según el protocolo adjunto al kit. Como resultado, se determinaron cada secuencia del gen y secuencia de aminoácidos.

Es decir, estos anticuerpos monoclonales comprenden cada uno un dominio variable de la cadena pesada (VH) (el número de secuencia de la secuencia del gen se muestra entre paréntesis) que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 40 (SEQ ID NO: 45), SEQ ID NO: 50 (SEQ ID NO: 55), SEQ ID NO: 60 (SEQ ID NO: 65), SEQ ID NO: 70 (SEQ ID NO: 75), SEQ ID NO: 80 (SEQ ID NO: 85), SEQ ID NO: 90 (SEQ ID NO: 95), SEQ ID NO: 100 (SEQ ID NO: 105), SEQ ID NO: 110 (SEQ ID NO: 115), SEQ ID NO: 120 (SEQ ID NO: 125), SEQ ID NO: 130 (SEQ ID NO: 131), SEQ ID NO: 135 (SEQ ID NO: 140), SEQ ID NO: 145 (SEQ ID NO: 150), SEQ ID NO: 160 (SEQ ID NO: 165), SEQ ID NO: 170 (SEQ ID NO: 175), SEQ ID NO: 200 (SEQ ID NO: 205), SEQ ID NO: 210 (SEQ ID NO: 215), SEQ ID NO: 220 (SEQ ID NO: 225), SEQ ID NO: 230 (SEQ ID NO: 235), SEQ ID NO: 240 (SEQ ID NO: 245), o SEQ ID NO: 250 (SEQ ID NO: 255), y un dominio variable de la cadena ligera (VL) (número de secuencia de la secuencia del gen se muestra entre paréntesis) que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 44 (SEQ ID NO: 46), SEQ ID NO: 54 (SEQ ID NO: 56),

SEQ ID NO: 64 (SEQ ID NO: 66), SEQ ID NO: 74 (SEQ ID NO: 76), SEQ ID NO: 84 (SEQ ID NO: 86),  
 SEQ ID NO: 94 (SEQ ID NO: 96), SEQ ID NO: 104 (SEQ ID NO: 106), SEQ ID NO: 114 (SEQ ID NO: 116),  
 SEQ ID NO: 124 (SEQ ID NO: 126), SEQ ID NO: 139 (SEQ ID NO: 141), SEQ ID NO: 149 (SEQ ID NO: 151),  
 SEQ ID NO: 155 (SEQ ID NO: 156), SEQ ID NO: 164 (SEQ ID NO: 166), SEQ ID NO: 174 (SEQ ID NO: 176),  
 5 SEQ ID NO: 180 (SEQ ID NO: 181), SEQ ID NO: 185 (SEQ ID NO: 186), SEQ ID NO: 190 (SEQ ID NO: 191),  
 SEQ ID NO: 195 (SEQ ID NO: 196), SEQ ID NO: 204 (SEQ ID NO: 206), SEQ ID NO: 214 (SEQ ID NO: 216),  
 SEQ ID NO: 224 (SEQ ID NO: 226), SEQ ID NO: 234 (SEQ ID NO: 236), SEQ ID NO: 244 (SEQ ID NO: 246), o  
 SEQ ID NO: 254 (SEQ ID NO: 256). El dominio VH comprende CDR1 representada por la secuencia de aminoácidos  
 10 expuesta en SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 87,  
 SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 142,  
 SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 227,  
 SEQ ID NO: 237, o SEQ ID NO: 247, CDR2 representada por la secuencia de aminoácidos expuesta en  
 SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 98,  
 SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 158,  
 15 SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 228, SEQ ID NO: 238, o  
 SEQ ID NO: 248 y CDR3 representada por la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 39,  
 SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 99,  
 SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 159,  
 SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 229, SEQ ID NO: 239, o  
 20 SEQ ID NO: 249. El dominio VL comprende CDR1 representada por la secuencia de aminoácidos expuesta en  
 SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 91,  
 SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 152,  
 SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 192,  
 SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 231, SEQ ID NO: 241, o SEQ ID NO: 251, CDR2  
 25 representada por la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 62,  
 SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 122,  
 SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 153, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 178,  
 SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 222,  
 SEQ ID NO: 232, SEQ ID NO: 242, o SEQ ID NO: 252 y CDR3 representada por la secuencia de aminoácidos  
 30 expuesta en SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 93,  
 SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 154,  
 SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 194,  
 SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 233, SEQ ID NO: 243, o SEQ ID NO: 253.

35 La secuencia de aminoácidos del dominio variable de la cadena pesada de cada uno de los anticuerpos  
 monoclonales resultantes se expone en SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 70,  
 SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 130,  
 SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 200, SEQ ID NO: 210,  
 SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 240 y SEQ ID NO: 250, y la secuencia de aminoácidos del dominio  
 40 variable de la cadena ligera se expone en SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 74,  
 SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 139,  
 SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 185,  
 SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 224, SEQ ID NO: 234,  
 SEQ ID NO: 244 y SEQ ID NO: 254.

45 Es decir, el anticuerpo monoclonal de ratón N.<sup>o</sup> 1 comprende un dominio variable de la cadena pesada expuesto en  
 SEQ ID NO: 70 y un dominio variable de la cadena ligera expuesto en SEQ ID NO: 74; el anticuerpo monoclonal de  
 ratón N.<sup>o</sup> 2 comprende un dominio variable de la cadena pesada expuesto en SEQ ID NO: 80 y un dominio variable  
 50 de la cadena ligera expuesto en SEQ ID NO: 84; el anticuerpo monoclonal de ratón N.<sup>o</sup> 3 comprende un dominio  
 variable de la cadena pesada expuesto en SEQ ID NO: 90 y un dominio variable de la cadena ligera expuesto en  
 SEQ ID NO: 94; el anticuerpo monoclonal de ratón N.<sup>o</sup> 4 comprende un dominio variable de la cadena pesada  
 expuesto en SEQ ID NO: 100 y un dominio variable de la cadena ligera expuesto en SEQ ID NO: 104; el anticuerpo  
 monoclonal de ratón N.<sup>o</sup> 5 comprende un dominio variable de la cadena pesada expuesto en SEQ ID NO: 110 y un  
 dominio variable de la cadena ligera expuesto en SEQ ID NO: 114; el anticuerpo monoclonal de ratón N.<sup>o</sup> 6  
 55 comprende un dominio variable de la cadena pesada expuesto en SEQ ID NO: 120 y un dominio variable de la  
 cadena ligera expuesto en SEQ ID NO: 124; el anticuerpo monoclonal de ratón N.<sup>o</sup> 7 comprende un dominio variable  
 de la cadena pesada expuesto en SEQ ID NO: 130 y un dominio variable de la cadena ligera expuesto en  
 SEQ ID NO: 124; el anticuerpo monoclonal de ratón N.<sup>o</sup> 8 comprende un dominio variable de la cadena pesada  
 expuesto en SEQ ID NO: 135 y un dominio variable de la cadena ligera expuesto en SEQ ID NO: 139; el anticuerpo  
 monoclonal de ratón N.<sup>o</sup> 9 comprende un dominio variable de la cadena pesada expuesto en SEQ ID NO: 145 y un  
 dominio variable de la cadena ligera expuesto en SEQ ID NO: 149; el anticuerpo monoclonal de ratón N.<sup>o</sup> 10  
 60 comprende un dominio variable de la cadena pesada expuesto en SEQ ID NO: 145 y un dominio variable de la  
 cadena ligera expuesto en SEQ ID NO: 155; el anticuerpo monoclonal de ratón N.<sup>o</sup> 11 comprende un dominio  
 variable de la cadena pesada expuesto en SEQ ID NO: 160 y un dominio variable de la cadena ligera expuesto en  
 SEQ ID NO: 164; el anticuerpo monoclonal de ratón N.<sup>o</sup> 12 comprende un dominio variable de la cadena pesada  
 expuesto en SEQ ID NO: 170 y un dominio variable de la cadena ligera expuesto en SEQ ID NO: 174; el anticuerpo

5 monoclonal de ratón N.º 13 comprende un dominio variable de la cadena pesada expuesto en SEQ ID NO: 170 y un dominio variable de la cadena ligera expuesto en SEQ ID NO: 180; el anticuerpo monoclonal de ratón N.º 14 comprende un dominio variable de la cadena pesada expuesto en SEQ ID NO: 170 y un dominio variable de la cadena ligera expuesto en SEQ ID NO: 185; el anticuerpo monoclonal de ratón N.º 15 comprende un dominio variable de la cadena pesada expuesto en SEQ ID NO: 170 y un dominio variable de la cadena ligera expuesto en SEQ ID NO: 190; el anticuerpo monoclonal de ratón N.º 16 comprende un dominio variable de la cadena pesada expuesto en SEQ ID NO: 170 y un dominio variable de la cadena ligera expuesto en SEQ ID NO: 195; el anticuerpo monoclonal de ratón N.º 17 comprende un dominio variable de la cadena pesada expuesto en SEQ ID NO: 200 y un dominio variable de la cadena ligera expuesto en SEQ ID NO: 204; el anticuerpo monoclonal de ratón N.º 18  
10 comprende un dominio variable de la cadena pesada expuesto en SEQ ID NO: 210 y un dominio variable de la cadena ligera expuesto en SEQ ID NO: 214; el anticuerpo monoclonal de ratón N.º 19 comprende un dominio variable de la cadena pesada expuesto en SEQ ID NO: 220 y un dominio variable de la cadena ligera expuesto en SEQ ID NO: 224; el anticuerpo monoclonal de ratón N.º 20 comprende un dominio variable de la cadena pesada expuesto en SEQ ID NO: 230 y un dominio variable de la cadena ligera expuesto en SEQ ID NO: 234; el anticuerpo monoclonal de ratón N.º 21 comprende un dominio variable de la cadena pesada expuesto en SEQ ID NO: 240 y un dominio variable de la cadena ligera expuesto en SEQ ID NO: 244; y el anticuerpo monoclonal de ratón N.º 22  
15 comprende un dominio variable de la cadena pesada expuesto en SEQ ID NO: 250 y un dominio variable de la cadena ligera expuesto en SEQ ID NO: 254..

20 Las secuencias de aminoácidos de los dominios variables de la cadena pesada de los anticuerpos monoclonales de pollo resultantes se exponen en SEQ ID NO: 40, 50 y 60; y las secuencias de aminoácidos de los dominios variables de la cadena ligera se exponen en SEQ ID NO: 44, 54 y 64.

25 Es decir, el anticuerpo monoclonal de pollo N.º 1 comprende un dominio variable de la cadena pesada expuesto en SEQ ID NO: 40 y un dominio variable de la cadena ligera expuesto en SEQ ID NO: 44, en los que las CDR 1 a 3 en el dominio variable de la cadena pesada consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 37, 38 y 39, respectivamente; y las CDR 1 a 3 en el dominio variable de la cadena ligera consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 41, 42 y 43, respectivamente. El anticuerpo monoclonal de pollo N.º 2  
30 comprende un dominio variable de la cadena pesada expuesto en SEQ ID NO: 50 y un dominio variable de la cadena ligera expuesto en SEQ ID NO: 54, en los que las CDR 1 a 3 en el dominio variable de la cadena pesada consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 47, 48 y 49, respectivamente; y las CDR 1 a 3 en el dominio variable de la cadena ligera consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 51, 52 y 53, respectivamente. El anticuerpo monoclonal de pollo N.º 3 comprende un dominio variable de la cadena pesada expuesto en SEQ ID NO: 60 y un dominio variable de la cadena ligera expuesto en  
35 SEQ ID NO: 64, en los que las CDR 1 a 3 en el dominio variable de la cadena pesada consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 57, 58 y 59, respectivamente; y las CDR 1 a 3 en el dominio variable de la cadena ligera consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 61, 62 y 63, respectivamente.

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

Se trataron ambos extremos de un fragmento amplificado del gen del dominio variable de la cadena pesada expuesto en SEQ ID NO: 40 del anticuerpo monoclonal de pollo N.º 1 preparado en (1) anteriormente con enzimas de restricción y el fragmento se purificó y se insertó en el vector pcDNA4/myc-His (fabricado por Life Technologies)  
45 que contenía una secuencia conductora derivada de un anticuerpo de pollo que comprende la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 263 y el dominio constante de cadena H de IgG<sub>1</sub> humana que comprende la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 264 según un método usual. Por separado, se trataron ambos extremos de un fragmento amplificado del gen del dominio variable de la cadena ligera expuesto en SEQ ID NO: 44 del anticuerpo monoclonal de pollo N.º 1 con enzimas de restricción y el fragmento se purificó y se insertó en el vector pcDNA3.1/myc-His (fabricado por  
50 Life Technologies) que contenía una secuencia conductora derivada de un anticuerpo de pollo que comprende la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 263 y el dominio constante de cadena L de IgG<sub>1</sub> humana que comprende la secuencia expuesta en SEQ ID NO: 265 según un método usual.

Posteriormente, se introdujeron el vector recombinante que contenía el dominio variable de la cadena pesada expuesto en SEQ ID NO: 40 del anticuerpo monoclonal de pollo N.º 1 y el vector recombinante que contenía el dominio variable de la cadena ligera expuesto en SEQ ID NO: 44 del anticuerpo monoclonal de pollo N.º 1 en células CHO-K1 (obtenidas de Riken Cell Bank). Específicamente, se lavaron  $2 \times 10^5$  células CHO-K1 cultivadas en cada pocillo, de una placa de cultivo de 12 pocillos, que contenía 1 ml de medio Ham's F12 (fabricado por Life Technologies) que contenía 10 % de FBS con PBS (-). A cada pocillo se añadieron 1 ml de medio Ham's F12 nuevo  
60 que contenía 10 % de FBS y una mezcla de 30 µl de OptiMEM (fabricado por Life Technologies) que contenía 250 ng de cada uno de los vectores anteriormente mencionados y 30 µl de reactivo de transfección Polyfect (fabricado por Qiagen). Las células CHO-K1 introducidas con los vectores recombinantes se cultivaron en medio Ham's F12 que contenía 10 % de FBS, 200 µg/ml de Zeocin (fabricada por Life Technologies) y 200 µg/ml de Geneticin (fabricado por Roche) y entonces se sembraron en una placa de 96 pocillos a 0,5 células por pocillo para producir una línea celular que produce establemente anticuerpo quimérico de humano-pollo N.º 1 (N.º 1) que  
65 comprende el dominio variable del anticuerpo monoclonal de pollo N.º 1. Similarmente, se produjeron líneas

celulares que producen establemente anticuerpo quimérico de humano-pollo N.º 2 (N.º 2) y anticuerpo quimérico de humano-pollo N.º 3 (N.º 3) a partir de los anticuerpos monoclonales de pollo N.º 2 y N.º 3, respectivamente.

5 Las líneas celulares producidas se cultivaron cada una a  $5 \times 10^5$  células/ml en un matraz de 150 cm<sup>2</sup> que contenía 30 ml de medio OptiCHO sin suero (fabricado por Life Technologies) durante 5 días para obtener un sobrenadante de cultivo que contenía N.º 1, N.º 2 o N.º 3.

10 Similarmente, se trataron ambos extremos de un fragmento amplificado del gen del dominio variable de la cadena pesada expuesto en SEQ ID NO: 40 del anticuerpo monoclonal de pollo N.º 1 con enzimas de restricción y el fragmento se purificó y se insertó en el vector pcDNA4/myc-His (fabricado por Life Technologies) que contenía una secuencia conductora derivada de un anticuerpo de pollo y el dominio constante de cadena H de IgG<sub>1</sub> de ratón según un método usual. Por separado, se trataron ambos extremos de un fragmento amplificado del gen del dominio variable de la cadena ligera expuesto en SEQ ID NO: 44 del anticuerpo monoclonal de pollo N.º 1 con enzimas de restricción y el fragmento se purificó y se insertó en el vector pcDNA3.1/myc-His (fabricado por Life Technologies) que contenía una secuencia conductora derivada de un anticuerpo de pollo y el dominio constante de cadena L de IgG<sub>1</sub> de ratón según un método usual. Estos vectores se introdujeron en células CHO-K1 como antes para producir una línea celular que produce establemente el anticuerpo quimérico de ratón-pollo N.º 1 que comprende el dominio variable del anticuerpo monoclonal de pollo N.º 1. Similarmente, se produjeron líneas celulares que producen establemente el anticuerpo quimérico de ratón-pollo N.º 2 (N.º 2) y el anticuerpo quimérico de ratón-pollo N.º 3 (N.º 3) a partir de anticuerpos monoclonales de pollo N.º 2 y N.º 3, respectivamente.

25 Las líneas celulares producidas se cultivaron cada una a  $5 \times 10^5$  células/ml en un matraz de 150 cm<sup>2</sup> que contenía 30 ml de medio OptiCHO sin suero (fabricado por Life Technologies) durante 5 días para obtener un sobrenadante de cultivo que contenía el anticuerpo quimérico de ratón-pollo N.º 1, el anticuerpo quimérico de ratón-pollo N.º 2 y el anticuerpo quimérico de ratón-pollo N.º 3.

(3) Expresión de la proteína CAPRIN-1 sobre la superficie celular de cáncer de vesícula biliar usando anticuerpo monoclonal preparado

30 Posteriormente, se investigó una línea celular de vesícula biliar TGBC14TKB, que se confirmó que expresaba un gen CAPRIN-1, para si expresaba o no una proteína CAPRIN-1 en las superficies de estas células. Se centrifugaron  $1 \times 10^6$  células de TGBC14TKB con un tubo de microcentrifugación de 1,5 ml. A las células se añadió el sobrenadante de cultivo (100 µl) que contenía cualquiera de los anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN-1 de ratón N.º 1 a N.º 22 que reaccionaban con la superficie de células de cáncer producidos en el Ejemplo 4 y los anticuerpos quiméricos de ratón-pollo anti-CAPRIN-1 N.º 1 a N.º 3 producidos en (2) anteriormente, seguido de dejarlas reposar sobre hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, las células se suspendieron en un anticuerpo de cabra anti-IgG de ratón marcada con FITC (fabricado por Life Technologies) diluido 500 veces con PBS que contenía 0,1 % de FBS, seguido de dejarlas reposar sobre hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, la intensidad de fluorescencia se midió con FACS Calibur disponible de Becton, Dickinson and Company. Por separado, como control, se realizó el mismo procedimiento que antes usando un anticuerpo de control de isotipo, en lugar de los sobrenadantes de cultivo que contenían los anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN-1 de ratón N.º 1 a N.º 22 y los anticuerpos quiméricos de ratón-pollo N.º 1 a N.º 3. Como resultado, la intensidad de fluorescencia en las células a las que se añadió cualquiera de los anticuerpos monoclonales N.º 1 a N.º 22 y los anticuerpos quiméricos de ratón-pollo N.º 1 a N.º 3 fue del 20 % o más alta que en el control en cada caso. Específicamente, en el caso de uso del anticuerpo quimérico de ratón-pollo N.º 1, la intensidad de fluorescencia se potenció el 200 % o más. Esto demuestra que la proteína CAPRIN-1 se expresó sobre la superficie celular de las líneas celulares de cáncer de vesícula biliar humano. La tasa de aumento en la intensidad de fluorescencia se representa por la tasa de aumento en la intensidad media de fluorescencia (Valor de IMF) en cada célula y se calcula por la siguiente fórmula de cálculo:

50 **Tasa de aumento en la intensidad media de fluorescencia (tasa de aumento en la intensidad de fluorescencia) (%) = ((valor de IMF de células que reaccionaron con anticuerpo anti-CAPRIN-1 humana) - (valor de IMF de control)) / (valor de IMF de control) x 100.**

55 (4) Efecto antitumoral (actividad de ADCC) del anticuerpo anti-CAPRIN-1 sobre células de cáncer de vesícula biliar humano

60 Entre los anticuerpos preparados anteriormente, se usó el anticuerpo quimérico de humano-pollo N.º 1 para la evaluación de citotoxicidad (actividad de ADCC) en células de cáncer de vesícula biliar humano. Se purificó el anticuerpo quimérico de humano-pollo N.º 1 contenido en el sobrenadante de cultivo preparado en (2) anteriormente usando Hitrap Protein A Sepharose FF (fabricado por GE Healthcare Bio-Sciences), se sustituyó con PBS (-) y se filtró a través de un filtro de 0,22 µm (fabricado por Millipore Corporation) y se usó como el anticuerpo para medir la actividad. Se recogieron  $1 \times 10^6$  células de una línea celular de cáncer de vesícula biliar humano TGBC14TKB en un tubo de centrifugación de 50 ml y se añadieron 100 µCi de <sup>51</sup>Cr al mismo, seguido de incubación a 37 °C durante 2 horas. Posteriormente, las células se lavaron con medio RPMI1640 que contenía 10 % de FBS tres veces y luego se añadieron a una placa de fondo en V de 96 pocillos a  $2 \times 10^3$  células por pocillo como células diana. A cada pocillo



se añadieron 1,2 µg del anticuerpo purificado anteriormente. Por separado, se aisló una población de células que contenía células NK humanas de linfocitos de sangre periférica humana por el siguiente procedimiento: se sometieron células mononucleares periféricas humanas a reacción con anticuerpos marcados con el colorante fluorescente FITC (anticuerpo anti-CD3 humano, anticuerpo anti-CD20 humano, anticuerpo anti-CD19 humano, anticuerpo anti-CD11c humano y anticuerpo anti-HLA-DR (Becton, Dickinson and Company)) y se aisló una población de células que contenía células NK no teñidas con estos anticuerpos usando una citómetro (FACS Vantage SE (Becton, Dickinson and Company)) o un kit de separación de células NK humanas (NK Cell Isolation Kit (fabricado por Miltenyi Biotec GmbH)). La población de células que contenía células NK se añadió adicionalmente a la placa a  $2 \times 10^5$  células por pocillo, seguido de cultivo a 37 °C en 5 % de CO<sub>2</sub> durante 4 horas. Después del cultivo, se midió la cantidad de <sup>51</sup>crómo secretada de las células tumorales alteradas en el sobrenadante de cultivo para calcular la actividad de ADCC en las células de cáncer de vesícula biliar por el anticuerpo anti-CAPRIN-1. Como resultado, las citotoxicidades de anticuerpo quimérico de humano-pollo N.º 1 en TGBC14TKB fueron del 20 %, mientras que las citotoxicidades en TGBC14TKB fueron ambas inferiores al 5 % en el caso de uso del anticuerpo monoclonal que reacciona con la propia proteína CAPRIN-1, pero no reacciona con la superficie celular de células de cáncer y en el caso de no usar anticuerpos. Similarmente, también se investigaron las citotoxicidades en TGBC14TKB de los anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN-1 de ratón N.º 1 a N.º 22, anticuerpos quiméricos de humano-pollo N.º 2 y N.º 3 y fueron todas del 15 % o más, mientras que las citotoxicidades fueron inferiores al 5 % en el caso de uso del anticuerpo monoclonal que reacciona con la propia proteína CAPRIN-1, pero no reacciona con la superficie celular de células de cáncer y en el caso de no usar anticuerpos. Los resultados demostraron anteriormente que los anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN-1 preparados alteran las células de cáncer que expresan la proteína CAPRIN-1 mediante la actividad de ADCC. La citotoxicidad es el resultado, como se ha descrito anteriormente, cuando el anticuerpo anti-CAPRIN-1 usado en la presente invención, la población de células que contenía células NK humanas y  $2 \times 10^3$  células tumorales con <sup>51</sup>crómo se mezclaron y se cultivaron durante 4 horas y se muestra como la citotoxicidad en las células tumorales calculada por la siguiente fórmula de cálculo \* midiendo la cantidad de <sup>51</sup>crómo liberada en el medio después del cultivo.

**Fórmula \*: citotoxicidad (%) = (cantidad de <sup>51</sup>crómo liberada de las células tumorales en presencia de la población de células que contiene el anticuerpo anti-CAPRIN-1 y células NK) / (cantidad de <sup>51</sup>crómo liberada de las células tumorales en presencia de ácido clorhídrico 1 N) x 100.**

[Ejemplo 7] Identificación de péptido de la proteína CAPRIN-1 que se une a anticuerpo anti-CAPRIN-1 que reacciona con superficie celular de células de cáncer

Se identificaron secuencias parciales de la proteína CAPRIN-1 reconocida por los anticuerpos anti-CAPRIN-1 usando anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN-1 N.º 12 a N.º 22, que reaccionan con la superficie celular de células de cáncer, preparadas anteriormente.

Primero, se añadió DTT (fabricado por Fluka) a una concentración final de 10 mM a 100 µl de una solución de 1 µg/µl de proteína CAPRIN-1 recombinante en PBS, seguido de reacción a 95 °C durante 5 minutos para reducir el enlace disulfuro en la proteína CAPRIN-1. A continuación, se añadió yodoacetamida (fabricada por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a la misma a una concentración final de 20 mM, seguido de alquilación del grupo tiol a 37 °C bajo una condición apantallada de luz durante 30 minutos. A 40 µg de la proteína CAPRIN-1 alquilada reducida resultante se añadieron 50 µg de cualquiera de los anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN-1 N.º 12 a N.º 22. La cantidad total de cada mezcla se ajustó a 1 ml con un tampón fosfato 20 mM (pH 7,0), seguido de reacción a 4 °C durante la noche con agitación.

Posteriormente, se añadió tripsina (fabricada por Promega K.K.) a una concentración final de 0,2 µg a cada mezcla de reacción, seguido de reacción a 37 °C durante 1, 2, 4 o 12 horas. La mezcla de reacción se mezcló con proteína A-perlas de vidrio (fabricadas por GE Healthcare Bio-Sciences) bloqueadas con PBS que contenía 1 % de BSA (fabricada por Sigma-Aldrich Co., LLC.) y se lavó con PBS de antemano y carbonato cálcico 1 mM en un tampón NP-40 (tampón fosfato 20 mM (pH 7,4), EDTA 5 mM, NaCl 150 mM, 1 % de NP-40), seguido de reacción durante 30 minutos.

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

Como resultado, se identificó un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 273 como secuencia parcial de la proteína CAPRIN-1 reconocida por todos los anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN-1 N.º 12 a N.º 22. Además, se identificó un péptido expuesto en SEQ ID NO: 274 como secuencia parcial del polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 273 anteriormente reconocido por los anticuerpos monoclonales N.º 13 a N.º 16, N.º 17 a N.º 19 y N.º 21; y se encontró que un péptido de secuencia parcial expuesta en SEQ ID NO: 275 era reconocido por los anticuerpos monoclonales N.º 13 a N.º 16.

Se identificaron péptidos de epítopo en la proteína CAPRIN-1 reconocida por los anticuerpos usando anticuerpo monoclonal quimérico de humano-pollo N.º 1, anticuerpo monoclonal quimérico de humano-pollo N.º 3 y anticuerpos

monoclonales de ratón N.º 1 a N.º 11. Se sintetizaron los péptidos candidatos (93 péptidos) que consisten cada uno en 12 a 16 aminoácidos de la secuencia de aminoácidos de la proteína CAPRIN-1 humana y se disolvieron cada uno a una concentración de 1 mg/ml en DMSO.

5 Cada péptido se disolvió a una concentración de 30 µg/ml en un tampón carbonato sódico 0,1 M (pH 9,6). La solución se añadió a una placa de 96 pocillos (fabricada por Nunc, Producto N.º 436006) a 100 µl por pocillo, seguido de dejarla reposar a 4 °C durante la noche. Se eliminó la solución y se añadieron 200 µl de etanolamina 10 mM/tampón carbonato sódico 0,1 M (pH 9,6) a cada pocillo, seguido de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó la solución y cada pocillo se lavó con PBS que contenía 0,5 % de Tween 20 (PBST) dos veces para preparar una placa inmovilizada en péptido.

10 Se añadió el sobrenadante de cultivo celular que contenía anticuerpo monoclonal quimérico de humano-pollo N.º 1 (N.º 1), anticuerpo monoclonal quimérico de humano-pollo N.º 3 (N.º 3), o un anticuerpo monoclonal de ratón (N.º 1, N.º 2, N.º 3, N.º 4, N.º 5, N.º 6, N.º 7, N.º 8, N.º 9, N.º 10, o N.º 11), a cada placa en una cantidad de 50 µl por pocillo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó la solución y cada pocillo se lavó con PBST tres veces. Posteriormente, se añadió una solución de anticuerpo secundario que contenía un anticuerpo anti-IgG humana marcada con HRP (fabricado por Life Technologies) diluido 3000 a 4000 veces con PBST a los pocillos de anticuerpo monoclonal quimérico de humano-pollo a 50 µl por pocillo, mientras que se añadió una solución de anticuerpo secundario que contenía un anticuerpo anti-IgG de ratón marcada con HRP (fabricado por Life Technologies) diluido 3000 a 4000 veces con PBST a los pocillos del anticuerpo monoclonal de ratón a 50 µl por pocillo. Se eliminó la solución y cada pocillo se lavó con PBST seis veces.

25 Se realizó la reacción de color añadiendo 100 µl de una solución de sustrato TMB (fabricada por Thermo Fisher Scientific K.K.) a cada pocillo y dejando la mezcla reposar durante 15 a 30 minutos. Después de la coloración, se añadieron 100 µl de ácido sulfúrico 1 N a cada pocillo para detener la reacción. La absorbancia se midió a 450 nm y 595 nm con un espectrómetro de absorción. Como resultado, se identificó un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 266 como secuencia parcial de la CAPRIN-1 reconocida por los todos los anticuerpos anti-CAPRIN-1: anticuerpo monoclonal quimérico de humano-pollo N.º 1 y anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN-1 N.º 1 a N.º 5. Además, se identificó un péptido expuesto en SEQ ID NO: 267 como un péptido parcial del polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 266 reconocido por el anticuerpo monoclonal quimérico de humano-pollo N.º 1 y los anticuerpos monoclonales de ratón N.º 3 y N.º 4; y se identificó un péptido expuesto en SEQ ID NO: 268 como un péptido parcial del polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 266 reconocido por los anticuerpos monoclonales de ratón N.º 1, N.º 2 y N.º 5. Por tanto, se demostró que el polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 266 contenía una región de epítipo para los anticuerpos anti-CAPRIN-1: anticuerpo monoclonal quimérico de humano-pollo N.º 1 y anticuerpos monoclonales de ratón N.º 1 a N.º 5. Además, se identificó un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 270 como la secuencia parcial de la proteína CAPRIN-1 reconocida por todos los anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN-1 N.º 6, N.º 7 y N.º 8. Por tanto, se demostró que el polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 270 contenía una región de epítipo para anticuerpos anti-CAPRIN-1 N.º 6, N.º 7 y N.º 8. Además, se identificó un polipéptido que comprendía la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 272 como secuencia parcial de la proteína CAPRIN-1 reconocida por todos los anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN-1 N.º 9, N.º 10 y N.º 11. Por tanto, se demostró que el polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 272 contenía una región de epítipo para los anticuerpos anti-CAPRIN-1 N.º 9, N.º 10 y N.º 11. Además, se identificó un polipéptido que comprendía la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 269 como secuencia parcial de la proteína CAPRIN-1 reconocida por el anticuerpo monoclonal quimérico de humano-pollo N.º 3. Por tanto, se demostró que el polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 269 contenía una región de epítipo para el anticuerpo monoclonal quimérico de humano-pollo N.º 3.

[Ejemplo 8] Producción de anticuerpos monoclonales de ratón N.º 30 y N.º 34 a N.º 36 contra la proteína CAPRIN-1

50 (1) Producción de anticuerpos monoclonales de ratón anti-CAPRIN-1 N.º 30 y N.º 34 a N.º 36

Se usó una mezcla de 100 µg de una proteína CAPRIN-1 humana que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 2 preparada según el Ejemplo 3 del documento WO2010/016526 mezclada con la misma cantidad de adyuvante MPL+TDM (fabricado por Sigma-Aldrich Co., LLC.) como solución de antígeno para un ratón. La solución de antígeno se administró por vía intraperitoneal a ratones Balb/c de 6 semanas de edad (fabricada por Japan SLC, Inc.) y se administró además siete veces con intervalos de una semana para completar la inmunización. Se extrajo el bazo el tercer día desde la última inmunización y se molió entre dos portaobjetos esterilizados y se lavó con PBS (-) (fabricado por Nissui Pharmaceutical Co., Ltd.), seguido de centrifugación a 1500 rpm durante 10 minutos para eliminar el sobrenadante. Este procedimiento se repitió tres veces para obtener células del bazo. Se mezclaron las células del bazo resultantes y células de mieloma de ratón SP2/0 (compradas de ATCC) a una relación de 10:1 y se añadió una solución de PEG preparada mezclando 200 µl de medio RPMI1640 que contenía 10 % de FBS y 800 µl de PEG 1500 (fabricada por Boehringer Ingelheim GmbH) y calentada a 37 °C a la mezcla resultante, seguido de dejarlas reposar durante 5 minutos para la fusión de células. Se realizó centrifugación a 1700 rpm durante 5 minutos y se eliminó el sobrenadante. Las células se suspendieron en una mezcla de 150 ml de medio RPMI1640 (medio de selección HAT) que contenía 15 % de FBS y 2 % de equivalentes de una solución de HAT fabricada por Gibco y la suspensión se sembró en 15 placas, que fueron placas de 96 pocillos (fabricadas por

Nunc), a 100 µl por pocillo. El cultivo a 37 °C en 5 % de CO<sub>2</sub> durante 7 días dio hibridomas por fusión de las células del bazo y las células de mieloma.

Se seleccionaron hibridomas usando, como índice, la afinidad de unión de los anticuerpos producidos por los hibridomas por una proteína CAPRIN-1. Se añadió una solución de 1 µg/ml de la proteína CAPRIN-1 preparada por el método descrito en el Ejemplo 3 del documento WO2010/016526 a una placa de 96 pocillos a 100 µl por pocillo, seguido de dejarla reposar a 4 °C durante 18 horas. Cada pocillo se lavó con PBS-T tres veces y se añadieron 400 µl de una solución al 0,5 % de albúmina de suero bovino (BSA) (fabricada por Sigma-Aldrich Co., LLC.) a cada pocillo, seguido de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 3 horas. Se eliminó la solución y cada pocillo se lavó con 400 µl de PBS-T tres veces y se añadieron 100 µl del sobrenadante de cultivo de hibridomas preparado anteriormente a cada pocillo, seguido de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 2 horas. Cada pocillo se lavó con PBS-T tres veces y se añadieron 100 µl de un anticuerpo anti-IgG de ratón marcada con HRP (H+L) (fabricado por Life Technologies) diluido 5000 veces con PBS a cada pocillo, seguido de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Cada pocillo se lavó con PBS-T tres veces y se añadieron 100 µl de una solución de sustrato TMB (fabricada por Thermo Fisher Scientific K.K.) a cada pocillo, seguido de dejarla reposar durante 15 a 30 minutos para la reacción de color. Después de la coloración, se añadieron 100 µl de ácido sulfúrico 1 N a cada pocillo para detener la reacción. La absorbancia se midió a 450 nm y 595 nm con un espectrómetro de absorción. Como resultado, se seleccionaron varios hibridomas que producen anticuerpos que muestran altos valores de absorbancia.

Los hibridomas seleccionados se sembraron en una placa de 96 pocillos a 0,5 células por pocillo y se cultivaron. Después de una semana, se observaron hibridomas que formaban colonias individuales en los pocillos. Las células en los pocillos se cultivaron adicionalmente y se seleccionaron hibridomas usando, como índice, la afinidad de unión de los anticuerpos producidos por los hibridomas clonados por una proteína CAPRIN-1. Se añadió una solución de 1 µg/ml de la proteína CAPRIN-1 preparada por el método descrito en el Ejemplo 3 del documento WO2010/016526 a una placa de 96 pocillos a 100 µl por pocillo, seguido de dejarla reposar a 4 °C durante 18 horas. Cada pocillo se lavó con PBS-T tres veces y se añadieron 400 µl de una solución al 0,5 % de BSA a cada pocillo, seguido de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 3 horas. Se eliminó la solución y cada pocillo se lavó con 400 µl de PBS-T tres veces y se añadieron 100 µl del sobrenadante de cultivo de hibridomas preparado anteriormente a cada pocillo, seguido de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 2 horas. Cada pocillo se lavó con PBS-T tres veces y se añadieron 100 µl de un anticuerpo anti-IgG de ratón marcada con HRP (H+L) (fabricado por Life Technologies) diluido 5000 veces con PBS a cada pocillo, seguido de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Cada pocillo se lavó con PBS-T tres veces y se añadieron 100 µl de una solución de sustrato TMB (fabricada por Thermo Fisher Scientific K.K.) a cada pocillo, seguido de dejarla reposar durante 15 a 30 minutos para la reacción de color. Después de la coloración, se añadieron 100 µl de ácido sulfúrico 1 N a cada pocillo para detener la reacción. La absorbancia se midió a 450 nm y 595 nm con un espectrómetro de absorción. Como resultado, se obtuvieron varias líneas celulares de hibridoma que producen anticuerpos monoclonales reactivos con la proteína CAPRIN-1.

Posteriormente, de los anticuerpos monoclonales resultantes, se seleccionaron anticuerpos reactivos con la superficie celular de células de cáncer de mama que expresan la CAPRIN-1. Específicamente, se centrifugaron 1×10<sup>6</sup> células de la línea de células de cáncer de mama humano MDA-MB-231V con un tubo de microcentrifugación de 1,5 ml. A las células se añadieron 100 µl del sobrenadante de cultivo de los hibridomas anteriormente descritos, seguido de dejarlas reposar sobre hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, a las células se añadió un anticuerpo de cabra anti-IgG de ratón marcada con FITC (fabricada por Life Technologies) diluido 500 veces con PBS que contenía 0,1 % de FBS, seguido de dejarla reposar sobre hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, la intensidad de fluorescencia se midió con FACS Calibur disponible de Becton, Dickinson and Company. Por separado, se realizó el mismo procedimiento que antes como control usando suero no tratado de un ratón Balb/c de 6 semanas de edad diluido 500 veces con un medio de cultivo de hibridomas, en lugar del anticuerpo. Como resultado, se seleccionaron cuatro anticuerpos monoclonales (anticuerpos de ratón anti-CAPRIN-1 N.º 30 y N.º 34 a N.º 36) que mostraron intensidades de fluorescencia más altas en comparación con el control, es decir, reaccionaron con la superficie celular de células de cáncer de mama.

(2) Identificación del epítipo de CAPRIN-1 reconocido por cada anticuerpo monoclonal de ratón anti-CAPRIN-1

Se identificaron las regiones del epítipo de CAPRIN-1 reconocidas por los cuatro anticuerpos monoclonales resultantes. Se sintetizaron los péptidos candidatos (93 péptidos) que consisten cada uno en 12 a 16 aminoácidos de la secuencia de aminoácidos de la proteína CAPRIN-1 humana y se disolvieron cada uno a una concentración de 1 mg/ml en DMSO.

Cada péptido se disolvió a una concentración de 30 µg/ml en un tampón carbonato sódico 0,1 M (pH 9,6). La solución se añadió a una placa de 96 pocillos (fabricada por Nunc, Producto N.º 436006) a 100 µl por pocillo, seguido de dejarla reposar a 4 °C durante la noche. Se eliminó la solución y se añadieron 200 µl de etanolamina 10 mM/tampón carbonato sódico 0,1 M (pH 9,6) a cada pocillo, seguido de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó la solución y cada pocillo se lavó con PBS que contenía 0,5 % de Tween 20 (PBST) dos veces para preparar una placa inmovilizada en péptido.

Se añadió el sobrenadante de cultivo celular que contenía el anticuerpo anti-CAPRIN-1 N.º 1 a la placa a una cantidad de 50 µl por pocillo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó la solución y cada pocillo se lavó con PBST tres veces. Posteriormente, se añadieron 50 µl de una solución de anticuerpo secundario que contenía un anticuerpo anti-IgG de ratón marcada con HRP (fabricado por Life Technologies) diluido 3000 a 4000 veces con PBST a cada pocillo. Se eliminó la solución y cada pocillo se lavó con PBST seis veces.

Se realizó reacción de color añadiendo 100 µl de una solución de sustrato TMB (fabricada por Thermo Fisher Scientific K.K.) a cada pocillo y dejando la mezcla reposar durante 15 a 30 minutos. Después de la coloración, se añadieron 100 µl de ácido sulfúrico 1 N a cada pocillo para detener la reacción. La absorbancia se midió a 450 nm y 595 nm con un espectrómetro de absorción.

Como resultado, se identificó un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 429 como la secuencia parcial de CAPRIN-1 reconocida por el anticuerpo de ratón anti-CAPRIN-1 N.º 30; se identificó un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 431 como la secuencia parcial de CAPRIN-1 reconocida por los anticuerpo de ratón anti-CAPRIN-1 N.º 34; y se identificó un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 432 como la secuencia parcial de CAPRIN-1 reconocida por los anticuerpos de ratón anti-CAPRIN-1 N.º 35 y N.º 36.

(3) Clonación del gen del dominio variable de cada anticuerpo monoclonal de ratón anti-CAPRIN-1

Los anticuerpos monoclonales resultantes se analizaron para la secuencia del gen que codifica los dominios variables y sus secuencias de aminoácidos según el método descrito en el Ejemplo 5 del documento WO2010/016526.

Los resultados demostraron que el anticuerpo de ratón anti-CAPRIN-1 N.º 30 comprende un dominio variable de la cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 344 y un dominio variable de la cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 348. La secuencia del gen que codifica el dominio variable de la cadena pesada se expone en SEQ ID NO: 349; y la secuencia del gen que codifica el dominio variable de la cadena ligera se expone en SEQ ID NO: 350. Las CDR 1 a 3 en el dominio variable de la cadena pesada consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 341, 342 y 343, respectivamente. Las CDR 1 a 3 en el dominio variable de la cadena ligera consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 345, 346 y 347, respectivamente.

Además, los resultados demostraron que el anticuerpo de ratón anti-CAPRIN-1 N.º 34 comprende un dominio variable de la cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 401 y un dominio variable de la cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 405. La secuencia del gen que codifica el dominio variable de la cadena pesada se expone en SEQ ID NO: 406; y la secuencia del gen que codifica el dominio variable de la cadena ligera se expone en SEQ ID NO: 407. Las CDR 1 a 3 en el dominio variable de la cadena pesada consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 398, 399 y 400, respectivamente. Las CDR 1 a 3 en el dominio variable de la cadena ligera consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 402, 403 y 404, respectivamente.

Los resultados demostraron que el anticuerpo de ratón anti-CAPRIN-1 N.º 35 comprende un dominio variable de la cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 411 y un dominio variable de la cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 415. La secuencia del gen que codifica el dominio variable de la cadena pesada se expone en SEQ ID NO: 416; y la secuencia del gen que codifica el dominio variable de la cadena ligera se expone en SEQ ID NO: 417. Las CDR 1 a 3 en el dominio variable de la cadena pesada consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 408, 409 y 410, respectivamente. Las CDR 1 a 3 en el dominio variable de la cadena ligera consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 412, 413 y 414, respectivamente.

Los resultados demostraron que el anticuerpo de ratón anti-CAPRIN-1 N.º 36 comprende un dominio variable de la cadena pesada que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 421 y un dominio variable de la cadena ligera que consiste en la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 425. La secuencia del gen que codifica el dominio variable de la cadena pesada se expone en SEQ ID NO: 426; y la secuencia del gen que codifica el dominio variable de la cadena ligera se expone en SEQ ID NO: 427. Las CDR 1 a 3 en el dominio variable de la cadena pesada consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 418, 419 y 420, respectivamente. Las CDR 1 a 3 en el dominio variable de la cadena ligera consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 422, 423 y 424, respectivamente.

