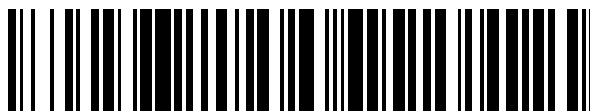


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 656 620**

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)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.03.2013 PCT/JP2013/059550**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.10.2013 WO13147169**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2013 E 13767612 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017 EP 2832365**

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

30 Prioridad:

**30.03.2012 JP 2012080779**

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;  
IDO, TAKAYOSHI y  
MINAMIDA, YOSHITAKA**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 656 620 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 del cáncer de hígado

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a un nuevo uso medicinal de un anticuerpo contra una proteína CAPRIN-1 o un fragmento del mismo, por ejemplo, como agente para su uso en un método para tratar el cáncer de hígado.

**10 Técnica anterior**

Recientemente, se han obtenido por todo el mundo diversos fármacos de anticuerpos para tratar cánceres usando como diana proteínas antigénicas en las células cancerosas. Los fármacos de anticuerpos muestran ciertos efectos beneficiosos como agentes terapéuticos específicos para el cáncer y han atraído el foco de atención. Sin embargo, la mayoría de las proteínas antigénicas diana también se expresan en células normales y la administración de dichos anticuerpos deteriora no solo a las células cancerosas, sino también a las células normales que expresan el antígeno, causando por tanto un problema de efectos secundarios. Por consiguiente, en caso de que se identifique un antígeno de cáncer que se esté expresando específicamente en la superficie de células cancerosas y de que pueda usarse como agente farmacéutico un anticuerpo que se dirija al antígeno, cabría esperar un tratamiento con un fármaco de anticuerpo con menos efectos secundarios.

Los expertos en la materia saben de manera general que aunque se ha reducido gradualmente la mortalidad causada por el cáncer de hígado, entre diversos cánceres, la tasa de muerte a causa del cáncer de hígado sigue siendo elevada, ocupando el cuarto lugar en número de muertes por cáncer, clasificadas según los sitios primarios de los mismos en Japón, debido a la dificultad de su tratamiento. Por consiguiente, es deseable desarrollar un agente terapéutico eficaz para el cáncer de hígado.

La proteína citoplásmica 1 asociada con la proliferación (CAPRIN-1) se conoce como una proteína intracelular que se expresa en la activación de células normales en fase de reposo o al producirse la división celular y está implicada en el transporte y la traducción de ARNm mediante la formación de gránulos de estrés intracelular con el ARN en las células. Se ha descubierto que CAPRIN-1 se expresa específicamente en la superficie de células cancerosas, tales como las células del cáncer de mama y CAPRIN-1 ha sido estudiada como diana para fármacos de anticuerpo para el tratamiento del cáncer (bibliografía de patente 1). Sin embargo, en la bibliografía de patente 1, no se reconoce la expresión de CAPRIN-1 en células de cáncer de hígado y no se describe o sugiere que CAPRIN-1 pueda ser una proteína antigénica del cáncer de hígado.

Lista de citas

Bibliografía de patente

40

Bibliografía de patente 1: documento WO2010/016526

**Sumario de la invención**

**45 Problema técnico**

Un objetivo de la presente invención es identificar una proteína antigénica para el cáncer que se exprese en la superficie de células de cáncer de hígado y proporcionar el uso de un anticuerpo que se dirija a la proteína como agente para su uso en un método para tratar el cáncer de hígado.

50

**Solución al problema**

Los presentes inventores han llevado a cabo estudios diligentes y, como resultado, han descubierto que una parte de la proteína CAPRIN-1 se expresa en la superficie celular de células de cáncer de hígado y también han descubierto que un anticuerpo contra la proteína CAPRIN-1 daña a las células de cáncer de hígado que expresan la proteína CAPRIN-1 y de este modo, han completado la presente invención.

55

Por consiguiente, la presente invención tiene las siguientes características.

60

La presente invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método para tratar el cáncer de hígado 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 cualquier secuencia con número par de las 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 respecto de 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.

65

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 multiespecífico.

5 En otra realización, el anticuerpo es un anticuerpo que se une a un péptido que comprende una secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 273, la SEQ ID NO: 266, la SEQ ID NO: 270, la SEQ ID NO: 272 o la SEQ ID NO: 269 o una secuencia de aminoácidos que tenga 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 respecto de 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.