(4) Análisis de expresión de la proteína CAPRIN-1 en la superficie celular de cáncer de vesícula biliar usando cada anticuerpo monoclonal de ratón anti-CAPRIN-1

Se investigó si una línea celular de cáncer de vesícula biliar humano TGBC14TKB expresaba o no una proteína CAPRIN-1 en la superficie celular. Se centrifugaron  $5 \times 10^5$  células de la línea celular de cáncer de vesícula biliar con un tubo de microcentrifugación de 1,5 ml. Las células se sometieron a reacción con cada anticuerpo de ratón anti-CAPRIN-1 a una concentración final de 20 µg/ml, seguido de dejarlas reposar sobre hielo durante 1 hora. Después

de lavar con PBS, las células se hicieron reaccionar con anticuerpo de cabra anti-IgG de ratón marcada con Alexa488 diluido 100 veces (fabricado por Life Technologies), seguido de dejarlas reposar sobre hielo durante 30 horas. Después de lavar con PBS, la intensidad de fluorescencia se midió con FACS Calibur disponible de Becton, Dickinson and Company. Como control negativo, solo el anticuerpo secundario se usó en la reacción. Como resultado, las intensidades de fluorescencia en las células a las que se añadió el anticuerpo anti-CAPRIN-1 fueron del 35 % o más altas que en el control en la línea celular de cáncer de vesícula biliar. Esto demuestra que la proteína CAPRIN-1 se expresa en la superficie celular de la línea celular de cáncer de vesícula biliar.

[Ejemplo 9] Producción de anticuerpos monoclonales de ratón N.º 31 a N.º 33 contra la proteína CAPRIN-1

(1) Producción de anticuerpo de ratón anti-CAPRIN-1 N.º 31

Se usó una mezcla de 100 µg de una proteína CAPRIN-1 humana que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 2 preparada según el Ejemplo 3 del documento WO2010/016526 mezclada con la misma cantidad de adyuvante MPL+TDM (fabricado por Sigma-Aldrich Co., LLC.) como solución de antígeno para un ratón. La solución de antígeno se administró por vía intraperitoneal a ratones Balb/c de 6 semanas de edad (fabricada por Japan SLC, Inc.) y se administró adicionalmente siete veces con intervalos de una semana para completar la inmunización. Se extrajo el bazo el tercer día desde la última inmunización y se molió entre dos portaobjetos esterilizados y se lavó con PBS (-) (fabricado por Nissui Pharmaceutical Co., Ltd.), seguido de centrifugación a 1500 rpm durante 10 minutos para eliminar el sobrenadante. Este procedimiento se repitió tres veces para obtener células del bazo. Las células del bazo resultantes y células de mieloma de ratón SP2/0 (compradas de ATCC) se mezclaron a una relación de 10:1 y se añadió una solución de PEG preparada mezclando 200 µl de medio RPMI1640 que contenía 10 % de FBS y 800 µl de PEG 1500 (fabricada por Boehringer Ingelheim GmbH) y calentada a 37 °C a la mezcla resultante, seguido de dejarla reposar durante 5 minutos para la fusión de células. Se realizó centrifugación a 1700 rpm durante 5 minutos y el sobrenadante se eliminó. Las células se suspendieron en una mezcla de 150 ml de medio RPMI1640 (medio de selección HAT) que contenía 15 % de FBS y 2 % de equivalentes de una solución de HAT fabricada por Gibco y la suspensión se sembró en 15 placas, que fueron placas de 96 pocillos (fabricadas por Nunc), a 100 µl por pocillo. El cultivo a 37 °C en 5 % de CO<sub>2</sub> durante 7 días dio hibridomas por fusión de las células del bazo y las células de mieloma.

Se seleccionaron hibridomas usando, como índice, la afinidad de unión de los anticuerpos producidos por los hibridomas por una proteína CAPRIN-1. Se añadió una solución de 1 µg/ml de la proteína CAPRIN-1 preparada por el método descrito en el Ejemplo 3 del documento WO2010/016526 a una placa de 96 pocillos a 100 µl por pocillo, seguido de dejarla reposar a 4 °C durante 18 horas. Cada pocillo se lavó con PBS-T tres veces y se añadieron 400 µl de una solución al 0,5 % de albúmina de suero bovino (BSA) (fabricada por Sigma-Aldrich Co., LLC.) a cada pocillo, seguido de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 3 horas. Se eliminó la solución y cada pocillo se lavó con 400 µl de PBS-T tres veces y se añadieron 100 µl del sobrenadante de cultivo de hibridomas preparado anteriormente a cada pocillo, seguido de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 2 horas. Cada pocillo se lavó con PBS-T tres veces y se añadieron 100 µl de un anticuerpo anti-IgG de ratón marcada con HRP (H+L) (fabricado por Life Technologies) diluido 5000 veces con PBS a cada pocillo, seguido de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Cada pocillo se lavó con PBS-T tres veces y se añadieron 100 µl de una solución de sustrato TMB (fabricada por Thermo Fisher Scientific K.K.) a cada pocillo, seguido de dejarla reposar durante 15 a 30 minutos para la reacción de color. Después de la coloración, se añadieron 100 µl de ácido sulfúrico 1 N a cada pocillo para detener la reacción. La absorbancia se midió a 450 nm y 595 nm con un espectrómetro de absorción. Como resultado, se seleccionaron varios hibridomas que producen anticuerpos que muestran altos valores de absorbancia.

Los hibridomas seleccionados se sembraron en una placa de 96 pocillos a 0,5 células por pocillo y se cultivaron. Después de una semana, se observaron hibridomas que formaban colonias individuales en los pocillos. Las células en los pocillos se cultivaron adicionalmente y se seleccionaron hibridomas usando, como índice, la afinidad de unión de los anticuerpos producidos por los hibridomas clonados por una proteína CAPRIN-1. Se añadió una solución de 1 µg/ml de la proteína CAPRIN-1 preparada por el método descrito en el Ejemplo 3 del documento WO2010/016526 a una placa de 96 pocillos a 100 µl por pocillo, seguido de dejarla reposar a 4 °C durante 18 horas. Cada pocillo se lavó con PBS-T tres veces y se añadieron 400 µl de una solución al 0,5 % de BSA a cada pocillo, seguido de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 3 horas. Se eliminó la solución y cada pocillo se lavó con 400 µl de PBS-T tres veces y se añadieron 100 µl del sobrenadante de cultivo de hibridomas preparado anteriormente a cada pocillo, seguido de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 2 horas. Cada pocillo se lavó con PBS-T tres veces y se añadieron 100 µl de un anticuerpo anti-IgG de ratón marcada con HRP (H+L) (fabricado por Life Technologies) diluido 5000 veces con PBS a cada pocillo, seguido de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Cada pocillo se lavó con PBS-T tres veces y se añadieron 100 µl de una solución de sustrato TMB (fabricada por Thermo Fisher Scientific K.K.) a cada pocillo, seguido de dejarla reposar durante 15 a 30 minutos para la reacción de color. Después de la coloración, se añadieron 100 µl de ácido sulfúrico 1 N a cada pocillo para detener la reacción. La absorbancia se midió a 450 nm y 595 nm con un espectrómetro de absorción. Como resultado, se obtuvieron 61 hibridomas que producen anticuerpos monoclonales reactivos con la proteína CAPRIN-1.

Posteriormente, de los anticuerpos monoclonales resultantes, se seleccionaron anticuerpos reactivos con la superficie celular de células de cáncer de mama que expresan CAPRIN-1. Específicamente, se centrifugaron  $1 \times 10^6$  células de la línea de células de cáncer de mama humano MDA-MB-231V con un tubo de microcentrifugación de 1,5 ml. A las células se añadieron 100  $\mu$ l del sobrenadante de cultivo de los hibridomas anteriormente descritos, seguido de dejarlas reposar sobre hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, a las células se añadió un anticuerpo de cabra anti-IgG de ratón marcada con FITC (fabricado por Life Technologies) diluido 500 veces con PBS que contenía 0,1 % de FBS, seguido de dejarlas reposar sobre hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, la intensidad de fluorescencia se midió con FACS Calibur disponible de Becton, Dickinson and Company. Por separado, se realizó el mismo procedimiento que antes como control usando suero no tratado de un ratón Balb/c de 6 semanas de edad diluido 500 veces con un medio de cultivo de hibridomas, en lugar del anticuerpo. Como resultado, se seleccionó un anticuerpo monoclonal de ratón (anticuerpo de ratón anti-CAPRIN-1 N.º 31) que muestra intensidad de fluorescencia más alta en comparación con el control, es decir, que reacciona con la superficie celular de células de cáncer de mama.

#### 15 (2) Identificación de epítipo de CAPRIN-1 reconocido por el anticuerpo de ratón anti-CAPRIN-1 N.º 31

Se identificó la región del epítipo de CAPRIN-1 reconocida usando anticuerpo monoclonal (anticuerpo de ratón anti-CAPRIN-1 N.º 31) contra CAPRIN-1 reactivo con la superficie celular de células de cáncer obtenidas en (1) anteriormente. Se sintetizaron los péptidos candidatos (93 péptidos) que consisten cada uno en 12 a 16 aminoácidos de la secuencia de aminoácidos de la proteína CAPRIN-1 humana y se disolvieron cada uno a una concentración de 1 mg/ml en DMSO.

Cada péptido se disolvió a una concentración de 30  $\mu$ g/ml en un tampón carbonato sódico 0,1 M (pH 9,6). La solución se añadió a una placa de 96 pocillos (fabricada por Nunc, Producto N.º 436006) a 100  $\mu$ l por pocillo, seguido de dejarla reposar a 4 °C durante la noche. Se eliminó la solución y se añadieron 200  $\mu$ l de etanolamina 10 mM/tampón carbonato sódico 0,1 M (pH 9,6) a cada pocillo, seguido de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó la solución y cada pocillo se lavó con PBS que contenía 0,5 % de Tween 20 (PBST) dos veces para preparar una placa inmovilizada en péptido.

Se añadió el sobrenadante de cultivo celular que contenía el anticuerpo anti-CAPRIN-1 N.º 31 a la placa a una cantidad de 50  $\mu$ l por pocillo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó la solución y cada pocillo se lavó con PBST tres veces. Posteriormente, se añadieron 50  $\mu$ l de una solución de anticuerpo secundario que contenía un anticuerpo anti-IgG de ratón marcada con HRP (fabricado por Life Technologies) diluido 3000 a 4000 veces con PBST a cada pocillo. Se eliminó la solución y cada pocillo se lavó con PBST seis veces.

Se realizó reacción de color añadiendo 100  $\mu$ l de una solución de sustrato TMB (fabricada por Thermo Fisher Scientific K.K.) a cada pocillo y dejando la mezcla reposar durante 15 a 30 minutos. Después de la coloración, se añadieron 100  $\mu$ l de ácido sulfúrico 1 N a cada pocillo para detener la reacción. La absorbancia se midió a 450 nm y 595 nm con un espectrómetro de absorción.

Como resultado, se identificó un polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 430 como secuencia parcial de CAPRIN-1 reconocida por el anticuerpo de ratón anti-CAPRIN-1 N.º 31 preparado en (1) anteriormente.

#### 45 (3) Producción de los anticuerpos de ratón anti-CAPRIN-1 N.º 32 y N.º 33

Como en el método de (1) anteriormente, se usó una proteína de fusión de un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 430 identificada en (2) anteriormente y una proteína transportadora, hemocianina de lapa californiana (KLH), como inmunógeno; el inmunógeno se mezcló con la misma cantidad de un adyuvante, TiterMax Gold (marca registrada) (CytRx Corp.); y la mezcla se administró por vía intraperitoneal a cada ratón cuatro veces a intervalos de 7 días a 100  $\mu$ g por vez. Se extrajeron las células del bazo el tercer día desde la última inmunización. Como en el método de (1) anteriormente, las células del bazo se fusionaron con células de mieloma de ratón para producir hibridomas. Posteriormente, se seleccionaron anticuerpos usando, como índice, la reactividad de los anticuerpos contenidos en los sobrenadantes de cultivo de los hibridomas resultantes con una solución de 1  $\mu$ g/ml de la proteína CAPRIN-1 preparada en el Ejemplo 3 del documento WO2010/016526 y con una proteína de fusión de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 5 usada como el inmunógeno y una proteína transportadora, BSA. Específicamente, se añadieron 100  $\mu$ l de una solución de 1  $\mu$ g/ml de la proteína CAPRIN-1 preparada en el Ejemplo 3 del documento WO2010/016526 y 100  $\mu$ l de una solución de 30  $\mu$ g/ml de la proteína de fusión de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 5 y la proteína transportadora, BSA, a cada pocillo de una placa de 96 pocillos, seguido de dejarla reposar a 4 °C durante 18 horas. Cada pocillo se lavó con PBS-T y se añadieron 400  $\mu$ l de una solución de Block Ace (DS Pharma Biomedical Co., Ltd.) a cada pocillo, seguido de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 3 horas. Se eliminó la solución y cada pocillo se lavó con PBS-T y se añadieron 100  $\mu$ l del sobrenadante de cultivo de hibridomas preparado anteriormente a cada pocillo, seguido de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 2 horas. Cada pocillo se lavó con PBS-T y se añadieron 100  $\mu$ l de un anticuerpo anti-IgG de ratón marcada con HRP (H+L) (fabricada por Life Technologies) diluido 5000 veces con PBS a cada pocillo, seguido de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Cada pocillo se lavó con PBS-T y se añadieron 100  $\mu$ l de una solución de

sustrato TMB (fabricada por Thermo Fisher Scientific K.K.) a cada pocillo, seguido de dejarla reposar durante 5 a 30 minutos para la reacción de color. Después de la coloración, se añadieron 100 µl de ácido sulfúrico 1 N a cada pocillo para detener la reacción. La absorbancia se midió a 450 nm y 595 nm con un espectrómetro de absorción. Como resultado, se seleccionaron hibridomas que producen anticuerpos que muestran altos valores de absorbancia.

5 Los hibridomas seleccionados se sembraron en una placa de 96 pocillos a 0,3 células por pocillo y se cultivaron. Después de una semana, se observaron hibridomas que formaban colonias individuales en los pocillos. Las células en los pocillos se cultivaron adicionalmente y se seleccionaron hibridomas que producen anticuerpos contra una secuencia parcial de la proteína CAPRIN-1, la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 430, usando, como índice, la afinidad de unión de los anticuerpos producidos por los hibridomas clonados por la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 430.

15 Se seleccionaron anticuerpos monoclonales reactivos con la superficie celular de células de cáncer de mama que expresan CAPRIN-1 de los anticuerpos monoclonales producidos por los hibridomas resultantes. Específicamente, se centrifugaron  $1 \times 10^6$  células de la línea de células de cáncer de mama humano MDA-MB-231V con un tubo de microcentrifugación de 1,5 ml. A las células se añadieron 100 µl del sobrenadante de cultivo de los hibridomas anteriormente descritos, seguido de dejarlas reposar sobre hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, a las células se añadió un anticuerpo de cabra anti-IgG de ratón marcada con FITC (fabricado por Life Technologies) diluido 500 veces con PBS que contenía 0,1 % de FBS, seguido de dejarlas reposar sobre hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, la intensidad de fluorescencia se midió con FACS Calibur disponible de Becton, Dickinson and Company. Por separado, se realizó el mismo procedimiento que antes como control negativo usando suero no tratado de un ratón Balb/c de 6 semanas de edad diluido 500 veces con un medio de cultivo de hibridomas en lugar del anticuerpo y usando solo el anticuerpo secundario en la reacción. Como resultado, se obtuvieron dos anticuerpos monoclonales de ratón (anticuerpo de ratón anti-CAPRIN-1 N.º 32 y anticuerpo de ratón anti-CAPRIN-1 N.º 33) que muestran intensidad de fluorescencia más alta en comparación con el control negativo, es decir, que reaccionan con la superficie celular de células de cáncer de mama.

30 Se investigó si los anticuerpos de ratón anti-CAPRIN-1 N.º 32 y N.º 33 resultantes reaccionaban o no específicamente con un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 430, una secuencia parcial de CAPRIN-1, usada como inmunógeno. Se añadió una solución de 30 µg/ml de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 430 o de una secuencia parcial distinta de la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 430 de CAPRIN-1 a una solución acuosa de carbonato sódico 0,1 M a una placa de 96 pocillos para ELISA, Immobilizer Amino (Nunc), a una cantidad de 100 µg/ml, seguido de reacción a 4 °C durante la noche para inmovilizar el péptido al pocillo. Se añadió una solución acuosa de carbonato sódico 0,1 M que contenía etanolamina 10 mM a los pocillos inmovilizados en péptido, seguido de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó la solución en los pocillos. Después de lavar con PBS-T, se añadieron 400 µl de una solución de Block Ace a cada pocillo, seguido de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 3 horas. Se eliminó la solución en los pocillos. Después de lavar con PBS-T, se añadieron 50 µl del sobrenadante de cultivo que contenía anti-CAPRIN-31 N.º 32 o N.º 33 de ratón a cada pocillo, seguido de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de lavar con PBS-T, se añadieron 50 µl de un anticuerpo anti-IgG de ratón marcada con HRP (H+L) (fabricado por Life Technologies) diluido 5000 veces con la solución de Block Ace a cada pocillo, seguido de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Cada pocillo se lavó suficientemente con PBS-T y se añadieron 100 µl de una solución de sustrato TMB (fabricada por Thermo Fisher Scientific K.K.) a cada pocillo, seguido de dejarla reposar durante 5 a 30 minutos para la reacción de color. Después de la coloración, se añadieron 100 µl de ácido sulfúrico 1 N a cada pocillo para detener la reacción. La absorbancia se midió a 450 nm y 595 nm con un espectrómetro de absorción. Como resultado, los anticuerpos de ratón anti-CAPRIN-1 N.º 32 y N.º 33 no reaccionaron con la secuencia parcial de CAPRIN-1 que no contenía la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 430 y reaccionaron específicamente con solo los polipéptidos que comprenden la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 430. Esto demostró, por tanto, que el polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 430 comprende una región de epítope para los anticuerpos monoclonales de ratón N.º 32 y N.º 33.

#### (4) Caracterización de anticuerpos de ratón anti-CAPRIN-1 N.º 31 a N.º 33

55 De los anticuerpos de ratón anti-CAPRIN-1 N.º 31 a N.º 33 preparados en (1) y (3) anteriormente, se obtuvieron fragmentos amplificados de los genes que codifican dominios variables según el método descrito en el Ejemplo 5 del documento WO2010/016526 y se analizaron las secuencias de gen y las secuencias de aminoácidos. La secuencia del gen resultante que codifica el dominio variable de la cadena pesada del anticuerpo de ratón anti-CAPRIN-1 N.º 31 se expone en SEQ ID NO: 381 y su secuencia de aminoácidos se expone en SEQ ID NO: 376. La secuencia del gen que codifica el dominio variable de la cadena ligera se expone en SEQ ID NO: 382 y su secuencia de aminoácidos se expone en SEQ ID NO: 380. Similarmente, la secuencia del gen resultante que codifica el dominio variable de la cadena pesada del anticuerpo de ratón anti-CAPRIN-1 N.º 32 se expone en SEQ ID NO: 391 y su secuencia de aminoácidos se expone en SEQ ID NO: 386. La secuencia del gen que codifica el dominio variable de la cadena ligera se expone en SEQ ID NO: 392 y su secuencia de aminoácidos se expone en SEQ ID NO: 390. La secuencia del gen resultante que codifica el dominio variable de la cadena pesada del anticuerpo de ratón anti-CAPRIN-1 N.º 33 se expone en SEQ ID NO: 397 y su secuencia de aminoácidos se expone en SEQ ID NO: 396. La secuencia del gen que codifica el dominio variable de la cadena ligera se expone en SEQ ID NO: 392 y su secuencia

de aminoácidos se expone en SEQ ID NO: 390.

Además, se confirmó que las CDR 1 a 3 en el dominio variable de la cadena pesada de anticuerpo de ratón anti-CAPRIN-1 N.º 31 consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 373, 374 y 375, respectivamente, y que las CDR 1 a 3 en el dominio variable de la cadena ligera consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 377, 378 y 379, respectivamente. Similarmente, se confirmó que las CDR 1 a 3 en el dominio variable de la cadena pesada de anticuerpo de ratón anti-CAPRIN-1 N.º 32 consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 383, 384 y 385, respectivamente, y que las CDR 1 a 3 en el dominio variable de la cadena ligera consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 387, 388 y 389, respectivamente. También se confirmó que las CDR 1 a 3 en el dominio variable de la cadena pesada de anticuerpo de ratón anti-CAPRIN-1 N.º 33 consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 393, 394 y 395, respectivamente y que las CDR 1 a 3 en el dominio variable de la cadena ligera consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 387, 388 y 389, respectivamente.

[Ejemplo 10] Análisis de expresión de la proteína CAPRIN-1 en la superficie celular de cáncer de vesícula biliar usando anticuerpos monoclonales de ratón anti-CAPRIN-1 N.º 30 a N.º 36

Se investigó si una línea celular de cáncer de vesícula biliar humano TGBC14TKB expresaba o no una proteína CAPRIN-1 en la superficie celular usando anticuerpos monoclonales de ratón anti-CAPRIN-1 N.º 30 a N.º 36. Se centrifugaron  $5 \times 10^5$  células de TGBC14TKB con un tubo de microcentrifugación de 1,5 ml. Las células se sometieron a reacción con cada uno de los anticuerpos de ratón anti-CAPRIN-1 N.º 30 a N.º 36 a una concentración final de 20  $\mu\text{g/ml}$ , seguido de dejarlas reposar sobre hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, las células reaccionaron con un anticuerpo de cabra anti-IgG de ratón marcada con Alexa488 (fabricado por Life Technologies) diluido 100 veces, seguido de dejarlas reposar sobre hielo durante 30 horas. Después de lavar con PBS, la intensidad de fluorescencia se midió con FACS Calibur disponible de Becton, Dickinson and Company. Por separado, las células se sometieron a reacción con solo el anticuerpo secundario como control negativo. Como resultado, las intensidades de fluorescencia en TGBC14TKB a la que se añadieron los anticuerpos monoclonales de ratón anti-CAPRIN-1 N.º 30 a N.º 36 fueron del 35 % o más altas que en el control. Esto demuestra que la proteína CAPRIN-1 se expresa en la superficie de la membrana celular de la línea celular de cáncer de vesícula biliar.

[Ejemplo 11] Producción de anticuerpo quimérico de humano-ratón anti-CAPRIN-1

Se trataron ambos extremos de un fragmento amplificado del gen que comprende el dominio variable de la cadena pesada de cada uno de los anticuerpos de ratón anti-CAPRIN-1 N.º 30 a N.º 36 con enzimas de restricción y el fragmento se purificó y se insertó en el vector pcDNA4/myc-His (fabricado por Life Technologies) que contenía una secuencia conductora derivada de un anticuerpo de ratón y el dominio constante de cadena H de IgG<sub>1</sub> humana que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 264, según un método usual. Se trataron ambos extremos de un fragmento amplificado del gen que comprende el dominio variable de la cadena ligera de cada uno de los anticuerpos de ratón anti-CAPRIN-1 N.º 30 a N.º 36 con enzimas de restricción y el fragmento se purificó y se insertó en el vector pcDNA4/myc-His (fabricado por Life Technologies) que contenía una secuencia conductora derivada de un anticuerpo de ratón y el dominio constante de cadena L de IgG<sub>1</sub> humana que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 265, según un método usual.

Posteriormente, el vector recombinante que contenía el dominio variable de la cadena pesada de cualquiera de anticuerpos de ratón anti-CAPRIN-1 N.º 30 a N.º 36 y el vector recombinante que contenía el dominio variable de la cadena ligera del anticuerpo de ratón anti-CAPRIN-1 se introdujeron en células CHO-K1 (obtenidas de Riken Cell Bank). Específicamente, se lavaron  $2 \times 10^5$  células CHO-K1 cultivadas en cada pocillo, de una placa de cultivo de 12 pocillos, que contenía 1 ml de medio Ham's F12 (fabricado por Life Technologies) que contenía 10 % de FBS con PBS (-). A cada pocillo se añadieron 1 ml de medio Ham's F12 nuevo que contenía 10 % de FBS y una mezcla de 30  $\mu\text{l}$  de OptiMEM (fabricado por Life Technologies) que contenía 250 ng de cada uno de los vectores anteriormente mencionadas y 30  $\mu\text{l}$  de reactivo de transfección Polyfect (fabricado por Qiagen). Las células CHO-K1 introducidas con los vectores recombinantes se cultivaron en medio Ham's F12 que contenía 10 % de FBS, 200  $\mu\text{g/ml}$  de Zeocin (fabricado por Life Technologies) y 200  $\mu\text{g/ml}$  de Geneticin (fabricado por Roche) y entonces se sembraron en una placa de 96 pocillos a 0,5 células por pocillo para producir líneas celulares que producen establemente los anticuerpos quiméricos de humano-ratón anti-CAPRIN-1 N.º 30 a N.º 36 que comprenden los dominios variables del anticuerpos de ratón anti-CAPRIN-1 N.º 30 a N.º 36.

Las líneas celulares producidas se cultivaron cada una a  $5 \times 10^5$  células/ml en un matraz de 150  $\text{cm}^2$  que contenía 30 ml de medio OptiCHO sin suero (fabricado por Life Technologies) durante 5 días para obtener sobrenadantes de cultivo que contenían anticuerpo quimérico de humano-ratón anti-CAPRIN-1 N.º 30 a N.º 36, respectivamente.

[Ejemplo 12] Actividad antitumoral (actividad de ADCC) de anticuerpos anti-CAPRIN-1 en células de cáncer de vesícula biliar

Con el fin de evaluar la intensidad de la citotoxicidad, en células de cáncer de vesícula biliar que expresan CAPRIN-1, de anticuerpos contra péptidos derivados de CAPRIN-1 expuesta en SEQ ID NO: 429 a 432, se midió la actividad



de ADCC usando anticuerpos quiméricos de humano-ratón anti-CAPRIN-1 N.º 30 a N.º 36. Se recogieron  $1 \times 10^5$  células de cada una de la línea celular de cáncer de vesícula biliar TGBC14TKB en un tubo de microcentrifugación de 50 ml y se incubaron con 100  $\mu$ Ci de  $^{51}$ Cr a 37 °C durante 2 horas. Posteriormente, las células se lavaron con medio RPMI1640 que contenía 10 % de suero bovino fetal tres veces. Por separado, se añadieron cualquiera de anticuerpos quiméricos de humano-ratón anti-CAPRIN-1 N.º 30 a N.º 36 a cada pocillo de una placa de fondo en V de 96 pocillos a una concentración final de 5  $\mu$ g/ml y se añadieron  $2 \times 10^5$  células NK humanas de linfocitos de sangre periférica humana separadas como células efectoras por un método usual a cada pocillo. A cada pocillo se añadieron  $2 \times 10^3$  células de cáncer de vesícula biliar con  $^{51}$ Cr preparadas anteriormente y la mezcla se cultivó durante 4 horas. La cantidad de  $^{51}$ Cr liberado en el medio después del cultivo y la citotoxicidad en células de cáncer de vesícula biliar se calculó por la siguiente fórmula de cálculo \*:

**Fórmula \*: citotoxicidad (%) = (cantidad de  $^{51}$ Cr liberada de células diana en presencia de anticuerpo contra CAPRIN-1 y linfocitos) / (cantidad de  $^{51}$ Cr liberada de células diana en presencia de ácido clorhídrico 1 N) x 100.**

Como resultado, cada anticuerpo quimérico de humano-ratón anti-CAPRIN-1 mostró el 20 % o más actividad en células de cáncer de vesícula biliar, mientras que la actividad de un anticuerpo IgG<sub>1</sub> humana usado como control negativo fue menos del 7 % en células de cáncer de vesícula biliar.

[Ejemplo 13] Producción de anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 usando conejo

(1) Producción de anticuerpo monoclonal de conejo anti-CAPRIN-1 N.º 1

Se usó una mezcla de 300  $\mu$ g de una proteína de antígeno (CAPRIN-1 humana) mezclada con la misma cantidad de un adyuvante completo de Freund como solución de antígeno para un conejo. En la segunda inmunización y posterior, se usó una mezcla con un adyuvante incompleto de Freund. La solución de antígeno se administró por vía intraperitoneal a conejos de 7 semanas de edad y se administró además siete veces con intervalos de cuatro semanas para completar la inmunización. Se extrajo el bazo en el cuarto día desde la última inmunización y se molió entre dos portaobjetos esterilizados y se lavó con PBS (-) (fabricado por Nissui Pharmaceutical Co., Ltd.), seguido de centrifugación a 1500 rpm durante 10 minutos para eliminar el sobrenadante. Este procedimiento se repitió tres veces para obtener células del bazo. Se mezclaron las células del bazo resultantes y células de mieloma de conejo a una relación de 5:1 y se añadió una solución de PEG preparada mezclando 200  $\mu$ l de medio IMDM que contenía 10 % de FBS y 800  $\mu$ l de PEG 1500 (fabricada por Boehringer Ingelheim GmbH) y calentada a 37 °C a la mezcla resultante, seguido de dejarlas reposar durante 5 minutos para la fusión de células. Se realizó la centrifugación a 1700 rpm durante 5 minutos y se eliminó el sobrenadante. Las células se suspendieron en una mezcla de 300 ml de medio IMDM (medio de selección HAT) que contenía 10 % de FBS y 2 % de equivalentes de una solución de HAT fabricada por Gibco y la suspensión se sembró en 30 placas, que fueron placas de 96 pocillos (fabricadas por Nunc), a 100  $\mu$ l por pocillo. El cultivo a 37 °C en 5 % de CO<sub>2</sub> durante 7 días dio hibridomas de las células del bazo y las células de mieloma de conejo.

Se seleccionaron hibridomas usando, como índice, la reactividad de los anticuerpos producidos por los hibridomas con una proteína CAPRIN-1. Se añadió una solución de 1  $\mu$ g/ml de la proteína CAPRIN-1 a una placa de 96 pocillos a 100  $\mu$ l por pocillo, seguido de dejarla reposar a 4 °C durante 18 horas. Cada pocillo se lavó con PBS-T tres veces y se añadieron 400  $\mu$ l de una solución al 0,5 % de albúmina de suero bovino (BSA) (fabricada por Sigma-Aldrich Co., LLC.) a cada pocillo, seguido de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 3 horas. Se eliminó la solución y cada pocillo se lavó con 400  $\mu$ l de PBS-T tres veces y se añadieron 100  $\mu$ l del sobrenadante de cultivo de hibridomas preparado anteriormente a cada pocillo, seguido de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 2 horas. Cada pocillo se lavó con PBS-T tres veces y se añadieron 100  $\mu$ l de un anticuerpo anti-conejo marcado con HRP diluido 5000 veces con PBS a cada pocillo, seguido de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Cada pocillo se lavó con PBS-T tres veces y se añadieron 100  $\mu$ l de una solución de sustrato TMB (fabricada por Thermo Fisher Scientific K.K.) a cada pocillo, seguido de dejarla reposar durante 15 a 30 minutos para la reacción de color. Después de la coloración, se añadieron 100  $\mu$ l de ácido sulfúrico 1 N a cada pocillo para detener la reacción. La absorbancia se midió a 450 nm y 595 nm con un espectrómetro de absorción. Como resultado, se seleccionaron varios hibridomas que producen anticuerpos que muestran altos valores de absorbancia.

Los hibridomas seleccionados se sembraron en una placa de 96 pocillos a 0,5 células por pocillo y se cultivaron. Después de una semana, se observaron hibridomas que formaban colonias individuales en los pocillos. Las células en los pocillos se cultivaron adicionalmente y se seleccionaron hibridomas usando, como índice, la reactividad de los anticuerpos producidos por los hibridomas clonados por una proteína CAPRIN-1. Se añadió una solución de 1  $\mu$ g/ml de la proteína CAPRIN-1 a una placa de 96 pocillos a 100  $\mu$ l por pocillo, seguido de dejarla reposar a 4 °C durante 18 horas. Cada pocillo se lavó con PBS-T tres veces y se añadieron 400  $\mu$ l de una solución al 0,5 % de BSA a cada pocillo, seguido de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 3 horas. Se eliminó la solución y cada pocillo se lavó con 400  $\mu$ l de PBS-T tres veces y se añadieron 100  $\mu$ l del sobrenadante de cultivo de hibridomas preparado anteriormente a cada pocillo, seguido de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 2 horas. Cada pocillo se lavó con PBS-T tres veces y se añadieron 100  $\mu$ l de un anticuerpo anti-IgG de conejo marcada con HRP diluido 5000 veces con PBS a cada pocillo, seguido de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Cada pocillo se

lavó con PBS-T tres veces y se añadieron 100 µl de una solución de sustrato TMB (fabricada por Thermo Fisher Scientific K.K.) a cada pocillo, seguido de dejarla reposar durante 15 a 30 minutos para la reacción de color. Después de la coloración, se añadieron 100 µl de ácido sulfúrico 1 N a cada pocillo para detener la reacción. La absorbancia se midió a 450 nm y 595 nm con un espectrómetro de absorción. Como resultado, se obtuvieron varios  
5 hibridomas que producen anticuerpos monoclonales reactivos con la proteína CAPRIN-1.

Posteriormente, se seleccionaron anticuerpos monoclonales reactivos con la superficie celular de células de cáncer que expresan CAPRIN-1 de los anticuerpos monoclonales de conejo reactivos con la proteína CAPRIN-1. Específicamente, se centrifugaron  $2 \times 10^5$  células de la línea de células de cáncer de mama humano MDA-MB-231V y de la línea celular de cáncer de pulmón humano QG56 con un tubo de microcentrifugación de 1,5 ml. A las células se añadieron 100 µl del sobrenadante de cultivo de los hibridomas anteriormente descritos, seguido de dejarlas reposar sobre hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, a las células se añadió un anticuerpo anti-IgG de conejo marcada con FITC (H+L) o anti-IgG de conejo marcada con Alexa488 (H+L) diluido 100 veces con PBS (-) que contenía 0,05 % de FBS, seguido de dejarlas reposar sobre hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, la intensidad de fluorescencia se midió con FACS Calibur disponible de Becton, Dickinson and Company. Por separado, se realizó el mismo procedimiento que antes usando un medio de cultivo de hibridomas para preparar una muestra de control negativo. Como resultado, se seleccionó un anticuerpo monoclonal de conejo anti-CAPRIN-1 (anticuerpo monoclonal de conejo anti-CAPRIN-1 N.º 1) que muestra intensidad de fluorescencia más alta en comparación con el control negativo, es decir, que reacciona con la superficie celular de líneas de células de cáncer MDA-MB-231 y QG56 que expresan CAPRIN-1.  
10  
15  
20

Posteriormente, se identificó el epítipo de CAPRIN-1 reconocido por el anticuerpo monoclonal de conejo anti-CAPRIN-1 N.º 1 seleccionado. Se sintetizaron los péptidos candidatos (93 péptidos) que consisten cada uno en 12 a 16 aminoácidos de la secuencia de aminoácidos de la proteína CAPRIN-1 humana y se disolvieron cada uno a una concentración de 1 mg/ml en DMSO. Cada péptido se disolvió a una concentración de 30 µg/ml en un tampón carbonato sódico 0,1 M (pH 9,6). La solución se añadió a una placa de 96 pocillos (fabricada por Nunc, Producto N.º 436006) a 100 µl por pocillo, seguido de dejarla reposar a 4 °C durante la noche. Se eliminó la solución y se añadieron 200 µl de etanolamina 10 mM/tampón carbonato sódico 0,1 M (pH 9,6) a cada pocillo, seguido de dejarla reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó la solución y cada pocillo se lavó con PBS que contenía 0,5 % de Tween 20 (PBST) dos veces para preparar una placa inmovilizada en péptido. Para confirmación, esta placa también se proporcionó con un pocillo al que se inmovilizó la proteína CAPRIN-1 según el método descrito anteriormente. Se añadió anticuerpo monoclonal de conejo anti-CAPRIN-1 N.º 1 purificado a una concentración de 0,1 µg/ml por un método usual a la placa a una cantidad de 50 µl por pocillo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó la solución y cada pocillo se lavó con PBST tres veces. Posteriormente, se añadieron 50 µl de una solución de anticuerpo secundario que contenía un anticuerpo anti-IgG de conejo marcada con HRP diluido 3000 a 4000 veces con PBST a cada pocillo. Se eliminó la solución y cada pocillo se lavó con PBST seis veces. Se realizó reacción de color añadiendo 100 µl de una solución de sustrato TMB (fabricada por Thermo Fisher Scientific K.K.) a cada pocillo y dejando la mezcla reposar durante 15 a 30 minutos. Después de la coloración, se añadieron 100 µl de ácido sulfúrico 1 N a cada pocillo para detener la reacción. La absorbancia se midió a 450 nm y 595 nm con un espectrómetro de absorción. Como resultado, el anticuerpo monoclonal de conejo anti-CAPRIN-1, el anticuerpo monoclonal de conejo anti-CAPRIN-1 N.º 1 fue reactivo con solo los polipéptidos que comprenden la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 430 en 93 péptidos sintetizados como los péptidos parciales de CAPRIN-1 y no fue reactivo con otros polipéptidos. Además, el anticuerpo monoclonal de conejo anti-CAPRIN-1 N.º 1 fue específicamente reactivo con la proteína CAPRIN-1. Este resultado demostró que un epítipo para el anticuerpo monoclonal de conejo anti-CAPRIN-1 N.º 1 está contenido en el polipéptido expuesto en SEQ ID NO: 430.  
25  
30  
35  
40  
45

Posteriormente, a partir del anticuerpo monoclonal de conejo anti-CAPRIN-1 N.º 1 preparado anteriormente, se obtuvo un fragmento amplificado del gen que codifica el dominio variable según el método descrito en el Ejemplo 5 del documento WO2010/016526 y se analizaron la secuencia del gen y la secuencia de aminoácidos. Específicamente, se extrajo ARNm del hibridoma que produce anticuerpo monoclonal de conejo anti-CAPRIN-1 N.º 1 y se obtuvieron los genes del dominio variable de cadena pesada (VH) y el dominio variable de cadena ligera (VL) del anticuerpo por RT-PCR usando cebadores específicos para las secuencias del dominio variable de conejo. Con el fin de determinar la secuencia, los genes se clonaron en vectores pCR2.1 (fabricados por Life Technologies). Las secuencias de gen del dominio VH y el dominio VL en cada plásmido preparado por clonación se determinaron usando el cebador directo M13 y el cebador inverso M13 con un secuenciador de fluorescencia.  
50  
55

Los resultados demostraron que el anticuerpo monoclonal de conejo anti-CAPRIN-1 N.º 1 resultante comprende un dominio variable de la cadena pesada expuesto en SEQ ID NO: 359 en el que las CDR 1 a 3 consisten en secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 351, 352 y 353, respectivamente, y un dominio variable de la cadena ligera expuesto en SEQ ID NO: 361 en el que las CDR 1 a 3 consisten en secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 354, 355 y 356, respectivamente.  
60

## (2) Producción de anticuerpo quimérico de humano-conejo anti-CAPRIN-1 N.º 1

Se insertaron respectivamente el gen expuesto en SEQ ID NO: 358 para expresar el dominio variable de la cadena pesada del anticuerpo monoclonal de conejo anti-CAPRIN-1 N.º 1 preparado anteriormente y el gen expuesto en SEQ ID NO: 360 para expresar el dominio variable de la cadena ligera en un vector de expresión en células de mamífero que contenía el dominio constante de la cadena pesada de IgG<sub>1</sub> humana y un vector de expresión en células de mamífero que contenía el dominio constante de la cadena ligera de IgG<sub>1</sub> humana. Se obtuvo un sobrenadante de cultivo que contenía el anticuerpo quimérico de humano-conejo anti-CAPRIN-1 N.º 1 humanizado introduciendo los dos vectores de expresión recombinantes producidos en células de mamífero según un método usual.

## (3) Especificidad por antígenos, reactividad con células de cáncer y actividad antitumoral de anticuerpo quimérico de humano-conejo anti-CAPRIN-1 N.º 1

Se purificó el anticuerpo quimérico de humano-conejo anti-CAPRIN-1 N.º 1 contenido en el sobrenadante de cultivo preparado en (2) anteriormente usando Hitrap Protein A Sepharose FF (fabricado por GE Healthcare Bio-Sciences) según un método usual, se sustituyó con PBS (-) y se filtró a través de un filtro de 0,22 µm (fabricado por Millipore Corporation) y se usó para investigación de la especificidad por antígenos, reactividad con células de cáncer y efecto antitumoral.

Primero, como en (1) anteriormente, se investigó especificidad de la reacción del anticuerpo quimérico de humano-conejo anti-CAPRIN-1 N.º 1 en la proteína CAPRIN-1 y un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 430, que es el epítipo para el anticuerpo monoclonal de conejo anti-CAPRIN-1 N.º 1. Los resultados demostraron que el anticuerpo quimérico de humano-conejo anti-CAPRIN-1 N.º 1 tenía especificidad de reacción en la proteína CAPRIN-1 y el polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 430, como en el anticuerpo monoclonal de conejo anti-CAPRIN-1 N.º 1.

A continuación, se investigó la reactividad del anticuerpo quimérico de humano-conejo anti-CAPRIN-1 N.º 1 con la proteína CAPRIN-1 en la superficie celular de una línea celular de cáncer de vesícula biliar TGBC14TKB. Se centrifugaron  $1 \times 10^6$  células de cada línea celular con un tubo de microcentrifugación de 1,5 ml. A las células se añadió el sobrenadante de cultivo celular (100 µl) que contenía el anticuerpo, seguido de dejarlas reposar sobre hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, a las células se añadió un anticuerpo de cabra anti-IgG humana marcada con Alexa488 (H+L) (fabricado por Life Technologies) diluido 100 veces con PBS que contenía 0,1 % de FBS, seguido de dejarlas reposar a 4 °C durante 60 minutos. Después de lavar con PBS (-), la intensidad de fluorescencia se midió con FACS Calibur disponible de Becton, Dickinson and Company. Por separado, las células reaccionaron con solo el anticuerpo secundario como control negativo. Como resultado, el anticuerpo quimérico de humano-conejo anti-CAPRIN-1 N.º 1 mostró reactividad el 30 % más alta o intensidad de fluorescencia más alta en comparación con el control negativo. Esto demostró que una parte de la proteína CAPRIN-1 expuesta en SEQ ID NO: 430 se expresó en la superficie celular de las líneas de células de cáncer humano. La tasa de aumento en la intensidad de fluorescencia se representa por la tasa de aumento en la intensidad media de fluorescencia (valor de IMF) en cada célula y se calcula por la siguiente fórmula de cálculo:

Tasa de aumento en la intensidad media de fluorescencia (tasa de aumento en la intensidad de fluorescencia) (%) = ((valor de IMF de células que reaccionaron con anticuerpo anti-CAPRIN-1 humana) - (valor de IMF de control)) / (valor de IMF de control) x 100.

Además, se evaluó la actividad antitumoral del anticuerpo quimérico de humano-conejo anti-CAPRIN-1 N.º 1 en una línea celular de cáncer de vesícula biliar TGBC14TKB. Se recogieron  $1 \times 10^6$  células de la línea celular de cáncer de vesícula biliar en un tubo de microcentrifugación de 50 ml y se incubaron con 100 µCi de <sup>51</sup>Cr a 37 °C durante 2 horas. Posteriormente, las células se lavaron con medio RPMI1640 que contenía 10 % de FBS tres veces para preparar células diana. Se añadió anticuerpo quimérico de humano-conejo anti-CAPRIN-1 N.º 1 purificado a una placa de fondo en V de 96 pocillos a una concentración final de 5 µg/ml. Posteriormente, se añadieron  $2 \times 10^5$  células NK humanas separadas de linfocitos de sangre periférica humana preparados según un método usual a cada pocillo. Se mezclaron  $2 \times 10^3$  células diana con el anticuerpo en cada pocillo de la placa de fondo en V de 96 pocillos, seguido de cultivo a 37 °C en 5 % de CO<sub>2</sub> durante 4 horas. Después del cultivo, se midió la cantidad de <sup>51</sup>Cr secretado de las células tumorales alteradas en el sobrenadante de cultivo para calcular la citotoxicidad en las células de cáncer de vesícula biliar por el anticuerpo anti-CAPRIN-1. Por separado, la reacción se realizó usando un anticuerpo de control de isotipo como control negativo. Como resultado, el anticuerpo quimérico de humano-conejo anti-CAPRIN-1 N.º 1 mostró actividad antitumoral del 25 % o más en células de cáncer de vesícula biliar, mientras que la citotoxicidad en el caso del uso del anticuerpo de control de isotipo fue menos del 5 % en células de cáncer de vesícula biliar. Estos resultados revelaron que el anticuerpo contra el péptido derivado de CAPRIN-1 expuesta en SEQ ID NO: 430, anticuerpo quimérico de humano-conejo anti-CAPRIN-1 N.º 1, muestra actividad antitumoral en las células de cáncer de vesícula biliar que expresan CAPRIN-1 mediante actividad de ADCC.

## [Ejemplo 14] Producción de anticuerpos humanizados anti-CAPRIN-1 N.º 1 a N.º 3

Se produjo un anticuerpo humanizado de anticuerpo de conejo anti-CAPRIN-1. Basándose en la información de la secuencia de aminoácidos del dominio variable de la cadena pesada del anticuerpo monoclonal de conejo anti-CAPRIN-1 N.º 1, se diseñó la secuencia de nucleótidos expuesta en SEQ ID NO: 362 de forma que las CDR 1 a 3 en el dominio variable de la cadena pesada consistieran en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 351, 352 y 357, respectivamente, y que la región estructural pudiera expresar un dominio variable de la cadena pesada (SEQ ID NO: 363) que comprende la secuencia de un anticuerpo humano. La secuencia de nucleótidos se insertó en un vector de expresión en células de mamífero que contenía el dominio constante de la cadena pesada de IgG<sub>1</sub> humana. Similarmente, se diseñó la secuencia de nucleótidos expuesta en SEQ ID NO: 364 de forma que las CDR 1 a 3 en el dominio variable de la cadena ligera consistieran en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 354, 355 y 356, respectivamente, y que la región estructural pudiera expresar un dominio variable de la cadena ligera (SEQ ID NO: 365) que comprendiera la secuencia de un anticuerpo humano. La secuencia de nucleótidos se insertó en un vector de expresión en células de mamífero que contenía el dominio constante de la cadena ligera de IgG<sub>1</sub> humana. Los dos vectores de expresión recombinantes se introdujeron en células de mamífero según un método usual para obtener un sobrenadante de cultivo que contenía el anticuerpo humanizado anti-CAPRIN-1 N.º 1.

Además, basándose en la información de la secuencia de aminoácidos del dominio variable de la cadena pesada del anticuerpo monoclonal de conejo anti-CAPRIN-1 N.º 1, se diseñó la secuencia de nucleótidos expuesta en SEQ ID NO: 367 de forma que las CDR 1 a 3 consistieran en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 351, 352 y 353, respectivamente, y que la región estructural pudiera expresar un dominio variable de la cadena pesada (SEQ ID NO: 368) que comprende la secuencia de un anticuerpo humano. La secuencia de nucleótidos se insertó en un vector de expresión en células de mamífero que contenía el dominio constante de la cadena pesada de IgG<sub>1</sub> humana. Similarmente, se diseñó la secuencia de nucleótidos expuesta en SEQ ID NO: 369 de forma que las CDR 1 a 3 en el dominio variable de la cadena ligera consistieran en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 354, 355 y 356, respectivamente, y que la región estructural pudiera expresar un dominio variable de la cadena ligera (SEQ ID NO: 370) que comprende la secuencia de un anticuerpo humano. La secuencia de nucleótidos se insertó en un vector de expresión en células de mamífero que contenía el dominio constante de la cadena ligera de IgG<sub>1</sub> humana. Los dos vectores de expresión recombinantes se introdujeron en células de mamífero según un método usual para obtener un sobrenadante de cultivo que contenía el anticuerpo humanizado anti-CAPRIN-1 N.º 2.

Además, basándose en la información de la secuencia de aminoácidos del dominio variable de la cadena pesada del anticuerpo monoclonal de conejo anti-CAPRIN-1 N.º 1, se diseñó la secuencia de nucleótidos expuesta en SEQ ID NO: 371 de forma que las CDR 1 a 3 consistieran en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 351, 352 y 353, respectivamente, y que la región estructural pudiera expresar un dominio variable de la cadena pesada (SEQ ID NO: 372) que comprende la secuencia de un anticuerpo humano. La secuencia de nucleótidos se insertó en un vector de expresión en células de mamífero que contenía el dominio constante de la cadena pesada de IgG<sub>1</sub> humana. Similarmente, la secuencia de nucleótidos expuesta en SEQ ID NO: 369 se diseñó de forma que las CDR 1 a 3 en el dominio variable de la cadena ligera consistieran en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 354, 355 y 356, respectivamente, y que la región estructural pudiera expresar un dominio variable de la cadena ligera (SEQ ID NO: 370) que comprende la secuencia de un anticuerpo humano. La secuencia de nucleótidos se insertó en un vector de expresión en células de mamífero que contenía el dominio constante de la cadena ligera de IgG<sub>1</sub> humana. Los dos vectores de expresión recombinantes se introdujeron en células de mamífero según un método usual para obtener un sobrenadante de cultivo que contenía el anticuerpo humanizado anti-CAPRIN-1 N.º 3.

Especificidad por antígenos, reactividad con células de cáncer y actividad antitumoral del anticuerpo humanizado anti-CAPRIN-1

Se evaluó la reactividad con CAPRIN-1 de los tres anticuerpos humanizados anti-CAPRIN-1 N.º 1 a N.º 3 preparados anteriormente. Como resultado, la reactividad de estos anticuerpos con la proteína CAPRIN-1, el péptido de epítipo expuesto en SEQ ID NO: 430, y las líneas celulares de cáncer de vesícula biliar fue equivalente a la del anticuerpo quimérico de humano-conejo monoclonal anti-CAPRIN-1 N.º 1. También se evaluó la actividad antitumoral en líneas celulares de cáncer de vesícula biliar de estos tres anticuerpos humanizados anti-CAPRIN-1. Los resultados demostraron que la actividad antitumoral de cada anticuerpo fue equivalente a la del anticuerpo quimérico de humano-conejo monoclonal anti-CAPRIN-1 N.º 1.

[Ejemplo 15] Análisis de expresión de la proteína CAPRIN-1 en la superficie celular de cáncer de vesícula biliar usando anticuerpos monoclonales de ratón anti-CAPRIN-1 N.º 23 a N.º 29

Como en el Ejemplo 10, se investigó si una línea celular de cáncer de vesícula biliar humano TGBC14TKB expresaba o no una proteína CAPRIN-1 en la superficie celular usando el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 N.º 23 que comprende un dominio variable de la cadena pesada expuesto en SEQ ID NO: 279 que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de

aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 276, 277 y 278, respectivamente, y un dominio variable de la cadena ligera expuesto en SEQ ID NO: 283 que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 280, 281 y 282, respectivamente, preparado en el documento WO/2013/018894; el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 N.º 24 que comprende un dominio variable de la cadena pesada expuesto en SEQ ID NO: 279 que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 276, 277 y 278, respectivamente, y un dominio variable de la cadena ligera expuesto en SEQ ID NO: 289 que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 286, 287 y 288, respectivamente; el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 N.º 25 que comprende un dominio variable de la cadena pesada expuesto en SEQ ID NO: 294 que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 291, 292 y 293, respectivamente, y un dominio variable de la cadena ligera expuesto en SEQ ID NO: 298 que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 295, 296 y 297, respectivamente; el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 N.º 26 que comprende un dominio variable de la cadena pesada expuesto en SEQ ID NO: 304 que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 301, 302 y 303, respectivamente, y un dominio variable de la cadena ligera expuesto en SEQ ID NO: 308 que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 305, 306 y 307, respectivamente, preparado en el documento WO/2013/018894; el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 N.º 27 que comprende un dominio variable de la cadena pesada expuesto en SEQ ID NO: 314 que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 311, 312 y 313, respectivamente, y un dominio variable de la cadena ligera expuesto en SEQ ID NO: 318 que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 315, 316 y 317, respectivamente, preparado en el documento WO/2013/018891; el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 N.º 28 que comprende un dominio variable de la cadena pesada expuesto en SEQ ID NO: 324 que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 321, 322 y 323, respectivamente, y un dominio variable de la cadena ligera expuesto en SEQ ID NO: 328 que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 325, 326 y 327, respectivamente, preparado en el documento WO/2013/018889; y el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 N.º 29 que comprende un dominio variable de la cadena pesada expuesto en SEQ ID NO: 334 que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 332 y 333, respectivamente, y un dominio variable de la cadena ligera expuesto en SEQ ID NO: 338 que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 335, 336 y 337, respectivamente, preparado en el documento WO/2013/018883. Como resultado, se observó la reactividad con líneas celulares de cáncer de vesícula biliar equivalentes a aquellos de anticuerpos monoclonales de ratón anti-CAPRIN-1 N.º 30 a N.º 36 en el Ejemplo 10.

[Ejemplo 16] Actividad antitumoral en células de cáncer de vesícula biliar de anticuerpos quiméricos de humano-ratón anti-CAPRIN-1 N.º 23 a N.º 29

Se produjeron líneas celulares que producen establemente anticuerpos quiméricos de humano-ratón anti-CAPRIN-1 N.º 23 a N.º 29, respectivamente, que tienen los dominios variables de anticuerpos de ratón anti-CAPRIN-1 N.º 23 a N.º 29 descritos en el Ejemplo 15 por un método similar a aquél en el Ejemplo 11 para obtener sobrenadantes de cultivo que contenían anticuerpos quiméricos de humano-ratón anti-CAPRIN-1 N.º 23 a N.º 29. Los anticuerpos purificados de los sobrenadantes por un método usual se usaron para la investigación de actividad antitumoral en células de cáncer de vesícula biliar. Con el fin de evaluar la intensidad de la citotoxicidad en células de cáncer de vesícula biliar que expresan CAPRIN-1, se midió la actividad de ADCC usando anticuerpos quiméricos de humano-ratón anti-CAPRIN-1 N.º 23 a N.º 29. La actividad de ADCC en una línea celular de cáncer de vesícula biliar TGBC14TKB se evaluó por un método similar a aquél en el Ejemplo 12. Como resultado, cada anticuerpo quimérico de humano-ratón anti-CAPRIN-1 mostró el 20 % o más de actividad en la línea celular de cáncer de vesícula biliar TGBC14TKB, mientras que la actividad de un anticuerpo IgG<sub>1</sub> humana usado como control negativo fue menos del 5 % en células de cáncer de vesícula biliar.

#### Aplicabilidad industrial

El anticuerpo de la presente invención es útil para el tratamiento de cáncer de vesícula biliar.

#### Listado de secuencias

<110> Toray Industries, Inc.

<120> Composición farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención de cáncer de vesícula biliar

<130> PH-5534-PCT

5

<150> JP 2012-080780

<151> 30-03-2012

<160> 432

10

<170> PatentIn versión 3.1

<210> 1

<211> 5562

15

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> CDS

20

<222> (190)..(2319)

<223>

<400> 1

```

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

```

25

ES 2 656 501 T3

115					120					125						
ata	aag	aag	aca	gca	cgt	cgg	gag	cag	ctt	atg	aga	gaa	gaa	gct	gaa	615
Ile	Lys	Lys	Thr	Ala	Arg	Arg	Glu	Gln	Leu	Met	Arg	Glu	Glu	Ala	Glu	
			130					135					140			
cag	aaa	cgt	tta	aaa	act	gta	ctt	gag	cta	cag	tat	gtt	ttg	gac	aaa	663
Gln	Lys	Arg	Leu	Lys	Thr	Val	Leu	Glu	Leu	Gln	Tyr	Val	Leu	Asp	Lys	
		145					150					155				
ttg	gga	gat	gat	gaa	gtg	cgg	act	gac	ctg	aaa	caa	ggt	ttg	aat	gga	711
Leu	Gly	Asp	Asp	Glu	Val	Arg	Thr	Asp	Leu	Lys	Gln	Gly	Leu	Asn	Gly	
	160					165					170					
gtg	cca	ata	ttg	tcc	gaa	gag	gag	ttg	tca	ttg	ttg	gat	gaa	ttc	tat	759
Val	Pro	Ile	Leu	Ser	Glu	Glu	Glu	Leu	Ser	Leu	Leu	Asp	Glu	Phe	Tyr	
	175				180				185						190	
aag	cta	gta	gac	cct	gaa	cgg	gac	atg	agc	ttg	agg	ttg	aat	gaa	cag	807
Lys	Leu	Val	Asp	Pro	Glu	Arg	Asp	Met	Ser	Leu	Arg	Leu	Asn	Glu	Gln	
				195				200						205		
tat	gaa	cat	gcc	tcc	att	cac	ctg	tgg	gac	ctg	ctg	gaa	ggg	aag	gaa	855
Tyr	Glu	His	Ala	Ser	Ile	His	Leu	Trp	Asp	Leu	Leu	Glu	Gly	Lys	Glu	
			210					215					220			
aaa	cct	gta	tgt	gga	acc	acc	tat	aaa	gtt	cta	aag	gaa	att	gtt	gag	903
Lys	Pro	Val	Cys	Gly	Thr	Thr	Tyr	Lys	Val	Leu	Lys	Glu	Ile	Val	Glu	
		225					230					235				
cgt	gtt	ttt	cag	tca	aac	tac	ttt	gac	agc	acc	cac	aac	cac	cag	aat	951
Arg	Val	Phe	Gln	Ser	Asn	Tyr	Phe	Asp	Ser	Thr	His	Asn	His	Gln	Asn	
	240					245					250					
ggg	ctg	tgt	gag	gaa	gaa	gag	gca	gcc	tca	gca	cct	gca	gtt	gaa	gac	999
Gly	Leu	Cys	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser	Ala	Pro	Ala	Val	Glu	Asp	
	255				260				265						270	
cag	gta	cct	gaa	gct	gaa	cct	gag	cca	gca	gaa	gag	tac	act	gag	caa	1047
Gln	Val	Pro	Glu	Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Ala	Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Gln	
				275					280					285		
agt	gaa	gtt	gaa	tca	aca	gag	tat	gta	aat	aga	cag	ttc	atg	gca	gaa	1095
Ser	Glu	Val	Glu	Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn	Arg	Gln	Phe	Met	Ala	Glu	
			290					295					300			
aca	cag	ttc	acc	agt	ggt	gaa	aag	gag	cag	gta	gat	gag	tgg	aca	gtt	1143
Thr	Gln	Phe	Thr	Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln	Val	Asp	Glu	Trp	Thr	Val	
		305					310					315				
gaa	acg	gtt	gag	gtg	gta	aat	tca	ctc	cag	cag	caa	cct	cag	gct	gca	1191
Glu	Thr	Val	Glu	Val	Val	Asn	Ser	Leu	Gln	Gln	Gln	Pro	Gln	Ala	Ala	
		320				325					330					
tcc	cct	tca	gta	cca	gag	ccc	cac	tct	ttg	act	cca	gtg	gct	cag	gca	1239
Ser	Pro	Ser	Val	Pro	Glu	Pro	His	Ser	Leu	Thr	Pro	Val	Ala	Gln	Ala	
	335				340					345					350	
gat	ccc	ctt	gtg	aga	aga	cag	cga	gta	caa	gac	ctt	atg	gca	caa	atg	1287
Asp	Pro	Leu	Val	Arg	Arg	Gln	Arg	Val	Gln	Asp	Leu	Met	Ala	Gln	Met	
				355					360					365		
cag	ggt	ccc	tat	aat	ttc	ata	cag	gat	tca	atg	ctg	gat	ttt	gaa	aat	1335

ES 2 656 501 T3

Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn	
370 375 380	
cag aca ctt gat cct gcc att gta tct gca cag cct atg aat cca aca	1383
Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr	
385 390 395	
caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc cct cca gtt cat tct gaa	1431
Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His Ser Glu	
400 405 410	
tct aga ctt gct cag cct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcg aca	1479
Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr	
415 420 425 430	
cag gtt cct ttg gta tca tcc aca agt gag ggg tac aca gca tct caa	1527
Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln	
435 440 445	
ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag caa cga cca cag aag gaa	1575
Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu	
450 455 460	
cca att gat cag att cag gca aca atc tct tta aat aca gac cag act	1623
Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr	
465 470 475	
aca gca tca tca tcc ctt cct gct gcg tct cag cct caa gta ttt cag	1671
Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln	
480 485 490	
gct ggg aca agc aaa cct tta cat agc agt gga atc aat gta aat gca	1719
Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala	
495 500 505 510	
gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gcc cca gtt	1767
Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val	
515 520 525	
cct cct gtt aat gaa cca gaa act tta aaa cag caa aat cag tac cag	1815
Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln	
530 535 540	
gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag cct cac caa gta gaa caa	1863
Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln	
545 550 555	
aca gag ctt cag caa gaa cag ctt caa aca gtg gtt ggc act tac cat	1911
Thr Glu Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His	
560 565 570	
ggt tcc cca gac cag tcc cat caa gtg act ggt aac cac cag cag cct	1959
Gly Ser Pro Asp Gln Ser His Gln Val Thr Gly Asn His Gln Gln Pro	
575 580 585 590	
cct cag cag aac act gga ttt cca cgt agc aat cag ccc tat tac aat	2007
Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Asn Gln Pro Tyr Tyr Asn	
595 600 605	
agt cgt ggt gtg tct cgt gga ggc tcc cgt ggt gct aga ggc ttg atg	2055
Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met	
610 615 620	



ES 2 656 501 T3

aat gga tac cgg ggc cct gcc aat gga ttc aga gga gga tat gat ggt Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly 625 630 635	2103
tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac agt ggt tat aca cag tct Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser 640 645 650	2151
cag ttc agt gct ccc cgg gat tac tct ggc tat caa cgg gat gga tat Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr 655 660 665 670	2199
cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga gcc Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala 675 680 685	2247
cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga ccc aac aga ggg atg ccg caa Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln 690 695 700	2295
atg aac act cag caa gtg aat taa tctgattcac aggattatgt ttaatcgcca Met Asn Thr Gln Gln Val Asn 705	2349
aaaacacact ggccagtgtc ccataatatg ttaccagaag agttattatc tatttgttct	2409
ccctttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca ggactacaat	2469
tgtcagcttt ctattacctg gatatggaag gaaactatth ttactctgca tgttctgtcc	2529
taagcgtcat cttgagcctt gcacatgata ctacagattcc tcacccttgc ttaggagtaa	2589
aacaatatac tttacagggt gataataatc tccatagtta tttgaagtgg cttgaaaaag	2649
gcaagattga cttttatgac attggataaa atctacaaat cagccctcga gttattcaat	2709
gataactgac aaactaaatt atttccctag aaaggaagat gaaaggagtg gagtgtggtt	2769
tggcagaaca actgcatttc acagcttttc cagttaaatt ggagcactga acgttcagat	2829
gcataccaaa ttatgcatgg gtccctaatca cacatataag gctggctacc agctttgaca	2889
cagcactgtt catctggcca aacaactgtg gtaaaaaaca catgtaaaat gctttttaac	2949
agctgatact gtataagaca aagccaagat gcaaaattag gctttgattg gcactttttg	3009
aaaaatatgc aacaaatatg ggatgtaatc cggatggccg cttctgtact taatgtgaaa	3069
tatttagata cctttttgaa cacttaacag tttctttgag acaatgactt ttgtaaggat	3129
tggactatc tatcattcct tatgacatgt acattgtctg tcactaatcc ttggatthtg	3189
ctgtattgtc acctaaattg gtacaggtac tgatgaaaat ctctagtgga taatcataac	3249
actctcggtc acatgttttt ccttcagctt gaaagctttt ttttaaaagg aaaagatacc	3309
aatgcctgc tgctaccacc cttttcaatt gctatctttt gaaaggcacc agtatgtgtt	3369
ttagattgat ttccctgttt cagggaaatc acggacagta gtttcagttc tgatggtata	3429
agcaaaacaa ataaaaagtt tataaaagtt gtatcttgaa aactggtgt tcaacagcta	3489
gcagcttatg tgattcacc ccatgccacgt tagtgtcaca aattttatgg tttatctcca	3549

ES 2 656 501 T3

gcaacatttc tctagtactt gcaettatta tcttttgtct aatttaacct taactgaatt 3609  
ctccgtttct cctggaggca tttatattca gtgataattc cttcccttag atgcataggg 3669  
agagtctcta aatttgatgg aaatggacac ttgagttagtg acttagcctt atgtactctg 3729  
ttggaatttg tgctagcagt ttgagcacta gttctgtgtg cctaggaagt taatgctgct 3789  
tattgtctca ttctgacttc atggagaatt aatcccacct ttaagcaaag gctactaagt 3849  
taatggtatt ttctgtgcag aaattaaatt ttattttcag catttagccc aggaattcct 3909  
ccagtaggtg ctgagctatt taaaaacaaa actattctca aacattcctc attagacaac 3969  
tgaggttttt gctggttttg taacctacca aaatggatag gctgttgaac attccacatt 4029  
caaaagtttt gtagggtggt gggaaatggg ggatcttcaa tgtttatttt aaaataaaat 4089  
aaaataagtt cttgactttt ctcatgtgtg gttgtggtac atcatattgg aagggttaac 4149  
ctgttacttt ggcaaatgag tatttttttg ctgacacctc cccttgctg cttaaaatga 4209  
catctgcctg ggatgtacca caaccatag ttacctgtat cttaggggaa tggataaaat 4269  
atgtgtggtt tactgggtaa tccttagatg atgtatgctt gcagtcctat ataaaactaa 4329  
atgtgtatc tgtgtagaaa ataatttcat gacatttaca atcaggactg aagtaagttc 4389  
ttcacacagt gacctctgaa tcagtttcag agaagggatg ggggagaaaa tgccttctag 4449  
gttttgaact tctatgcatt agtgcagatg ttgtgaatgt gtaaagggtg tcatagtttg 4509  
actgtttcta tgtatgtttt ttcaaagaat tgttcctttt tttgaactat aatttttctt 4569  
tttttggtta ttttaccatc acagttaa aa tgtatatctt ttatgtctct actcagacca 4629  
tatttttaaa ggggtgcctc attatggggc agagaacttt tcaataagtc tcattaagat 4689  
ctgaatcttg gttctaagca ttctgtataa tatgtgattg cttgtcctag ctgcagaagg 4749  
ccttttgttt ggtcaaatgc atattttagc agagtttcaa ggaaatgatt gtcacacatg 4809  
tcactgtagc ctcttggtgt agcaagctca catacaaaat acttttgtat atgcataata 4869  
taaatcatct catgtggata tgaaaacttct tttttaaaac ttaaaaagggt agaatgttat 4929  
tgattacctt gattagggca gttttatttc cagatcctaa taattcctaa aaaatatgga 4989  
aaagtttttt ttcaatcatt gtaccttgat attaaaacaa atacccttta agtatttcta 5049  
atcagttagc ttctacagtt cttttgtctc ctttttatatg cagctcttac gtgggagact 5109  
ttccactta aaggagacat agaatgtgtg cttattctca gaaggttcat taactgaggt 5169  
gatgagttaa caactagttg agcagtcagc ttcctaagtg ttttaggaca tttgttcatt 5229  
atattttccg tcatataact agaggaagtg gaatgcagat aagtgccgaa ttcaaacctt 5289  
tcattttatg ttaagctcc tgaatctgca ttccacttgg gttgttttta agcattctaa 5349  
attttagttg attataagtt agatttcaca gaatcagtat tgcccttgat cttgtccttt 5409

ES 2 656 501 T3

ttatggagtt aacggggagg aagaccctc aggaaaacga aagtaaattg ttaaggctca 5469  
 tottcatacc tttttccatt ttgaatccta caaaaatact gcaaaagact agtgaatggt 5529  
 taaaattaca ctagattaaa taatatgaaa gtc 5562

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

<400> 2

5

10

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Val Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu

ES 2 656 501 T3

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

ES 2 656 501 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 656 501 T3

Thr Gln Gln Val Asn  
705

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

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

15 <400> 3

```

cagagggctg ctggctggct aagtcctcc cgctcccggc tctcgcctca ctaggagcgg      60
ctctcgggtgc agcgggacag ggcgaagcgg cctgcgcccc cggagcgcgc gacaactgcc      120
ggaagggacc gccacccttg cccctcagc tgcccactcg tgatttcag cggcctccgc      180
gcgcgcacg atg ccc tcg gcc acc agc cac agc ggg agc ggc agc aag tcg      231
      Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser
      1           5           10
tcc gga ccg cca ccg ccg tcg ggt tcc tcc ggg agt gag gcg gcc gcg      279
Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala
15           20           25           30
gga gcc ggg gcc gcc gcg ccg gct tct cag cac ccc gca acc ggc acc      327
Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr
           35           40           45
ggc gct gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggg gtg atc gac      375
Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp
           50           55           60
aag aaa ctt cgg aac ctg gag aag aaa aag ggt aag ctt gat gat tac      423
Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr
           65           70           75
cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt aat caa gat cag ctg gat      471
Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp
           80           85           90
gcc gtt tct aag tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca aaa      519
Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys
95           100           105           110
gaa tta cag agg agt ttc atg gca cta agt caa gat att cag aaa aca      567
Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr
           115           120           125
ata aag aag aca gca cgt cgg gag cag ctt atg aga gaa gaa gct gaa      615
Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu
           130           135           140
cag aaa cgt tta aaa act gta ctt gag cta cag tat gtt ttg gac aaa      663
Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys
           145           150           155
ttg gga gat gat gaa gtg cgg act gac ctg aaa caa ggt ttg aat gga      711
  
```

ES 2 656 501 T3

Leu	Gly	Asp	Asp	Glu	Val	Arg	Thr	Asp	Leu	Lys	Gln	Gly	Leu	Asn	Gly		
	160					165					170						
gtg	cca	ata	ttg	tcc	gaa	gag	gag	ttg	tca	ttg	ttg	gat	gaa	ttc	tat		759
Val	Pro	Ile	Leu	Ser	Glu	Glu	Glu	Leu	Ser	Leu	Leu	Asp	Glu	Phe	Tyr		
175					180					185					190		
aag	cta	gta	gac	cct	gaa	cgg	gac	atg	agc	ttg	agg	ttg	aat	gaa	cag		807
Lys	Leu	Val	Asp	Pro	Glu	Arg	Asp	Met	Ser	Leu	Arg	Leu	Asn	Glu	Gln		
				195					200					205			
tat	gaa	cat	gcc	tcc	att	cac	ctg	tgg	gac	ctg	ctg	gaa	ggg	aag	gaa		855
Tyr	Glu	His	Ala	Ser	Ile	His	Leu	Trp	Asp	Leu	Leu	Glu	Gly	Lys	Glu		
			210					215					220				
aaa	cct	gta	tgt	gga	acc	acc	tat	aaa	gtt	cta	aag	gaa	att	gtt	gag		903
Lys	Pro	Val	Cys	Gly	Thr	Thr	Tyr	Lys	Val	Leu	Lys	Glu	Ile	Val	Glu		
		225					230					235					
cgt	gtt	ttt	cag	tca	aac	tac	ttt	gac	agc	acc	cac	aac	cac	cag	aat		951
Arg	Val	Phe	Gln	Ser	Asn	Tyr	Phe	Asp	Ser	Thr	His	Asn	His	Gln	Asn		
	240					245					250						
ggg	ctg	tgt	gag	gaa	gaa	gag	gca	gcc	tca	gca	cct	gca	gtt	gaa	gac		999
Gly	Leu	Cys	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser	Ala	Pro	Ala	Val	Glu	Asp		
255					260					265					270		
cag	gta	cct	gaa	gct	gaa	cct	gag	cca	gca	gaa	gag	tac	act	gag	caa		1047
Gln	Val	Pro	Glu	Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Ala	Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Gln		
				275					280					285			
agt	gaa	gtt	gaa	tca	aca	gag	tat	gta	aat	aga	cag	ttc	atg	gca	gaa		1095
Ser	Glu	Val	Glu	Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn	Arg	Gln	Phe	Met	Ala	Glu		
			290					295					300				
aca	cag	ttc	acc	agt	ggt	gaa	aag	gag	cag	gta	gat	gag	tgg	aca	gtt		1143
Thr	Gln	Phe	Thr	Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln	Val	Asp	Glu	Trp	Thr	Val		
		305					310					315					
gaa	acg	gtt	gag	gtg	gta	aat	tca	ctc	cag	cag	caa	cct	cag	gct	gca		1191
Glu	Thr	Val	Glu	Val	Val	Asn	Ser	Leu	Gln	Gln	Gln	Pro	Gln	Ala	Ala		
	320					325					330						
tcc	cct	tca	gta	cca	gag	ccc	cac	tct	ttg	act	cca	gtg	gct	cag	gca		1239
Ser	Pro	Ser	Val	Pro	Glu	Pro	His	Ser	Leu	Thr	Pro	Val	Ala	Gln	Ala		
335					340					345					350		
gat	ccc	ctt	gtg	aga	aga	cag	cga	gta	caa	gac	ctt	atg	gca	caa	atg		1287
Asp	Pro	Leu	Val	Arg	Arg	Gln	Arg	Val	Gln	Asp	Leu	Met	Ala	Gln	Met		
				355				360						365			
cag	ggt	ccc	tat	aat	ttc	ata	cag	gat	tca	atg	ctg	gat	ttt	gaa	aat		1335
Gln	Gly	Pro	Tyr	Asn	Phe	Ile	Gln	Asp	Ser	Met	Leu	Asp	Phe	Glu	Asn		
			370					375					380				
cag	aca	ctt	gat	cct	gcc	att	gta	tct	gca	cag	cct	atg	aat	cca	aca		1383
Gln	Thr	Leu	Asp	Pro	Ala	Ile	Val	Ser	Ala	Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Thr		
		385					390					395					
caa	aac	atg	gac	atg	ccc	cag	ctg	gtt	tgc	cct	cca	gtt	cat	tct	gaa		1431
Gln	Asn	Met	Asp	Met	Pro	Gln	Leu	Val	Cys	Pro	Pro	Val	His	Ser	Glu		
	400					405					410						

ES 2 656 501 T3

tct aga ctt gct cag cct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcg aca	1479
Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr	
415 420 425 430	
cag gtt cct ttg gta tca tcc aca agt gag ggg tac aca gca tct caa	1527
Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln	
435 440 445	
ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag caa cga cca cag aag gaa	1575
Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu	
450 455 460	
cca att gat cag att cag gca aca atc tct tta aat aca gac cag act	1623
Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr	
465 470 475	
aca gca tca tca tcc ctt cct gct gcg tct cag cct caa gta ttt cag	1671
Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln	
480 485 490	
gct ggg aca agc aaa cct tta cat agc agt gga atc aat gta aat gca	1719
Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala	
495 500 505 510	
gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gcc cca gtt	1767
Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val	
515 520 525	
cct cct gtt aat gaa cca gaa act tta aaa cag caa aat cag tac cag	1815
Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln	
530 535 540	
gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag cct cac caa gta gaa caa	1863
Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln	
545 550 555	
aca gag ctt cag caa gaa cag ctt caa aca gtg gtt ggc act tac cat	1911
Thr Glu Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His	
560 565 570	
ggt tcc cca gac cag tcc cat caa gtg act ggt aac cac cag cag cct	1959
Gly Ser Pro Asp Gln Ser His Gln Val Thr Gly Asn His Gln Gln Pro	
575 580 585 590	
cct cag cag aac act gga ttt cca cgt agc aat cag ccc tat tac aat	2007
Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Asn Gln Pro Tyr Tyr Asn	
595 600 605	
agt cgt ggt gtg tct cgt gga ggc tcc cgt ggt gct aga ggc ttg atg	2055
Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met	
610 615 620	
aat gga tac cgg ggc cct gcc aat gga ttc aga gga gga tat gat ggt	2103
Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly	
625 630 635	
tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac agt ggt tat aca cag tct	2151
Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser	
640 645 650	
cag ttc agt gct ccc cgg gat tac tct ggc tat caa cgg gat gga tat	2199
Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr	
655 660 665 670	





ES 2 656 501 T3

Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Gly Ala  
 20 25 30  
 Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala  
 35 40 45  
 Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys  
 50 55 60  
 Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu  
 65 70 75 80  
 Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val  
 85 90 95  
 Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu  
 100 105 110  
 Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys  
 115 120 125  
 Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys  
 130 135 140  
 Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly  
 145 150 155 160  
 Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro  
 165 170 175  
 Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu  
 180 185 190  
 Val Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu  
 195 200 205  
 His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro  
 210 215 220  
 Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Val Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val  
 225 230 235 240  
 Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu  
 245 250 255  
 Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Val Glu Asp Gln Val  
 260 265 270

ES 2 656 501 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 656 501 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Asn Ile Leu Trp Trp  
690

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

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

<400> 5

gtcacaata acttgaggtt tgcaaaagaa ttacagagga gtttc atg gca tta agt 57  
Met Ala Leu Ser  
1

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

ES 2 656 501 T3

5	10	15	20	
atg aga gag gaa gcg gaa caa aaa cgt tta aaa act gta ctt gag ctc				153
Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu	25	30	35	
cag tat gtt ttg gac aaa ttg gga gat gat gaa gtg aga act gac ctg				201
Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu	40	45	50	
aag caa ggt ttg aat gga gtg cca ata ttg tct gaa gaa gaa ttg tcg				249
Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser	55	60	65	
ttg ttg gat gaa ttc tac aaa tta gca gac cct gaa cgg gac atg agc				297
Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser	70	75	80	
ttg agg ttg aat gag cag tat gaa cat gct tcc att cac ctg tgg gac				345
Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp	85	90	100	
ttg ctg gaa gga aag gaa aag tct gta tgt gga aca acc tat aaa gca				393
Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala	105	110	115	
cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag tca aat tac ttt gac agc				441
Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser	120	125	130	
act cac aac cac cag aat ggg cta tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca				489
Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser	135	140	145	
gca cct aca gtt gaa gac cag gta gct gaa gct gag cct gag cca gca				537
Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala	150	155	160	
gaa gaa tac act gaa caa agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat				585
Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn	165	170	175	180
aga caa ttt atg gca gaa aca cag ttc agc agt ggt gaa aag gag cag				633
Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln	185	190	195	
gta gat gag tgg acg gtc gaa aca gtg gag gtg gtg aat tca ctc cag				681
Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln	200	205	210	
cag caa cct cag gct gcg tct cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg				729
Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu	215	220	225	
act ccg gtg gct cag gca gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gtc cag				777
Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln	230	235	240	
gac ctt atg gcg cag atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca				825
Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser	245	250	255	260
atg ctg gat ttt gaa aac cag aca ctc gat oct gcc att gta tct gca				873

ES 2 656 501 T3

Met	Leu	Asp	Phe	Glu	Asn	Gln	Thr	Leu	Asp	Pro	Ala	Ile	Val	Ser	Ala		
				265					270					275			
cag	cct	atg	aat	ccg	aca	caa	aac	atg	gac	atg	ccc	cag	ctg	gtt	tgc		921
Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Thr	Gln	Asn	Met	Asp	Met	Pro	Gln	Leu	Val	Cys		
			280					285					290				
cct	cca	gtt	cat	tct	gaa	tct	aga	ctt	gct	caa	cct	aat	caa	gtt	cct		969
Pro	Pro	Val	His	Ser	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Pro	Asn	Gln	Val	Pro		
		295					300					305					
gta	caa	cca	gaa	gct	aca	cag	gtt	cct	ttg	gtt	tca	tcc	aca	agt	gag		1017
Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Thr	Ser	Glu		
	310					315					320						
ggg	tat	aca	gca	tct	caa	ccc	ttg	tac	cag	cct	tct	cat	gct	aca	gag		1065
Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Tyr	Gln	Pro	Ser	His	Ala	Thr	Glu		
	325				330					335					340		
caa	cga	cca	caa	aag	gaa	cca	att	gac	cag	att	cag	gca	aca	atc	tct		1113
Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	Glu	Pro	Ile	Asp	Gln	Ile	Gln	Ala	Thr	Ile	Ser		
				345					350					355			
tta	aat	aca	gac	cag	act	aca	gcg	tca	tca	tcc	ctt	ccg	gct	gct	tct		1161
Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	Thr	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Leu	Pro	Ala	Ala	Ser		
			360					365					370				
cag	cct	cag	gta	ttc	cag	gct	ggg	aca	agc	aaa	cca	tta	cat	agc	agt		1209
Gln	Pro	Gln	Val	Phe	Gln	Ala	Gly	Thr	Ser	Lys	Pro	Leu	His	Ser	Ser		
			375				380					385					
gga	atc	aat	gta	aat	gca	gct	cca	ttc	caa	tcc	atg	caa	acg	gtg	ttc		1257
Gly	Ile	Asn	Val	Asn	Ala	Ala	Pro	Phe	Gln	Ser	Met	Gln	Thr	Val	Phe		
	390					395					400						
aat	atg	aat	gcc	cca	gtt	cct	cct	gtt	aat	gaa	cca	gaa	act	ttg	aaa		1305
Asn	Met	Asn	Ala	Pro	Val	Pro	Pro	Val	Asn	Glu	Pro	Glu	Thr	Leu	Lys		
	405				410					415				420			
caa	caa	aat	cag	tac	cag	gcc	agt	tat	aac	cag	agc	ttt	tct	agt	cag		1353
Gln	Gln	Asn	Gln	Tyr	Gln	Ala	Ser	Tyr	Asn	Gln	Ser	Phe	Ser	Ser	Gln		
				425				430					435				
cct	cac	caa	gta	gaa	caa	aca	gag	gga	tgc	cgc	aaa	tga	acactcagca				1402
Pro	His	Gln	Val	Glu	Gln	Thr	Glu	Gly	Cys	Arg	Lys						
			440					445									
agtgaattaa	tctgattcac	aggattatgt	ttaaagcca	aaaacacact	ggccagtgta												1462
ccataaatatg	ttaccagaag	agttattatc	tatttgttct	ccctttcagg	aaacttattg												1522
taaagggact	gttttcatcc	cataaagaca	ggactacaat	tgtcagcttt	atattacctg												1582
gaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaa															1605

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

5

<400> 6

ES 2 656 501 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe  
 245 250 255

ES 2 656 501 T3

Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala  
 260 265 270

Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro  
 275 280 285

Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro  
 290 295 300

Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser  
 305 310 315 320

Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser  
 325 330 335

His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln  
 340 345 350

Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu  
 355 360 365

Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro  
 370 375 380

Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met  
 385 390 395 400

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

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

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

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

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

<400> 7

atg ccg tcg gcc acc agc ctc agc gga agc ggc agc aag tcg tcg ggc  
 Met Pro Ser Ala Thr Ser Leu Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly  
 1 5 10 15

48



ES 2 656 501 T3

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

ES 2 656 501 T3

260				265				270								
gca	cct	aca	gtt	gaa	gac	cag	gta	gct	gaa	gct	gag	cct	gag	cca	gca	864
Ala	Pro	Thr	Val	Glu	Asp	Gln	Val	Ala	Glu	Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Ala	
		275					280					285				
gaa	gaa	tac	act	gaa	caa	agt	gaa	ggt	gaa	tca	aca	gag	tat	gta	aat	912
Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Gln	Ser	Glu	Val	Glu	Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn	
		290				295					300					
aga	caa	ttt	atg	gca	gaa	aca	cag	ttc	agc	agt	ggt	gaa	aag	gag	cag	960
Arg	Gln	Phe	Met	Ala	Glu	Thr	Gln	Phe	Ser	Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln	
				310						315					320	
gta	gat	gag	tgg	acg	gtc	gaa	aca	gtg	gag	gtg	gtg	aat	tca	ctc	cag	1008
Val	Asp	Glu	Trp	Thr	Val	Glu	Thr	Val	Glu	Val	Val	Asn	Ser	Leu	Gln	
				325						330					335	
cag	caa	cct	cag	gct	gcg	tct	cct	tca	gta	cca	gag	ccc	cac	tct	ttg	1056
Gln	Gln	Pro	Gln	Ala	Ala	Ser	Pro	Ser	Val	Pro	Glu	Pro	His	Ser	Leu	
			340							345				350		
act	ccg	gtg	gct	cag	gca	gat	ccc	ctt	gtg	aga	aga	cag	cga	gtc	cag	1104
Thr	Pro	Val	Ala	Gln	Ala	Asp	Pro	Leu	Val	Arg	Arg	Gln	Arg	Val	Gln	
		355					360							365		
gac	ctt	atg	gcg	cag	atg	cag	ggg	ccc	tat	aat	ttc	ata	cag	gat	tca	1152
Asp	Leu	Met	Ala	Gln	Met	Gln	Gly	Pro	Tyr	Asn	Phe	Ile	Gln	Asp	Ser	
		370				375					380					
atg	ctg	gat	ttt	gaa	aac	cag	aca	ctc	gat	cct	gcc	att	gta	tct	gca	1200
Met	Leu	Asp	Phe	Glu	Asn	Gln	Thr	Leu	Asp	Pro	Ala	Ile	Val	Ser	Ala	
				390						395					400	
cag	cct	atg	aat	ccg	aca	caa	aac	atg	gac	atg	ccc	cag	ctg	gtt	tgc	1248
Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Thr	Gln	Asn	Met	Asp	Met	Pro	Gln	Leu	Val	Cys	
			405						410					415		
cct	cca	gtt	cat	tct	gaa	tct	aga	ctt	gct	caa	cct	aat	caa	gtt	cct	1296
Pro	Pro	Val	His	Ser	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Pro	Asn	Gln	Val	Pro	
			420						425					430		
gta	caa	cca	gaa	gct	aca	cag	gtt	cct	ttg	gtt	tca	tcc	aca	agt	gag	1344
Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Thr	Ser	Glu	
		435					440							445		
ggg	tat	aca	gca	tct	caa	ccc	ttg	tac	cag	cct	tct	cat	gct	aca	gag	1392
Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Tyr	Gln	Pro	Ser	His	Ala	Thr	Glu	
		450				455					460					
caa	cga	cca	caa	aag	gaa	cca	att	gac	cag	att	cag	gca	aca	atc	tct	1440
Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	Glu	Pro	Ile	Asp	Gln	Ile	Gln	Ala	Thr	Ile	Ser	
				470						475					480	
tta	aat	aca	gac	cag	act	aca	gcg	tca	tca	tcc	ctt	ccg	gct	gct	tct	1488
Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	Thr	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Leu	Pro	Ala	Ala	Ser	
				485						490				495		
cag	cct	cag	gta	ttc	cag	gct	ggg	aca	agc	aaa	cca	tta	cat	agc	agt	1536
Gln	Pro	Gln	Val	Phe	Gln	Ala	Gly	Thr	Ser	Lys	Pro	Leu	His	Ser	Ser	
			500				505							510		
gga	atc	aat	gta	aat	gca	gct	cca	ttc	caa	tcc	atg	caa	acg	gtg	ttc	1584