- 15 (a) Un anticuerpo que comprende un dominio variable de 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 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.
- 20 (b) Un anticuerpo que comprende un dominio variable de 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 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.
- 25 (c) Un anticuerpo que comprende un dominio variable de 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 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.
- 30 (d) Un anticuerpo que comprende un dominio variable de 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 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.
- 35 (e) Un anticuerpo que comprende un dominio variable de 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 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.
- 40 (f) Un anticuerpo que comprende un dominio variable de 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 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: 91, 92 y 93, respectivamente.
- 45 (g) Un anticuerpo que comprende un dominio variable de 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: 97, 98 y 99, respectivamente, y un dominio variable de 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: 101, 102 y 103, respectivamente.
- 50 (h) Un anticuerpo que comprende un dominio variable de 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: 107, 108 y 109, respectivamente, y un dominio variable de 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: 111, 112 y 113, respectivamente.
- 55 (i) Un anticuerpo que comprende un dominio variable de 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: 117, 118 y 119, respectivamente, y un dominio variable de 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: 121, 122 y 123, respectivamente.
- 60 (j) Un anticuerpo que comprende un dominio variable de 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: 127, 128 y 129, respectivamente, y un dominio variable de 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: 121, 122 y 123, respectivamente.
- 65 (k) Un anticuerpo que comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en





en las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 387, 388 y 389, respectivamente.

(al) Un anticuerpo que comprende un dominio variable de 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: 393, 394 y 395, respectivamente, y un dominio variable de 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: 387, 388 y 389, respectivamente.

(am) Un anticuerpo que comprende un dominio variable de 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: 398, 399 y 400, respectivamente, y un dominio variable de 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.

(an) Un anticuerpo que comprende un dominio variable de 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 y 410, respectivamente y un dominio variable de 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.

(ao) Un anticuerpo que comprende un dominio variable de 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 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.

En otra realización, el anticuerpo o un fragmento del mismo de la presente invención se conjuga a un agente antitumoral.

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

### 30 **Efectos ventajosos de la invención**

El anticuerpo contra la proteína CAPRIN-1 usado en la presente invención (en lo sucesivo citado normalmente como "anticuerpo anti-CAPRIN-1) deteriora a las células de cáncer hepático. Por consiguiente, el anticuerpo contra la proteína CAPRIN-1 es útil para el tratamiento del cáncer de hígado.

### 35 **Descripción de las realizaciones**

Puede evaluarse 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 las secuencias con número par de las SEQ ID NO: 2 a 30 investigando la supresión *in vivo* del crecimiento tumoral en un animal portador de tumores o investigando, como se describe más adelante, si se observa o no citotoxicidad mediada por células inmunitarias o complemento sobre las células tumorales que expresan el polipéptido *in vitro*.

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

Las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12 y 14 en el listado de secuencias son secuencias de aminoácidos de una proteína CAPRIN-1 aislada en forma de polipéptidos que se unen a un anticuerpo presente específicamente en suero procedente de perros portadores de tumores mediante un método SEREX usando una biblioteca de ADNc procedente de tejido testicular de perro y suero de un perro con cáncer de mama; las secuencias de aminoácidos expuestas en las 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 la SEQ ID NO: 16 es una secuencia de aminoácidos aislada en forma de factor homólogo bovino de la misma; la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 18 es una secuencia de aminoácidos aislada en forma de factor homólogo de caballo de la misma; las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 20 a 28 son secuencias de aminoácidos aisladas en forma de factores homólogos de ratón de las mismas; y la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 30 es una secuencia aislada en forma de factor homólogo de pollo (véase el ejemplo 1 descrito más adelante) de la misma. Se sabe que la proteína CAPRIN-1 se expresa en la activación de células normales en fase de reposo o al producirse la división celular.