ES 2 656 501 T3

Gly	Ile	Asn	Val	Asn	Ala	Ala	Pro	Phe	Gln	Ser	Met	Gln	Thr	Val	Phe		
		515					520					525					
aat	atg	aat	gcc	cca	gtt	cct	cct	gtt	aat	gaa	cca	gaa	act	ttg	aaa		1632
Asn	Met	Asn	Ala	Pro	Val	Pro	Pro	Val	Asn	Glu	Pro	Glu	Thr	Leu	Lys		
	530					535					540						
caa	caa	aat	cag	tac	cag	gcc	agt	tat	aac	cag	agc	ttt	tct	agt	cag		1680
Gln	Gln	Asn	Gln	Tyr	Gln	Ala	Ser	Tyr	Asn	Gln	Ser	Phe	Ser	Ser	Gln		
545					550					555					560		
cct	cac	caa	gta	gaa	caa	aca	gac	ctt	cag	caa	gaa	cag	ctt	caa	aca		1728
Pro	His	Gln	Val	Glu	Gln	Thr	Asp	Leu	Gln	Gln	Glu	Gln	Leu	Gln	Thr		
			565					570						575			
gtg	ggt	ggc	act	tac	cat	ggt	tcc	cag	gac	cag	ccc	cac	caa	gtg	act		1776
Val	Val	Gly	Thr	Tyr	His	Gly	Ser	Gln	Asp	Gln	Pro	His	Gln	Val	Thr		
			580					585						590			
ggt	aac	cat	cag	cag	cct	ccc	cag	cag	aac	act	gga	ttt	cca	cgt	agc		1824
Gly	Asn	His	Gln	Gln	Pro	Pro	Gln	Gln	Asn	Thr	Gly	Phe	Pro	Arg	Ser		
		595					600					605					
agt	cag	ccc	tat	tac	aat	agt	cgt	ggt	gtg	tct	cgt	ggt	ggt	tcc	cgt		1872
Ser	Gln	Pro	Tyr	Tyr	Asn	Ser	Arg	Gly	Val	Ser	Arg	Gly	Gly	Ser	Arg		
	610					615					620						
ggt	gct	aga	ggc	tta	atg	aat	gga	tac	agg	ggc	cct	gcc	aat	gga	ttc		1920
Gly	Ala	Arg	Gly	Leu	Met	Asn	Gly	Tyr	Arg	Gly	Pro	Ala	Asn	Gly	Phe		
625					630					635					640		
aga	gga	gga	tat	gat	ggt	tac	cgc	cct	tca	ttc	tct	aac	act	cca	aac		1968
Arg	Gly	Gly	Tyr	Asp	Gly	Tyr	Arg	Pro	Ser	Phe	Ser	Asn	Thr	Pro	Asn		
			645					650						655			
agt	ggt	tat	aca	cag	tct	cag	ttc	agt	gct	ccc	cgg	gac	tac	tct	ggc		2016
Ser	Gly	Tyr	Thr	Gln	Ser	Gln	Phe	Ser	Ala	Pro	Arg	Asp	Tyr	Ser	Gly		
			660					665						670			
tat	cag	cgg	gat	gga	tat	cag	cag	aat	ttc	aag	cga	ggc	tct	ggg	cag		2064
Tyr	Gln	Arg	Asp	Gly	Tyr	Gln	Gln	Asn	Phe	Lys	Arg	Gly	Ser	Gly	Gln		
		675						680						685			
agt	gga	cca	cgg	gga	gcc	cca	cga	ggt	cgt	gga	ggg	ccc	cca	aga	ccc		2112
Ser	Gly	Pro	Arg	Gly	Ala	Pro	Arg	Gly	Arg	Gly	Gly	Pro	Pro	Arg	Pro		
	690					695					700						
aac	aga	ggg	atg	ccg	caa	atg	aac	act	cag	caa	gtg	aat	taa				2154
Asn	Arg	Gly	Met	Pro	Gln	Met	Asn	Thr	Gln	Gln	Val	Asn					
705					710						715						
tctgattcac	aggattatgt	ttaaacgcc	aaaacacact	ggccagtgt	ccataatag												2214
ttaccagaag	agttattatc	tatttgttct	ccctttcagg	aaacttattg	taaagggact												2274
gttttcatcc	cataaagaca	ggactacaat	tgtcagcttt	atattacctg	gatatggaag												2334
gaaactat	ttattctgca	tgttcttct	aagcgtcatc	ttgagccttg	cacatgatac												2394
tcagattcct	cacccttgct	taggagtaaa	acataataca	ctttacaggg	tgatatctcc												2454
atagttat	gaagtggctt	ggaaaaagca	agattaactt	ctgacattgg	ataaaaatca												2514

ES 2 656 501 T3

acaaatcagc cctagagtta ttcaaatggt aattgacaaa aactaaaata tttcccttcg 2574  
 agaaggagtg gaatgtgggt tggcagaaca actgcatttc acagcttttc cggttaaatt 2634  
 ggagcactaa acgttttagat gcataccaaa ttatgcatgg gcccttaata taaaaggctg 2694  
 gctaccagct ttgacacagc actattcatc ctctggccaa acaactgtgg ttaaacaaca 2754  
 catgtaaatt gctttttaac agctgatact ataataagac aaagccaaaa tgcaaaaatt 2814  
 gggctttgat tggcactttt tgaaaaatat gcaacaaata tgggatgtaa tctggatggc 2874  
 cgcttctgta cttaatgtga agtatttaga tacctttttg aacacttaac agtttcttct 2934  
 gacaatgact tttgtaagga ttggtactat ctatcattcc ttataatgta cattgtctgt 2994  
 cactaatcct cagatcttgc tgtattgtca cctaaattgg tacaggtagt gatgaaaata 3054  
 tctaattgat aatcataaca ctcttggcca catgtttttc ctgcagcctg aagggtttta 3114  
 aaagaaaaag atatcaaatg cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat cttttgaaaa 3174  
 gcaccagtat gtgttttaga ttgatttccc tatttttaggg aaatgacaga cagtagtttc 3234  
 agttctgatg gtataagcaa aacaaataaa acatgtttat aaaagttgta tcttgaaaca 3294  
 ctggtgttca acagctagca gcttatgtgg ttcaccccat gcattgttag tgtttcagat 3354  
 tttatgggta tctccagcag ctgtttctgt agtacttgca tttatctttt gtctaaccct 3414  
 aatattctca cggaggcatt tatattcaaa gtggtgatcc cttcacttag acgcataggg 3474  
 agagtcacaa gtttgatgaa gaggacagtg tagtaattta tatgctgttg gaatttgtgc 3534  
 tagcagtttg agcactagtt ctgtgtgcct atgaacttaa tgctgcttgt catattccac 3594  
 tttgacttca tggagaatta atcccatcta ctacagcaaag gctatactaa tactaagtta 3654  
 atggatattt ctgtgcagaa attgaatttt gttttattag catttagcta aggaattttt 3714  
 ccagtaggtg ctacagctact aaagaaaaac aaaaacaaga cacaaaacta ttctcaaca 3774  
 ttcattgtta gacaactgga gtttttgctg gttttgtaac ctactaaaat ggataggctg 3834  
 ttgaacattc cacattcaaa agttttttgt aggggtggtg ggaagggggg gtgtcttcaa 3894  
 tgtttatttt aaaataaaat aagttcttga cttttctcat gtgtggttgt ggtacatcat 3954  
 attggaaggg ttatctgttt acttttgcaa atgagtattt ctcttgctag cacctccctg 4014  
 tgtgcgcttt aaatgacatc tgctgggat gtaccacaac catatgtag ctgtatttta 4074  
 tggggaatag ataaaatatt cgtggtttat tgggtaatcc ctagatgtgt atgcttacia 4134  
 tcctatatat aaaactaaat 4154

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

5

<400> 8

ES 2 656 501 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 656 501 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser

ES 2 656 501 T3

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

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

5

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

10

ES 2 656 501 T3

<400> 9

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



ES 2 656 501 T3

cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag tca aat tac ttt gac agc	768
Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser	
245 250 255	
act cac aac cac cag aat ggg cta tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca	816
Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser	
260 265 270	
gca cct aca gtt gaa gac cag gta gct gaa gct gag cct gag cca gca	864
Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala	
275 280 285	
gaa gaa tac act gaa caa agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat	912
Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn	
290 295 300	
aga caa ttt atg gca gaa aca cag ttc agc agt ggt gaa aag gag cag	960
Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln	
305 310 315 320	
gta gat gag tgg acg gtc gaa aca gtg gag gtg gtg aat tca ctc cag	1008
Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln	
325 330 335	
cag caa cct cag gct gcg tct cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg	1056
Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu	
340 345 350	
act ccg gtg gct cag gca gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gtc cag	1104
Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln	
355 360 365	
gac ctt atg gcg cag atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca	1152
Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser	
370 375 380	
atg ctg gat ttt gaa aac cag aca ctc gat cct gcc att gta tct gca	1200
Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala	
385 390 395 400	
cag cct atg aat ccg aca caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc	1248
Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys	
405 410 415	
cct cca gtt cat tct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt cct	1296
Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro	
420 425 430	
gta caa cca gaa gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag	1344
Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu	
435 440 445	
ggg tat aca gca tct caa ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag	1392
Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu	
450 455 460	
caa cga cca caa aag gaa cca att gac cag att cag gca aca atc tct	1440
Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser	
465 470 475 480	
tta aat aca gac cag act aca gcg tca tca tcc ctt ccg gct gct tct	1488
Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser	
485 490 495	

ES 2 656 501 T3

cag cct cag gta ttc cag gct ggg aca agc aaa cca tta cat agc agt 1536  
 Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser  
 500 505 510

gga atc aat gta aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc 1584  
 Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe  
 515 520 525

aat atg aat gcc cca gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act ttg aaa 1632  
 Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys  
 530 535 540

caa caa aat cag tac cag gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag 1680  
 Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln  
 545 550 555 560

cct cac caa gta gaa caa aca gac ctt cag caa gaa cag ctt caa aca 1728  
 Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr  
 565 570 575

gtg gtt ggc act tac cat ggt tcc cag gac cag ccc cac caa gtg act 1776  
 Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr  
 580 585 590

ggt aac cat cag cag cct ccc cag cag aac act gga ttt cca cgt agc 1824  
 Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser  
 595 600 605

agt cag ccc tat tac aat agt cgt ggt gtg tct cgt ggt ggt tcc cgt 1872  
 Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg  
 610 615 620

ggt gct aga ggc tta atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttc 1920  
 Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe  
 625 630 635 640

aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac 1968  
 Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn  
 645 650 655

agt ggt tat aca cag tct cag ttc agt gct ccc cgg gac tac tct ggc 2016  
 Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly  
 660 665 670

tat cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag 2064  
 Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln  
 675 680 685

agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt aat att ttg tgg tgg tga 2109  
 Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Asn Ile Leu Trp Trp  
 690 695 700

tcctagctcc taagtggagc ttctgttctg gccttggaag agctgttcca tagtctgcat 2169

gtaggttaca tgtaggaat acatttatca ttaccagact tgttgctagg gattaaatga 2229

aatgctctgt ttctaaaaact tctcttgaac ccaaatttaa ttttttgaat gactttccct 2289

gttactatat aaattgtctt gaaaactaga acatttctcc tcctcagaaa aagtgttttt 2349

ccaactgcaa attatttttc aggtcctaaa acctgctaaa tgtttttagg aagtacttac 2409

ES 2 656 501 T3

tgaacattt ttgtaagaca tttttggaat gagattgaac atttatataa atttattatt 2469  
 attcctcttt catttttgaa catgcatatt atatttttagg gtcagaaatc ctttaaatggc 2529  
 caaataagcc atagttacat ttagagaacc atttagaagt gatagaacta actgaaatft 2589  
 caatgccttt ggatcattaa tagcgatata aatttcaaat tgtttctgac ttttaaataa 2649  
 aacatccaaa atcctaacta acttcctgaa ctatatftaa aaattacagg ttttaaggagt 2709  
 ttctggtttt ttttctotta ccataggaag actgtttcoct gtttggccag gaagtcaacc 2769  
 tgtgtaataa ttagaagtag catttcatat gatctgaagt tctaaatggg tctctgattt 2829  
 aagggaggtt aaattgaata ggtttcctct agttattggc cataacatgt ataaaatgta 2889  
 tattaaggag gaatacaaag tactttgatt tcaatgctag tagaaactgg ccagcaaaaa 2949  
 ggtgcatftt atftftaaat taatggatca cttgggaatt actgacttga agtatcaaag 3009  
 gatatttgca tgtgaatgtg ggttatgttc tttctcaoct tgtagcatat tctatgaaag 3069  
 ttgagttgac tggtagctaa aaatctgttt taacagcatg taaaaagtta ttttatctgt 3129  
 tacaagtcat tatacaatft tgaatgttat gtagtttctt tftaacagtt taggtaacaa 3189  
 ggtctgtftt tcattctggg gctftftatta atfttgatag tatgatgtta cttactactg 3249  
 aatgtaagc tagagtgtac actagaatgt aagctccatg agagcaggta ccttgtctgt 3309  
 cttcactgct gtatctatft ccaacgcctg atgacagtgc ctgacacata gtaggcactc 3369  
 aataaact tgttgaatga atgaatgaat gagtactggg ggaatactcc attagctcta 3429  
 ctcttctftt agctagagaa catgagcaaa tttgcgcatg acaactftca ggacaggtga 3489  
 aactgaaga attgacctct taaacctaat aatgtgggtga caagctgcc acatgcttct 3549  
 tgacttcaga tgaaaatctg cttgaaggca aagcaaataa tatttgaaag aaaaaccaa 3609  
 tgccattftt gtcttctagg tctggaggg ccccaagac ccaacagagg gatgccgcaa 3669  
 atgaacactc agcaagtga ttaatctgat tcacaggatt atgtftaac gccaaaaaca 3729  
 cactggccag tgtaccataa tatgttacca gaagagttat tatctatftg tftcctctt 3789  
 caggaaactt attgtaaagg gactgtfttc atcccataaa gacaggacta caattgtcag 3849  
 ctttatatta cctggatatg gaaggaaact atftftatftc tgcattgttct tcttaagcgt 3909  
 catcttgagc cttgcacatg atactcagat tctcacoct tgcfttaggag taaaacataa 3969  
 tacactftac agggtgatat ctccatagtt atftgaagtg gcttggaaaa agcaagatta 4029  
 acttctgaca ttggataaaa atcaacaaat cagccctaga gttattcaaa tggtaattga 4089  
 caaaaactaa aatattftcc ttcgagaagg agtggaatgt ggtttggcag acaactgca 4149  
 tftcacagct tftcoggtta aattggagca ctaaacgftt agatgcatac caaattatgc 4209  
 atgggcctt aatataaaaag gctggctacc agctftgaca cagcactatt catcctctgg 4269  
 ccaacaact gtggtftaac aacacatgta aattgctftt taacagctga tactataata 4329

ES 2 656 501 T3

agacaaagcc aaaatgcaaa aattgggctt tgattggcac tttttgaaaa atatgcaaca 4389  
aatatgggat gtaatctgga tggccgcttc tgtacttaat gtgaagtatt tagatacctt 4449  
tttgaacact taacagtttc ttctgacaat gacttttgta aggattggta ctatctatca 4509  
ttccttataa tgtacattgt ctgtcactaa toctcagatc ttgctgtatt gtcacctaaa 4569  
ttggtacagg tactgatgaa aatatctaataat ggataatcat aacactcttg gtcacatggt 4629  
tttcctgcag cctgaagggt tttaaaagaa aaagatatca aatgcctgct gctaccaccc 4689  
ttttaaattg ctatcttttg aaaagcacca gtatgtgttt tagattgatt tcctattttt 4749  
agggaaatga cagacagtag tttcagttct gatggtataa gcaaaacaaa taaaacatgt 4809  
ttataaaagt tgtatcttga aacactggtg ttcaacagct agcagcttat gtggttcacc 4869  
ccatgcattg ttagtgtttc agattttatg gttatctoca gcagctgttt ctgtagtact 4929  
tgcatttatc 4939

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

5

<400> 10

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

10

ES 2 656 501 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 656 501 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 656 501 T3

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

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

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

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

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

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

<400> 11

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

15





ES 2 656 501 T3

Met 385	Leu	Asp	Phe	Glu	Asn 390	Gln	Thr	Leu	Asp	Pro 395	Ala	Ile	Val	Ser	Ala 400	
cag	cct	atg	aat	ccg	aca	caa	aac	atg	gac	atg	ccc	cag	ctg	gtt	tgc	1248
Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Thr	Gln	Asn	Met	Asp	Met	Pro	Gln	Leu	Val	Cys	
			405						410					415		
cct	cca	ggt	cat	tct	gaa	tct	aga	ctt	gct	caa	cct	aat	caa	ggt	cct	1296
Pro	Pro	Val	His	Ser	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Pro	Asn	Gln	Val	Pro	
			420					425						430		
gta	caa	cca	gaa	gct	aca	cag	ggt	cct	ttg	ggt	tca	tcc	aca	agt	gag	1344
Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Thr	Ser	Glu	
			435					440						445		
ggg	tat	aca	gca	tct	caa	ccc	ttg	tac	cag	cct	tct	cat	gct	aca	gag	1392
Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Tyr	Gln	Pro	Ser	His	Ala	Thr	Glu	
	450					455					460					
caa	cga	cca	caa	aag	gaa	cca	att	gac	cag	att	cag	gca	aca	atc	tct	1440
Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	Glu	Pro	Ile	Asp	Gln	Ile	Gln	Ala	Thr	Ile	Ser	
465					470					475					480	
tta	aat	aca	gac	cag	act	aca	gcg	tca	tca	tcc	ctt	ccg	gct	gct	tct	1488
Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	Thr	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Leu	Pro	Ala	Ala	Ser	
				485					490					495		
cag	cct	cag	gta	ttc	cag	gct	ggg	aca	agc	aaa	cca	tta	cat	agc	agt	1536
Gln	Pro	Gln	Val	Phe	Gln	Ala	Gly	Thr	Ser	Lys	Pro	Leu	His	Ser	Ser	
			500					505						510		
gga	atc	aat	gta	aat	gca	gct	cca	ttc	caa	tcc	atg	caa	acg	gtg	ttc	1584
Gly	Ile	Asn	Val	Asn	Ala	Ala	Pro	Phe	Gln	Ser	Met	Gln	Thr	Val	Phe	
		515					520					525				
aat	atg	aat	gcc	cca	ggt	cct	cct	ggt	aat	gaa	cca	gaa	act	ttg	aaa	1632
Asn	Met	Asn	Ala	Pro	Val	Pro	Pro	Val	Asn	Glu	Pro	Glu	Thr	Leu	Lys	
	530					535						540				
caa	caa	aat	cag	tac	cag	gcc	agt	tat	aac	cag	agc	ttt	tct	agt	cag	1680
Gln	Gln	Asn	Gln	Tyr	Gln	Ala	Ser	Tyr	Asn	Gln	Ser	Phe	Ser	Ser	Gln	
545					550					555					560	
cct	cac	caa	gta	gaa	caa	aca	gac	ctt	cag	caa	gaa	cag	ctt	caa	aca	1728
Pro	His	Gln	Val	Glu	Gln	Thr	Asp	Leu	Gln	Gln	Glu	Gln	Leu	Gln	Thr	
				565					570					575		
gtg	ggt	ggc	act	tac	cat	ggt	tcc	cag	gac	cag	ccc	cac	caa	gtg	act	1776
Val	Val	Gly	Thr	Tyr	His	Gly	Ser	Gln	Asp	Gln	Pro	His	Gln	Val	Thr	
			580					585						590		
ggt	aac	cat	cag	cag	cct	ccc	cag	cag	aac	act	gga	ttt	cca	cgt	agc	1824
Gly	Asn	His	Gln	Gln	Pro	Pro	Gln	Gln	Asn	Thr	Gly	Phe	Pro	Arg	Ser	
		595					600					605				
agt	cag	ccc	tat	tac	aat	agt	cgt	ggt	gtg	tct	cgt	ggt	ggt	tcc	cgt	1872
Ser	Gln	Pro	Tyr	Tyr	Asn	Ser	Arg	Gly	Val	Ser	Arg	Gly	Gly	Ser	Arg	
	610					615					620					
ggt	gct	aga	ggc	tta	atg	aat	gga	tac	agg	ggc	cct	gcc	aat	gga	ttc	1920
Gly	Ala	Arg	Gly	Leu	Met	Asn	Gly	Tyr	Arg	Gly	Pro	Ala	Asn	Gly	Phe	
625					630					635					640	

ES 2 656 501 T3

```

aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac      1968
Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn
          645                      650                      655

agt ggt tat aca cag tct cag ttc agt gct ccc cgg gac tac tct ggc      2016
Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly
          660                      665                      670

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

aggattatgt ttaaacgcca aaaacacact ggccagtgta ccataatatg ttaccagaag      2130

agttattatc tatttgttct ccotttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc      2190

cataaagaca ggactacaat tgtcagcttt atattacctg gatatggaag gaaactatnt      2250

ttattctgca tgttcttctt aagcgtcatc ttgagccttg cacatgatac tcagattcct      2310

cacccttgct taggagtaaa acataatata ctttacaggg tgatatctcc atagttatnt      2370

gaagtggctt ggaaaaagca agattaactt ctgacattgg ataaaaatca acaaatcagc      2430

cctagagtta ttcaaagtgt aattgacaaa aactaaaata tttcccttcg agaaggagtg      2490

gaatgtgggt tggcagaaca actgcatttc acagcttttc cggttaaatt ggagcactaa      2550

acgttttagat gcataccaaa ttatgcatgg gcccttaata taaaaggctg gctaccagct      2610

ttgacacagc actattcatc ctctggccaa acaactgtgg ttaaacaaca catgtaaatt      2670

gctttttaac agctgatact ataataagac aaagccaaaa tgcaaaaatt gggctttgat      2730

tggcactttt tgaaaaatat gcaacaaata tgggatgtaa tctggatggc cgcttctgta      2790

cttaatgtga agtatttaga tacctttttg aacacttaac agtttcttct gacaatgact      2850

tttgtaagga ttggtactat ctatcattcc ttataatgta cattgtctgt cactaatcct      2910

cagatcttgc tgtattgtca cctaaattgg tacaggtact gatgaaaata tctaatggat      2970

aatcataaca ctcttgggtca catgtttttc ctgcagcctg aaggttttta aaagaaaaag      3030

atatcaaatg cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat cttttgaaaa gcaccagtat      3090

gtgttttaga ttgatttccc tattttaggg aaatgacaga cagtagtttc agttctgatg      3150

gtataagcaa aacaaataaa acatgtttat aaaagttgta tcttgaaaca ctggtgttca      3210

acagctagca gcttatgtgg ttcaccccat gcattgtag tgtttcagat tttatgggta      3270

tctccagcag ctgtttctgt agtacttgca tttatc      3306

```

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

5

<400> 12

10

Met Pro Ser Ala Thr Ser Leu Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly

ES 2 656 501 T3

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

ES 2 656 501 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 656 501 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Gln Arg Gly Cys Arg Lys  
 675

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

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

<400> 13

atg ccg tcg gcc acc agc ctc agc gga agc ggc agc aag tcg tcg gcc 48  
 Met Pro Ser Ala Thr Ser Leu Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly  
 1 5 10 15

ccg ccg ccc ccg tcg ggt tcc tcc ggg agc gag gcg gcg gcg gcg gcg 96  
 Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Ala Ala  
 20 25 30

5

10

15

ES 2 656 501 T3

ggg gcg gcg ggg gcg gcg ggg gcc ggg gcg gct gcg ccc gcc tcc cag	144
Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln	
35 40 45	
cac ccc gcg acc ggc acc ggc gct gtc cag acc gag gcc atg aag cag	192
His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln	
50 55 60	
atc ctc ggg gtg atc gac aag aaa ctc cgg aac ctg gag aag aaa aag	240
Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys	
65 70 75 80	
ggc aag ctt gat gat tac cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt	288
Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu	
85 90 95	
aat caa gat cag ctg gat gcc gta tct aag tac cag gaa gtc aca aat	336
Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn	
100 105 110	
aac ttg gag ttt gca aaa gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt	384
Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser	
115 120 125	
caa gat att cag aaa aca ata aag aag act gca cgt cgg gag cag ctt	432
Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu	
130 135 140	
atg aga gag gaa gcg gaa caa aaa cgt tta aaa act gta ctt gag ctc	480
Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu	
145 150 155 160	
cag tat gtt ttg gac aaa ttg gga gat gat gaa gtg aga act gac ctg	528
Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu	
165 170 175	
aag caa ggt ttg aat gga gtg cca ata ttg tct gaa gaa gaa ttg tcg	576
Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser	
180 185 190	
ttg ttg gat gaa ttc tac aaa tta gca gac cct gaa cgg gac atg agc	624
Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser	
195 200 205	
ttg agg ttg aat gag cag tat gaa cat gct tcc att cac ctg tgg gac	672
Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp	
210 215 220	
ttg ctg gaa gga aag gaa aag tct gta tgt gga aca acc tat aaa gca	720
Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala	
225 230 235 240	
cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag tca aat tac ttt gac agc	768
Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser	
245 250 255	
act cac aac cac cag aat ggg cta tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca	816
Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser	
260 265 270	
gca cct aca gtt gaa gac cag gta gct gaa gct gag cct gag cca gca	864
Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala	

ES 2 656 501 T3

275				280				285								
gaa	gaa	tac	act	gaa	caa	agt	gaa	gtt	gaa	tca	aca	gag	tat	gta	aat	912
Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Gln	Ser	Glu	Val	Glu	Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn	
	290					295					300					
aga	caa	ttt	atg	gca	gaa	aca	cag	ttc	agc	agt	ggt	gaa	aag	gag	cag	960
Arg	Gln	Phe	Met	Ala	Glu	Thr	Gln	Phe	Ser	Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln	
	305				310					315					320	
gta	gat	gag	tgg	acg	gtc	gaa	aca	gtg	gag	gtg	gtg	aat	tca	ctc	cag	1008
Val	Asp	Glu	Trp	Thr	Val	Glu	Thr	Val	Glu	Val	Val	Asn	Ser	Leu	Gln	
				325					330						335	
cag	caa	cct	cag	gct	gcg	tct	cct	tca	gta	cca	gag	ccc	cac	tct	ttg	1056
Gln	Gln	Pro	Gln	Ala	Ala	Ser	Pro	Ser	Val	Pro	Glu	Pro	His	Ser	Leu	
			340						345					350		
act	ccg	gtg	gct	cag	gca	gat	ccc	ctt	gtg	aga	aga	cag	cga	gtc	cag	1104
Thr	Pro	Val	Ala	Gln	Ala	Asp	Pro	Leu	Val	Arg	Arg	Gln	Arg	Val	Gln	
	355						360						365			
gac	ctt	atg	gcg	cag	atg	cag	ggg	ccc	tat	aat	ttc	ata	cag	gat	tca	1152
Asp	Leu	Met	Ala	Gln	Met	Gln	Gly	Pro	Tyr	Asn	Phe	Ile	Gln	Asp	Ser	
	370					375					380					
atg	ctg	gat	ttt	gaa	aac	cag	aca	ctc	gat	cct	gcc	att	gta	tct	gca	1200
Met	Leu	Asp	Phe	Glu	Asn	Gln	Thr	Leu	Asp	Pro	Ala	Ile	Val	Ser	Ala	
	385				390					395					400	
cag	cct	atg	aat	ccg	aca	caa	aac	atg	gac	atg	ccc	cag	ctg	gtt	tgc	1248
Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Thr	Gln	Asn	Met	Asp	Met	Pro	Gln	Leu	Val	Cys	
				405					410						415	
cct	cca	gtt	cat	tct	gaa	tct	aga	ctt	gct	caa	cct	aat	caa	gtt	cct	1296
Pro	Pro	Val	His	Ser	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Pro	Asn	Gln	Val	Pro	
			420						425					430		
gta	caa	cca	gaa	gct	aca	cag	gtt	cct	ttg	gtt	tca	tcc	aca	agt	gag	1344
Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Thr	Ser	Glu	
		435					440						445			
ggg	tat	aca	gca	tct	caa	ccc	ttg	tac	cag	cct	tct	cat	gct	aca	gag	1392
Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Tyr	Gln	Pro	Ser	His	Ala	Thr	Glu	
	450					455					460					
caa	cga	cca	caa	aag	gaa	cca	att	gac	cag	att	cag	gca	aca	atc	tct	1440
Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	Glu	Pro	Ile	Asp	Gln	Ile	Gln	Ala	Thr	Ile	Ser	
	465				470					475					480	
tta	aat	aca	gac	cag	act	aca	gcg	tca	tca	tcc	ctt	ccg	gct	gct	tct	1488
Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	Thr	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Leu	Pro	Ala	Ala	Ser	
				485					490						495	
cag	cct	cag	gta	ttc	cag	gct	ggg	aca	agc	aaa	cca	tta	cat	agc	agt	1536
Gln	Pro	Gln	Val	Phe	Gln	Ala	Gly	Thr	Ser	Lys	Pro	Leu	His	Ser	Ser	
			500					505						510		
gga	atc	aat	gta	aat	gca	gct	cca	ttc	caa	tcc	atg	caa	acg	gtg	ttc	1584
Gly	Ile	Asn	Val	Asn	Ala	Ala	Pro	Phe	Gln	Ser	Met	Gln	Thr	Val	Phe	
		515					520						525			
aat	atg	aat	gcc	cca	gtt	cct	cct	gtt	aat	gaa	cca	gaa	act	ttg	aaa	1632

ES 2 656 501 T3

Asn	Met	Asn	Ala	Pro	Val	Pro	Pro	Val	Asn	Glu	Pro	Glu	Thr	Leu	Lys	
	530					535					540					
caa	caa	aat	cag	tac	cag	gcc	agt	tat	aac	cag	agc	ttt	tct	agt	cag	1680
Gln	Gln	Asn	Gln	Tyr	Gln	Ala	Ser	Tyr	Asn	Gln	Ser	Phe	Ser	Ser	Gln	
545					550					555					560	
cct	cac	caa	gta	gaa	caa	aca	gac	ctt	cag	caa	gaa	cag	ctt	caa	aca	1728
Pro	His	Gln	Val	Glu	Gln	Thr	Asp	Leu	Gln	Gln	Glu	Gln	Leu	Gln	Thr	
			565						570					575		
gtg	ggt	ggc	act	tac	cat	ggt	tcc	cag	gac	cag	ccc	cac	caa	gtg	act	1776
Val	Val	Gly	Thr	Tyr	His	Gly	Ser	Gln	Asp	Gln	Pro	His	Gln	Val	Thr	
			580					585						590		
ggt	aac	cat	cag	cag	cct	ccc	cag	cag	aac	act	gga	ttt	cca	cgt	agc	1824
Gly	Asn	His	Gln	Gln	Pro	Pro	Gln	Gln	Asn	Thr	Gly	Phe	Pro	Arg	Ser	
		595					600					605				
agt	cag	ccc	tat	tac	aat	agt	cgt	ggt	gtg	tct	cgt	ggt	ggt	tcc	cgt	1872
Ser	Gln	Pro	Tyr	Tyr	Asn	Ser	Arg	Gly	Val	Ser	Arg	Gly	Gly	Ser	Arg	
	610					615					620					
ggt	gct	aga	ggc	tta	atg	aat	gga	tac	agg	ggc	cct	gcc	aat	gga	ttc	1920
Gly	Ala	Arg	Gly	Leu	Met	Asn	Gly	Tyr	Arg	Gly	Pro	Ala	Asn	Gly	Phe	
					630					635					640	
aga	gga	gga	tat	gat	ggt	tac	cgc	cct	tca	ttc	tct	aac	act	cca	aac	1968
Arg	Gly	Gly	Tyr	Asp	Gly	Tyr	Arg	Pro	Ser	Phe	Ser	Asn	Thr	Pro	Asn	
				645					650					655		
agt	ggt	tat	aca	cag	tct	cag	ttc	agt	gct	ccc	cgg	gac	tac	tct	ggc	2016
Ser	Gly	Tyr	Thr	Gln	Ser	Gln	Phe	Ser	Ala	Pro	Arg	Asp	Tyr	Ser	Gly	
			660				665						670			
tat	cag	cgg	gat	gga	tat	cag	cag	aat	ttc	aag	cga	ggc	tct	ggg	cag	2064
Tyr	Gln	Arg	Asp	Gly	Tyr	Gln	Gln	Asn	Phe	Lys	Arg	Gly	Ser	Gly	Gln	
		675					680					685				
agt	gga	cca	cgg	gga	gcc	cca	cga	ggt	cgt	gga	ggg	ccc	cca	aga	ccc	2112
Ser	Gly	Pro	Arg	Gly	Ala	Pro	Arg	Gly	Arg	Gly	Gly	Pro	Pro	Arg	Pro	
	690					695					700					
aac	aga	ggg	atg	ccg	caa	atg	aac	act	cag	caa	gtg	aat	taa			2154
Asn	Arg	Gly	Met	Pro	Gln	Met	Asn	Thr	Gln	Gln	Val	Asn				
	705				710					715						
tctgattcac	aggattatgt	ttaaacgcc	aaaacacact	ggccagtgt	ccataat	atg										2214
ttaccagaag	agttattatc	tatttgact	gttttcatcc	cataaagaca	ggactacaat											2274
tgtcagc																2281

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

<400> 14

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

10



ES 2 656 501 T3

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

ES 2 656 501 T3

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

ES 2 656 501 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<400> 15

ES 2 656 501 T3

cgcgtctcgc cccgtccacc gattgaactcg ccgctcttgt ccttctctccc gctctttctt	60
ctctcccctt acgggtttcaa g atg cct tcg gcc acc agc cac agc gga agc	111
Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser	10
1 5	
ggc agc aag tcg tcc gga ccg cca ccg ccg tcg ggt tcc tcc ggg aat	159
Gly Ser Lys Ser Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Asn	25
15 20	
gag gcg ggg gcc ggg gcc gcc gcg ccg gct tcc caa cac ccc atg acc	207
Glu Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Met Thr	40
30 35	
ggc acc ggg gct gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggg gtg	255
Gly Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val	55
45 50	
atc gac aag aaa ctt cgg aac ctg gag aag aaa aag ggc aag ctt gat	303
Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp	70
60 65	
gat tat cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt aat caa gat cag	351
Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln	90
75 80	
ctg gat gcc gtg tct aag tac cag gaa gtc aca aat aac ttg gag ttt	399
Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe	105
95 100	
gca aaa gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agc caa gat att cag	447
Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln	120
110 115	
aaa aca ata aag aag aca gca cgt cgg gag cag ctt atg aga gag gaa	495
Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu	135
125 130	
gct gaa cag aaa cgt tta aaa aca gta ctt gag ctg cag tat gtt ttg	543
Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu	150
140 145	
gac aaa cta gga gat gat gaa gtg aga act gac ctg aag caa ggt ttg	591
Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu	170
155 160 165	
aat gga gtg cca ata ttg tct gaa gag gag ttg tcg ttg tta gat gag	639
Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu	185
175 180	
ttc tac aaa tta gca gac cct gaa cga gac atg agc ttg agg ttg aat	687
Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn	200
190 195	
gag cag tat gaa cat gcc tcc att cac ctg tgg gac ttg ctg gaa gga	735
Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly	215
205 210	
aag gaa aaa cct gta tgt gga aca act tat aaa gct cta aag gaa att	783
Lys Glu Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile	230
220 225	
gtt gag cgt gtt ttc cag tca aac tac ttt gac agc acc cac aac cac	831

ES 2 656 501 T3

Val	Glu	Arg	Val	Phe	Gln	Ser	Asn	Tyr	Phe	Asp	Ser	Thr	His	Asn	His		
235					240					245					250		
cag	aat	ggt	ctg	tgt	gag	gaa	gag	gag	gca	gcc	tca	gca	cct	aca	gtt		879
Gln	Asn	Gly	Leu	Cys	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser	Ala	Pro	Thr	Val		
				255					260					265			
gaa	gac	cag	gca	gct	gaa	gct	gaa	cct	gag	cca	gtg	gaa	gaa	tat	act		927
Glu	Asp	Gln	Ala	Ala	Glu	Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Val	Glu	Glu	Tyr	Thr		
			270					275						280			
gaa	caa	aat	gag	gtt	gaa	tca	aca	gag	tat	gta	aat	aga	caa	ttt	atg		975
Glu	Gln	Asn	Glu	Val	Glu	Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn	Arg	Gln	Phe	Met		
		285					290					295					
gca	gaa	aca	cag	ttc	agc	agt	ggt	gaa	aag	gag	cag	gta	gat	gat	tgg		1023
Ala	Glu	Thr	Gln	Phe	Ser	Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln	Val	Asp	Asp	Trp		
	300					305					310						
aca	gtt	gaa	aca	gtt	gag	gtg	gta	aat	tca	ctc	cag	cag	caa	cct	cag		1071
Thr	Val	Glu	Thr	Val	Glu	Val	Val	Asn	Ser	Leu	Gln	Gln	Gln	Pro	Gln		
	315				320					325					330		
gct	gca	tct	cct	tca	gta	cca	gaa	ccc	cac	tct	ttg	acc	cca	gtg	gct		1119
Ala	Ala	Ser	Pro	Ser	Val	Pro	Glu	Pro	His	Ser	Leu	Thr	Pro	Val	Ala		
				335					340					345			
caa	gcc	gat	ccc	ctc	gtg	aga	aga	cag	cga	gta	cag	gac	ctt	atg	gca		1167
Gln	Ala	Asp	Pro	Leu	Val	Arg	Arg	Gln	Arg	Val	Gln	Asp	Leu	Met	Ala		
			350					355					360				
caa	atg	cag	ggg	ccc	tat	aat	ttc	ata	cag	gat	tca	atg	ttg	gat	ttt		1215
Gln	Met	Gln	Gly	Pro	Tyr	Asn	Phe	Ile	Gln	Asp	Ser	Met	Leu	Asp	Phe		
		365					370					375					
gaa	aac	cag	aca	ctt	gat	cct	gcc	att	gta	tct	gca	cag	ccg	atg	aat		1263
Glu	Asn	Gln	Thr	Leu	Asp	Pro	Ala	Ile	Val	Ser	Ala	Gln	Pro	Met	Asn		
	380					385					390						
cca	gca	cag	aac	atg	gac	ata	ccc	cag	ctg	gtt	tgc	cct	cca	gtt	cat		1311
Pro	Ala	Gln	Asn	Met	Asp	Ile	Pro	Gln	Leu	Val	Cys	Pro	Pro	Val	His		
	395				400				405						410		
tct	gaa	tct	aga	ctt	gct	caa	cct	aat	caa	gtt	tct	gta	cag	cca	gaa		1359
Ser	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Pro	Asn	Gln	Val	Ser	Val	Gln	Pro	Glu		
				415					420					425			
gct	aca	cag	gtt	cct	ttg	gtt	tca	tcc	aca	agt	gag	gga	tat	aca	gca		1407
Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Thr	Ser	Glu	Gly	Tyr	Thr	Ala		
			430					435					440				
tct	caa	ccc	ttg	tac	caa	cct	tct	cat	gct	act	gac	caa	cga	cca	caa		1455
Ser	Gln	Pro	Leu	Tyr	Gln	Pro	Ser	His	Ala	Thr	Asp	Gln	Arg	Pro	Gln		
		445					450					455					
aag	gaa	ccg	att	gat	cag	att	cag	gcg	acg	atc	tct	tta	aat	aca	gac		1503
Lys	Glu	Pro	Ile	Asp	Gln	Ile	Gln	Ala	Thr	Ile	Ser	Leu	Asn	Thr	Asp		
	460					465					470						
cag	act	aca	gca	tca	tca	tcc	ctt	cct	gct	gct	tct	cag	cct	caa	gtg		1551
Gln	Thr	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Leu	Pro	Ala	Ala	Ser	Gln	Pro	Gln	Val		
	475				480					485					490		

ES 2 656 501 T3

ttc cag gct ggg aca agc aaa cct tta cat agc agt gga atc aat gta	1599
Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val	
495 500 505	
aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa acg gta ttc aat atg aat gcc	1647
Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala	
510 515 520	
cca gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act tta aaa cag caa aat cag	1695
Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln	
525 530 535	
tac cag gcc agt tac aac cag agc ttt tcc agt cag cct cac caa gta	1743
Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val	
540 545 550	
gaa caa aca gag ctt cag caa gaa cag ctt caa aca gtg gtt ggc act	1791
Glu Gln Thr Glu Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr	
555 560 565 570	
tat cat ggt tct cag gac cag ccc cat caa gtg act ggt aac cac cag	1839
Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr Gly Asn His Gln	
575 580 585	
cag cct cct cag cag aac act gga ttt cca cgt agc aat cag ccc tat	1887
Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Asn Gln Pro Tyr	
590 595 600	
tac aac agt cgt ggt gtg tct cgt gga ggt tcc cgt ggt gct aga ggc	1935
Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly	
605 610 615	
ttg atg aat gga tac aga gga cct gct aat gga ttc aga gga gga tat	1983
Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr	
620 625 630	
gat ggt tac cgc cct tca ttc tct act aac act cca aac agt ggt tat	2031
Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Thr Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr	
635 640 645 650	
aca caa tct caa ttc agt gct ccc cgg gac tac tct ggc tat cag cgg	2079
Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg	
655 660 665	
gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca	2127
Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro	
670 675 680	
cgg gga gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga ccc aac aga ggg	2175
Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly	
685 690 695	
atg ccg caa atg aac act cag caa gtg aat taa tctgattcac aggattatgt	2228
Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn	
700 705	
ttaatcgcca aaaacacact ggccagtgtc ccataatatg ttaccagaag agttattatc	2288
tatttgttct ccttttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca	2348
ggactacaat tgtcagcttt atattacctg gatatggaag gaaactatct ttactctgca	2408
tgttctgtcc taagcgtcat cttgagcctt gcacatgata ctgagattcc tcacccttgc	2468

ES 2 656 501 T3

ttaggagtaa aacataatat actttaatgg ggtgatatct ccatagttat ttgaagtggc 2528  
 ttggataaag caagactgac ttctgacatt ggataaaatc tacaaatcag ccttagagtc 2588  
 attcagtggc aactgacaaa actaaaatat ttcccttgaa aggaagatgg aaggagtgga 2648  
 gtgtggtttg gcagaacaac tgcatttcac agcttttcca cttaaattgg agcactgaac 2708  
 atttagatgc ataccgaatt atgcatgggc cctaatcaca cagacaaggc tggtgccagc 2768  
 cttaggcttg acacggcagt gttcaccctc tggccagacg actgtggttc aagacacatg 2828  
 taaattgctt tttaacagct gatactgtat aagacaaagc caaaatgcaa aattaggctt 2888  
 tgattggcac ttttcgaaaa atatgcaaca attaagggat ataactctga tggccgcttc 2948  
 tgtacttaat gtgaaatatt tagatacctt tcaaacactt aacagtttct ttgacaatga 3008  
 gttttgtaag gattggtagt aaatatcatt ccttatgacg tacattgtct gtcactaatc 3068  
 cttggatctt gctgtattgt cacctaaatt ggtacaggta ctgatgaaaa tctaattgat 3128  
 aatcataaca ctcttggtta catgtttttc ctgcagcctg aaagttttta taagaaaaag 3188  
 acatcaaatg cctgctgctg ccaccctttt aaattgctat cttttgaaaa gcaccagtat 3248  
 gtgttttaga ttgatttccc tatttttaggg aaatgacagt cagtagtttc acttctgatg 3308  
 gtataagcaa acaataaaaa catgtttata aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3368  
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3386

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

5

<400> 16

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

10

ES 2 656 501 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val



ES 2 656 501 T3

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

ES 2 656 501 T3

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

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

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

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

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

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

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

Gln Gln Val Asn  
705

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

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

<400> 17

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

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

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

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

cag ctt atg aga gaa gaa gct gaa cag aaa cgt tta aaa act gta ctt 240  
Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu  
65 70 75 80

15

ES 2 656 501 T3

gag ctg cag tat gtt ttg gac aaa ttg gga gat gaa gaa gtg cga act	288
Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Glu Glu Val Arg Thr	
85 90 95	
gac ctg aaa caa ggt ttg aat gga gtg cca ata ctc tct gaa gaa gag	336
Asp Leu Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu	
100 105 110	
ttg tcg ctg ttg gat gag ttc tac aag tta gca gac cct gta cgg gac	384
Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Val Arg Asp	
115 120 125	
atg agc ttg agg ttg aat gag cag tat gag cat gcc tcc att cac ctg	432
Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu	
130 135 140	
tgg gac ttg ctg gaa ggg aag gaa aaa tct gtc tgt gga aca acc tat	480
Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr	
145 150 155 160	
aaa gct ctg agg gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag tcc aac tac ttt	528
Lys Ala Leu Arg Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe	
165 170 175	
gac agc acc cac aac cac cag aat ggg ctc tgt gag gag gaa gag gct	576
Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala	
180 185 190	
acc tca gct cca aca gct gaa gac cag gga gct gaa gct gaa cct gag	624
Thr Ser Ala Pro Thr Ala Glu Asp Gln Gly Ala Glu Ala Glu Pro Glu	
195 200 205	
cca gca gaa gaa tac act gaa caa agt gaa gtt gaa tca aca gag tat	672
Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr	
210 215 220	
gta aat aga cag ttt atg gca gaa gcg cag ttc agt ggt gag aag gag	720
Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Ala Gln Phe Ser Gly Glu Lys Glu	
225 230 235 240	
cag gtg gat gag tgg aca gtc gag acg gtc gag gtg gta aat tca ctc	768
Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu	
245 250 255	
cag cag caa cct cag gct gca tct cct tca gta ccg gag ccc cac tct	816
Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser	
260 265 270	
ttg act cca gtg gct cag gca gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gta	864
Leu Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val	
275 280 285	
cag gac ctt atg gcg caa atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat	912
Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp	
290 295 300	
tca atg ctg gat ttt gaa aac cag aca ctt gat cct gcc att gta tct	960
Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser	
305 310 315 320	
gca cag cct atg aat cca gca cag aat atg gac atg ccc cag ctg gtt	1008
Ala Gln Pro Met Asn Pro Ala Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val	
325 330 335	

ES 2 656 501 T3

tgc cct cca gtt cat gct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt	1056
Cys Pro Pro Val His Ala Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val	
340 345 350	
cct gta caa cca gaa gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt	1104
Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser	
355 360 365	
gag ggg tat aca gca tct cag ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca	1152
Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr	
370 375 380	
gag caa cga ccg caa aag gaa ccg act gac cag atc cag gca aca atc	1200
Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Thr Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile	
385 390 395 400	
tct tta aat aca gac cag act aca gca tca tca tcc ctt cct gct gct	1248
Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala	
405 410 415	
tct cag cct cag gtg ttc cag gct ggg aca agc aaa cct tta cac agc	1296
Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser	
420 425 430	
agt ggg atc aat gta aat gca gcg cca ttc cag tcc atg caa acg gtg	1344
Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val	
435 440 445	
ttc aac atg aat gcc ccg gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act tta	1392
Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu	
450 455 460	
aaa cag caa aat cag tac cag gcc agc tat aac cag agc ttt tcc agt	1440
Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser	
465 470 475 480	
ccg cct cac caa gta gag cag aca gag ctt ccg caa gag cag ctt cag	1488
Pro Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Pro Gln Glu Gln Leu Gln	
485 490 495	
acg gtg gtt ggt act tac cat gct tcc caa gac cag ccc cat caa gtg	1536
Thr Val Val Gly Thr Tyr His Ala Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val	
500 505 510	
acc ggt aac cac cag cag cct ccc cag cag aac act ggg ttt cca cgt	1584
Thr Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg	
515 520 525	
agc agt cag ccc tat tac aac agt cgt ggt gtg tct cgt gga ggc tcc	1632
Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser	
530 535 540	
cgt ggt gct aga ggc ttg atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga	1680
Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly	
545 550 555 560	
ttc aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tcg ttc tct aac act cca	1728
Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro	
565 570 575	
aac agc ggt tac aca cag tct cag ttc agt gct ccc cgg gac tac tct	1776
Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser	

ES 2 656 501 T3

580	585	590	
ggc tat cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly 595 600 605			1824
cag agt gga ccc cgg gga gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg 610 615 620			1872
ccc aac aga ggg atg ccg caa atg aac act cag caa gtg aat taa Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn 625 630 635			1917
tctgattcac aggattatct ttaatcgcca aaacacactg gccagtgtac cataatatgt			1977
taccagaaga gttattatct atttgttctc cctttcagga aacttattgt aaagggactg			2037
ttttcatccc ataaagacag gactacagtt gtcagcttta tattacctgg atatggaagg			2097
aaactatfff tactctgcat gttctgtcct aagcgtcatc ttgagccttg cacatgatac			2157
tcagattcct ttcccttgct taggagtaaa acataatata ctttatgggg tgataatatac			2217
tccatagtta tttgaagtgg cttggaaaaa gcaagattga cttttgacat tggataaaat			2277
ctacaaatca gccctagagt ttcatgggtca ttcacaaaaac taaaatattt cccttgaaag			2337
gaagatggaa ggactggagt gtggtttggc agaacaactg catttcacag cttttcctat			2397
taaattggag cactgaatgt taaatgcata ccaaattatg catgggacct taatcacaca			2457
tacatggcta ccagctttga cacagcacta ttcatcctct ggccaaacga ctgtgggtaa			2517
aaacacgtgt aaattgcttt ttaacagctg atactgtaaa agacaaagct aaaatgcaaa			2577
attaggcttt cattggcact tttcgaaaaa tatgcaacaa atttgggatg taatctggat			2637
ggccacttct gtacttaatg tgaagtattt agataccttt ttgaacactt aacagtttct			2697
tcgacaatga cttttgtaag gattggtagt atatatcatt ccttatgaca tacattgtct			2757
gttgctaate cttggatcct gctgtattgt cacctaaatt ggtacaggta ctgatgaaaa			2817
tctctcatgg ataaacctaa cactcttcgt cacatgtttt tcctgcagcc tgaaggtttt			2877
taaaaggaaa agatatcaaa tgccctgctgc taccaccctt ttaaattgct atcttttgaa			2937
aagcaccagt atgtgttttt agattgattt ccctatttta gggaaatgac agtcagtagt			2997
ttcagttctg atggtataag caaagcaaat aaaacgtgtt tataaaagtt gtatcttgaa			3057
acactgggtgt tcaacagcta gcagcttctg tggttcacc cctgccttgt tagtgttacc			3117
catttatggt tatctccagc agcaatttct cta			3150

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

5

<400> 18

ES 2 656 501 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Ala Gln Phe Ser Gly Glu Lys Glu  
225 230 235 240

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

ES 2 656 501 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val  
 435 440 445

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

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

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

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

ES 2 656 501 T3

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

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

5

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

10

<400> 19

	gctggctggc taagtccctc ccgcgccggc tcttgtccca ctaggagcag ctgagagccg	60
	cggggacagg gcgaagcggc ctgcgcccac ggagcgcacg tctctgttct caacgcagca	120
	ccacccttgc cccctcggc tgcccactcc agacgtccag cggctccgcg cgcgcacg	178
	atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc agc aaa tcg tcg gga	226
	Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly	
	1 5 10 15	
	ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag gcg gcg gcc ggg gca	274
	Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Gly Ala	
	20 25 30	
	gct gcg ccg gct tct cag cat ccg gca acc ggc acc ggc gcc gtc cag	322
	Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln	
	35 40 45	

15



ES 2 656 501 T3

acc gag gcc atg aag cag att ctc ggc gta atc gac aag aaa ctt cgg	370
Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg	
50 55 60	
aac ctg gag aag aaa aag ggt aaa ctt gat gat tac cag gaa cga atg	418
Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met	
65 70 75 80	
aat aaa ggg gaa agg ctc aat caa gac cag ctg gat gcc gta tct aag	466
Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys	
85 90 95	
tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca aag gaa tta cag agg	514
Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg	
100 105 110	
agt ttc atg gca tta agt caa gat att cag aaa aca ata aag aag aca	562
Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr	
115 120 125	
gca cgt cgg gaa cag ctt atg aga gaa gaa gca gaa cag aag cgc tta	610
Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu	
130 135 140	
aaa act gta ctt gag tta cag tat gta ttg gat aag ctg gga gat gat	658
Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp	
145 150 155 160	
gat gtg aga aca gat ctg aaa caa ggt ttg agt gga gtg cca ata ttg	706
Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser Gly Val Pro Ile Leu	
165 170 175	
tct gag gag gag ttg tca ttg ctg gat gag ttc tac aag ctc gta gat	754
Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Asp	
180 185 190	
cct gag cgt gac atg agt tta agg tta aat gag cag tat gaa cat gcc	802
Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala	
195 200 205	
tca att cac ttg tgg gat ttg ctg gaa ggg aaa gaa aag cct gtg tgt	850
Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys	
210 215 220	
gga aca acc tat aaa gct cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag	898
Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln	
225 230 235 240	
tca aac tac ttt gat agc act cac aat cat caa aat ggg ttg tgt gag	946
Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu	
245 250 255	
gag gaa gag gcg gct tca gcg ccc aca gtg gag gac cag gta gct gaa	994
Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu	
260 265 270	
gct gaa cct gag cca gcg gaa gaa tac aca gag caa agt gag gtt gaa	1042
Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu	
275 280 285	
tca aca gag tat gtc aat agg cag ttc atg gca gaa aca cag ttc agc	1090
Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser	

ES 2 656 501 T3

290		295		300																
agt	ggt	gag	aag	gag	caa	gtg	gat	gag	tgg	aca	ggt	gaa	aca	gtt	gag					1138
Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln	Val	Asp	Glu	Trp	Thr	Val	Glu	Thr	Val	Glu					
305					310					315					320					
gtt	gta	aac	tca	ctc	cag	cag	caa	cct	cag	gct	gcg	tcc	cct	tca	gtc					1186
Val	Val	Asn	Ser	Leu	Gln	Gln	Gln	Pro	Gln	Ala	Ala	Ser	Pro	Ser	Val					
				325					330					335						
cca	gag	ccc	cac	tct	ttg	act	cca	gtg	gct	cag	tca	gat	cca	ctt	gtg					1234
Pro	Glu	Pro	His	Ser	Leu	Thr	Pro	Val	Ala	Gln	Ser	Asp	Pro	Leu	Val					
			340					345					350							
aga	agg	cag	cgt	gta	caa	gat	ctt	atg	gca	caa	atg	caa	ggg	ccc	tat					1282
Arg	Arg	Gln	Arg	Val	Gln	Asp	Leu	Met	Ala	Gln	Met	Gln	Gly	Pro	Tyr					
		355					360					365								
aat	ttc	ata	cag	gat	tca	atg	ttg	gat	ttt	gaa	aat	cag	acg	ctt	gat					1330
Asn	Phe	Ile	Gln	Asp	Ser	Met	Leu	Asp	Phe	Glu	Asn	Gln	Thr	Leu	Asp					
	370					375					380									
cct	gcc	att	gta	tcc	gca	cag	cct	atg	aac	cct	acc	cag	aac	atg	gat					1378
Pro	Ala	Ile	Val	Ser	Ala	Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Thr	Gln	Asn	Met	Asp					
385					390					395					400					
atg	cct	cag	ctg	gtt	tgc	cct	cag	gtt	cat	tct	gaa	tct	aga	ctt	gcc					1426
Met	Pro	Gln	Leu	Val	Cys	Pro	Gln	Val	His	Ser	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala					
			405					410						415						
caa	tct	aat	caa	gtt	cct	gta	caa	cca	gaa	gcc	aca	cag	gtt	cct	ttg					1474
Gln	Ser	Asn	Gln	Val	Pro	Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu					
			420					425					430							
gtt	tca	tcc	aca	agt	gag	ggg	tat	aca	gca	tct	cag	ccc	ttg	tac	cag					1522
Val	Ser	Ser	Thr	Ser	Glu	Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Tyr	Gln					
			435				440					445								
cca	tct	cat	gct	acg	gag	cag	cgg	ccg	cag	aaa	gag	cca	atg	gat	cag					1570
Pro	Ser	His	Ala	Thr	Glu	Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	Glu	Pro	Met	Asp	Gln					
	450				455						460									
att	cag	gca	aca	ata	tct	ttg	aat	aca	gac	cag	act	aca	gca	tcc	tca					1618
Ile	Gln	Ala	Thr	Ile	Ser	Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	Thr	Thr	Ala	Ser	Ser					
465					470					475				480						
tcc	ctt	cct	gct	gct	tct	cag	cct	caa	gtg	ttc	cag	gct	ggg	aca	agt					1666
Ser	Leu	Pro	Ala	Ala	Ser	Gln	Pro	Gln	Val	Phe	Gln	Ala	Gly	Thr	Ser					
				485					490					495						
aaa	cct	ttg	cac	agc	agt	gga	atc	aat	gta	aat	gca	gct	cca	ttc	cag					1714
Lys	Pro	Leu	His	Ser	Ser	Gly	Ile	Asn	Val	Asn	Ala	Ala	Pro	Phe	Gln					
			500					505					510							
tcc	atg	caa	acg	gtg	ttc	aat	atg	aat	gct	cca	gtc	cct	cct	gct	aat					1762
Ser	Met	Gln	Thr	Val	Phe	Asn	Met	Asn	Ala	Pro	Val	Pro	Pro	Ala	Asn					
		515					520					525								
gaa	cca	gaa	acg	tta	aaa	caa	cag	agt	cag	tac	cag	gcc	act	tat	aac					1810
Glu	Pro	Glu	Thr	Leu	Lys	Gln	Gln	Ser	Gln	Tyr	Gln	Ala	Thr	Tyr	Asn					
	530				535						540									
cag	agt	ttt	tcc	agt	cag	cct	cac	caa	gtg	gaa	caa	aca	gag	ctt	caa					1858

ES 2 656 501 T3

Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln 545 550 555 560	
caa gac caa ctg caa acg gtg gtt ggc act tac cat gga tcc cag gac Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp 565 570 575	1906
cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa ccc cca cag cag aac Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn 580 585 590	1954
act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac aac agt cgt ggg gta Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val 595 600 605	2002
tct cga gga ggg tct cgt ggt gcc aga ggc ttg atg aat gga tac agg Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg 610 615 620	2050
ggc cct gcc aat gga ttt aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser 625 630 635 640	2098
ttc tcg aac act cca aac agt ggt tat tca cag tct cag ttc act gct Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala 645 650 655	2146
ccc cgg gac tac tct ggt tac cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe 660 665 670	2194
aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt cgt Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg 675 680 685	2242
gga ggg ccc cca aga ccc aac aga ggg atg ccg caa atg aac act cag Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln 690 695 700	2290
caa gtg aat taa tgtgatacac aggattatgt ttaatogcca aaaacacact Gln Val Asn 705	2342
ggccagtgta ccataatatg ttaccagaag agttattatc tatttgttct ccctttcagg	2402
aaacttattg taaagggact gtttcatcc cataaagaca ggactgcaat tgtcagcttt	2462
acattacctg gatatggaag gaaactatct ttattctgca tgttctgtcc taagcgtcat	2522
cttgagcctt gcacacaata caatactcag attcctcacc cttgcttagg agtaaacat	2582
tatatactta tggggtgata atatctccat agttagttga agtggcttgg aaaaaaatg	2642
caagattgaa tttttgacct tggataaaat ctacaatcag ccctagaact attcagtggt	2702
aattgacaaa gttaaagcat tttctttgaa aggaagatgg aaggagtgga gtgtggttta	2762
gcaaaaactgc atttcatagc tttccatta aattggagca ccgacagatt aaaagcatac	2822
caaattatgc atgggtcctt actcacacaa gtgaggctgg ctaccagcct tgacatagca	2882
ctcactagtc ttctggccaa acgactgtga ttaaaacaca tgtaaattgc tctttagtag	2942

ES 2 656 501 T3

tggatactgt gtaagacaaa gccaaattgc aaatcaggct ttgattggct cttctggaaa 3002  
 atatgcatca aatatggggg ataatctgga tgggctgctg ctgtgctcaa tgtgaactat 3062  
 ttagatacct ttggaacact taacagtttc tctgaacaat gacttacatg gggattggtc 3122  
 ctgtttgtca ttccctacca taattgcatt gtcactacta atccttggat cttgctgtat 3182  
 tgttactcaa attggttaata ggtactgatg gaaatcgcta atggatggat aatcataaca 3242  
 cttttgtca catgttttct cctgcagcct gaaagttctt aaagaaaaag atatcaaatg 3302  
 cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat ctttagaaaa gcaccggat gtgttttaga 3362  
 ttcatttccc tgttttaggg aaatgacagg cagtagtttc agttctgatg gcaaaaacaaa 3422  
 taaaaacatg tttctaaaag ttgtatcttg aaacactggg gttcaacagc tagcagctaa 3482  
 agtaattcaa cccatgcatt gctagtgtca cagcctttgg ttatgtctag tagctgtttc 3542  
 tgaagtattt tcatttatct tttgtcaaat ttaaccctgt ttgaattctc tcctttctc 3602  
 aaggagacac ttatgttcaa agtgttgatt ctttgctta ggtgcataga gagtagacag 3662  
 tttggagatg gaaaggtag cagtgactta gccatatggt ctgtgttggg atttgtgcta 3722  
 gcagtttgag cactagctct gcgtgcctat gaactgaatg ctgcttgtcc cattccattt 3782  
 tatgtcatgg agaaataatt ccacttggtg acacaaaggc taagttaatg ttattttctg 3842  
 tacagaaatt aaattttact tttagccttt tgtaaaccttt tttttttttt ttccaagccg 3902  
 gtatcagcta ctcaaaaaca ttctcagata ttcactatta gacaactgga gttttgtg 3962  
 gttttgtagc ctactaaaac tgctgaggct gttgaacatt ccacattcaa aagttttgta 4022  
 ggggtgtgga taatggggaa gcttcaatgt ttattttaaa ataaataaaa taagttcttg 4082  
 acttttctca tgtgtggtta tggtagatca tattggaagg gttatctggt tacttttgcc 4142  
 aagactattt tgccagcacc tacacttgtg tgctttaaaa gacaactacc tgggatgtac 4202  
 cacaaccata tgttaattgt attttattgg gatggataaa atgtttgtgg tttattggat 4262  
 aatccctaga tgggtgtgta cgtgtgtaga atataatttt atgatagtaa gaaagcaaaa 4322  
 ttgaagaaaa taagtttagt attgaattg agttctgaag tgaattcagg gaatgtctca 4382  
 cgtttcgggc ttctacocaa agtgtagggc agaagggtga aaagttggtt gtagtttgac 4442  
 ttgtttattt ttttaagttgc ttattccttt caacagcaac atatcattag ctgtcattct 4502  
 accattgcag ttctagttag ttttaacgct tgcattcaag actgttttaa aagcaacctc 4562  
 actggacaga gaactgctaa agtcttttcc ttaagatctg agtctttggt actcagtatc 4622  
 ttctataata tgcaaatgct tgtctagagg cagaagacct tttgtttggt caagtgtgta 4682  
 ttttaccaga gtacagggaa ctgatggtcc tacatgtctc ttagttagt aagactataa 4742  
 aatcttttgt acatgcacaa ttcacagtat gtttagatac cacgtgtata atgccccccc 4802  
 ctccccagg tagcatgcca ttgatgactt tttgcttagg gccattttat taccagggcc 4862

ES 2 656 501 T3

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

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

5

<400> 20

Met	Pro	Ser	Ala	Thr	Ser	His	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Ser	Gly
1				5				10					15		
Pro	Pro	Pro	Pro	Ser	Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Glu	Ala	Ala	Ala	Gly	Ala
			20					25					30		
Ala	Ala	Pro	Ala	Ser	Gln	His	Pro	Ala	Thr	Gly	Thr	Gly	Ala	Val	Gln
			35				40					45			

10

ES 2 656 501 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 656 501 T3

290						295										300
Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln	Val	Asp	Glu	Trp	Thr	Val	Glu	Thr	Val	Glu	
305					310					315					320	
Val	Val	Asn	Ser	Leu	Gln	Gln	Gln	Pro	Gln	Ala	Ala	Ser	Pro	Ser	Val	
				325					330					335		
Pro	Glu	Pro	His	Ser	Leu	Thr	Pro	Val	Ala	Gln	Ser	Asp	Pro	Leu	Val	
			340					345					350			
Arg	Arg	Gln	Arg	Val	Gln	Asp	Leu	Met	Ala	Gln	Met	Gln	Gly	Pro	Tyr	
		355					360					365				
Asn	Phe	Ile	Gln	Asp	Ser	Met	Leu	Asp	Phe	Glu	Asn	Gln	Thr	Leu	Asp	
	370					375					380					
Pro	Ala	Ile	Val	Ser	Ala	Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Thr	Gln	Asn	Met	Asp	
385					390					395					400	
Met	Pro	Gln	Leu	Val	Cys	Pro	Gln	Val	His	Ser	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala	
				405					410					415		
Gln	Ser	Asn	Gln	Val	Pro	Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu	
			420					425					430			
Val	Ser	Ser	Thr	Ser	Glu	Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Tyr	Gln	
		435					440					445				
Pro	Ser	His	Ala	Thr	Glu	Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	Glu	Pro	Met	Asp	Gln	
	450					455					460					
Ile	Gln	Ala	Thr	Ile	Ser	Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	Thr	Thr	Ala	Ser	Ser	
465					470					475					480	
Ser	Leu	Pro	Ala	Ala	Ser	Gln	Pro	Gln	Val	Phe	Gln	Ala	Gly	Thr	Ser	
			485						490					495		
Lys	Pro	Leu	His	Ser	Ser	Gly	Ile	Asn	Val	Asn	Ala	Ala	Pro	Phe	Gln	
			500					505					510			
Ser	Met	Gln	Thr	Val	Phe	Asn	Met	Asn	Ala	Pro	Val	Pro	Pro	Ala	Asn	
		515					520						525			
Glu	Pro	Glu	Thr	Leu	Lys	Gln	Gln	Ser	Gln	Tyr	Gln	Ala	Thr	Tyr	Asn	
	530					535					540					

ES 2 656 501 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Val Asn  
705

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

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

<400> 21

cccaccgcgc gcgcgcgtag ccgcctgccc gcccgcccgc tgccgcgtttt gtcccgcgtc 60

tctccccgtc cgtctctctga attgctggtc ttgtcattcc ctcccgcgttt tttctctctcc 120

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

15



ES 2 656 501 T3

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

ES 2 656 501 T3

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

ES 2 656 501 T3

510	515	520	
gtc cct cct gct aat gaa cca gaa acg tta aaa caa cag agt cag tac			1755
Val Pro Pro Ala Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr			
525	530	535	
cag gcc act tat aac cag agt ttt tcc agt cag cct cac caa gtg gaa			1803
Gln Ala Thr Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu			
540	545	550	555
caa aca gag ctt caa caa gac caa ctg caa acg gtg gtt ggc act tac			1851
Gln Thr Glu Leu Gln Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr			
560	565	570	
cat gga tcc cag gac cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa			1899
His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln			
575	580	585	
ccc cca cag cag aac act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac			1947
Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr			
590	595	600	
aac agt cgt ggg gta tct cga gga ggg tct cgt ggt gcc aga ggc ttg			1995
Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu			
605	610	615	
atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttt aga gga gga tat gat			2043
Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp			
620	625	630	635
ggt tac cgc cct tca ttc tcg aac act cca aac agt ggt tat tca cag			2091
Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln			
640	645	650	
tct cag ttc act gct ccc cgg gac tac tct ggt tac cag cgg gat gga			2139
Ser Gln Phe Thr Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly			
655	660	665	
tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga			2187
Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly			
670	675	680	
gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga ccc aac aga ggg atg ccg			2235
Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro			
685	690	695	
caa atg aac act cag caa gtg aat taa tgtgatacac aggattatgt			2282
Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn			
700	705		
ttaatcgcca aaaacacact ggccagtgt ccataatattg ttaccagaag agttattatc			2342
tatttgttct ccctttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca			2402
ggactgcaat tgtcagcttt acattacctg gatatggaag gaaactatgt ttattctgca			2462
tgttctgtcc taagcgtcat cttgagcctt gcacacaata caatactcag attcctcacc			2522
cttgcttagg agtaaaacat tatatactta tggggtgata atatctccat agttagttga			2582
agtggcttgg aaaaaaaaaatg caagattgaa tttttgacct tggataaaat ctacaatcag			2642
ccctagaact attcagtggt aattgacaaa gttaaagcat tttctttgaa aggaagatgg			2702

ES 2 656 501 T3

aaggagtgga gtgtggttta gcaaaaactgc atttcatagc tttcccatta aattggagca 2762  
ccgacagatt aaaagcatac caaattatgc atgggtcctt actcacacaa gtgaggctgg 2822  
ctaccagcct tgacatagca ctactagtc ttctggccaa acgactgtga ttaaaacaca 2882  
tgtaaattgc tctttagtag tggatactgt gtaagacaaa gccaaattgc aaatcaggct 2942  
ttgattggct cttctgaaa atatgcatca aatatggggg ataactctga tgggctgctg 3002  
ctgtgctcaa tgtgaactat ttagatacct ttggaacact taacagtttc tctgaacaat 3062  
gacttacatg gggattggtc ctgtttgtca ttccctacca taattgcatt gtcactacta 3122  
atccttggat cttgctgtat tgttactcaa attggttaata ggtactgatg gaaatcgcta 3182  
atggatggat aatcataaca cttttggcca catgttttct cctgcagcct gaaagttctt 3242  
aaagaaaaag atatcaaatg cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat ctttagaaaa 3302  
gcaccggtat gtgttttaga ttcatttccc tgttttaggg aaatgacagg cagtagtttc 3362  
agttctgatg gcaaaacaaa taaaaacatg tttctaaaag ttgtatcttg aaacactggt 3422  
gttcaacagc tagcagctaa agtaattcaa cccatgcatt gctagtgtca cagcctttgg 3482  
ttatgtctag tagctgtttc tgaagtattt tcattttatct tttgtcaaat ttaaccctgt 3542  
ttgaattctc tcctttctc aaggagacac ttatgttcaa agtgttgatt ctttgcotta 3602  
ggtgcataga gagtagacag tttggagatg gaaaggttag cagtgactta gccatatggt 3662  
ctgtgttggg atttgtgcta gcagtttgag cactagctct gcgtgcctat gaactgaatg 3722  
ctgcttgtcc cattccattt tatgtcatgg agaaataatt ccacttggta acacaaaggc 3782  
taagttaatg ttattttctg tacagaaatt aaattttact tttagccttt tgtaaaacttt 3842  
tttttttttt ttccaagccg gtatcagcta ctcaaaacaa ttctcagata ttcatcatta 3902  
gacaactgga gtttttgctg gttttgtagc ctactaaaac tgctgaggct gttgaacatt 3962  
ccacattcaa aagttttgta ggggtgtgga taatggggaa gcttcaatgt ttattttaaa 4022  
ataaataaaa taagttcttg acttttctca tgtgtggtta tggtagatca tattggaagg 4082  
gttatctggt tacttttgcc aagactattt tgccagcacc tacacttgtg tgctttaaaa 4142  
gacaactacc tgggatgtac cacaaccata tgttaattgt attttattgg gatggataaa 4202  
atgtttgtgg tttattggat aatccctaga tgggtgtgta cgtgtgtaga atataatttt 4262  
atgatagtaa gaaagcaaaa ttgaagaaaa taagtttagt attgaatttg agttctgaag 4322  
tgaattcagg gaatgtctca cgtttcgggc ttctacccaa agtgtagggc agaagggtga 4382  
aaagttgttt gtagtttgac ttgtttattt ttaagttgc ttattccttt caacagcaac 4442  
atatcattag ctgtcattct accattgcag ttctagttag ttttaacgtc tgcattcaag 4502  
actgttttaa aagcaacctc actggacaga gaactgctaa agtcttttcc ttaagatctg 4562

ES 2 656 501 T3

```

agtctttggt actcagtatc ttctataata tgcaaatgct tgtctagagg cagaagacct 4622
tttgtttggg caagtgtgta ttttaccaga gtacagggaa ctgatggtcc tacatgtctc 4682
ttagtgtagt aagactataa aatcttttgt acatgcacaa ttcacagtat gtttagatac 4742
cacgtgtata atgccccccc ctccccagg tagcatgcca ttgatgactt tttgcttagg 4802
gccattttat taccagggcc ttaatattcc taaaaagatg attttttttc atcctttctc 4862
ctcttttgat cattgtatct tgatattaaa aacatgacct tccaatgatt gtagtaaatt 4922
aacttctata gttcttttgt ctctatatgt attcatatat atgctattgt atagagactt 4982
caaggagaca tggagatgca tgcttattct caggttcatt cactaagggtg cttggcagac 5042
aaccagtttc taagtgcaga atgtagttaa gcagcttcat atatgtgcca ggcaatttgt 5102
tttgttaaat tttcatctac ttaaggaaat agggatttgt agcttagget gatcataccc 5162
ttcatttcaa cottaagctc tcaacctgca tccatccgac ttgagctatt aagtacttta 5222
gttttatcga gtataagtta acagaaaaag taaattaagc tttgccttta ctattttgaa 5282
tttatataca ttctggaaaa acttagaaaac tgttgtatat ttcattagat taaattatat 5342
gaaaatgtga ttgtttatag caaagcctgt gagttgcata caccctaagg aaaactcctt 5402
aagtgctcct tgaagagaga agaaacaatt ctgggtctgg tctttttaag aacaaagcta 5462
gactactgta tggtagcact gtacattaat agtctgttgt gaagcttgag cagtttctctg 5522
catagccttg atccttcacc gttggcattg aaaatagcag tatccctgat gtacttaaaa 5582
cttaaagtca ggttttggtg tattttattg taagtcttaa tttcctctaa atactatatac 5642
tctttagcga gacaacctga aatttattag cacatttggg tatctcttgc ttggcattat 5702
ggccagtgtt aactattcag tggtgaaaaa attacccctc aagacactgg agtgacccca 5762
gatgtgtgta gtaagtggca tggttcaact gtgtggttaa tgataaatat atgacttagt 5822
cggtatgatc tggaaagact tgattgaaag ataattcagc tgacataagg atgagtgagg 5882
agtggcaaac tggataaaaag agtcaagaga cctgtattcc agtgactcct gttttgttta 5942
agcattagca agatctgtct ggggaaactg gatagggcag ttttcttcca tgtttagttt 6002
ttgtctcaac atttggaagc tattgaaggt tttaaaatgg tgtgtattgt ttttttttgg 6062
gggggggggtg gccagaatag tgggtcatct aataaaaactg ccatttaaaa gatcaaaaaa 6122
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa 6141

```

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

<400> 22

Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly

ES 2 656 501 T3

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

ES 2 656 501 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 656 501 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Val Asn  
705

- <210> 23
- <211> 6114
- 5 <212> ADN
- <213> *Mus musculus*
- <220>
- <221> CDS
- 10 <222> (139)..(2235)
- <223>
- <400> 23



ES 2 656 501 T3

cccaccgogc ggcgcgctag ccgcctgcc gcccgccgc tgcgcgtttt gtccegcgc	60
tctcccgcgc cgtctctga cttgctggtc ttgtccttcc ctcccgtttt tttctctcc	120
tctcttctcg gtctaaag atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc	171
Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly	
1 5 10	
agc aaa tcg tcg gga ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag	219
Ser Lys Ser Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu	
15 20 25	
gcg gcg gcc ggg gca gct gcg ccg gct tct cag cat ccg gca acc ggc	267
Ala Ala Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly	
30 35 40	
acc ggc gcc gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggc gta atc	315
Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile	
45 50 55	
gac aag aaa ctt cgg aac ctg gag aag aaa aag ggt aaa ctt gat gat	363
Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp	
60 65 70 75	
tac cag gaa cga atg aat aaa ggg gaa agg ctc aat caa gac cag ctg	411
Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu	
80 85 90	
gat gcc gta tct aag tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca	459
Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala	
95 100 105	
aag gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt caa gat att cag aaa	507
Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys	
110 115 120	
aca ata aag aag aca gca cgt ccg gaa cag ctt atg aga gaa gaa gca	555
Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala	
125 130 135	
gaa cag aag cgc tta aaa act gta ctt gag tta cag tat gta ttg gat	603
Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp	
140 145 150 155	
aag ctg gga gat gat gat gtg aga aca gat ctg aaa caa ggt ttg agt	651
Lys Leu Gly Asp Asp Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser	
160 165 170	
gga gtg cca ata ttg tct gag gag gag ttg tca ttg ctg gat gag ttc	699
Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe	
175 180 185	
tac aag ctc gta gat cct gag cgt gac atg agt tta agg tta aat gag	747
Tyr Lys Leu Val Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu	
190 195 200	
cag tat gaa cat gcc tca att cac ttg tgg gat ttg ctg gaa ggg aaa	795
Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys	
205 210 215	
gaa aag cct gtg tgt gga aca acc tat aaa gct cta aag gaa att gtt	843
Glu Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val	

ES 2 656 501 T3

220					225					230				235			
	gag	cgt	ggt	ttc	cag	tca	aac	tac	ttt	gat	agc	act	cac	aat	cat	caa	891
	Glu	Arg	Val	Phe	Gln	Ser	Asn	Tyr	Phe	Asp	Ser	Thr	His	Asn	His	Gln	
					240				245					250			
	aat	ggg	ttg	tgt	gag	gag	gaa	gag	gcg	gct	tca	gcg	ccc	aca	gtg	gag	939
	Asn	Gly	Leu	Cys	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser	Ala	Pro	Thr	Val	Glu	
				255				260						265			
	gac	cag	gta	gct	gaa	gct	gaa	cct	gag	cca	gcg	gaa	gaa	tac	aca	gag	987
	Asp	Gln	Val	Ala	Glu	Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Ala	Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu	
			270					275						280			
	caa	agt	gag	ggt	gaa	tca	aca	gag	tat	gtc	aat	agg	cag	ttc	atg	gca	1035
	Gln	Ser	Glu	Val	Glu	Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn	Arg	Gln	Phe	Met	Ala	
		285					290						295				
	gaa	aca	cag	ttc	agc	agt	ggt	gag	aag	gag	caa	gtg	gat	gag	tgg	aca	1083
	Glu	Thr	Gln	Phe	Ser	Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln	Val	Asp	Glu	Trp	Thr	
	300				305					310						315	
	ggt	gaa	aca	ggt	gag	ggt	gta	aac	tca	ctc	cag	cag	caa	cct	cag	gct	1131
	Val	Glu	Thr	Val	Glu	Val	Val	Asn	Ser	Leu	Gln	Gln	Gln	Pro	Gln	Ala	
				320						325					330		
	gcg	tcc	cct	tca	gtc	cca	gag	ccc	cac	tct	ttg	act	cca	gtg	gct	cag	1179
	Ala	Ser	Pro	Ser	Val	Pro	Glu	Pro	His	Ser	Leu	Thr	Pro	Val	Ala	Gln	
				335					340					345			
	tca	gat	cca	ctt	gtg	aga	agg	cag	cgt	gta	caa	gat	ctt	atg	gca	caa	1227
	Ser	Asp	Pro	Leu	Val	Arg	Arg	Gln	Arg	Val	Gln	Asp	Leu	Met	Ala	Gln	
			350					355						360			
	atg	caa	ggg	ccc	tat	aat	ttc	ata	cag	acg	ctt	gat	cct	gcc	att	gta	1275
	Met	Gln	Gly	Pro	Tyr	Asn	Phe	Ile	Gln	Thr	Leu	Asp	Pro	Ala	Ile	Val	
		365					370					375					
	tcc	gca	cag	cct	atg	aac	cct	acc	cag	aac	atg	gat	atg	cct	cag	ctg	1323
	Ser	Ala	Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Thr	Gln	Asn	Met	Asp	Met	Pro	Gln	Leu	
	380					385					390					395	
	ggt	tgc	cct	cag	ggt	cat	tct	gaa	tct	aga	ctt	gcc	caa	tct	aat	caa	1371
	Val	Cys	Pro	Gln	Val	His	Ser	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Ser	Asn	Gln	
				400						405					410		
	ggt	cct	gta	caa	cca	gaa	gcc	aca	cag	ggt	cct	ttg	ggt	tca	tcc	aca	1419
	Val	Pro	Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Thr	
				415					420					425			
	agt	gag	ggg	tat	aca	gca	tct	cag	ccc	ttg	tac	cag	cca	tct	cat	gct	1467
	Ser	Glu	Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Tyr	Gln	Pro	Ser	His	Ala	
			430					435					440				
	acg	gag	cag	cgg	ccg	cag	aaa	gag	cca	atg	gat	cag	att	cag	gca	aca	1515
	Thr	Glu	Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	Glu	Pro	Met	Asp	Gln	Ile	Gln	Ala	Thr	
				445			450					455					
	ata	tct	ttg	aat	aca	gac	cag	act	aca	gca	tcc	tca	tcc	ctt	cct	gct	1563
	Ile	Ser	Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	Thr	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Leu	Pro	Ala	
	460					465					470				475		
	gct	tct	cag	cct	caa	gtg	ttc	cag	gct	ggg	aca	agt	aaa	cct	ttg	cac	1611

ES 2 656 501 T3

Ala	Ser	Gln	Pro	Gln	Val	Phe	Gln	Ala	Gly	Thr	Ser	Lys	Pro	Leu	His		
				480					485					490			
agc	agt	gga	atc	aat	gta	aat	gca	gct	cca	ttc	cag	tcc	atg	caa	acg		1659
Ser	Ser	Gly	Ile	Asn	Val	Asn	Ala	Ala	Pro	Phe	Gln	Ser	Met	Gln	Thr		
			495					500					505				
gtg	ttc	aat	atg	aat	gct	cca	gtc	cct	cct	gct	aat	gaa	cca	gaa	acg		1707
Val	Phe	Asn	Met	Asn	Ala	Pro	Val	Pro	Pro	Ala	Asn	Glu	Pro	Glu	Thr		
		510					515					520					
tta	aaa	caa	cag	agt	cag	tac	cag	gcc	act	tat	aac	cag	agt	ttt	tcc		1755
Leu	Lys	Gln	Gln	Ser	Gln	Tyr	Gln	Ala	Thr	Tyr	Asn	Gln	Ser	Phe	Ser		
	525					530					535						
agt	cag	cct	cac	caa	gtg	gaa	caa	aca	gag	ctt	caa	caa	gac	caa	ctg		1803
Ser	Gln	Pro	His	Gln	Val	Glu	Gln	Thr	Glu	Leu	Gln	Gln	Asp	Gln	Leu		
540					545					550				555			
caa	acg	gtg	gtt	ggc	act	tac	cat	gga	tcc	cag	gac	cag	cct	cat	caa		1851
Gln	Thr	Val	Val	Gly	Thr	Tyr	His	Gly	Ser	Gln	Asp	Gln	Pro	His	Gln		
				560					565					570			
gtg	cct	ggt	aac	cac	cag	caa	ccc	cca	cag	cag	aac	act	ggc	ttt	cca		1899
Val	Pro	Gly	Asn	His	Gln	Gln	Pro	Pro	Gln	Gln	Asn	Thr	Gly	Phe	Pro		
			575					580					585				
cgt	agc	agt	cag	cct	tat	tac	aac	agt	cgt	ggg	gta	tct	cga	gga	ggg		1947
Arg	Ser	Ser	Gln	Pro	Tyr	Tyr	Asn	Ser	Arg	Gly	Val	Ser	Arg	Gly	Gly		
		590					595					600					
tct	cgt	ggt	gcc	aga	ggc	ttg	atg	aat	gga	tac	agg	ggc	cct	gcc	aat		1995
Ser	Arg	Gly	Ala	Arg	Gly	Leu	Met	Asn	Gly	Tyr	Arg	Gly	Pro	Ala	Asn		
	605					610					615						
gga	ttt	aga	gga	gga	tat	gat	ggt	tac	cgc	cct	tca	ttc	tcg	aac	act		2043
Gly	Phe	Arg	Gly	Gly	Tyr	Asp	Gly	Tyr	Arg	Pro	Ser	Phe	Ser	Asn	Thr		
620					625					630					635		
cca	aac	agt	ggt	tat	tca	cag	tct	cag	ttc	act	gct	ccc	cgg	gac	tac		2091
Pro	Asn	Ser	Gly	Tyr	Ser	Gln	Ser	Gln	Phe	Thr	Ala	Pro	Arg	Asp	Tyr		
				640					645					650			
tct	ggt	tac	cag	cgg	gat	gga	tat	cag	cag	aat	ttc	aag	cga	ggc	tct		2139
Ser	Gly	Tyr	Gln	Arg	Asp	Gly	Tyr	Gln	Gln	Asn	Phe	Lys	Arg	Gly	Ser		
			655					660					665				
ggg	cag	agt	gga	cca	cgg	gga	gcc	cca	cga	ggt	cgt	gga	ggg	ccc	cca		2187
Gly	Gln	Ser	Gly	Pro	Arg	Gly	Ala	Pro	Arg	Gly	Arg	Gly	Gly	Pro	Pro		
			670				675						680				
aga	ccc	aac	aga	ggg	atg	ccg	caa	atg	aac	act	cag	caa	gtg	aat	taa		2235
Arg	Pro	Asn	Arg	Gly	Met	Pro	Gln	Met	Asn	Thr	Gln	Gln	Val	Asn			
	685					690					695						
tgtgatacac	aggattatgt	ttaatcgcca	aaaacacact	ggccagtgta	ccataatatg												2295
ttaccagaag	agttattatc	tatttgttct	ccctttcagg	aaacttattg	taaagggact												2355
gttttcatcc	cataaagaca	ggactgcaat	tgtcagcttt	acattacctg	gatatggaag												2415
gaaactat	ttattctgca	tgttctgtcc	taagcgtcat	cttgagcctt	gcacacaata												2475

ES 2 656 501 T3

caatactcag attcctcacc cttgcttagg agtaaaacat tatatactta tggggtgata 2535  
 atatctccat agttagttga agtggcttgg aaaaaaatg caagattgaa tttttgacct 2595  
 tggataaaat ctacaatcag ccctagaact attcagtggt aattgacaaa gttaaagcat 2655  
 tttctttgaa aggaagatgg aaggagtgga gtgtggttta gcaaaactgc atttcatagc 2715  
 tttcccatta aattggagca ccgacagatt aaaagcatac caaattatgc atgggtcctt 2775  
 actcacacaa gtgaggctgg ctaccagcct tgacatagca ctcaactagtc ttctggccaa 2835  
 acgactgtga ttaaaacaca tgtaaattgc tctttagtag tggatactgt gtaagacaaa 2895  
 gccaaattgc aaatcaggct ttgattggct cttctggaaa atatgcatca aatatggggg 2955  
 ataatctgga tgggctgctg ctgtgctcaa tgtgaactat ttagatacct ttggaact 3015  
 taacagtttc tctgaacaat gacttacatg gggattggtc ctgtttgtca ttctcacca 3075  
 taattgcatt gtcataccta atccttggat cttgctgtat tgttactcaa attggttaata 3135  
 ggtactgatg gaaatcgcta atggatggat aatcataaca cttttgggtca catgttttct 3195  
 cctgcagcct gaaagtctt aaagaaaaag atatcaaagc cctgctgcta ccaccctttt 3255  
 aaattgctat ctttagaaaa gcaccggat gtgttttaga ttcatttccc tgttttaggg 3315  
 aatgacagg cagtagtttc agttctgatg gcaaaacaaa taaaacatg tttctaaaag 3375  
 ttgtatcttg aaacactggg gttcaacagc tagcagctaa agtaattcaa cccatgcatt 3435  
 gctagtgtca cagcctttgg ttatgtctag tagctgtttc tgaagtattt tcatattct 3495  
 tttgtcaaat ttaaccctgt ttgaattctc tcttttctc aaggagacac ttatgttcaa 3555  
 agtgttgatt ctttgccctta ggtgcataga gagtagacag tttggagatg gaaaggtag 3615  
 cagtgactta gccatatgtt ctgtgttggg atttgtgcta gcagtttgag cactagctct 3675  
 gcgtgcctat gaactgaatg ctgcttgtcc cattccattt tatgtcatgg agaaataatt 3735  
 ccacttggta acacaaaggc taagttaatg ttattttctg tacagaaatt aaattttact 3795  
 tttagccttt tgtaaaacttt tttttttttt ttccaagcog gtatcagcta ctcaaaacaa 3855  
 ttctcagata ttcatcatta gacaactgga gtttttgctg gttttgtagc ctactaaaac 3915  
 tgctgaggct gttgaacatt ccacattcaa aagttttgta ggggtggtgga taatggggaa 3975  
 gcttcaatgt ttattttaaa ataaataaaa taagtcttg acttttctca tgtgtggtta 4035  
 tggtagatca tattggaagg gttatctggt tacttttgcc aagactattt tgccagcacc 4095  
 tacacttggtg tgctttaaaa gacaactacc tgggatgtac cacaaccata tgtaattgt 4155  
 attttattgg gatggataaa atgtttgtgg tttattggat aatccctaga tgggtgtgta 4215  
 cgtgtgtaga atataatfff atgatagtaa gaaagcaaaa ttgaagaaaa taagtttagt 4275  
 attgaatttg agttctgaag tgaattcagg gaatgtctca cgtttcgggc ttctacccaa 4335  
 agttagggc agaagggtgta aaagttgttt gtagtttgac ttgtttattt ttaagttgc 4395