La investigación reveló que la proteína CAPRI-1 se expresa en la superficie celular de células de cáncer de hígado. 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 hígado. Los ejemplos de péptidos parciales (fragmentos) de la proteína CAPRIN-1 expresados en la superficie celular de las células de cáncer de hígado incluyen péptidos

que comprenden al menos siete restos de aminoácidos consecutivos en la región de las posiciones de restos de aminoácidos (aa) 233 a (aa) 343, las posiciones de restos de aminoácidos (aa) 512 hasta el extremo C-terminal o las posiciones de restos de aminoácidos (aa) 50 a (aa) 98 de las secuencias de aminoácidos expuestas en las secuencias con número par de las SEQ ID NO: 2 a 30, excluyendo las 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 la SEQ ID NO: 429, la SEQ ID NO: 428, la SEQ ID NO: 273 (en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 273, se prefiere la región de la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 274 o la SEQ ID NO: 275), la SEQ ID NO: 266 (en la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 266, se prefiere la región de la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 267 o la SEQ ID NO: 268), la SEQ ID NO: 270, la SEQ ID NO: 272, la SEQ ID NO: 269, la SEQ ID NO: 430, la SEQ ID NO: 431 o la SEQ ID NO: 432 o en una secuencia de aminoácidos que tenga 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, tal como del 96 % o más, del 97 % o más, del 98 % o más o del 99 % o más, respecto de la secuencia de aminoácidos mencionada anteriormente. Los ejemplos del anticuerpo usado en la presente invención incluyen todos los anticuerpos que se unan a cualquiera de estos péptidos y muestren actividad antitumoral.

El anticuerpo contra la proteína CAPRIN-1 usado en la presente invención puede ser cualquier tipo de anticuerpo que muestre actividad antitumoral y los ejemplos de los mismos incluyen anticuerpos monoclonales; anticuerpos policlonales; anticuerpos recombinantes, tales como anticuerpos sintéticos, anticuerpos multiespecíficos (por ejemplo, diabodies y triabodies), 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 prepararse por los expertos en la materia mediante un método conocido. En la presente invención, es deseable 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 puede producirse de manera estable. Cuando el sujeto es un ser humano, es deseable un anticuerpo humano o un anticuerpo humanizado para inhibir o suprimir reacciones de rechazo.

En este caso, la expresión "que se une específicamente a una proteína CAPRIN-1" se refiere a la unión específica a una proteína CAPRIN-1 y sustancialmente falta de unión a otras proteínas.

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

El sujeto objeto de tratamiento del cáncer de hígado en la presente invención es un mamífero, tal como un ser humano, un animal de compañía, un animal doméstico o un animal de competición; y preferentemente es un ser humano.

A continuación se describirá la producción de un antígeno, la producción de un anticuerpo y una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención.

<Producción de antígenos para producir anticuerpos>

La proteína o un fragmento de la misma para su uso como agente sensibilizante para preparar un anticuerpo contra la proteína CAPRIN-1 usada en la presente invención puede obtenerse de cualquier especie animal, tal como un ser humano, perro, bóvido, caballo, ratón, rata o pollo y se selecciona preferentemente teniendo en consideración la compatibilidad con las células progenitoras usadas para la fusión celular. En general, la proteína es preferentemente una proteína obtenida 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, un péptido parcial (fragmento) de la misma o células que expresan una proteína CAPRIN-1 humana.

Pueden obtenerse secuencias de nucleótidos y las secuencias de aminoácidos de una CAPRIN-1 humana y un homólogo de la misma, por ejemplo, accediendo a GenBank (NCBI, EE.UU.) y usando un algoritmo tal como BLAST o FASTA (Karlin y Altshul, 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 una proteína que consiste en una secuencia que tiene una identidad de secuencia del 70 % al 100 %, preferentemente del 80 % al 100 %, más preferentemente del 90 % al 100 % y lo más preferentemente del 95 % al 100 %, tal como del 97 % al 100 %, del 98 % al 100 %, del 99 % al 100 % o del 99,5 % al 100 %, respecto de la secuencia de nucleótidos o la secuencia de aminoácidos de la ORF de la parte madura de CAPRIN-1 humana cuando la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la misma están basadas en las secuencias expuestas en la SEQ ID NO: 1 o 3 y la SEQ ID NO: 2 o 4, respectivamente. En este caso, la expresión "% de identidad de secuencia" entre dos secuencias de aminoácidos (o nucleótidos) se refiere al porcentaje (%) del número de aminoácidos (o nucleótidos) en una secuencia que coinciden con aquellos en

la otra secuencia con respecto al número total cuando se alinean las dos secuencias (alineamiento) con un grado máximo de similitud o coincidencia, introduciendo huecos o no.