ES 2 656 501 T3

ttattccttt caacagcaac atatcattag ctgtcattct accattgcag ttctagtgag 4455  
 ttttaacgtc tgcattcaag actgttttaa aagcaacctc actggacaga gaactgctaa 4515  
 agtcttttcc ttaagatctg agtctttggt actcagtatc ttctataata tgcaaatgct 4575  
 tgtctagagg cagaagacct tttgtttggt caagtgtgta ttttaccaga gtacagggaa 4635  
 ctgatgggtcc tacatgtctc ttagtgtagt aagactataa aatcttttgt acatgcacaa 4695  
 ttcacagtat gtttagatac cacgtgtata atgccccccc ctccccagc tagcatgcc 4755  
 ttgatgactt tttgcttagg gccatthtat taccagggcc ttaatatcc taaaagatg 4815  
 attttttttc atcctttctc ctcttttgat cattgtatct tgatattaaa aacatgacct 4875  
 tccaatgatt gtagtaaatt aacttctata gttcttttgt ctctatatgt attcatatat 4935  
 atgctattgt atagagactt caaggagaca tggagatgca tgcttattct caggttcatt 4995  
 cactaagggtg cttggcagac aaccagtttc taagtgcaga atgtagttaa gcagcttcat 5055  
 atatgtgcc ggcaatttgt tttgttaa tttcatctac ttaaggaaat agggatttgt 5115  
 agcttaggct gatcataccc ttcatttcaa ccttaagctc tcaacctgca tccatccgac 5175  
 ttgagctatt aagtacttta gttttatcga gtataagtta acagaaaaag taaattaagc 5235  
 tttgcttta ctatthtgaa tttatataca ttctggaaaa acttagaaac tgthgtatat 5295  
 ttcattagat taaattatat gaaaatgtga ttgtttatag caaagcctgt gagttgcata 5355  
 caccctaagg aaaactcctt aagtgtcctc tgaagagaga agaaacaatt ctgggtctgg 5415  
 tctthttaag aacaaagcta gactactgta tgthtagcact gtacattaat agtctgttgt 5475  
 gaagcttgag cagthtcctg catagccttg atccttcacc gthggcattg aaaatagcag 5535  
 tatccctgat gtacttaaaa cthaaagtca gththtggt tattthattg taagtcttaa 5595  
 thtctctaa atactatate tctthtagca gacaacctga aaththattag cacaththggg 5655  
 tatctcttgc thggcattat ggccagtgtt aactatthcag thgthgaaaa attaccctc 5715  
 aagacactgg agthgaccca gatgtgtgta gthaagthgca thgththcaact gthgthgthta 5775  
 tgataaatat atgacttagt cggatgatac thgthaaagact thgathgaaag athaathcagc 5835  
 thgacataagg atgagthgagg agthggcaaac thgthaaaag agthcaagaga cctgthattcc 5895  
 agthgactcct gthththgthta agcaththgca agathctgtct gthgthaaactg gatagthgagc 5955  
 ththtcttcca thgththgthth thgtctcaac atththggaagc thththgaggt ththaaaatgg 6015  
 thgtgattgt thththththgg gthgthgthgthg gccagathag thgthgthctct athaathactg 6075  
 ccaththaaaa gatcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 6114

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

ES 2 656 501 T3

<400> 24

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 656 501 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 656 501 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<400> 25



ES 2 656 501 T3

gctggctggc taagtccctc ccgcgccggc tcttgtccca ctaggagcag ctccagagccg 60  
 cggggacagg gcgaagcggc ctgcgccccac ggagcgcacg tctctgttct caacgcagca 120  
 ccacccttgc cccctcggc tgcccactcc agacgtccag cggetccgcg cgcgcacg 178  
 atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc agc aaa tcg tcg gga 226  
 Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly  
 1 5 10 15  
 ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag gcg gcg gcc ggg gca 274  
 Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Gly Ala  
 20 25 30  
 gct gcg ccg gct tct cag cat ccg gca acc ggc acc ggc gcc gtc cag 322  
 Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln  
 35 40 45  
 acc gag gcc atg aag cag att ctc ggc gta atc gac aag aaa ctt cgg 370  
 Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg  
 50 55 60  
 aac ctg gag aag aaa aag ggt aaa ctt gat gat tac cag gaa cga atg 418  
 Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met  
 65 70 75 80  
 aat aaa ggg gaa agg ctc aat caa gac cag ctg gat gcc gta tct aag 466  
 Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys  
 85 90 95  
 tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca aag gaa tta cag agg 514  
 Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg  
 100 105 110  
 agt ttc atg gca tta agt caa gat att cag aaa aca ata aag aag aca 562  
 Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr  
 115 120 125  
 gca cgt cgg gaa cag ctt atg aga gaa gaa gca gaa cag aag cgc tta 610  
 Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu  
 130 135 140  
 aaa act gta ctt gag tta cag tat gta ttg gat aag ctg gga gat gat 658  
 Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp  
 145 150 155 160  
 gat gtg aga aca gat ctg aaa caa ggt ttg agt gga gtg cca ata ttg 706  
 Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser Gly Val Pro Ile Leu  
 165 170 175  
 tct gag gag gag ttg tca ttg ctg gat gag ttc tac aag ctc gta gat 754  
 Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Asp  
 180 185 190  
 cct gag cgt gac atg agt tta agg tta aat gag cag tat gaa cat gcc 802  
 Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala  
 195 200 205  
 tca att cac ttg tgg gat ttg ctg gaa ggg aaa gaa aag cct gtg tgt 850  
 Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys  
 210 215 220

ES 2 656 501 T3

gga aca acc tat aaa gct cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag	898
Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln	
225 230 235 240	
tca aac tac ttt gat agc act cac aat cat caa aat ggg ttg tgt gag	946
Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu	
245 250 255	
gag gaa gag gcg gct tca gcg ccc aca gtg gag gac cag gta gct gaa	994
Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu	
260 265 270	
gct gaa cct gag cca gcg gaa gaa tac aca gag caa agt gag gtt gaa	1042
Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu	
275 280 285	
tca aca gag tat gtc aat agg cag ttc atg gca gaa aca cag ttc agc	1090
Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser	
290 295 300	
agt ggt gag aag gag caa gtg gat gag tgg aca gtt gaa aca gtt gag	1138
Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu	
305 310 315 320	
gtt gta aac tca ctc cag cag caa cct cag gct gcg tcc cct tca gtc	1186
Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val	
325 330 335	
cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag tca gat cca ctt gtg	1234
Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ser Asp Pro Leu Val	
340 345 350	
aga agg cag cgt gta caa gat ctt atg gca caa atg caa ggg ccc tat	1282
Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr	
355 360 365	
aat ttc ata cag gat tca atg ttg gat ttt gaa aat cag acg ctt gat	1330
Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp	
370 375 380	
cct gcc att gta tcc gca cag cct atg aac cct acc cag aac atg gat	1378
Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp	
385 390 395 400	
atg cct cag ctg gtt tgc cct cag gtt cat tct gaa tct aga ctt gcc	1426
Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala	
405 410 415	
caa tct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcc aca cag gtt cct ttg	1474
Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu	
420 425 430	
gtt tca tcc aca agt gag ggg tat aca gca tct cag ccc ttg tac cag	1522
Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln	
435 440 445	
cca tct cat gct acg gag cag cgg ccg cag aaa gag cca atg gat cag	1570
Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln	
450 455 460	
att cag gca aca ata tct ttg aat aca gac cag act aca gca tcc tca	1618
Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser	

ES 2 656 501 T3

465	470	475	480	
tcc ctt cct gct gct tct cag cct caa gtg ttc cag gct ggg aca agt				1666
Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser	485	490	495	
aaa cct ttg cac agc agt gga atc aat gta aat gca gct cca ttc cag				1714
Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln	500	505	510	
tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gct cca gtc cct cct gct aat				1762
Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Ala Asn	515	520	525	
gaa cca gaa acg tta aaa caa cag agt cag tac cag gcc act tat aac				1810
Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn	530	535	540	
cag agt ttt tcc agt cag cct cac caa gtg gaa caa aca gag ctt caa				1858
Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln	545	550	555	560
caa gac caa ctg caa acg gtg gtt ggc act tac cat gga tcc cag gac				1906
Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp	565	570	575	
cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa ccc cca cag cag aac				1954
Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn	580	585	590	
act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac aac agt cgt ggg gta				2002
Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val	595	600	605	
tct cga gga ggg tct cgt ggt gcc aga ggc ttg atg aat gga tac agg				2050
Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg	610	615	620	
ggc cct gcc aat gga ttt aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca				2098
Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser	625	630	635	640
ttc tcg aac act cca aac agt ggt tat tca cag tct cag ttc act gct				2146
Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala	645	650	655	
ccc cgg gac tac tct ggt tac cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc				2194
Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe	660	665	670	
aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt aat				2242
Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Asn	675	680	685	
ata ttg tgg tgg tga tctagctcc tatgtggagc ttctgttctg gccttgaag				2297
Ile Leu Trp Trp	690			
aactgttcat agtccgcacg taggttacat gttaggaata catttatctt ttccagactt				2357
gttgctaaaag attaaatgaa atgctctgtt tctaaaattt catcttgaat ccaaatttta				2417
atctttgaat gactttcoct gctgttctct tcaaaatcag aacattttct ctgcoctcaga				2477

ES 2 656 501 T3

aaagcgtttt tccaactgga aatttatttt tcaggtctta aaacctgcta aatgttttta 2537  
 ggaagtacct actgaaactt tttgtaagac atttttggaa cgagcttgaa catttatata 2597  
 aatttattac cctctttgat ttttgaaca tgcattatatt atttaggctg agaagccctt 2657  
 caaatggcca gataagccac agtttttagct agagaacctt ttagaattga cataactaat 2717  
 ctaaacttga acacttttag gaccaatggt agtgttctaa ataccaacat atttctgatg 2777  
 tttaaacaga tctcccaaat tcttaggacc ttgatgtcat taaaatttag aatgacaagc 2837  
 ttaagaggct ttagtttcat ttgtttttca agtaatgaaa aataatttct tacatgggca 2897  
 gatagttaat ttgttgaaca attacaggta gcatttcatg taatctgatg ttctaaatgg 2957  
 ttctcttatt gaaggaggtt aaagaattag gtttcttaca gtttttggct ggccatgaca 3017  
 tgtataaaat gtatattaag gaggaattat aaagtacttt aatttgaatg ctagtggcaa 3077  
 ttgatcatta agaaagtact ttaaagcaaa aggttaatgg gtcactctggg aaaaatactg 3137  
 aagtatcaaa ggtatttgca tgtgaatgtg ggttatgttc ttctatccca ccttgtagca 3197  
 tattctatga aagttgagtt aaatgatagc taaaatatct gttcaacag catgtaaaaa 3257  
 gttattttta ctgttacaag tcattataca attttgaatg ttctgtagtt tctttttaac 3317  
 agtttaggta caaaggtctg ttttcattct ggtgcttttt attaattttg atagtatgat 3377  
 gtcacttctt attgaaatgt aagctagcgt gtaccttaga atgtgagctc catgagagca 3437  
 ggtaccttgt ttgtcttcac tgctgtatct attcccaacg cctcatgaca gtgcctggca 3497  
 catagtaggc actcaataaa tacttgttga atgaatgaaa aaaaaaaaa a 3548

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

5

<400> 26

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

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

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

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

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

10

ES 2 656 501 T3

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

ES 2 656 501 T3

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

ES 2 656 501 T3

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

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

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

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

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

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

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

Ile Leu Trp Trp  
 690

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

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

<400> 27

cccaccgcgc gcgcgcgtag ccgcctgcc gcccgcccgc tgcgcgtttt gtccegcgctc 60

tctccccgctc cgtctctctga cttgctggtc ttgtccttcc ctcccgcttt tttcctctcc 120

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

agc aaa tcg tcg gga ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag 219  
 Ser Lys Ser Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu  
 15 20 25

gcg gcg gcc ggg gca gct gcg ccg gct tct cag cat ccg gca acc ggc 267  
 Ala Ala Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly  
 30 35 40

acc ggc gcc gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggc gta atc 315  
 Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile  
 45 50 55

5

10

15

ES 2 656 501 T3

gac aag aaa ctt cgg aac ctg gag aag aaa aag ggt aaa ctt gat gat	363
Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp	
60 65 70 75	
tac cag gaa cga atg aat aaa ggg gaa agg ctc aat caa gac cag ctg	411
Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu	
80 85 90	
gat gcc gta tct aag tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca	459
Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala	
95 100 105	
aag gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt caa gat att cag aaa	507
Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys	
110 115 120	
aca ata aag aag aca gca cgt cgg gaa cag ctt atg aga gaa gaa gca	555
Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala	
125 130 135	
gaa cag aag cgc tta aaa act gta ctt gag tta cag tat gta ttg gat	603
Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp	
140 145 150 155	
aag ctg gga gat gat gat gtg aga aca gat ctg aaa caa ggt ttg agt	651
Lys Leu Gly Asp Asp Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser	
160 165 170	
gga gtg cca ata ttg tct gag gag gag ttg tca ttg ctg gat gag ttc	699
Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe	
175 180 185	
tac aag ctc gta gat cct gag cgt gac atg agt tta agg tta aat gag	747
Tyr Lys Leu Val Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu	
190 195 200	
cag tat gaa cat gcc tca att cac ttg tgg gat ttg ctg gaa ggg aaa	795
Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys	
205 210 215	
gaa aag cct gtg tgt gga aca acc tat aaa gct cta aag gaa att gtt	843
Glu Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val	
220 225 230 235	
gag cgt gtt ttc cag tca aac tac ttt gat agc act cac aat cat caa	891
Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln	
240 245 250	
aat ggg ttg tgt gag gag gaa gag gcg gct tca gcg ccc aca gtg gag	939
Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu	
255 260 265	
gac cag gta gct gaa gct gaa cct gag cca gcg gaa gaa tac aca gag	987
Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu	
270 275 280	
caa agt gag gtt gaa tca aca gag tat gtc aat agg cag ttc atg gca	1035
Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala	
285 290 295	
gaa aca cag ttc agc agt ggt gag aag gag caa gtg gat gag tgg aca	1083
Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr	
300 305 310 315	



ES 2 656 501 T3

gtt gaa aca gtt gag gtt gta aac tca ctc cag cag caa cct cag gct 1131  
 Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala  
 320 325 330

gcg tcc cct tca gtc cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag 1179  
 Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln  
 335 340 345

tca gat cca ctt gtg aga agg cag cgt gta caa gat ctt atg gca caa 1227  
 Ser Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln  
 350 355 360

atg caa ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca atg ttg gat ttt gaa 1275  
 Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu  
 365 370 375

aat cag acg ctt gat cct gcc att gta tcc gca cag cct atg aac cct 1323  
 Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro  
 380 385 390 395

acc cag aac atg gat atg cct cag ctg gtt tgc cct cag gtt cat tct 1371  
 Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser  
 400 405 410

gaa tct aga ctt gcc caa tct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcc 1419  
 Glu Ser Arg Leu Ala Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala  
 415 420 425

aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag ggg tat aca gca tct 1467  
 Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser  
 430 435 440

cag ccc ttg tac cag cca tct cat gct acg gag cag cgg ccg cag aaa 1515  
 Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys  
 445 450 455

gag cca atg gat cag att cag gca aca ata tct ttg aat aca gac cag 1563  
 Glu Pro Met Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln  
 460 465 470 475

act aca gca tcc tca tcc ctt cct gct gct tct cag cct caa gtg ttc 1611  
 Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe  
 480 485 490

cag gct ggg aca agt aaa cct ttg cac agc agt gga atc aat gta aat 1659  
 Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn  
 495 500 505

gca gct cca ttc cag tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gct cca 1707  
 Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro  
 510 515 520

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

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

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

ES 2 656 501 T3

560					565					570						
cat	gga	tcc	cag	gac	cag	cct	cat	caa	gtg	cct	ggt	aac	cac	cag	caa	1899
His	Gly	Ser	Gln	Asp	Gln	Pro	His	Gln	Val	Pro	Gly	Asn	His	Gln	Gln	
			575					580					585			
ccc	cca	cag	cag	aac	act	ggc	ttt	cca	cgt	agc	agt	cag	cct	tat	tac	1947
Pro	Pro	Gln	Gln	Asn	Thr	Gly	Phe	Pro	Arg	Ser	Ser	Gln	Pro	Tyr	Tyr	
		590					595					600				
aac	agt	cgt	ggg	gta	tct	cga	gga	ggg	tct	cgt	ggt	gcc	aga	ggc	ttg	1995
Asn	Ser	Arg	Gly	Val	Ser	Arg	Gly	Gly	Ser	Arg	Gly	Ala	Arg	Gly	Leu	
	605					610					615					
atg	aat	gga	tac	agg	ggc	cct	gcc	aat	gga	ttt	aga	gga	gga	tat	gat	2043
Met	Asn	Gly	Tyr	Arg	Gly	Pro	Ala	Asn	Gly	Phe	Arg	Gly	Gly	Tyr	Asp	
	620				625					630					635	
ggt	tac	cgc	cct	tca	ttc	tcg	aac	act	cca	aac	agt	ggt	tat	tca	cag	2091
Gly	Tyr	Arg	Pro	Ser	Phe	Ser	Asn	Thr	Pro	Asn	Ser	Gly	Tyr	Ser	Gln	
				640						645					650	
tct	cag	ttc	act	gct	ccc	cgg	gac	tac	tct	ggt	tac	cag	cgg	gat	gga	2139
Ser	Gln	Phe	Thr	Ala	Pro	Arg	Asp	Tyr	Ser	Gly	Tyr	Gln	Arg	Asp	Gly	
			655					660						665		
tat	cag	cag	aat	ttc	aag	cga	ggc	tct	ggg	cag	agt	gga	cca	cgg	gga	2187
Tyr	Gln	Gln	Asn	Phe	Lys	Arg	Gly	Ser	Gly	Gln	Ser	Gly	Pro	Arg	Gly	
		670					675							680		
gcc	cca	cga	ggt	aat	ata	ttg	tgg	tgg	tga	tcctagctcc	tatgtggagc					2237
Ala	Pro	Arg	Gly	Asn	Ile	Leu	Trp	Trp								
		685				690										
ttctgttctg	gccttgggaag	aactgttcat	agtcgcgatg	taggttacat	gttaggaata											2297
catttatctt	ttccagactt	gttgctaaag	attaaatgaa	atgctctggt	tctaaaattt											2357
catcttgaat	ccaaatttta	atthttgaat	gactttccct	gctgttgtct	tcaaaatcag											2417
aacattttct	ctgcctcaga	aaagcgtttt	tccaactgga	aatttatttt	tcaggtctta											2477
aaactgcta	aatgttttta	ggaagtacct	actgaaactt	tttgtaagac	atthttggaa											2537
cgagcttgaa	catttatata	aatttattac	cctctttgat	ttttgaaaca	tgcatattat											2597
athtaggtg	agaagccctt	caaatggcca	gataagccac	agtttttagct	agagaacat											2657
ttagaattga	cataactaat	ctaaacttga	acacttttag	gaccaatggt	agtgttctaa											2717
ataccaacat	atthctgatg	tttaaacaga	tctcccaaat	tcttaggacc	ttgatgtcat											2777
taaaatttag	aatgacaagc	ttaagaggct	ttagtttcat	ttgtttttca	agtaatgaaa											2837
aataatttct	tacatgggca	gatagttaat	ttgttgaaca	attacaggta	gcatttcatg											2897
taatctgatg	ttctaaatgg	ttctcttatt	gaaggagggt	aaagaattag	gtttcttaca											2957
gtttttggct	ggccatgaca	tgtataaaat	gtatattaag	gaggaattat	aaagtacttt											3017
aatttgaatg	ctagtggcaa	ttgatcatta	agaaagtact	ttaaagcaaa	aggttaatgg											3077
gtcatctggg	aaaaatactg	aagtatcaaa	ggtatttgca	tgtgaatgtg	ggttatgttc											3137

ES 2 656 501 T3

```

ttctatccca ccttgtagca tattctatga aagttgagtt aaatgatagc taaaatatct 3197
gtttcaacag catgtaaaaa gttattttaa ctgttacaag tcattataca attttgaatg 3257
ttctgtagtt tctttttaac agtttaggta caaaggtctg ttttcattct ggtgcttttt 3317
attaattttg atagtatgat gtcacttcct attgaaatgt aagctagcgt gtaccttaga 3377
atgtgagctc catgagagca ggtaccttgt ttgtcttcac tgctgtatct attcccaacg 3437
cctcatgaca gtgcctggca catagtaggc actcaataaa tacttggtga atgaatgaaa 3497
aaaaaaaaa a 3508

```

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

5

<400> 28

```

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

```

10

ES 2 656 501 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 656 501 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 656 501 T3

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

Ile Leu Trp Trp  
 690

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

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

<400> 29

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

5

10

15

ES 2 656 501 T3

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

ES 2 656 501 T3

Pro Val Gln	Pro Glu Ala Thr Gln Val	Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser	
	420	425	430
gag gga tat	aca gcc tcc cag ccc atg tat	cag cct tct cat acc aca	1344
Glu Gly Tyr	Thr Ala Ser Gln Pro Met Tyr	Gln Pro Ser His Thr Thr	
	435	440	445
gag caa cgg	cca cag aag gaa tcc att gac	cag att cag gct tca atg	1392
Glu Gln Arg	Pro Gln Lys Glu Ser Ile Asp	Gln Ile Gln Ala Ser Met	
	450	455	460
tca ctg aat	gca gac cag acc ccg tca tca	tca tca ctt ccc act gca	1440
Ser Leu Asn	Ala Asp Gln Thr Pro Ser Ser	Ser Ser Leu Pro Thr Ala	
	465	470	475
tcc cag ccg	caa gtt ttc caa gct gga tct	agc aaa cct ttg cat agc	1488
Ser Gln Pro	Gln Val Phe Gln Ala Gly Ser	Ser Lys Pro Leu His Ser	
	485	490	495
agc gga atc	aat gtt aat gca gct cca ttc	caa tcc atg caa aca gta	1536
Ser Gly Ile	Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe	Gln Ser Met Gln Thr Val	
	500	505	510
ttc aac atg	aat gca cct gtt cct cct gtt	aat gag cca gaa gcc ctt	1584
Phe Asn Met	Asn Ala Pro Val Pro Pro Val	Asn Glu Pro Glu Ala Leu	
	515	520	525
aag caa caa	aat cag tac cag gcc agt tac	aac cag agt ttc tcc aat	1632
Lys Gln Gln	Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr	Asn Gln Ser Phe Ser Asn	
	530	535	540
cag cca cac	caa gta gaa caa tca gat ctt	cag caa gaa cag ctc cag	1680
Gln Pro His	Gln Val Glu Gln Ser Asp Leu	Gln Gln Glu Gln Leu Gln	
	545	550	555
aca gtg gtt	ggt act tac cat ggt tct ccg	gac cag acc cat caa gtg	1728
Thr Val Val	Gly Thr Tyr His Gly Ser Pro	Asp Gln Thr His Gln Val	
	565	570	575
gca gga aac	cac cag caa cct ccc cag cag	aat act gga ttt cca cgc	1776
Ala Gly Asn	His Gln Gln Pro Pro Gln Gln	Asn Thr Gly Phe Pro Arg	
	580	585	590
aac agt cag	cct tat tac aac agt cgg gga	gtg tct cgt ggt gga tca	1824
Asn Ser Gln	Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly	Val Ser Arg Gly Gly Ser	
	595	600	605
cgt ggg act	cgt gga ttg atg aat ggt tac	agg gga cct gca aat gga	1872
Arg Gly Thr	Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr	Arg Gly Pro Ala Asn Gly	
	610	615	620
ttt aga gga	gga tat gat ggc tac cgt cct	tca ttt tcc aac act ccg	1920
Phe Arg Gly	Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro	Ser Phe Ser Asn Thr Pro	
	625	630	635
aac agt ggt	tac acg cag ccc caa ttt aat	gct cct cga gat tat tca	1968
Asn Ser Gly	Tyr Thr Gln Pro Gln Phe Asn	Ala Pro Arg Asp Tyr Ser	
	645	650	655
aac tac cag	cgg gat gga tat cag cag aac	ttc aaa cgt ggt tct gga	2016
Asn Tyr Gln	Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn	Phe Lys Arg Gly Ser Gly	
	660	665	670



ES 2 656 501 T3

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

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

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

5

<400> 30

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Thr Met Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Tyr Pro Glu Arg Asp Met  
 180 185 190

10

ES 2 656 501 T3

Asn Met Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu Gln Ala Ser Val His Leu Trp  
 195 200 205

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 656 501 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## ES 2 656 501 T3

5	<210>31 <211> 20 <212> ADN <213> Cebador	
	<400>31 aattaaccct cactaaaggg	20
10	<210> 32 <211> 19 <212> ADN <213> Cebador	
	<400> 32 taatacgact cactatagg	19
20	<210> 33 <211> 18 <212> ADN <213> Cebador	
	<400> 33 aaggtttgaa tggagtgc	18
25	<210> 34 <211> 18 <212> ADN <213> Cebador	
	<400> 34 tgctccttt caccactg	18
30	<210> 35 <211> 18 <212> ADN <213> Cebador	
	<400> 35 gggctgcttt taactctg	8
35	<210> 36 <211> 18 <212> ADN <213> Cebador	
	<400> 36 ccaggaaatg agcttgac	18
40	<210> 37 <211> 5 <212> PRT <213> <i>Gallus gallus</i>	
	<400> 37	
45	<210> 38 <211> 17 <212> PRT <213> <i>Gallus gallus</i>	
	<400> 38	

**Ser Tyr Gln Met Asn**  
**1 5**

ES 2 656 501 T3

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

Gly

5 <210> 39  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> *Gallus gallus*  
 <400> 39

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

10 Ile Asp Ala

15 <210> 40  
 <211> 128  
 <212> PRT  
 <213> *Gallus gallus*  
 <400> 40

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

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

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

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

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

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

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

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

25 <210> 41  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Gallus gallus*

ES 2 656 501 T3

<400> 41

Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Ser Tyr Gly  
1 5

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

10 <400> 42

Asn Asn Lys Arg Pro Ser Asp  
1 5

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

20 <400> 43

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

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

<400> 44

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

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

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

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

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

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

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

35 <210> 45  
<211> 384  
<212> ADN  
<213> *Gallus gallus*

<400> 45

ES 2 656 501 T3

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

5 <210> 46  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> *Gallus gallus*

<400> 46

caggcagcta gcaactcagcc gtcctcgggtg tcagcgaacc cgggagagac cgtcagatc 60  
 acctgctccg ggggtggcag ctatagctat ggctgggtcc agcagaagtc tcctggcagt 120  
 gccctgtca ctgtgatcta ttacaacaac aagagaccct cggacatccc ttcacgattc 180  
 tccggttcca aatccggctc cacgggcaca ttaaccatca ctgggggtcca agccgacgac 240  
 gaggctgtct attactgtgg gagtggagac agcactgata ctgctgtatt gggggccggg 300  
 10 acaacctga ccgtcctagg ccag 324

15 <210> 47  
 <211> 4  
 <212> PRT  
 <213> *Gallus gallus*

<400> 47

Phe Asp Met Gly  
 1

20 <210> 48  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 25 <213> *Gallus gallus*

<400> 48

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

Gly

30 <210> 49  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> *Gallus gallus*

35 <400> 49

ES 2 656 501 T3

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

5 <210> 50  
 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> *Gallus gallus*  
 <400> 50

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

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

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

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

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

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

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

10 His Gly Thr Glu Val Ile Val Ser  
 115 120

15 <210>51  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> *Gallus gallus*  
 <400>51

20 Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Tyr Gly  
 1 5

25 <210> 52  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> *Gallus gallus*  
 <400> 52

30 Asn Asp Lys Arg Pro Ser Asp  
 1 5

<210> 53  
 <211> 10  
 <212> PRT



ES 2 656 501 T3

<213> *Gallus gallus*

<400> 53

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

<210> 54

<211> 105

<212> PRT

10 <213> *Gallus gallus*

<400> 54

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

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

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

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

Gly Ser Thr Asn Thr Leu Thr Ile Thr Gly Val Gln Ala Glu Asp Glu

65 70 75 80

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

Gly Ala Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu  
100 105

15

<210> 55

<211> 363

<212> ADN

<213> *Gallus gallus*

20

<400> 55

gccgccgtga cgttggaacga gtccgggggc ggcctccaga cgcccggagg agggctcagc 60  
ctcgtctgca aggcctccgg gttcaccttc agcagtttcg acatgggttg ggtgacagacag 120  
gcgccctggca aggggctgga attcgtcgct caaattaatg atgctggtag taggacatgg 180  
tacgcgacag cggatgaagg ccgtgccacc atctcgaggg acaacgggca gaccacagtg 240  
aggctgcagc tgaacaacct cagggctgag gacaccggca cctactactg caccagaggt 300  
agtggttatg ttggtgctgg tgcgatcgac gcatggggcc acgggaccga agtcatcgtg 360  
tcg 363

ES 2 656 501 T3

<210> 56  
 <211> 315  
 <212> ADN  
 <213> *Gallus gallus*

5

<400> 56  
 gccgcgctga ctcagcogtc ctcggtgtca gcaaaccocag gagaaaccgt caagatcacc 60  
 tgctccgggg gtagtggcta ctatggctgg taccagcagc agaagtctcc tggcagtgcc 120  
 cctgtcactg tgatctatca aaacgacaag agaccctcgg acatcccttc acgattctcc 180  
 ggttctggat caggctccac aaacacatta accatcactg gggccaagc cgaggacgag 240  
 gctgtctatt tctgtggctg ttacgacagc actgatagtg gtatatttgg ggccgggaca 300  
 accctgaccg tccta 315

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

15 <400> 57

Gly Tyr Asp Met Leu  
 1 5

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

25 <400> 58

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

Gly

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

<400> 59

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

35 Ile Asp Ala

40 <210> 60  
 <211> 127  
 <212> PRT  
 <213> *Gallus gallus*

<400> 60

ES 2 656 501 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

5 <210> 61  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> *Gallus gallus*

<400> 61

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

15 <210> 62  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> *Gallus gallus*

<400> 62

20 Asp Asp Gln Arg Pro Ser Asn  
 1 5

25 <210> 63  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Gallus gallus*

<400> 63

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

<210> 64  
 <211> 107  
 <212> PRT

ES 2 656 501 T3

<213> *Gallus gallus*

<400> 64

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

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

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

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

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

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

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

5

<210> 65

<211> 384

<212> ADN

10 <213> *Gallus gallus*

<400> 65

gccgccgtga cgttggacga gtccgggggc ggcctccaga cgcccggagg agcgctcagc 60

ctcgtctgca aggcctcogg gttcaccttc agtggttatg acatgctctg ggtgogacag 120

gcgcccggca aggggctgga gtgggtcgct ggtattggca gcactggtgg tggcacagac 180

tatggggcgg cggatgaagg cegtgccacc atctcgaggg acaacgggca gagcacagtg 240

aggctgcagc tgaacaacct cagggtgag gacaccgcca cctactactg cgccaaagtt 300

gctggtggtt gtaatagtgg ttattgtcgg gactctcccg gtagcatcga cgcattggggc 360

cacgggaccg aagtcacgt gtcg 384

15

<210> 66

<211> 321

<212> ADN

20 <213> *Gallus gallus*

<400> 66

ES 2 656 501 T3

gcagtgactc agcagccggc ctcggtgtca gcaaaccag gagaaaccgt caagatcacc 60  
 tgctccgggg gtggtagtag gaactactat ggctggtacc agcagaagtc tcctggcagt 120  
 gtcctgtca ctgtgatcta ctatgatgat cagagaccct cgaacatccc ttcacgatcc 180  
 tccggtgccc taccgggctc cacaagcaca ttaaccatca ctgggggtcca agccgacgac 240  
 gaggctgtct atttctgtgg gagtgcagac agcaacacct atgagggtag ctttggggcc 300  
 gggacaacc tgaccgtcct a 321

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

<400> 67

10 Asp Tyr Asn Met Asp  
 1 5

15 <210> 68  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 68

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

20 Gly

25 <210> 69  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 69

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

30 <210> 70  
 <211> 148  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

35 <400> 70

ES 2 656 501 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Tyr  
 145

5 <210> 71  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 71

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

15 <210> 72  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 72

20 Glu Ala Ser Ile Thr Lys  
 1 5

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

ES 2 656 501 T3

<400> 73

Gln His Asn Arg Gly Ser Phe Leu Pro  
 1 5

5 <210> 74  
 <211> 105  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

10 <400> 74

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

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

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

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

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

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

Val Gln Val Pro Arg Arg Arg Ser Asn  
 100 105

15 <210> 75  
 <211> 444  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

20 <400> 75

atggaatgga ggggggtctt tatctttctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60  
 gtccagctgc atcagtttgg agctgagctg gtgaagcctg gggcttcagt gaagatatcc 120  
 tgcaaggctt ctggctacac attcactgac tacaacatgg actgggtgaa gcagagccat 180  
 ggaaagagcc ttgagtggat tggagatatt aatcctaact atgatagtac tagctacaac 240  
 cagaagttca agggaaaggc cacattgact gtagacaagt cctccagcac agcctacatg 300  
 gagctccgca gcctgacatc tgaggacact gcagtctatt actgtgcaag atcgaggagc 360  
 tatgattacg aaggatttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgcagcc 420  
 aaaacaacac ccccatcagt ctat 444

<210> 76

ES 2 656 501 T3

<211> 317  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

5 <400> 76  
 ggactcttct gctctgtgga gagatgtcac tatcaactgc aatccagtca gaatcttttg 60  
 agtattgtaa accggtatca ctacatgtcc ggaaaccctc ctaaactcct ggtctatcct 120  
 gcactgctta tctatgagggc atccattaca aaatcctgtg tccctgatcg gttcacacga 180  
 agtggatctg ggacaaactt cactctcacc attaattttg tgcattgctga tgacctaat 240  
 ttttattact gtcaacacaa tcgtggcagc tttctcccct caagtccggt gcaggtacca 300  
 agaaggagat caaacaa 317

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

10

<400> 77

15

**Asp Tyr Tyr Met Ser**

1 5

<210> 78  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

20

<400> 78

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

25

**Gly**

<210> 79  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

30

<400> 79

**Ala Arg Ala Asn Trp Ala Phe Asp Tyr**  
 1 5

35

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

40

<400> 80



ES 2 656 501 T3

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

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

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

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

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

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

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

5 <210>81  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 81

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

15 <210> 82  
 <211>7  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 82

20 Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser  
 1 5

25 <210> 83  
 <211>7  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 83

30 Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser  
 1 5

35 <210> 84  
 <211> 94  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 84

ES 2 656 501 T3

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

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

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

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

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

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

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

5

<400> 85

ggccgcgtgc tagcctgggg gtctctgaga ctctcctgtg cacttctggg ttcaccttca 60  
 ctgattacta catgagctgg gtccgccagc ctccaggaaa ggcacttgag tggttggggt 120  
 ttattagaaa caaagcta at ggttacacaa cagagtacag tgcattctgtg aagggtcggg 180  
 tcaccatctc cagagataat tcccaaagca tcctctatct tcaaatgaac acctgagag 240  
 ctgaggacag tgccacttat tactgtgcaa gggctaactg ggcctttgac tactggggcc 300  
 aagggaaccac ggtaaccgtc tcctcaaaa 329

10

<210> 86  
 <211> 284  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 86

tcaggagata gagtcagtct ttctctgcagg gccagtcaaa gtattagcaa ctacctacac 60  
 tggatatcaac aaaaatcaca tgagtctcca aggtctctca tcaagtatgc ttcccagttc 120  
 atctctggga tcccctocag gttcagtgcc agtggatcag ggacagattt cactctcagt 180  
 atcaacagtg tggagactga agattttgga atgtatttct gtcaacagag taacagctgg 240  
 ccgtacacgt tcggaggagg taccaagctg gagatcaaac agaa 284

20

<210> 87  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

ES 2 656 501 T3

<400> 87

Asn Tyr Leu Ile Val  
1 5

5 <210> 88  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

10 <400> 88

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

Gly

15 <210> 89  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

20 <400> 89

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

25 <210> 90  
<211> 118  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

30 <400> 90

ES 2 656 501 T3

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

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

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

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

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

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

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

Leu Leu Ala Ser Leu Ser  
 115

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

<400> 91

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

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

<400> 92

20 Thr Ser Asn Leu His Ser Gly  
 1 5

25 <210> 93  
 <211>9  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 93

30 His Tyr Ser Lys Leu Pro Leu Thr Phe  
 1 5

<210> 94  
 <211> 107

ES 2 656 501 T3

<212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 94

5

```

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

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

Ile Gly Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val
35           40           45

Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Asn Leu His Ser Gly Val Pro Ser
50           55           60

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

Asn Leu Glu Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser
85           90           95

Lys Leu Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Pro Ser
100          105
    
```

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

10

<400> 95

15

```

gcagctgagc tggttaaggcc tgggacttca gtgaaggtgt cctgcaaggc ttctggatac      60
gccttcacta attacttgat agtgtggata aagcagaggg ctggacaggg ccttgagtgg      120

attgggggtga ttagtcctgg aagtgggtgt actaactaca atgagaagtt caagggcaag      180

gcaataactga ctgcagacaa atcctccagc actgcctaca tgcagctcag cagcctgaca      240

tctgatgagt ttgcgggtgta tttctgtgca agagagaaaa tctatgatga ttactacgag      300

gggtacttcg atgtctgggg cgcaggacca cgtcaccttc tagcatctct gtca          354
    
```

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

20

<400> 96

ES 2 656 501 T3

```

ggtagcagat gtgatatccg gttgacacag actacatcct ccctgtctgc ctctctggga      60
gacagagtca ccatcagttg cagtgcaagt ctgggcattg gcaattatth aaactgggat      120
cagcagaaac cagatggaac tgttaaactc ctgatctatt acacatcaaa tttacactca      180
ggagtcccat caaggttcag tggcagtggg tctgggacag attattctct caccatcagc      240
aacctggaac ctgaagatat tgccacttac tattgtcagc actatagtaa gcttccgctc      300
acgttcgggtg ctggaccaag c                                             321

```

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

<400> 97

10 Asp Tyr Asn Met Tyr  
 1 5

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

<400> 98

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

20 Gly

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

<400> 99

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

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

<400> 100

ES 2 656 501 T3

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

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

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

Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr  
 50 55 60

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

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

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

Ser

5 <210> 101  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 101

10 Ser Val Gly Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn  
 1 5 10 15

15 <210> 102  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 102

20 Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp  
 1 5

25 <210> 103  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 103

30 Gln His Phe Trp Asn Ile Pro Trp Thr  
 1 5

<210> 104  
 <211> 117  
 <212> PRT

ES 2 656 501 T3

<213> *Mus musculus*

<400> 104

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

5

<210> 105

<211> 339

<212> ADN

10 <213> *Mus musculus*

<400> 105

ggggctgagc tgggtgaggtc tggggcctca gtgaagatgt cctgcaaggc ttctggctac 60  
 tcatttaccg attacaatat gtattgggta aaacagacac ctggacaggg cctggaatgg 120  
 attggatata tttatcctgg aaatggtggt actaactaca atcagaagtt caagggcaag 180  
 gccacattga ctgcagacac atcctccagc acagcctaca tgcagatcag cagcctgaca 240  
 tctgaagact ctgcggtcta tttctgtgca agagactatg atgacggggg gtatgctatg 300  
 gactactggg gccaaaggac cacggtcacg gtctcctca 339

15

<210> 106

<211> 351

<212> ADN

20 <213> *Mus musculus*

<400> 106



ES 2 656 501 T3

```

ctgctgctgt ggcttacagg tgccagatgt gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc      60
ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc atcacatgtc gagcaagtgg gaatattcac      120
aattatttaa catggtatca gcagaaacag ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat      180
gcaaaaacct tagcagatgg tgtgccatca aggttcagtg gcagtggatc aggaacacaa      240
tattctctca agatcaatag actgcagcct gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat      300
ttttggaata ttccgtggac gttcggtgga ggcaccaagc tgaatagccg c              351

```

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

<400> 107

10 Asp His Ser Ile His  
 1 5

15 <210> 108  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 108

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

20 Gly

25 <210> 109  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 109

Ser Leu Gly Arg Gly Gly Pro Tyr Tyr Phe Asp Tyr  
 1 5 10

30 <210> 110  
 <211> 114  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

35 <400> 110

ES 2 656 501 T3

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

Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His Ser Ile His Trp Val Gln Gln  
 20 25 30

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

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

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

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

Gly Pro Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val  
 100 105 110

Ser Ser

5 <210> 111  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 111

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

15 <210> 112  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 112

20 Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser  
 1 5

25 <210> 113  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 113

30 Met Gln His Arg Glu Tyr Pro Val Thr  
 1 5

<210> 114  
 <211> 108  
 <212> PRT

ES 2 656 501 T3

<213> *Mus musculus*

<400> 114

```

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

Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20           25           30

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
85           90           95

Arg Glu Tyr Pro Val Thr Phe Gly Ser Gly Pro Asn
100           105

```

5

<210> 115

<211> 342

<212> ADN

10 <213> *Mus musculus*

<400> 115

```

gacgctgagt tgggtgaaacc cggggcttca gtgaagatat cgtgcaaggc ttctggctac      60
accttcaactg accattctat tcaactgggtg cagcagaagc ctgaacaggg cctggaatgg      120
attggatata tttctcccg gaaatggtaat attaagtaca atgagaaatt caagggcaag      180
gccacactga ctgcagacaa atcctccagc actgcctaca tgcagctcaa cagcctgaca      240
tctgaggatt ctgcagtgta tttctgtaaa agatctctgg gacgtggggg cccgtactac      300
tttgactact ggggccaaagg gaccacggtc accgtctcct ca                          342

```

15

<210> 116

<211> 323

<212> ADN

20 <213> *Mus musculus*

<400> 116

ES 2 656 501 T3

atattgtgct gactcaggct gcaccctctc tacctgtcac tcctggagag tcagtatcca 60  
 tctcctgcag gtctagtaag agtctcctgc atagtaatgg caacacttac ttgtattggt 120  
 tcctgcagag gccaggccag tctcctcagc tcctgatata tcggatgtcc aaccttgct 180  
 caggagtccc agacagggtc agtggcagtg ggtcaggaac tgctttcaca ctgagaatca 240  
 gtagagtgga ggctgaggat gtgggtgttt attactgtat gcaacatcga gaatatccgg 300  
 tcacgttcgg ttctggacca aac 323

5 <210> 117  
 <211>5  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 117

10 Ser Tyr Trp Ile Glu  
 1 5

15 <210> 118  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 118

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

20 Gly

25 <210> 119  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 119

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

30 <210> 120  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

35 <400> 120

ES 2 656 501 T3

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

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

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

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

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

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

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

5 <210> 121  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 121

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

15 <210> 122  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 122

20 Arg Val Ser Asn Leu Ala Ser  
 1 5

25 <210> 123  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 123

30 Ala Gln Leu Leu Glu Leu Pro Tyr Thr  
 1 5

35 <210> 124  
 <211> 109  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 124

ES 2 656 501 T3

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

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

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

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

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

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

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

<210> 125  
<211> 333  
<212> ADN  
<213> *Mus musculus*

5

<400> 125

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

10

<210> 126  
<211> 327  
<212> ADN  
<213> *Mus musculus*

15

<400> 126

ES 2 656 501 T3

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

5 <210> 127  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 127

10 Ser Phe Gly Met His  
 1 5

15 <210> 128  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 128

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

20 **Gly**  
 <210> 129  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 25 <400> 129

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

30 <210> 130  
 <211> 113  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 35 <400> 130

ES 2 656 501 T3

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

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

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

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

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

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

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

Arg

5 <210> 131  
 <211> 339  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

<400> 131

gatgtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttagtgcagc ctggagggtc ccggaactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctttggaa tgcactgggt tcgtcaggct 120  
 ccagagaagg ggctggagtg ggtcgcatac attagtagtg gcagtagtac catctactat 180  
 gcagacacag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atcccaagaa caccctgttc 240  
 ctgcaaatga ccagtctaag gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagtactata 300  
 10 ggtacgacta ctgggccaag gcaccacttc acgctccgc 339

15 <210> 132  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 132

20 Ser Tyr Asp Met Ser  
 1 5

<210> 133  
 <211> 17



ES 2 656 501 T3

<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

<400> 133

5

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

Gly

<210> 134  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

10

<400> 134

15

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

<210> 135  
<211> 109  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

20

<400> 135

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

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

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

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

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

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

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

25

<210> 136  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

30

<400> 136

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

ES 2 656 501 T3

5  
 <210> 137  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 137

Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr  
 1 5

10  
 <210> 138  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 15 <400> 138

Gln Gln Asp Asp Arg Phe Pro Leu Thr  
 1 5

20  
 <210> 139  
 <211> 113  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 25 <400> 139

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

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

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

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

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

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

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

Ser

30  
 <210> 140  
 <211> 327  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 140

ES 2 656 501 T3

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

5 <210> 141  
 <211> 339  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

<400> 141

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

15 <210> 142  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 142

Asn Tyr Gly Met Asn  
 1 5

20 <210> 143  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 143

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys  
 1 5 10 15

Gly

30 <210> 144  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 144

Gly Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Ala Lys Asp Ser  
 1 5 10

ES 2 656 501 T3

<210> 145  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 145

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

10 <210> 146  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

15 <400> 146

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

20 <210> 147  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

25 <400> 147

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr

1 5

30 <210> 148  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 148

ES 2 656 501 T3

Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr  
 1 5

5  
 <210> 149  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 149

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

15  
 <210> 150  
 <211> 336  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 150

cagatccagt tgggtgcagtc tggacctgag ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc 60  
 tcctgcaagg cttctgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120  
 ccaggaaagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacatat 180  
 gctgatgact tcaagggacg gtttgccttc tctttgaaa cctctgccag cactgcctat 240  
 ttgcagatca acaacctcaa aaatgaggac acggctacat atttctgtgc aactggggcc 300  
 tggtttgctt actgggccaa ggactcttca cgccac 336

20  
 <210> 151  
 <211> 333  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 151

ES 2 656 501 T3

ataatatcca gaggacaaat tgttctcacc cagtctccag caatcatgtc tgcatctcca 60  
 ggggagaagg tcaccatgac ctgcagtgcc agctcaagtg taagttacat gcactggtac 120  
 cagcagaagt caggcacctc ccccaaaaga tggatttatg acacatccaa actggcttct 180  
 ggagtccctg ctcgcttcag tggcagtggg tctgggacct cttactctct cacaatcagc 240  
 agcatggagg ctgaagatgc tgccacttat tactgccagc agtggagtag taaccacccc 300  
 atctcacggt cggtgctgga ccaagcgagc tgc 333

<210> 152  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 152

Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His  
 1 5 10 15

10

<210> 153  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 153

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser  
 1 5

20

<210> 154  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

25

<400> 154

Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Ile  
 1 5

30

<210> 155  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

35

<400> 155

ES 2 656 501 T3

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

Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser  
 20 25 30

Ser Val Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro  
 35 40 45

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser  
 65 70 75 80

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

Ser Asn Pro Pro Ile Ser Arg Ser Val Leu Asp Gln Ala Ser Cys  
 100 105 110

<210> 156  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 156

gggtgttgaag gagacattgt gatgaccag tctcacaat tcatgtccac atcagtagga 60  
 gacaggggtca gcatcacctg caaggccagt caggatgtgg gtactgctgt agcctggtat 120  
 caacagaaac cagggcaatc tcctaaacta ctgatttact gggcatccac cgggcacact 180  
 ggagtccctg atcgcttcac aggcagtgga tctgggacag atttcactct caccattagc 240  
 aatgtgcagt ctgaagactt ggcagattat ttctgtcagc aatatagcag ctatcctctc 300  
 acgttcggtg ctggaccaag c 321

10

<210> 157  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 157

Asp Phe Trp Met Asn  
 1 5

20

<210> 158  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

25

ES 2 656 501 T3

<400> 158

Glu Ile Arg Leu Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu Ser  
 1 5 10 15

Val Lys Gly

5 <210> 159  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

10 <400> 159

Leu Phe Tyr Tyr Tyr Asp Gly Thr Ser Gly Phe Ala Tyr  
 1 5 10

15 <210> 160  
 <211> 118  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

20 <400> 160

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

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

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

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

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

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Ile Tyr Tyr Cys Thr Ser Leu Phe Tyr  
 85 90 95

Tyr Tyr Asp Gly Thr Ser Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr  
 100 105 110

Val Thr Val Leu Leu Lys  
 115

25 <210> 161  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 161



ES 2 656 501 T3

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asp Gln Lys Asn Tyr Leu  
 1 5 10 15  
  
 Thr  
 <210> 162  
 <211> 7  
 5 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 162  
  
 Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser  
 1 5  
 10  
 <210> 163  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 15 <213> *Mus musculus*  
 <400> 163  
  
 Gln Asn Asp Tyr Asp Tyr Pro Leu Thr  
 1 5  
 20  
 <210> 164  
 <211> 109  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 25  
 <400> 164  
  
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly  
 1 5 10 15  
  
 Glu Lys Val Thr Met His Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
 20 25 30  
  
 Gly Asp Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
 35 40 45  
  
 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
 50 55 60  
  
 Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
 65 70 75 80  
  
 Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn  
 85 90 95  
  
 Asp Tyr Asp Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Pro Ser  
 100 105  
 30 <210> 165  
 <211> 354

ES 2 656 501 T3

<212> ADN  
<213> *Mus musculus*

<400> 165

5  
 ggaggaggct tggtgcaacc tggaggatcc atgaaagtct cctgtgttgc ctctggattc 60  
 tctttcattg acttttggat gaactgggtc cgccagtctc cagagaaggg gcttgagtgg 120  
 gttgctgaaa ttagattgaa atctaataat tatgcaacac attatgcgga gtctgtgaaa 180  
 gggagggttca ccatctcaag agatgattcc aaaagtagtg tctacctgca aatgaacaac 240  
 ttaagacctg aagacactgg catttattac tgtaccagcc tcttttatta ctatgatggt 300  
 acttcgggggt ttgottaactg gggccaaggg accacgggtca ccgttctcct caaa 354

<210> 166  
<211> 327  
<212> ADN  
<213> *Mus musculus*

<400> 166

10  
 gacattgtga tgacacagtc tccgtcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggtcact 60  
 atgcactgca agtocagtca gagtctttta aacagtggag atcaaaaagaa ctacttgacc 120  
 tgggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aaactggtga tctactgggc atccactcgg 180  
 gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg gaacagattt cactctcacc 240  
 atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatgattat 300  
 ccgctcacgt tgggtgctgg accaagc 327

<210> 167  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

<400> 167

Asp Tyr Asn Met Asp  
 1 5

<210> 168  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

<400> 168

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

Gly

<210> 169  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

ES 2 656 501 T3

<400> 169

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

5 <210> 170  
 <211> 148  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

10 <400> 170

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Tyr

145

15 <210> 171  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

20 <400> 171

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

ES 2 656 501 T3

5  
 <210> 172  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 172

Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp  
 1 5

10  
 <210> 173  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 15  
 <400> 173

Gln His Phe Trp Ser Thr Leu Thr  
 1 5

20  
 <210> 174  
 <211> 139  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 25  
 <400> 174

Met Ser Val Leu Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr  
 1 5 10 15

Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser  
 20 25 30

Ala Ser Val Gly Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn  
 35 40 45

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

Gln Leu Leu Val Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser  
 65 70 75 80

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

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp  
 100 105 110

Ser Thr Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala  
 115 120 125

Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Asn Pro Tyr Asp  
 130 135

ES 2 656 501 T3

<210> 175  
 <211> 444  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 175

```

atggaatgga gcggggtctt tatctttctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag      60
gtccagctgc atcagtttgg agctgagctg gtgaagcctg gggcttcagt gaagatatcc      120
tgcaaggctt ctggctacac attcactgac tacaacatgg actgggtgaa gcagagccat      180
ggaaagagcc ttgagtggat tggagatatt aatcctaact atgatagtac tagctacaac      240
cagaagttca agggaaaggc cacattgact gtagacaagt cctccagcac agcctacatg      300
gagctccgca gcctgacatc tgaggacact gcagtctatt actgtgcaag atcgaggagc      360
tatgattacg aaggatttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgcagcc      420
aaaacaacac ccccatcagt ctat                                          444
    
```

10 <210> 176  
 <211> 444  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

15 <400> 176

```

atggaatgga gcggggtctt tatctttctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag      60
gtccagctgc atcagtttgg agctgagctg gtgaagcctg gggcttcagt gaagatatcc      120
tgcaaggctt ctggctacac attcactgac tacaacatgg actgggtgaa gcagagccat      180
ggaaagagcc ttgagtggat tggagatatt aatcctaact atgatagtac tagctacaac      240
cagaagttca agggaaaggc cacattgact gtagacaagt cctccagcac agcctacatg      300
gagctccgca gcctgacatc tgaggacact gcagtctatt actgtgcaag atcgaggagc      360
tatgattacg aaggatttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgcagcc      420
aaaacaacac ccccatcagt ctat                                          444
    
```

20 <210> 177  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

25 <400> 177

```

Leu Trp Ser Val Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser
1           5           10
    
```

30 <210> 178  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 178

ES 2 656 501 T3

Gly Ala Ser Ile Arg Glu Ser  
1 5

5  
<210> 179  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*  
  
<400> 179

Gln His Asn His Gly Ser Phe Leu Pro  
1 5

10  
  
15  
<210> 180  
<211> 132  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*  
  
<400> 180

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Asn Asn Arg  
130

20  
  
25  
<210> 181  
<211> 398  
<212> ADN  
<213> *Mus musculus*  
  
<400> 181

ES 2 656 501 T3

```

gcggtcctgc ggtgctctag aggactacta gtcatatgga tttccgatat ccagctgacc      60
cagtctccat cctccctggc tgtgacagca ggagagaagg tcactatgag ctgcaagtcc      120
agtcagagtc ttttgtggag tgtaaaccag aagaactact tgtcctggta ccagcagaaa      180
caaaggcagc ctocctaaact gcttatctat ggggcatcca ttagagaatc ttgggtccct      240
gatcggttca caggaagtgg atctgggaca gacttcactc tcaccattag caatgtgcat      300
gctgaagacc tagcagttta ttactgtcaa cacaatcatg gcagctttct ccctcacgt      360
tcggagcagg taccaagctg gagatcaaac aatcggat      398

```

5 <210> 182  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 182

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

15 <210> 183  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 183

20 Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp  
 1 5

25 <210> 184  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 184

Gln His Phe Trp Ser Thr Leu Thr Phe

1 5

30 <210> 185  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

35 <400> 185

ES 2 656 501 T3

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

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

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

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

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

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

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

Ile Lys Gln Ser Asp  
 115

5 <210> 186  
 <211> 353  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

<400> 186

gaggactact agtcatatgg attccgatat ccagctgacc cagtctccag cctccctatc 60  
 tgcattctgtg ggagaaactg tcaccatcac atgtcgagca agtgggaata ttcacaatta 120  
 tttagcatgg tatcagcaga aacagggaaa atctcctcag ctctctggtct ataatgcaaa 180  
 aaccttagca gatgggtgtgc catcaagggt cagtggcagt ggatcaggaa cacaatattc 240  
 tctcaagatc aacagcctgc agcctgaaga ttttgggagt tattactgtc aacatttttg 300  
 10 gagtacgctc acgttcggag gtggtaccaa gctggagatc aaacaatcgg atc 353

15 <210> 187  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 187

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

<210> 188  
 <211> 7  
 <212> PRT



ES 2 656 501 T3

<213> *Mus musculus*

<400> 188

5 Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser  
1 5

<210> 189

<211> 9

<212> PRT

10 <213> *Mus musculus*

<400> 189

15 Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Tyr Thr  
1 5

<210> 190

<211> 94

<212> PRT

20 <213> *Mus musculus*

<400> 190

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

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

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

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

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

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

25 <210> 191

<211> 283

<212> ADN

<213> *Mus musculus*

30 <400> 191

tcaggagata gagtcagtct ttctctgcagg gccagtcaaa gtattagcaa ctacctacac 60  
tggatatcaac aaaaatcaca tgagtctcca aggcttctca tcaagtatgc ttcccagttcc 120  
atctctggga tcccctccag gttcagtggc agtggatcag ggacagattt cactctcagt 180  
atcaacagtg tggagactga agatthttgga atgtatttct gtcaacagag taacagctgg 240  
ccgtacacgt tcgggtgcagg taccaagctg gagatcaaac aga 283

ES 2 656 501 T3

<210> 192  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 5  
 <400> 192  
  
 Leu Ser Ile Val Asn Arg Tyr His Tyr Met Ser  
 1 5 10  
  
 10  
 <210> 193  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
  
 15  
 <400> 193  
  
 Glu Ala Ser Ile Thr Lys  
 1 5  
  
 20  
 <210> 194  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
  
 25  
 <400> 194  
  
 Gln His Asn Arg Gly Ser Phe Leu Pro  
 1 5  
  
 30  
 <210> 195  
 <211> 105  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
  
 <400> 195  
  
 Gly Leu Phe Cys Ser Val Glu Arg Cys His Tyr Gln Leu Gln Ser Ser  
 1 5 10 15  
  
 Gln Asn Leu Leu Ser Ile Val Asn Arg Tyr His Tyr Met Ser Gly Asn  
 20 25 30  
 35  
 Pro Pro Lys Leu Leu Val Tyr Pro Ala Leu Leu Ile Tyr Glu Ala Ser  
 35 40 45  
  
 Ile Thr Lys Ser Cys Val Pro Asp Arg Phe Thr Arg Ser Gly Ser Gly  
 50 55 60  
  
 Thr Asn Phe Thr Leu Thr Ile Asn Phe Val His Ala Asp Asp Leu Ile  
 65 70 75 80  
  
 Phe Tyr Tyr Cys Gln His Asn Arg Gly Ser Phe Leu Pro Ser Ser Ser  
 85 90 95  
  
 Val Gln Val Pro Arg Arg Arg Ser Asn  
 100 105  
  
 <210> 196  
 <211> 317

ES 2 656 501 T3

<212> ADN  
<213> *Mus musculus*

<400> 196

5  
 ggactcttct gctctgtgga gagatgtcac tatcaactgc aatccagtca gaatcttttg 60  
 agtattgtaa accggtatca ctacatgtcc ggaaaccctc ctaaactcct ggtctatcct 120  
 gcactgctta tctatgagge atccattaca aaatcctgtg tccctgatcg gttcacacga 180  
 agtggatctg ggacaaactt cactctcacc attaattttg tgcattgctga tgacctaat 240  
 ttttattact gtcaacacaa tcgtggcagc tttctcccct caagttcggg gcaggtacca 300  
 agaaggagat caaacaa 317

<210> 197  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

<400> 197

15  
 Gly Tyr Thr Met Asn  
 1 5

<210> 198  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

<400> 198

25  
 Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys  
 1 5 10 15

<210> 199  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

<400> 199

35  
 Trp Gly Val Trp Ser Ala Met Asp Tyr  
 1 5

<210> 200  
<211> 100  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

<400> 200

40

ES 2 656 501 T3

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Lys  
 100

5 <210> 201  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 201

10 Lys Ala Ser Gln Asn Val Arg Thr Ala Val Ala  
 1 5 10

15 <210> 202  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 202

20 Leu Ala Ser Asn Arg Asp Thr  
 1 5

25 <210> 203  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 203

30 Leu Gln His Cys Asn Tyr Pro Asn Glu  
 1 5

35 <210> 204  
 <211> 90  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 204

ES 2 656 501 T3

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

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile  
 20 25 30

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

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

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

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

5 <210> 205  
 <211> 301  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

<400> 205

gatatacctgc aggccttctgg ttactcattc actggctaca ccatgaactg ggtgaagcag 60  
 agccatggaa agaaccttga gtggattgga cttattaatc cttacaatgg tggactagc 120  
 tacaaccaga agttcaaggg caaggccaca ttaactgtag acaagtcac cagcacagcc 180  
 tacatggagc tcctcagtct gacatctgag gactctgcag tctattactg tgcaagatgg 240  
 ggggtatggt cggctatgga ctactggggc caagggacca cggtcacogt ctctcaaaa 300

10 a 301

15 <210> 206  
 <211> 290  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

<400> 206

gacagggta gcatcacctg caaggccagt caaaatgttc gtactgctgt agcctggtat 60  
 caacagaaac cacggcagtc tcctaaagca ctgatttact tggcatocaa cogggacact 120  
 ggactccctg atcgcttccc aggcagggga tctgggacag atttactct caacattacc 180  
 aatgtgcaat ctgaagacct ggaagattat ttctgtctgc aacattgtaa ttactctaac 240  
 gagttcagag gttgtaccaa ggtgccaatc taaagaacaa acaccccctg 290

20 <210> 207  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

ES 2 656 501 T3

<400> 207

Ser Tyr Trp Met Gln  
1 5

5

<210> 208  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

10

<400> 208

Ala Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe Lys  
1 5 10 15

Gly

15

<210> 209  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

20

<400> 209

Ala Arg Gly Glu Tyr Gly Asn Tyr Phe Ala Tyr  
1 5 10

25

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

30

<400> 210

ES 2 656 501 T3

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Asn  
 115

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

<400> 211

10 Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Ser  
 1 5 10

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

<400> 212

20 Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp  
 1 5

25 <210> 213  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 213

30 Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu Thr  
 1 5

<210> 214  
 <211> 100  
 <212> PRT

ES 2 656 501 T3

<213> *Mus musculus*

<400> 214

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

5

<210> 215

<211> 352

<212> ADN

10 <213> *Mus musculus*

<400> 215

aactgcagga	gtctggggct	gagctggcaa	gacctggggc	ttcagtgaag	ttgtcctgca	60
aggcttctgg	ctacaccttt	actagctact	ggatgcagtg	ggtaaaacag	aggcctggac	120
agggtctgga	atggattggg	gctatztatc	ctggagatgg	tgatactagg	tacactcaga	180
agttcaaggg	caaggccaca	ttgactgcag	ataaatcctc	cagcacagcc	tacatgcaac	240
tcagcagctt	ggcatctgag	gactctgcgg	tctattactg	tgcaagaggg	gagtatggta	300
actatthtgc	ttactggggc	caagggacca	cggtcacctg	ctcctcaaat	cg	352

15

<210> 216

<211> 302

<212> ADN

20 <213> *Mus musculus*

<400> 216



ES 2 656 501 T3

ggacatcgga tgcattctcta ggagagagag tcactatcac ttgcaaggcg agtcaggaca 60  
 ttaatagcta ttttaagctgg ttccagcaga aaccagggaa atctcctaag accctgatct 120  
 atcgtgcaaaa cagattggta gatgggggtcc catcaagggtt cagtggcagt ggatctgggc 180  
 aagattattc tctcaccatc agcagcctgg agtatgaaga tatgggaatt tattattgtc 240  
 tacagtatga tgagtttccg ctcacgttcg gaggaggtac caagctggag atcaaacaaa 300  
 aa 302

5 <210> 217  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 217

Asp Thr Tyr Met His  
 1 5

10 <210> 218  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 218

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

Gly

20 <210> 219  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 25 <400> 219

Ala Arg Pro Ile His Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser Leu Ala Tyr  
 1 5 10

30 <210> 220  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 35 <400> 220

ES 2 656 501 T3

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

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

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

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

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

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

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

5 <210> 221  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

<400> 221

10 Ser Val Asp Ser Tyr Gly Asn Ser Phe Met His  
1 5 10

15 <210> 222  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

<400> 222

20 Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser  
1 5

25 <210> 223  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

<400> 223

30 Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Gly Arg  
1 5

35 <210> 224  
<211> 104  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

<400> 224

ES 2 656 501 T3

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

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

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

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

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

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

Val Pro Ser Trp Arg Ser Asn Lys  
 100

5 <210> 225  
 <211> 326  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

<400> 225

gcatggctca gtcagttgtc ctgcacagct tctggcttca acattaaaga cacctatatg 60  
 cactgggtga agcagaggcc tgaacagggc ctggagtgga ttggaaggat tgatcctgcg 120  
 aatggtaata ctaaatatga cccgaagtgc cagggcaagg ccactataac agcagacaca 180  
 tcctccaaca cagcctacct gcagctcagc agcctgacat ctgaggacac tgccgtctat 240  
 tactgtgcta gaccgattca ttattactac ggtagtagcc ttgcttactg gggccaaggg 300  
 10 accacgggtca cegtctcctc aaaaaa 326

15 <210> 226  
 <211> 313  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

<400> 226

gagtttcatg ctgtgtctct agggcagagg gccaccatat cctgcagagc cagtgaaggt 60  
 gttgatagtt atggcaatag ttttatgcac tggtagcagc agaaaccagg acagccaccc 120  
 aaactcctca tctatogtgc atccaacct gaatctggga tccctgccag gttcagtggc 180  
 agtgggtcta ggacagaact caccctcacc attaatacctg tggaggetga tgatgttgca 240  
 acctattact gtcagcaaag taatgaggat cctggacggt cggaggtggt accaagctgg 300  
 agatcaaaca aaa 313

ES 2 656 501 T3

5 <210> 227  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*  
  
<400> 227

Asp Tyr Tyr Met Ser  
1 5

10 <210> 228  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*  
  
15 <400> 228

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

Gly

20 <210> 229  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*  
  
25 <400> 229

Ala Arg Ala Asn Trp Ala Phe Asp Tyr  
1 5

30 <210> 230  
<211> 109  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*  
  
<400> 230

ES 2 656 501 T3

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

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

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

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

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

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

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

5 <210> 231  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 231

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

15 <210> 232  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 232

20 Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser  
 1 5

25 <210> 233  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 233

30 Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Tyr Thr  
 1 5

35 <210> 234  
 <211> 94  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 234

ES 2 656 501 T3

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

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

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

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

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

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

5 <210> 235  
<211> 329  
<212> ADN  
<213> *Mus musculus*

<400> 235

ggccgcgtgc tagcctgggg gtctctgaga ctctcctgtg cacttctggg ttcaccttca 60  
ctgattacta catgagctgg gtccgccagc ctccaggaaa ggcacttgag tggttgggtt 120  
ttattagaaa caaagctaat ggttacacaa cagagtacag tgcattctgtg aagggtcggg 180  
tcaccatctc cagagataat tcccaaagca tcctctatct tcaaatgaac accctgagag 240  
ctgaggacag tgccacttat tactgtgcaa gggctaactg ggcctttgac tactggggcc 300  
10 aagggaccac ggtcaccgtc tcctcaaaa 329

15 <210> 236  
<211> 284  
<212> ADN  
<213> *Mus musculus*

<400> 236

tcaggagata gagtcagtct ttctgcagg gccagtcaaa gtattagcaa ctacctacac 60  
tggatatcaac aaaaatcaca tgagtctcca aggcttctca tcaagtatgc ttcccagtcc 120  
atctctggga tccctccag gttcagtggc agtggatcag ggacagattt cactctcagt 180  
atcaacagtg tggagactga agatcttggga atgtatttct gtcaacagag taacagctgg 240  
20 ccgtacacgt tcggaggagg taccaagctg gagatcaaac agaa 284

<210> 237  
<211> 5

ES 2 656 501 T3

<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

<400> 237

5

Asp Tyr Tyr Met Ser  
1 5

<210> 238  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

10

<400> 238  
Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Thr Glu Tyr Ser Ala Ser Val Lys  
1 5 10 15

Gly

15

<210> 239  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

20

<400> 239

Ala Arg Ala Pro Leu Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr  
1 5 10

25

<210> 240  
<211> 111  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

30

<400> 240

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

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

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

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

Arg Asp Asn Ser Gln Ser Ile Leu Tyr Leu Gln Met Asn Thr Leu Arg  
65 70 75 80

Ala Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Pro Leu Leu Tyr  
85 90 95

Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser  
100 105 110

ES 2 656 501 T3

<210> 241  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 5  
 <400> 241  
  
 Asn Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Met His  
 1 5 10  
  
 10  
 <210> 242  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
  
 15  
 <400> 242  
  
 Leu Val Ser Asn Leu Glu Ser  
 1 5  
  
 20  
 <210> 243  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
  
 25  
 <400> 243  
  
 Gln His Ile Arg Glu Leu Thr Arg  
 1 5  
  
 30  
 <210> 244  
 <211> 102  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
  
 <400> 244  
  
 Arg Leu Pro Phe Tyr Ser Leu Glu Gln Arg Ala Thr Ile Ser Tyr Arg  
 1 5 10 15  
  
 Ala Ser Lys Asn Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Asn  
 20 25 30  
  
 Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser  
 35 40 45  
  
 Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly  
 50 55 60  
  
 Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala  
 65 70 75 80  
  
 Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ile Arg Glu Leu Thr Arg Ser Glu Leu Val  
 85 90 95  
  
 Pro Ser Trp Lys Ser Asn  
 100  
 35



ES 2 656 501 T3

<210> 245  
 <211> 340  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 245  
 cgggcctgct tgcoctggtg ttctctgaga ctctcoctgtg caacttctgg gttcaccttc 60  
 actgattact acatgagctg ggtccgccag cctccaggaa aggcacttga gtggttgggt 120  
 tttattagaa acaaagctaa tggttacaca acagagtaca gtgcatctgt gaagggtcgg 180  
 ttcaccatct ccagagataa ttcccaaagc atcctctatc ttcaaatgaa caccctgaga 240  
 gctgaggaca gtgccactta ttactgtgca agagcccctc tactttacta tgctatggac 300  
 tactggggcc aagggaccac ggtcaccgtc tcctaaatta 340

10 <210> 246  
 <211> 306  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 246  
 cgcocttcoct tctattctct ggagcagagg gccaccatct catacagggc cagcaaaaat 60  
 gtcagtacat ctggctatag ttatatgcac tggaaaccaac agaaaccagg acagccacc 120  
 aaactcoctca tctatcttgt atccaaccta gaatctgggg tccttgccag gttcagtggc 180  
 agtgggtctg ggacagactt caccctcaac atccatcctg tggaggagga ggatgctgca 240  
 acctattact gtcagcacat tagggagctt acacgttcgg agctggtacc aagctggaaa 300  
 tcaaac 306

20 <210> 247  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

25

<400> 247  
 Ser Tyr Trp Met His  
 1 5

30 <210> 248  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 248  
 Met Ile Asp Pro Ser Asn Ser Glu Thr Arg Leu Asn Gln Lys Phe Lys  
 1 5 10 15

35 Asp

<210> 249  
 <211> 12  
 <212> PRT

ES 2 656 501 T3

<213> *Mus musculus*

<400> 249

5 Ala Arg Gly Leu Arg His Tyr Trp Tyr Phe Asp Val  
1 5 10

<210> 250

<211> 101

<212> PRT

10 <213> *Mus musculus*

<400> 250

Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met His  
1 5 10 15

Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Met Ile  
20 25 30

Asp Pro Ser Asn Ser Glu Thr Arg Leu Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys  
35 40 45

Ala Thr Leu Asn Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr Met Gln Leu  
50 55 60

Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly  
65 70 75 80

Leu Arg His Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val  
85 90 95

Thr Val Ser Ser Lys  
100

15

<210> 251

<211> 11

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

20

<400> 251

Ser Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Met His  
1 5 10

25

<210> 252

<211> 7

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

30

<400> 252

Leu Val Ser Asn Leu Glu Ser  
1 5

35

<210> 253

<211> 9

<212> PRT

ES 2 656 501 T3

<213> *Mus musculus*

<400> 253

5 Gln His Ile Arg Glu Leu Thr Arg Ser  
1 5

<210> 254

<211> 99

<212> PRT

10 <213> *Mus musculus*

<400> 254

Thr Ile Leu Trp Arg Glu Gly Pro Phe Ser Tyr Arg Ala Ser Lys Ser  
1 5 10 15

Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Asn Gln Gln Lys Pro  
20 25 30

Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Asn Leu Glu Ser  
35 40 45

Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr  
50 55 60

Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys  
65 70 75 80

Gln His Ile Arg Glu Leu Thr Arg Ser Glu Glu Val Pro Ser Trp Arg  
85 90 95

Ser Asn Lys

15

<210> 255

<211> 304

<212> ADN

<213> *Mus musculus*

20

<400> 255

gtgtcctgca aggccttcagg ctataccttc accagctact ggatgcactg ggtgaaacag 60

aggcctggac aaggccttga gtggattggc atgattgatc cttccaatag tgaactag 120

ttaaatacaga agttcaagga caaggccaca ttgaatgtag acaaatacctc caacacagcc 180

tacatgcagc tcagcagcct gacatctgag gactctgcag tctattactg tgcaagaggg 240

ttacgccact actggtactt cgatgtctgg ggccaagga ccacggtcac cgtctctca 300

aaaa 304

25

<210> 256

<211> 298

<212> ADN

<213> *Mus musculus*

ES 2 656 501 T3

<400> 256

actattctct ggagagaggg ccccttctca tacagggcca gcaaaagtgt cagtacatct 60  
 ggctatagtt atatgcactg gaaccaacag aaaccaggac agccaccag actcctcatc 120  
 tatcttgtat ccaacctaga atctggggtc cctgccaggt tcagtggcag tgggtctggg 180  
 acagacttca ccctcaacat ccctcctgtg gaggaggagg atgctgcaac ctattactgt 240  
 cagcacatta gggagcttac acgttcggag gaggtaccaa gctggagatc aaacaaaa 298

5 <210> 257  
 <211> 22  
 <212> ADN  
 <213> Cebador

10 <400> 257  
 aggtsharct gcagsagtcw gg 22

15 <210> 258  
 <211> 34  
 <212> ADN  
 <213> Cebador

20 <400> 258  
 tgaggagacg gtgaccgtgg tcccttgcc ccag 34

<210> 259  
 <211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Cebador

25 <400> 259  
 tccgatatcc agctgacca gtctcca 27

30 <210> 260  
 <211>31  
 <212> ADN  
 <213> Cebador

35 <400> 260  
 gtttgatctc cagcttgga cchscdccga a 31

40 <210> 261  
 <211> 15  
 <212> ADN  
 <213> Cebador

<400> 261  
 agtcacgacg ttgta 15

45 <210> 262  
 <211> 17  
 <212> ADN  
 <213> Cebador

50 <400> 262  
 caggaaacag ctatgac 17

55 <210> 263  
 <211> 240  
 <212> ADN  
 <213> *Gallus gallus*

ES 2 656 501 T3

<400> 263

```

accatgagcc cactcgtctc ctccctcctg ctcttgccg ccctgccagg tgagggcgct      60
gtggggctct atggggctct atggggctct agcggggctc tgggggctca atgggggcca      120
aagggggggg ctgcgggctc tatggggggg tcaacggggg gtctcacggg gggccggctc      180
cgcgaggccg tgtggcggcg gctccgctcag cgctttctgt ccttccccac agggcgcgcc      240

```

5 <210> 264  
 <211> 330  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 264

```

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1              5              10              15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
                20              25              30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
                 35              40              45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50              55              60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65              70              75              80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                 85              90              95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100             105             110

```

ES 2 656 501 T3

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
 115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
 130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
 145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
 165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
 180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
 195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
 210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu  
 225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
 245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
 260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
 305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 325 330

<210> 265  
 <211> 106  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 265

ES 2 656 501 T3

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr  
20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
100 105

<210> 266  
<211> 63  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 266

Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn  
1 5 10 15

Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Thr Ser Gly Glu Lys Glu Gln  
20 25 30

Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln  
35 40 45

Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser  
50 55 60

10

<210> 267  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

15

<400> 267

Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu  
1 5 10

20

<210> 268  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

ES 2 656 501 T3

<400> 268

**Phe Thr Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp**  
**1 5 10**

5 <210> 269  
 <211> 18  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 269

**Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln**  
**1 5 10 15**

**Ala Ser**

15 <210> 270  
 <211> 25  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

20 <400> 270

**Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys**  
**1 5 10 15**

**Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu**  
**20 25**

25 <210> 271  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

<400> 271

**Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln**  
**1 5 10**

35 <210> 272  
 <211> 23  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

<400> 272

**Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln**  
**1 5 10 15**

**Met Asn Thr Gln Gln Val Asn**  
**20**

45 <210> 273  
 <211> 58  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

<400> 273



ES 2 656 501 T3

Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly  
 1 5 10 15

Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Val Glu Asp Gln  
 20 25 30

Val Pro Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser  
 35 40 45

Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg  
 50 55

5 <210> 274  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

<400> 274

10 Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg  
 1 5 10 15

15 <210> 275  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

<400> 275

20 Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg  
 1 5 10

25 <210> 276  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 276

30 Ser Tyr Gly Met Ser  
 1 5

35 <210> 277  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 277

40 Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val Ala  
 1 5 10

45 <210> 278  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 278

Leu Ala Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln  
 1 5 10

ES 2 656 501 T3

<210> 279  
 <211> 110  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 279

Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala  
 1 5 10 15  
 Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met Ser Trp Val Arg Gln  
 20 25 30  
 Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly  
 35 40 45  
 Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser  
 50 55 60  
 Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg  
 65 70 75 80  
 Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Ser Leu Ala Ser Tyr Tyr  
 85 90 95  
 Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser  
 100 105 110

10 <210> 280  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

15 <400> 280

Thr Met Thr Cys Gln Ala Ser Gln Gly Thr Ser Ile Asn Leu Asn  
 1 5 10 15

20 <210> 281  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

25 <400> 281

Gly Ala Ser Ser Leu Glu Asp  
 1 5

30 <210> 282  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 282

35 Leu Gln His Ser Tyr Leu Pro Pro Leu Thr Phe  
 1 5 10

ES 2 656 501 T3

<210> 283  
 <211> 113  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 283

Gly Ala Arg Cys Asp Val Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser  
 1 5 10 15  
 Ala Ser Leu Gly Asp Ile Val Thr Met Thr Cys Gln Ala Ser Gln Gly  
 20 25 30  
 Thr Ser Ile Asn Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro  
 35 40 45  
 Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser  
 50 55 60  
 Arg Phe Ser Gly Ser Cys Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
 65 70 75 80  
 Ser Leu Glu Asp Glu Asp Met Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gln His Ser  
 85 90 95  
 Tyr Leu Pro Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
 100 105 110

Arg

10 <210> 284  
 <211> 330  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

15 <400> 284

gggggaggct tagtgaagcc tggaggggtcc ctgaaactct cctgtgcagc ctctggattc 60  
 actttcagta gctatggcat gtcttggggt cgccagactc cggagaagag gctggagtgg 120  
 gtcgcaacca ttagtagtgg tggtagttac acctactatc cagacagtgt gaagggtcga 180  
 ttcaccatct ccagagacaa tgccaagaac accctgtacc tgcaaatgag cagtctgagg 240  
 tctgaggaca cggccatgta ttactgtgca agcctggcct cctactactt tgactactgg 300  
 ggccaaggca ccactctcac agtctcctca 330

20 <210> 285  
 <211> 339  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

25 <400> 285

ES 2 656 501 T3

ggtgccagat gtgatgtcca gatgattcag tctccatcct ccctgtctgc atctttggga 60  
 gacatagtca ccatgacttg ccaggcaagt cagggcacta gcattaattt aaactggttt 120  
 cagcaaaaac cagggaaagc tcctaagctc ctgatctatg gtgcaagcag cttggaagat 180  
 ggggtcccat caaggttcag tggcagttgt tttgggacag atttcactct caccatcagc 240  
 agcctggagg atgaagatat ggcaacttat ttctgtctac agcatagtta tctccctccg 300  
 ctcaagttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaacgt 339

5 <210> 286  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 286

10 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ser Asn  
 1 5 10

15 <210> 287  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 287

20 Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser  
 1 5

25 <210> 288  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 288

30 Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Phe Thr  
 1 5

35 <210> 289  
 <211> 115  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 289

ES 2 656 501 T3

Gly Val Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Leu  
 1 5 10 15

Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr  
 20 25 30

Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly  
 35 40 45

Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly  
 50 55 60

Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu  
 65 70 75 80

Thr Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln  
 85 90 95

Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu  
 100 105 110

Ile Lys Arg  
 115

5 <210> 290  
 <211> 345  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

<400> 290

ggggtcattg tgatgtcaca gtctccatcc tcctagctg tgtcacttgg agagaaggtt 60  
 actatgagct gcaagtcacag tcagagcctt ttatatagta gcaatcaaaa gaactacttg 120  
 gcctggtacc agcagaaacc agggcagtct cctaaactgc tgatttactg ggcattccact 180  
 agggaatctg gggtcacctga tcgcttcaca ggcagtggat ctgggacaga tttcactctc 240  
 accatcagca gtgtgaaggc tgaagacctg gcagtttatt actgtcagca atattatagc 300  
 10 tatccattca cgttcggctc ggggacaaag ttggaaataa aacgt 345

15 <210> 291  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 291

Thr Tyr Asp Leu His  
 1 5

20 <210> 292  
 <211> 16

ES 2 656 501 T3

<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

<400> 292

5

Val Ile Trp Ser Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile Ser  
1 5 10 15

<210> 293  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

10

<400> 293

15

Asn Tyr Gly Tyr Ser Ala Trp Phe Ala Tyr Trp  
1 5 10

<210> 294  
<211> 111  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

20

<400> 294

Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr  
1 5 10 15

Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr Asp Leu His Trp Val Arg Gln  
20 25 30

Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly  
35 40 45

Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys  
50 55 60

Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala  
65 70 75 80

Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Tyr Gly Tyr Ser Ala  
85 90 95

Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala  
100 105 110

25

<210> 295  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

30

<400> 295

Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn  
1 5 10 15

35

<210> 296  
<211> 7

ES 2 656 501 T3

<212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 296

5

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser  
 1 5

<210> 297  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

10

<400> 297

15

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Leu Thr  
 1 5

<210> 298  
 <211> 118  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

20

<400> 298

Pro Ala Ser Ser Ser Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu  
 1 5 10 15

Pro Val Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln  
 20 25 30

Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln  
 35 40 45

Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg  
 50 55 60

Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp  
 65 70 75 80

Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr  
 85 90 95

Tyr Cys Phe Gln Gly Ser His Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr  
 100 105 110

Lys Leu Glu Leu Lys Arg  
 115

25

<210> 299  
 <211> 333  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

30

<400> 299

ES 2 656 501 T3

ggacctggcc tagtgcagcc ctcacagagc ctgtccatca cctgcacagt ctctggtttc 60  
 tcattgacta cctatgattt aactgagggt cgccagtctc caggaaaggg tctggagtgg 120  
 ctgggagtga tatggagtgg tggaaagcaca gactataatg cagctttcat atccagactg 180  
 agcatcagca aggacaattc caagagccaa gttttcttta aaatgaacag tctgcaagct 240  
 aatgacacag ccatatatta ctgtgccaga aactacggct actccgectg gtttgcttac 300  
 tggggccaag ggactctggt cactgtctct gca 333

5 <210> 300  
 <211> 354  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

<400> 300

cctgcttcca gcagtgatgt tttgatgacc caaactccac tctccctgcc tgtcagtctt 60  
 ggagatcaag cctccatctc ttgcagatct agtcagagca ttgtacatag taatggaaac 120  
 acctatntag aatggtacct gcagaaacca ggccagtctc caaagctcct gatctacaaa 180  
 gtttccaacc gattttctgg ggtcccagac aggttcagtg gcagtggatc agggacagat 240  
 ttcacactca agatcagcag agtggaggct gaggatctgg gagtttatta ctgctttcaa 300  
 10 ggttcacatg ttccgctcac gttcgggtgct gggaccaagc tggagctgaa acgt 354

15 <210> 301  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 301

Ala Tyr Ser Met His

1 5

20 <210> 302  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 25 <213> *Mus musculus*

<400> 302

Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Thr Asp Asp Phe Lys  
 1 5 10 15

Gly

30 <210> 303  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

35 <400> 303



ES 2 656 501 T3

Arg Ile Tyr Tyr Phe Gly Arg Gly Gly Phe Asp  
 1 5 10

5 <210> 304  
 <211> 114  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 304

Gly Phe Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys  
 1 5 10 15

Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Tyr Ser Met His Trp Val Lys Gln  
 20 25 30

Thr Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Leu Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr  
 35 40 45

Gly Glu Pro Thr Tyr Thr Asp Asp Phe Lys Gly Arg Phe Thr Phe Ser  
 50 55 60

Leu Glu Thr Ser Ala Arg Ile Ala Tyr Leu Gln Ile Asn Asp Leu Lys  
 65 70 75 80

Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Arg Ile Tyr Tyr Phe  
 85 90 95

Gly Arg Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val  
 100 105 110

10 Ser Ser

<210> 305  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 15 <213> *Mus musculus*  
 <400> 305

Ser Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn  
 1 5 10 15

20 <210> 306  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 25 <213> *Mus musculus*  
 <400> 306

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser  
 1 5

30 <210> 307  
 <211> 9  
 <212> PRT

ES 2 656 501 T3

<213> *Mus musculus*

<400> 307

5 Phe Gln Gly Ser His Val Pro Tyr Thr  
1 5

<210> 308

<211> 118

<212> PRT

10 <213> *Mus musculus*

<400> 308

Pro Ala Ser Ser Ser Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu  
1 5 10 15

Pro Val Arg Leu Gly Asp Gln Ser Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln  
20 25 30

Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln  
35 40 45

Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg  
50 55 60

Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp  
65 70 75 80

Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Pro Glu Asp Leu Gly Val Tyr  
85 90 95

Tyr Cys Phe Gln Gly Ser His Val Pro Tyr Thr Ser Glu Gly Asp Gln  
100 105 110

Ala Glu Ile Lys Leu Ala  
115

15

<210> 309

<211> 342

<212> ADN

<213> *Mus musculus*

20

<400> 309

ggatttgagc tgaagaagcc tggagagaca gtcaagatct cctgcaagcc ttctggttat 60  
accttcacag cctattcaat gcaactgggtg aagcagactc caggaaaggg tttaaagtgg 120  
ctgggctgga taaacactga gactggtgag ocaacatata cagatgactt caagggacgg 180  
tttaccttct ctttggaac ctctgocagg attgocatt tgcagatcaa cgacctcaaa 240  
aacgaggaca cggctacata tttctgtgct agaaggatct attacttcgg tagaggtggg 300  
tttgactact ggggcccaagg gaccacggtc accgtctoct ca 342

ES 2 656 501 T3

<210> 310  
 <211> 354  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 310  
 cctgcttcca gcagtgatgt ttgatgacc caaactcctc tctccctgcc tgtccgtctt 60  
 ggagatcagt cctccatctc ttgcagatct agtcagtcca ttgtacatag taatggaaac 120  
 acctatntag aatggtacct gcagaaacca ggccagtctc caaagctcct gatctacaaa 180  
 gtttccaacc gattttctgg ggtcccagac aggttcagtg gcagtggatc agggacagat 240  
 ttcacactca agatcagcag agtggagcct gaggatctgg gagtttatta ctgctttcag 300  
 ggttcacatg ttccgtacac gtcggagggg gaccaagctg aaataaaatt ggcc 354

10 <210> 311  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

15 <400> 311

Asn Ser Trp Phe Asr  
 1 5

20 <210> 312  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

25 <400> 312

Glu Ile Arg Leu Thr Ser Asp Asn Tyr Ala Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser  
 1 5 10 15

Val Lys Gly

30 <210> 313  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 313

Pro Glu Thr Ala Arg Ala Thr Phe Ala Tyr Trp  
 1 5 10

35

40 <210> 314  
 <211> 114  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 314

ES 2 656 501 T3

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Met Arg Leu Ser Cys Val  
 1 5 10 15

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ser Trp Phe Asn Trp Val Arg Gln  
 20 25 30

Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Glu Ile Arg Leu Thr Ser  
 35 40 45

Asp Asn Tyr Ala Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr  
 50 55 60

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn  
 65 70 75 80

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr Tyr Cys Thr Arg Pro Glu Thr  
 85 90 95

Ala Arg Ala Thr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val  
 100 105 110

Ser Ser

5 <210> 315  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 315

10 Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn  
 1 5 10 15

15 <210> 316  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 316

20 Lys Val Phe Asn Arg Phe Ser  
 1 5

<210> 317  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 317

30 Phe Gln Gly Ser His Val Pro Arg Thr  
 1 5

<210> 318  
 <211> 118  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

ES 2 656 501 T3

<400> 318

```

Pro Ala Ser Thr Ser Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu
1           5           10           15

Pro Val Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln
           20           25           30

Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln
           35           40           45

Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Val Leu Ile Tyr Lys Val Phe Asn Arg
           50           55           60

Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
65           70           75           80

Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr
           85           90           95

Tyr Cys Phe Gln Gly Ser His Val Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr
           100          105          110

Lys Leu Asn Gln Thr Gly
           115