5 Un fragmento de la proteína CAPRIN-1 tiene una longitud que varía desde la longitud de aminoácidos de un epítipo (determinante antigénico), que es la unidad mínima reconocida por un anticuerpo, hasta una longitud de aminoácidos más corta que la longitud total de la proteína. Un epítipo se refiere a un fragmento peptídico que tiene antigenicidad o inmunogenicidad en un mamífero, preferentemente en un ser humano y su unidad mínima consta de aproximadamente 7 a 12 aminoácidos, tal como de 8 a 11 aminoácidos. Los ejemplos de epítipo incluyen las secuencias expuestas en la SEQ ID NO: 273, la SEQ ID NO: 266, la SEQ ID NO: 270, la SEQ ID NO: 272 y la SEQ ID NO: 269; y péptidos parciales que constan cada uno 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 respecto de cualquiera de las secuencias de aminoácidos.

15 El polipéptido que comprende una proteína CAPRIN-1 o un péptido parcial de la misma puede sintetizarse, por ejemplo, mediante síntesis química, tal como un método de fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc) o un método de t-butiloxycarbonilo (tBoc) (Seikagaku Jikken Koza (Curso de Experimentos Bioquímicos) 1, Tanpakushitsu no Kagaku (Química de Proteínas) IV, Kagaku shushoku to peputido gosei (Modificación química y síntesis de péptidos), editados por la Sociedad Bioquímica Japonesa, Tokyo Kagaku Dojin (Japón), 1981). Como alternativa, puede sintetizarse el péptido mediante un método convencional usando varios sintetizadores peptídicos disponibles comercialmente. Además, puede obtenerse un polipéptido diana preparando un polinucleótido que codifica el polipéptido mediante 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 polinucleótido en un vector de expresión e introduciéndolo en una célula hospedadora y permitiendo la producción del polipéptido en la célula hospedadora.

20 El polinucleótido que codifica el polipéptido puede prepararse fácilmente mediante un procedimiento de ingeniería genética conocido o mediante un método convencional con un sintetizador de péptidos disponible comercialmente. Por ejemplo, puede prepararse un ADN que comprende la secuencia de nucleótidos expuesta en la SEQ ID NO: 1 mediante la PCR usando un par de cebadores diseñados de tal forma que la secuencia de nucleótidos expuesta en la SEQ ID NO: 1 puede amplificarse usando un ADN cromosómico o una biblioteca de ADNc como molde. Las condiciones de reacción para la PCR pueden determinarse de manera adecuada y los ejemplos no limitantes de las mismas incluyen condiciones en las que se usa un tampón para PCR que contiene una ADN polimerasa termoestable (por ejemplo, polimerasa Taq) y  $Mg^{2+}$  y la amplificación se lleva a cabo repitiendo, por ejemplo, 30 ciclos de un proceso que consiste en reacciones a 94°C durante 30 segundos (desnaturalización), a 55°C durante de 30 segundos a 1 minuto (hibridación) y a 72°C durante 2 minutos (extensión) y después llevando a cabo una reacción a 72°C durante 7 minutos. El procedimiento, las condiciones y otros factores de la 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 15º capítulo).

30 Puede aislar un ADN deseado preparando sondas y cebadores adecuados basándose en la información de la secuencia de nucleótidos y las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 1 a 30 del listado de secuencia de la memoria descriptiva y cribando, por ejemplo, una biblioteca de ADNc 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 cualquier secuencia con número par de las SEQ ID NO: 2 a 30. Los ejemplos de células y tejidos incluyen aquellos procedentes 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 hígado. Los procedimientos descritos anteriormente, tales como la preparación de sondas o cebadores, la construcción de una biblioteca de ADNc, el cribado de la biblioteca de ADNc y la clonación de un gen diana son conocidos por los expertos en la materia y pueden llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en, por ejemplo, Sambrook, et al., Molecular Cloning, 2ª edición, Current Protocols in Molecular Biology, (1989) o Ausubel, et al. (citado anteriormente). Puede prepararse un ADN que codifica una proteína CAPRIN-1 o un péptido parcial de la misma a partir del ADN preparado de este modo.

45 La célula hospedadora puede ser cualquier célula que pueda expresar el péptido anteriormente mencionado y los ejemplos de la misma incluyen, pero sin limitación, células procariontas, 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, la línea celular HEK293 de riñón embrionario humano, la línea celular NIH3T3 de fibroblastos embrionarios de ratón, células de levadura, por ejemplo, levaduras de gemación y células de levaduras de fisión, células de gusano de seda y células de huevo de *Xenopus*.