```

5 <210> 319  
 <211> 342  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

10 <400> 319

```

ggaggaggct tggtgcaacc tggaggatct atgagactct cctgtgttgc ctctggattc      60
actttcagta actcctgggt taactgggtc cgccagtctc cagagaaggg gcttgagtgg      120
gttgctgaaa ttagattgac atctgataat tatgcaatat attatgcgga gtctgtgaaa      180
gggagggttca ccatctcaag agatgattcc aaaagcagtg tctatctgca aatgaacaac      240
ttaagagctg aagacactgg catttattac tgtaccaggc ctgagacagc tcgggctacg      300
tttgcttact ggggcccaagg gaccacggtc acggtctcct ca                          342

```

15 <210> 320  
 <211> 354  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

20 <400> 320

ES 2 656 501 T3

cctgcttcca ccagtgatgt tttgatgacc caaactccac tctccctgcc tgtcagtctt 60  
 ggagatcaag cctccatctc ttgcagatct agtcagagca ttgtacatag taatggaaac 120  
 acctatntag aatggtacct gcagaaacca ggccagtctc caaaggtctt gatctacaaa 180  
 gtttttaacc gattttctgg ggtcccagac aggttcagtg gcagtggatc agggacagat 240  
 ttcacactca agatcagcag agtggaggct gaggatctgg gagtttatta ctgctttcaa 300  
 ggttcacatg ttctctggac gttcgggtgga ggcaccaagc tgaatcagac gggc 354

5 <210> 321  
 <211>5  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 321

10 Ala Tyr Tyr Met His  
 1 5

15 <210> 322  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 322

Arg Val Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys  
 1 5 10 15

20 Gly  
 <210> 323  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 25 <400> 323

Arg Ile Tyr Tyr Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly  
 1 5 10

30 <210> 324  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 35 <400> 324

ES 2 656 501 T3

Gly Pro Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys  
 1 5 10 15

Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ala Tyr Tyr Met His Trp Val Lys Gln  
 20 25 30

Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly Arg Val Asn Pro Asn Asn  
 35 40 45

Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Ile Leu Thr  
 50 55 60

Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr  
 65 70 75 80

Phe Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Ile Tyr Tyr Gly  
 85 90 95

Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
 100 105 110

<210> 325  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 325

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn  
 1 5 10 15

<210> 326  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 326

Val Ala Ser Asn Leu Glu Ser  
 1 5

<210> 327  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 327

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Tyr Thr  
 1 5

<210> 328  
 <211> 104  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 328

ES 2 656 501 T3

Ala Phe Phe Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys  
 1 5 10 15

Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr  
 20 25 30

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser  
 35 40 45

Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly  
 50 55 60

Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala  
 65 70 75 80

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly  
 85 90 95

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gln  
 100

5 <210> 329  
 <211> 333  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

10 <400> 329  
 ggacctgacc tgggtgaagcc tggggcttca gtgaagatat cctgcaaggc ttctggttac 60  
 tcattcaactg cctaactacat gcactgggtg aagcagagcc atggaaagag ccttgagtgg 120  
 attggacgtg ttaatcctaa caatggtggt actacctaca accagaagtt caagggcaag 180  
 gccatattaa ctgtagataa gtcattccagc acagcctaca tggagctccg cagcctgaca 240  
 tttgaggact ctgcggtcta ttactgtgca agaaggattt actacggcta ctttgactac 300  
 tggggccaag ggaccaaggt caccgtctcc tca 333

15 <210> 330  
 <211> 312  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

<400> 330



ES 2 656 501 T3

gcattctttg ctgtgtctct agggcagagg gccaccatct cctgcaaggc cagccaaagt 60  
 gttgattatg atggtgatag ttatatgaac tggtagcaac agaaaccagg acagccaccc 120  
 aaactcctca totatggtgc atccaatctt gaatctgggg tccagocag gttcagtggc 180  
 agtgggtctg ggacagactt caccctcaac atccatcctg tggaggagga ggatgctgca 240  
 acctattact gtcagcaaag taatgaggat ccgtacacgt tccgaggagg taccaageta 300  
 caqatcaaac aa 312

5 <210> 331  
 <211> 4  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 331

Asp Ile Tyr Met  
 1

15 <210> 332  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 332

Lys Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln  
 1 5 10 15

Gly

20 <210> 333  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 25 <400> 333

Thr Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val  
 1 5 10

30 <210> 334  
 <211> 106  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 35 <400> 334

ES 2 656 501 T3

Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr  
 1 5 10 15

Ala Ser Gly Leu Asn Ile Arg Asp Ile Tyr Met His Trp Val Lys Gln  
 20 25 30

Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Lys Ile Asp Pro Ala Asn  
 35 40 45

Gly Asn Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr  
 50 55 60

Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr Val Gln Leu Ser Ser Leu Thr  
 65 70 75 80

Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gly Thr Gly Asp Tyr Trp  
 85 90 95

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
 100 105

5 <210> 335  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 335

10 Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Arg Thr  
 1 5 10 15

15 <210> 336  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 336

20 Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser  
 1 5

25 <210> 337  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 337

30 Arg Gln Ser Tyr Asn Leu Val Thr Phe  
 1 5

35 <210> 338  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 338

ES 2 656 501 T3

Gly Thr Cys Gly Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala  
 1 5 10 15  
 Val Ser Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser  
 20 25 30  
 Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Val Gln His  
 35 40 45  
 Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg  
 50 55 60  
 Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp  
 65 70 75 80  
 Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr  
 85 90 95  
 Tyr Cys Arg Gln Ser Tyr Asn Leu Val Thr Phe Gly Ala Gly Pro Ser  
 100 105 110

<210> 339  
 <211> 318  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 339

ggggcagagc ttgtgaagcc aggggcctca gtcaagttgt cctgcacagc ttctggcctc 60  
 aacattagag acatttatat gcactgggtg aagcagaggc ctgaacaggg cctggagtgg 120  
 attggaaaga ttgatcctgc gaatggtaat actaaatatg accogaagtt ccagggcaag 180  
 gccactataa cagcagacac atcctccaac actgcctatg tgcagctcag cagcctgaca 240  
 tctgaggaca ctgccgtcta ttactgtgct gggactgggtg actactgggg ccaagggacc 300  
 acggtcaccg tctcctca 318

10

<210> 340  
 <211> 336  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 340

ES 2 656 501 T3

```

ggtaacctgtg gggacattgt gatgtcacag tctccatcct cctggctgt gtcagcagga      60
gagaaggctca ctatgagctg caaatccagt cagagtctgc tcaacagtag aacccgaaag      120
aactacttgg cttgggtcca gcacaaacca gggcagtctc ctagactact aatctactgg      180
gcatccaacta gggaatctgg ggtccctgat cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat      240
ttcactctca ccatcagcag tgtgcaggct gaggacctgg cagtttatta ctgcaggcaa      300
tcttataatc tggtcacggt cggtgctgga ccaagc                                  336

```

5 <210> 341  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 341

10 Ser Tyr Val Met His  
 1 5

15 <210> 342  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 342

Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys  
 1 5 10 15

20 Gly

25 <210> 343  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 343

Arg Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser Gly Gly Tyr Phe  
 1 5 10

30 <210> 344  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

35 <400> 344

ES 2 656 501 T3

Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys  
 1 5 10 15

Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Lys Gln  
 20 25 30

Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn  
 35 40 45

Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr  
 50 55 60

Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr  
 65 70 75 80

Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Tyr Tyr Tyr Gly  
 85 90 95

Ser Ser Gly Gly Tyr Phe Asp Val Trp Ala Gln Asp His Val Arg Thr  
 100 105 110

5 <210> 345  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 345

10 Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Glu  
 1 5 10 15

15 <210> 346  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 346

20 Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser  
 1 5

25 <210> 347  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 347

30 Gln Gln His Asn Glu Tyr Pro Tyr Thr  
 1 5

35 <210> 348  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 348

ES 2 656 501 T3

Asp Val Gln Ile Thr Gln Ser Pro Ser Tyr Leu Ala Ala Ser Pro Gly  
 1 5 10 15

Glu Thr Ile Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr  
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Glu Lys Pro Gly Lys Thr Asn Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro  
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Glu Tyr Pro Tyr  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
 100 105

<210> 349  
 <211> 336  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 349

ggacctgagc tggtaaagcc tggggcttca gtgaagatgt cctgcaagc ttctggatac 60

acattcacta gctatgttat gcactgggtg aagcagaagc ctgggcaggg ccttgagtgg 120

attggatata ttaatcotta caatgatggt actaagtaca atgagaagtt caaaggcaag 180

gccacactga cttcagacaa atcctccagc acagcctaca tggagctcag cagcctgacc 240

tctgaggact ctgcggtcta ttactgtgca aggaggtatt actacggtag tagcgggggg 300

10

tacttogatg tctggggcgca ggaccacgta cgcacg 336

<210> 350  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 350

ES 2 656 501 T3

gatgtccaga taaccagtc tccatcttat cttgctgcat ctctggaga aaccattact 60  
 attaattgca gggcaagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtatca agagaaacct 120  
 gggaaaacta ataagcttct tatctactct ggatccactt tgcaatctgg aattccatca 180  
 aggttcagtg gcagtggtac tggtacagat ttcactctca ccatcagtag cctggagcct 240  
 gaagattttg caatgtatta ctgtcaacag cataatgaat acccgtacac gttcggaggg 300  
 gggaccaagc tggaaataaa acgg 324

5 <210> 351  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 351

10 Gly Ser Tyr Tyr Met Ser  
 1 5

15 <210> 352  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 352

Tyr Ile Tyr Ile Gly Asp Gly Val Thr Ala Tyr Ala Asn Trp Ala Lys  
 1 5 10 15

20 Gly

<210> 353  
 <211> 4  
 <212> PRT  
 <213> *Oryctolagus cuniculus*

25 <400> 353

Gly Asn Lys Leu  
 1

30 <210> 354  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Oryctolagus cuniculus*

35 <400> 354

Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Ala  
 1 5 10

40 <210> 355  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> *Oryctolagus cuniculus*

45 <400> 355

Asp Ala Ser Asn Leu Asp Ser  
 1 5

ES 2 656 501 T3

```

5
  <210> 356
  <211> 14
  <212> PRT
  <213> Oryctolagus cuniculus

  <400> 356

      Gln Cys Thr Ala Val Ser Ser Ala Thr Ile Tyr Gly Asn Ala
      1           5           10

10
  <210> 357
  <211> 4
  <212> PRT
  <213> Artificial

15
  <220>
  <223> humanizado

  <400> 357

      Gly Asn Arg Leu
      1

20

  <210> 358
  <211> 393
  <212> ADN
  <213> Artificial

25

  <220>
  <223> humanizado

30
  <220>
  <221> secuencia de señal
  <222> (1)..(57)
  <223>

35
  <220>
  <221> CDS
  <222> (58)..(393)
  <223>

40
  <400> 358

      atggagactg ggctgcgctg gcttctcctg gtcgctgtgc tcaaaggtgt ccagtgt      57

      cag tca ttg gag gag tcc ggg gga gac ctg gtc aag cct ggg gca tcc      105
      Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser
      1           5           10           15

      ctg aca ctc acc tgc aca gcc tct gga ttc tcc ttc agt ggc agc tac      153
  
```



ES 2 656 501 T3

```

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Gly Ser Tyr
      20                               25                               30

tac atg tcc tgg gtc cgc cag gct cca ggg aag ggg ctg gag tgg atc      201
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
      35                               40                               45

gca tac att tat att ggt gac ggt gtc act gcc tac gcg aac tgg gcg      249
Ala Tyr Ile Tyr Ile Gly Asp Gly Val Thr Ala Tyr Ala Asn Trp Ala
      50                               55                               60

aaa ggc cga ttc acc atc tcc aag gcc tcg tcg acc acg gtg act cta      297
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Ala Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu
      65                               70                               75                               80

caa atg acc agt ctg aca gcc gcg gac acg gcc acc tat ttc tgt gcg      345
Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
      85                               90                               95

agg ggt aat aag ttg tgg ggc cca ggc acc ctg gtc acc gtc tcc tca      393
Arg Gly Asn Lys Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
      100                               105                               110

```

5 <210> 359  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

10 <220>  
 <223> humanizado

<400> 359

```

Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser
  1                               5                               10                               15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Gly Ser Tyr
      20                               25                               30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
      35                               40                               45

Ala Tyr Ile Tyr Ile Gly Asp Gly Val Thr Ala Tyr Ala Asn Trp Ala
      50                               55                               60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Ala Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu
      65                               70                               75                               80

Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
      85                               90                               95

Arg Gly Asn Lys Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
      100                               105                               110

```

15 <210> 360  
 <211> 402  
 <212> ADN

ES 2 656 501 T3

<213> Artificial  
 <220>  
 <223> humanizado  
 5  
 <220>  
 <221> secuencia de señal  
 <222> (1)..(66)  
 <223>  
 10  
 <220>  
 <221> CDS  
 <222> (67)..(402)  
 <223>  
 15  
 <400> 360  
  
 atggacacga gggccccac tcagctgctg gggctcctgc tgctctggct cccaggtgcc 60  
  
 agatgt gat gtt gtg atg acc cag act cca gcc tcc gtg gag gca gct 108  
 Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Ala Ala  
 1 5 10  
  
 gtg gga ggc aca gtc acc atc aag tgc cag gcc agt cag agc att agt 156  
 Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser  
 15 20 25 30  
  
 agc tac tta gcc tgg tat cag cag aaa cca ggg cag cct ccc aag cgc 204  
 Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Arg  
 35 40 45  
  
 ctg atc tat gat gca tcc aat ctg gat tct ggg gtc cca tcg cgg ttc 252  
 Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe  
 50 55 60  
  
 aaa ggc agt gga tct ggg aca gac ttc act atc acc atc agc gac ctg 300  
 Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Ile Thr Ile Ser Asp Leu  
 65 70 75  
  
 gag tgt gcc gat gct gcc act tac tac tgt caa tgc act gct gtt agt 348  
 Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Cys Thr Ala Val Ser  
 80 85 90  
  
 agt gct act att tat gga aat gct ttc ggc gga ggg acc gag gtg gtg 396  
 Ser Ala Thr Ile Tyr Gly Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val  
 95 100 105 110  
  
 gtc aaa 402  
 Val Lys  
 20  
 <210> 361  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 25  
 <220>  
 <223> humanizado  
 <400> 361

ES 2 656 501 T3

```

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Ala Ala Val Gly
1          5          10          15

Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20          25          30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Arg Leu Ile
35          40          45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly
50          55          60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Ile Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys
65          70          75          80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Cys Thr Ala Val Ser Ser Ala
85          90          95

Thr Ile Tyr Gly Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100        105        110

```

```

5
<210> 362
<211> 399
<212> ADN
<213> Artificial

10
<220>
<223> humanizado

15
<220>
<221> secuencia de señal
<222> (1)..(57)
<223>

20
<220>
<221> CDS
<222> (58)..(399)
<223>

<400> 362

```

ES 2 656 501 T3

```

atggagttcg ggctgagctg ggtctttctg gtcgctatta tcaaaggtgt ccagtgt      57

cag gtg cag ttg gtc gag tcc ggg gga ggc ctg gtc aag cct ggg gga      105
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1          5          10          15

tcc ctg aga ctc tct tgc gct gcc tct gga ttc tcc ttc agt ggc agc      153
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Gly Ser
          20          25          30

tac tac atg tcc tgg gtc cgc cag gct cca ggg aag ggg ctg gag tgg      201
Tyr Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
          35          40          45

atc gca tac att tat att ggt gac ggt gtc act gcc tac gcg aac tgg      249
Ile Ala Tyr Ile Tyr Ile Gly Asp Gly Val Thr Ala Tyr Ala Asn Trp

          50          55          60

gcg aaa ggc cga ttc acc atc tcc aga gat aac gca aag aat agc ctg      297
Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu
65          70          75          80

tac cta caa atg aac agt ctg cgc gcc gag gac acg gcc gtt tat ttc      345
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe
          85          90          95

tgt gcg agg ggt aat agg ttg tgg ggc cag ggc acc ctg gtc acc gtc      393
Cys Ala Arg Gly Asn Arg Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
          100          105          110

tcc tca
Ser Ser      399

```

<210> 363  
 <211> 114  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

5

<220>  
 <223> humanizado

10

<400> 363

ES 2 656 501 T3

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Gly Ser  
 20 25 30  
 Tyr Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp  
 35 40 45  
 Ile Ala Tyr Ile Tyr Ile Gly Asp Gly Val Thr Ala Tyr Ala Asn Trp  
 50 55 60  
 Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu  
 65 70 75 80  
 Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe  
 85 90 95  
 Cys Ala Arg Gly Asn Arg Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val  
 100 105 110

Ser Ser

5 <210> 364  
 <211> 402  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 10 <220>  
 <223> humanizado  
 <220>  
 <221> secuencia de señal  
 <222> (1)..(66)  
 <223>  
 15 <220>  
 <221> CDS  
 <222> (67)..(402)  
 <223>  
 20 <400> 364

ES 2 656 501 T3

```

atggacatga gggtgcccgc acagctgctg gggctcctgc tgctctggct ctctggtgcc      60
agatgt gat att cag atg acc cag agc cca agc tcc ctc agc gca gct      108
    Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ala
    1           5           10
gtg gga gac cgc gtc acc atc aag tgc cag gcc agt cag agc att agt      156
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser
15           20           25           30
agc tac tta gcc tgg tat cag cag aaa cca ggg aag cct ccc aag cgc      204
Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Arg
           35           40           45
ctg atc tat gat gca tcc aat ctg gat tct ggg gtc cca tcg cgg ttc      252
Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
           50           55           60
tcc ggc agt gga tct ggg aca gac ttc act ttt acc atc agc agc ctg      300
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu
           65           70           75
cag cct gag gat atc gcc act tac tac tgt caa tgc act gct gtt agt      348
Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Cys Thr Ala Val Ser
           80           85           90
agt gct act att tat gga aat gct ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag      396
Ser Ala Thr Ile Tyr Gly Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
           95           100           105           110
atc aaa      402
Ile Lys

```

<210> 365  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

5

<220>  
 <223> humanizado

10

<400> 365

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ala Val Gly



ES 2 656 501 T3

atggagtttg ggctgagctg ggttttcctt gttgctattt taaaaggtgt ccagtg 57

gag gtg cag ctc gtg gaa tcc gga ggc ggc ctc gtg cag cct ggc ggc 105  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

agc ctg agg ctc tcc tgc gcc gct tcc ggc ttc tcc ttc agc ggc agc 153  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Gly Ser  
 20 25 30

tac tac atg agc tgg gtg agg cag gct ccc gga aag ggc ctc gag tgg 201  
 Tyr Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp  
 35 40 45

att gcc tac att tac atc ggc gac ggc gtc acc gcc tac gct aac tgg 249  
 Ile Ala Tyr Ile Tyr Ile Gly Asp Gly Val Thr Ala Tyr Ala Asn Trp  
 50 55 60

gcc aaa ggc agg ttc aca atc agc aag gat aac agc aag aat acc ctc 297  
 Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu  
 65 70 75 80

tac ctg cag atg aac tcc ctg agg gcc gaa gac aca gcc gtc tac ttt 345  
 Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe  
 85 90 95

tgc gct cgg ggc aac aaa ctg tgg ggc cct ggc aca ctg gtg aca gtg 393  
 Cys Ala Arg Gly Asn Lys Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val  
 100 105 110

agc tcc 399  
 Ser Ser

5 <210> 368  
 <211> 114  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

10 <220>  
 <223> humanizado

<400> 368



ES 2 656 501 T3

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Gly Ser  
 20 25 30  
 Tyr Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp  
 35 40 45  
 Ile Ala Tyr Ile Tyr Ile Gly Asp Gly Val Thr Ala Tyr Ala Asn Trp  
 50 55 60  
 Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu  
 65 70 75 80  
 Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe  
 85 90 95  
 Cys Ala Arg Gly Asn Lys Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val  
 100 105 110  
 Ser Ser

5 <210> 369  
 <211> 402  
 <212> ADN  
 <213> Artificial

10 <220>  
 <223> humanizado

15 <220>  
 <221> secuencia de señal  
 <222> (1)..(66)  
 <223>

20 <220>  
 <221> CDS  
 <222> (67)..(402)  
 <223>

<400> 369

ES 2 656 501 T3

```

atggacatga ggggtccccgc tcagctcctg gggctcctgc tactctggct ccgaggtgcc      60
agatgt gac atc cag atg acc cag agc ccc agc agc ctg agc gcc agc      108
    Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
        1                5                10
gtg ggc gac aga gtg acc atc aag tgc cag gcc agc cag agc atc agc      156
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser
    15                20                25                30
agc tac ctg gcc tgg tac cag cag aag ccc ggc aag gcc ccc aag aga      204
Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg
        35                40                45
ctg atc tac gac gcc agc aac ctg gac agc ggc gtg ccc agc aga ttc      252
Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
        50                55                60
agc ggc agc ggc agc ggc acc gac ttc acc ttc acc atc agc agc ctg      300
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu
        65                70                75
cag ccc gag gac atc gcc acc tac tac tgc cag tgc acc gcc gtg agc      348
Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Cys Thr Ala Val Ser
        80                85                90
agc gcc acc atc tac ggc aac gcc ttc ggc ggc ggc acc aag gtg gag      396
Ser Ala Thr Ile Tyr Gly Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
    95                100                105                110

    atc aag      402
    Ile Lys

```

5 <210> 370  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

10 <220>  
 <223> humanizado  
 <400> 370

ES 2 656 501 T3

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1           5           10           15

Asp Arg Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20           25           30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35           40           45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50           55           60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65           70           75           80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Cys Thr Ala Val Ser Ser Ala
85           90           95

Thr Ile Tyr Gly Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100          105          110

```

```

5
<210> 371
<211> 399
<212> ADN
<213> Artificial

10
<220>
<223> humanizado

15
<220>
<221> secuencia de señal
<222> (1)..(57)
<223>

20
<220>
<221> CDS
<222> (58)..(399)
<223>

<400> 371

```

ES 2 656 501 T3

atggagtttg ggctgagctg ggttttcott gttgctattt taaaaggtgt ccagtgt 57

gag gtg cag ctc gtg gaa tcc gga ggc ggc ctc gtg cag cct ggc ggc 105  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

agc ctg agg ctc tcc tgc gcc gct tcc ggc ttc tcc ttc agc ggc agc 153  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Gly Ser  
 20 25 30

tac tac atg agc tgg gtg agg cag gct ccc gga aag ggc ctc gag tgg 201  
 Tyr Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp  
 35 40 45

att gcc tac att tac atc ggc gac ggc gtc acc gcc tac gct aac tgg 249  
 Ile Ala Tyr Ile Tyr Ile Gly Asp Gly Val Thr Ala Tyr Ala Asn Trp  
 50 55 60

gcc aaa ggc agg ttc aca atc agc agg gat aac agc aag aat acc ctc 297  
 Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu  
 65 70 75 80

tac ctg cag atg aac tcc ctg agg gcc gaa gac aca gcc gtc tac tac 345  
 Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr  
 85 90 95

tgc gct cgg ggc aac aaa ctg tgg ggc cct ggc aca ctg gtg aca gtg 393  
 Cys Ala Arg Gly Asn Lys Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val  
 100 105 110

agc tcc 399  
 Ser Ser

<210> 372  
 <211> 114  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

5

<220>  
 <223> humanizado

10

<400> 372

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Gly Ser  
 20 25 30

Tyr Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp  
 35 40 45

Ile Ala Tyr Ile Tyr Ile Gly Asp Gly Val Thr Ala Tyr Ala Asn Trp  
 50 55 60

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu  
 65 70 75 80

ES 2 656 501 T3

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr  
 85 90 95

Cys Ala Arg Gly Asn Lys Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val  
 100 105 110

Ser Ser

5 <210> 373  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 373

10 Gly Tyr Phe Met Asn  
 1 5

15 <210> 374  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 374

Arg Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Asp Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe Lys  
 1 5 10 15

20 Gly

25 <210> 375  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 375

Arg Ile His Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Tyr  
 1 5 10

30 <210> 376  
 <211> 113  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 35 <400> 376

Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys  
 1 5 10 15

Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Phe Met Asn Trp Val Met Gln

ES 2 656 501 T3

20

25

30

Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asn Pro Tyr Asn  
 35 40 45

Gly Asp Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr  
 50 55 60

Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala His Met Glu Leu Arg Ser Leu Ala  
 65 70 75 80

Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Ile His Tyr Tyr  
 85 90 95

Tyr Gly Ser Ser Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Glu Pro His  
 100 105 110

His

5 <210> 377  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 377

10 Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Glu  
 1 5 10 15

15 <210> 378  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 378

20 Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser  
 1 5

25 <210> 379  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 379

30 Gln Gln His Asn Glu Tyr Pro Trp Thr  
 1 5

35 <210> 380  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 380

ES 2 656 501 T3

Asp Val Gln Ile Thr Gln Ser Pro Ser Tyr Leu Ala Ala Ser Pro Gly  
 1 5 10 15

Glu Thr Ile Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr  
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Glu Lys Pro Gly Lys Thr Asn Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro  
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Glu Tyr Pro Trp  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
 100 105

<210> 381  
 <211> 339  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 381

ggacctgagc tgggtgaagcc tggggcttca gtgaagatat cctgcaaggc ttctggttac 60  
 tcatttactg gctactttat gaactgggtg atgcagagcc atggaaagag ccttgagtgg 120  
 attggacgta ttaatcctta caatggtgat actttctaca accagaagtt caagggcaag 180  
 gccacattga ctgtagacaa atcctctagc acagcccaca tggagctccg gagcctggca 240  
 tctgaggact ctgcagtcta ttattgtgca agacgcaccc attactacta cggtagtagc 300  
 tactatgcta tggactactg ggggtcaagaa cctcatcac 339

10

<210> 382  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 382

ES 2 656 501 T3

gatgtccaga taaccagtc tccatcttat cttgctgcat ctctggaga aaccattact 60  
 attaattgca gggcaagtaa gagcattagc aaatatttag cctgggatca agagaaacct 120  
 gggaaaacta ataagcttct tatctactct ggatccactt tgcaatctgg aattccatca 180  
 aggttcagtg gcagtggatc tggtagacat ttcactctca ccatcagtag cctggagcct 240  
 gaagattttg caatgtatta ctgtcaacag cataatgaat acccgtggac gttcgggtgga 300  
 ggcaccaagc tggaaatcaa acgg 324

5 <210> 383  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 383

10 **Glu Tyr Ile Ile His**  
 1 5

15 <210> 384  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 384

**Trp Phe Tyr Pro Gly Ser Gly Ser Ile Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys**  
 1 5 10 15

20 **Asp**  
 <210> 385  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 25 <400> 385

**His Glu Val Tyr Tyr Asp Tyr Asp Lys Ser Met**  
 1 5 10

30 <210> 386  
 <211> 113  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 35 <400> 386



ES 2 656 501 T3

Gly Ala Gly Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys  
 1 5 10 15

Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr Ile Ile His Trp Val Lys Gln  
 20 25 30

Arg Ser Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Trp Phe Tyr Pro Gly Ser  
 35 40 45

Gly Ser Ile Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr  
 50 55 60

Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Thr  
 65 70 75 80

Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg His Glu Val Tyr Tyr  
 85 90 95

Asp Tyr Asp Lys Ser Met Leu Trp Thr Thr Gly Val Lys Asn Leu Ile  
 100 105 110

Arg

5 <210> 387  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 387

10 Leu Tyr Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln  
 1 5 10 15

15 <210> 388  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 388

20 Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser  
 1 5

25 <210> 389  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 389

30 Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr  
 1 5

30 <210> 390  
 <211> 108  
 <212> PRT

ES 2 656 501 T3

<213> *Mus musculus*

<400> 390

Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly Glu Lys Val Thr Met Ser  
1 5 10 15

Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr  
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Lys Ala  
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Tyr  
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
100 105

5

<210> 391

<211> 339

<212> ADN

10

<213> *Mus musculus*

<400> 391

ggagctgggc tggatgaaacc cggggcatca gtgaagctgt cctgcaaggc ttctggctac 60

accttcaactg agtatattat aactgggta aagcagaggt ctggacaggg tcttgagtgg 120

attgggtggt tttaccctgg aagtggtagt ataaagtaca atgagaaatt caaggacaag 180

gccacattga ctgoggacaa atcctccagc acagtctata tggagcttag tagattgaca 240

tctgaagact ctgoggctcta tttctgtgca agacacgagg tctactatga ttacgacaag 300

tctatgctat ggactactgg ggtcaagaac ctcacccgc 339

15

<210> 392

<211> 324

<212> ADN

20

<213> *Mus musculus*

<400> 392

ES 2 656 501 T3

tctccatcct ccctagctgt gtcagttgga gagaaggtta ctatgagctg caagtccagt 60  
 cagagccttt tatatagtag caatcaaaag aactacttgg cctggtacca gcagaaacca 120  
 gggcagtctc ctaaactgct gatttactgg gcatccacta gggaatctgg ggtccctgat 180  
 cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tgtgaaggct 240  
 gaagacctgg cagtttatta ctgtcagcaa tattatagct atccgtacac gttcggaggg 300  
 gggaccaagc tggaaataaa acgg 324

5 <210> 393  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 393

10 Ser Gly Tyr Tyr Trp Asn  
 1 5

15 <210> 394  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 394

Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asn  
 1 5 10 15

20 Arg

25 <210> 395  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 395

Gly Met Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Ala Lys Asp  
 1 5 10

30 <210> 396  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

35 <400> 396

ES 2 656 501 T3

Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser  
 1 5 10 15

Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg  
 20 25 30

Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp  
 35 40 45

Gly Ser Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asn Arg Ile Ser Ile Thr  
 50 55 60

Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr  
 65 70 75 80

Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Met Ala Trp Phe  
 85 90 95

Ala Tyr Trp Ala Lys Asp Ser Val Thr Pro Pro  
 100 105

5 <210> 397  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

<400> 397

ggacctggcc tcgtgaaacc ttctcagtct ctgtctctca cctgctctgt cactggctac 60  
 tccatcacca gtggttatta ctggaactgg atccggcagt ttccaggaaa caaactggaa 120  
 tggatgggct acataagcta cgacggtagc aataactaca acccatctct caaaaatcga 180  
 atctccatca ctcgtgacac atctaagaac cagtttttcc tgaagttgaa ttctgtgact 240  
 actgaggaca cagctacata ttactgtgct actgggatgg cctgggtttgc ttactgggcc 300  
 10 aaggactctg tcacgccgcc t 321

15 <210> 398  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 398

20 Asn Tyr Leu Ile Glu  
 1 5

<210> 399  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

25 <400> 399

ES 2 656 501 T3

Val Ile Asn Pro Lys Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Arg  
 1 5 10 15

Gly Lys Ala

5 <210> 400  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 400

10 Thr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr  
 1 5 10

15 <210> 401  
 <211> 113  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 401

Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr Ser Val Lys Val Ser Cys Lys  
 1 5 10 15

Ala Ser Val Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr Leu Ile Glu Trp Val Lys Gln  
 20 25 30

Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Asn Pro Lys Ser  
 35 40 45

Gly Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr  
 50 55 60

Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr  
 65 70 75 80

Ser Gly Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ile Thr Gly Thr Asp Tyr  
 85 90 95

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro  
 100 105 110

Pro

20 <210> 402  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 25 <400> 402

Val Thr Ile Ser Cys Ser Ala Ser Gln Gly  
 1 5 10

ES 2 656 501 T3

5  
 <210> 403  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 403

Tyr Thr Ser Ser Leu Arg Ser  
 1 5

10  
 <210> 404  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 15  
 <400> 404

Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Arg Thr  
 1 5

20  
 <210> 405  
 <211> 113  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 25  
 <400> 405

Gln Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu  
 1 5 10 15

Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Ala Ser Gln  
 20 25 30

Gly Ile Asn Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr  
 35 40 45

Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Ser Leu Arg Ser Gly Val Pro  
 50 55 60

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile  
 65 70 75 80

Ser Asn Leu Glu Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr  
 85 90 95

Ser Lys Leu Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105 110

**Arg**

30  
 <210> 406  
 <211> 339  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 406

ES 2 656 501 T3

ggagctgagc tggtaaggcc tgggacttca gtgaaggtgt cctgcaaggc ttctgtatac 60  
gccttcaacta attacttgat agagtgggta aagcagaggc ctggacaggg ccttgagtgg 120  
attggagtga ttaatcctaa aagtgggtgt actaagtaca atgagaagtt caggggcaag 180  
gcaacactga ctgcagacaa atcctccagc actgcctaca tgcagctcag cagcctgaca 240  
tctggtgact ctgcgggtcta tttctgtgca ataactggga cagactactg gggccaaggc 300  
accactctca cagtctcctc agccaaaaca acaccccca 339

5 <210> 407  
<211> 339  
<212> ADN  
<213> *Mus musculus*

<400> 407

caaggtacca gatgtgatat ccagatgaca cagactacat cctccctgtc tgcctctctg 60  
ggcgacagag tcaccatcag ttgcagtgca agtcagggca ttaacaatta tttaaactgg 120  
tatcagcaaa aaccagatgg aactgttaaa ctctgatctt attacacatc aagtttacgc 180  
tcaggagtcc catcaagggt cagtggcagt gggctctggga cagattattc tctcaccatc 240  
agcaacctgg aacctgaaga tgttgccact tactattgtc agcagtatag taagcttcct 300  
cggacgttcg gtggcggcac caagctggaa atcaaacgg 339

15 <210> 408  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

<400> 408

Thr Asn Ala Met Asn  
1 5

20 <210> 409  
<211> 17  
<212> PRT  
25 <213> *Mus musculus*

<400> 409

Arg Ile Arg Ser Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser  
1 5 10 15

Val

30 <210> 410  
<211> 11  
<212> PRT  
35 <213> *Mus musculus*

<400> 410

ES 2 656 501 T3

Asp Trp Asp Gly Phe Leu Tyr Phe Asp Tyr Trp  
 1 5 10

5 <210> 411  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 411

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Lys Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala  
 1 5 10 15

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Asn Ala Met Asn Trp Val Arg Gln  
 20 25 30

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Ser  
 35 40 45

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr  
 50 55 60

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Gln Ser Met Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn  
 65 70 75 80

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Val Arg Asp Trp Asp  
 85 90 95

10 Gly Phe Leu Tyr Phe Asp Tyr Trp Ala Lys His His Leu Thr Leu Phe  
 100 105 110

<210> 412  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 15 <213> *Mus musculus*  
 <400> 412

Ser Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Asn Gln Gln  
 1 5 10 15

20 <210> 413  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 25 <213> *Mus musculus*  
 <400> 413

Leu Val Ser Asn Leu Glu Ser  
 1 5

30 <210> 414  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 35 <400> 414



ES 2 656 501 T3

Gln His Ile Arg Glu Leu Thr Arg Ser  
1 5

5 <210> 415  
<211> 104  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*  
  
<400> 415

Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr  
1 5 10 15

Ile Ser Tyr Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr  
20 25 30

Met His Trp Asn Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Leu Val Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu  
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ile Arg Glu Leu Thr Arg  
85 90 95

Ser Glu Gly Gly Pro Ser Trp Lys  
100

10  
  
15 <210> 416  
<211> 336  
<212> ADN  
<213> *Mus musculus*  
  
<400> 416

ggtggaggat tgggtgcagcc taaaggggtca ttgaaactct catgtgcagc ctctggattc 60  
acottcaata ccaatgccat gaactgggtc cgccaggctc caggaaaggg tttggaatgg 120  
gttgctcgca taagaagtaa aagtaataat tatgcaacat attatgccga ttcagtgaaa 180  
gacaggttca ccatctccag agatgattca caaagcatgc tctatctgca aatgaacaac 240  
ttgaaaactg aggacacagc catgtattac tgtgtgagag attgggatgg tttcctttac 300  
tttgactact gggccaagca ccacttgaog ctattc 336

20  
  
25 <210> 417  
<211> 312  
<212> ADN  
<213> *Mus musculus*  
  
<400> 417

ES 2 656 501 T3

acacagtctc ctgcttcctt agctgtatct ctggggcaga gggccaccat ctcatacagg 60  
 gccagcaaaa gtgtcagtac atctggctat agttatatgc actggaacca acagaaacca 120  
 ggacagccac ccagactcct catctatctt gtatccaacc tagaatctgg ggtccctgcc 180  
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcaccctca acatccatcc tgtggaggag 240  
 gaggatgctg caacctatta ctgtcagcac attagggagc ttacacgttc ggagggggga 300  
 ccaagctgga aa 312

5 <210> 418  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 418

10 Ser Tyr Trp Met His  
 1 5

15 <210> 419  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 419

Met Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Asn Gln Lys Phe Lys  
 1 5 10 15

20 Asp

25 <210> 420  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 420

Tyr Pro Asp Trp Ala Lys Ala His Ser Pro Leu  
 1 5 10

30 <210> 421  
 <211> 103  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

35 <400> 421

Gly Pro Gln Leu Val Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys  
 1 5 10 15

Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Met His Trp Val Lys Gln

ES 2 656 501 T3

20

25

30

Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Met Ile Asp Pro Ser Asp  
35 40 45

Ser Glu Thr Arg Leu Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr  
50 55 60

Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Pro Thr  
65 70 75 80

Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Tyr Pro Asp Trp Ala  
85 90 95

Lys Ala His Ser Pro Leu Arg  
100

5 <210> 422  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

<400> 422

10 Leu Leu Tyr Lys Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Leu Gln  
1 5 10 15

15 <210> 423  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

<400> 423

20 Leu Met Ser Thr Arg Ala Ser  
1 5

<210> 424  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

<400> 424

30 Gln Gln Leu Val Glu Asp Pro Leu Thr  
1 5

35 <210> 425  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

<400> 425

ES 2 656 501 T3

Gln Asp Glu Leu Ser Asn Pro Val Thr Ser Gly Glu Ser Val Ser Ile  
 1 5 10 15

Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu Tyr Lys Asp Gly Lys Thr Tyr  
 20 25 30

Leu Asn Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Leu Met Ser Thr Arg Ala Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Glu Ile Ser Arg Val Lys Ala  
 65 70 75 80

Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Val Glu Asp Pro Leu  
 85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg  
 100 105

5 <210> 426  
 <211> 309  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

<400> 426

gggcctcagc tggtaggcc tggggcttca gtgaagatat cctgcaaggc ttctggttac 60  
 tcattcacca gctactggat gcactgggtg aagcagaggc ctggacaagg tcttgagtgg 120  
 attggcatga ttgatccttc cgatagtgaa actagggttaa atcagaagtt caaggacaag 180  
 gccacattga ctgtagacaa atcctccagc acagcctaca tgcaactcag cagcccgaca 240  
 tctgaggact ctgoggtota ttactgtgca acctaccogg actgggcaa ggcacactct 300  
 10 ccattaogt 309

15 <210> 427  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

<400> 427

ES 2 656 501 T3

```

caggatgaac totccaatcc tgtcacttct ggagaatcag tttccatctc ctgcaggtct      60
agtaagagtc tcctatataa ggatgggaag acatatattga attggtttct gcagagacca      120
ggacaatctc ctcagctcct gatctatttg atgtccaccc gtgcatcagg agtctcagac      180
cggtttagtg gcagtgggtc aggaacagat ttcaccctgg aatcagtag agtgaaggct      240
gaggatgtgg gtgtgtatta ctgtcaacaa cttgtagagg atccgctcac gttcgggtgct      300

gggaccaagc tggagctgaa acgg                                             324

```

5 <210> 428  
 <211> 18  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

<400> 428

```

Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr
1           5           10           15

```

10 Leu Lys

15 <210> 429  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

<400> 429

```

Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu
1           5           10           15

```

20 <210> 430  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

<400> 430

```

Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala
1           5           10           15

```

30 <210> 431  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

35 <400> 431

```

Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His
1           5           10           15

```

40 <210> 432  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

45 <400> 432

ES 2 656 501 T3

Phe	Gln	Ser	Met	Gln	Thr	Val	Phe	Asn	Met	Asn	Ala	Pro	Val	Pro	Pro
1				5					10					15	

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento de cáncer de vesícula biliar, que comprende, como principio activo, un anticuerpo o un fragmento del mismo que se unen a una proteína CAPRIN-1 que comprende una secuencia de aminoácidos expuesta en cualquiera de los números de secuencia pares de las SEQ ID NO: 2 a 30 o una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia del 80 % o más con la secuencia de aminoácidos, o un fragmento de la proteína CAPRIN-1 que comprende al menos siete restos de aminoácidos consecutivos de la secuencia de aminoácidos de la proteína.
2. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que el fragmento de la proteína CAPRIN-1 comprende al menos siete restos de aminoácidos consecutivos en la región de las porciones de restos de aminoácidos de 233 a 343, las porciones de restos de aminoácidos de 512 al extremo C, o las porciones de restos de aminoácidos de 50 a 98 de la secuencia de aminoácidos expuesta en cualquiera de los números de secuencia pares de las SEQ ID NO: 2 a 30 excluyendo SEQ ID NO: 6 y 18.
3. La composición farmacéutica para su uso según las reivindicaciones 1 o 2, en la que el fragmento de la proteína CAPRIN-1 comprende al menos siete restos de aminoácidos consecutivos en una secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 429, SEQ ID NO: 428, SEQ ID NO: 273, SEQ ID NO: 266, SEQ ID NO: 270, SEQ ID NO: 272, SEQ ID NO: 269, SEQ ID NO: 430, SEQ ID NO: 431 o SEQ ID NO: 432, o en una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia del 80 % o más con cualquiera de las secuencias de aminoácidos.
4. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal o un anticuerpo policlonal.
5. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el anticuerpo es un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo monocatenario o un anticuerpo multiespecífico.
6. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el anticuerpo o un fragmento del mismo son uno cualquiera de los siguientes (a) a (ao):
- (a) un anticuerpo que comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 37, 38 y 39, respectivamente, y un dominio variable de la cadena ligera que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 41, 42 y 43, respectivamente, o un fragmento del anticuerpo;
  - (b) un anticuerpo que comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 47, 48 y 49, respectivamente, y un dominio variable de la cadena ligera que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 51, 52 y 53, respectivamente, o un fragmento del anticuerpo;
  - (c) un anticuerpo que comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 57, 58 y 59, respectivamente, y un dominio variable de la cadena ligera que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 61, 62 y 63, respectivamente, o un fragmento del anticuerpo;
  - (d) un anticuerpo que comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 67, 68 y 69, respectivamente, y un dominio variable de la cadena ligera que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 71, 72 y 73, respectivamente, o un fragmento del anticuerpo;
  - (e) un anticuerpo que comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 77, 78 y 79, respectivamente, y un dominio variable de la cadena ligera que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 81, 82 y 83, respectivamente, o un fragmento del anticuerpo;
  - (f) un anticuerpo que comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 87, 88 y 89, respectivamente, y un dominio variable de la cadena ligera que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten









en las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 402, 403 y 404, respectivamente, o un fragmento del anticuerpo;

5 (an) un anticuerpo que comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 408, 409, respectivamente y 410 y un dominio variable de la cadena ligera que comprende un dominio variable de la cadena ligera que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 412, 413 y 414, respectivamente, o un fragmento del anticuerpo; y

10 (ao) un anticuerpo que comprende un dominio variable de la cadena pesada que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 418, 419 y 420, respectivamente, y un dominio variable de la cadena ligera que comprende un dominio variable de la cadena ligera que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 422, 423 y 424, respectivamente, o un fragmento del anticuerpo.

15 7. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el anticuerpo o un fragmento del mismo están conjugados con un agente antitumoral.

20 8. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que es para su uso por administración a un sujeto con administración separada o simultánea de un agente antitumoral.

9. Un agente farmacéutico de combinación para su uso en un método de tratamiento de cáncer de vesícula biliar que comprende una combinación de la composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y una composición farmacéutica que comprende un agente antitumoral.

25 10. Un agente antitumoral para su uso en un método de tratamiento de cáncer de vesícula biliar por administración a un sujeto con administración separada o simultánea de una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.