50 Cuando se usan células procariontas como células hospedadoras, se usa un vector de expresión que tiene un origen de replicación en la célula procarionta, un promotor, un sitio de unión a ribosomas, un sitio de clonación múltiple, un terminador, un gen de resistencia a fármacos, un gen auxótrofo complementario, etc. Los ejemplos del vector de expresión para *E. coli* incluyen el vector pUC, pBluescriptII, el sistema de expresión pET y el sistema de expresión pGEX. El polipéptido descrito anteriormente puede expresarse en células hospedadoras procariontas incorporando un



ADN que codifica el polipéptido en dicho vector de expresión, transformando las células hospedadoras procariotas con el vector y después, cultivando el transformante resultante. En esta ocasión, también puede expresarse el polipéptido en forma de una proteína de fusión con otra proteína.

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

15 La introducción de un vector de expresión en células hospedadoras puede llevarse a cabo mediante un método conocido, tal como electroporación, transfección con fosfato de calcio, un método de liposomas, un método de DEAE-dextrano, microinyección, infección con virus, lipofección o unión a un péptido que penetre en las células.

Puede aislarse un polipéptido diana y purificarse a partir de las células hospedadoras combinando procedimientos de separación conocidos. Los ejemplos de procedimientos de separación incluyen, pero sin limitación, tratamiento con un desnaturante, tal como urea o un tensioactivo, ultrasonidos, digestión enzimática, extracción por saturación de sal, precipitación fraccionada del disolvente, diálisis, centrifugación, ultrafiltración, filtración en gel, SDS-PAGE, foré debate de isoelectroenfoque, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía hidrófoba, cromatografía de afinidad y cromatografía en fase inversa.

25 <Estructura del anticuerpo>

Normalmente, un anticuerpo es una glucoproteína heteromultimérica que comprende al menos dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras. Salvo para las IgM, un anticuerpo es una glucoproteína heterotetramérica de aproximadamente 150 kDa que comprende dos cadenas ligeras (L) iguales y dos cadenas pesadas (H) iguales. Normalmente, una cadena ligera se une a una cadena pesada a través de 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 intracadena. 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 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 muestran una variabilidad particular que se denominan regiones determinantes de la complementariedad (CDR). Las porciones relativamente conservadas de los dominios variables se denominan regiones marco (FR). Los dominios variables de las cadenas pesada y ligera intactas comprenden cada uno cuatro FR conectadas mediante tres CDR. Las tres CDR en la cadena pesada se denominan CDRH1, CDRH2 y CDRH3, por este orden, desde el extremo N-terminal. De manera similar, en la cadena ligera, las CDR se denominan CDRL1, CDRL2 y CDRL3. La CDRL3 es la más importante en la especificidad de unión de un anticuerpo por un antígeno. Las CDR de cada cadena se mantienen junta en un estado contiguo mediante las FR y contribuyen conjuntamente con las CDR de otra cadena a la formación del sitio de unión a antígeno del anticuerpo. Los dominios constantes no están implicados directamente en la unión del anticuerpo al antígeno, pero muestran diversas funciones efectoras, tales como la participación en la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC), la fagocitosis mediante unión al receptor de Fcγ, la semivida/velocidad de eliminación a través del receptor de Fc neonatal (FcRn) y la citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) a través del componente C1q de la cascada de complemento.

50 <Producción de anticuerpos>

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

En este caso, la expresión "reactividad inmunológica" se refiere a la capacidad de que un anticuerpo y un antígeno de CAPRIN-1 se unan entre sí *in vivo* y se muestre la función de dañar un tumor (por ejemplo, muerte, supresión o regresión) a través de dicha unión. Es decir, el anticuerpo usado en la presente invención puede ser cualquier anticuerpo que se una a una proteína CAPRIN-1 y de este modo dañe al cáncer de hígado.

Los ejemplos de anticuerpo incluyen anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, anticuerpos sintéticos, anticuerpos multispecíficos, anticuerpos humanos, anticuerpos humanizados, anticuerpos quiméricos, anticuerpos monocatenarios y fragmentos de anticuerpo (por ejemplo, Fab, F(ab')<sub>2</sub> y Fv). El anticuerpo es una clase de molécula de inmunoglobulina adecuada, tal como IgG, IgE, IgM, IgA, IgD o IgY o una subclase adecuada, 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 modificarse además mediante, por ejemplo, acetilación, formilación, amidación, fosforilación o polietilenglicolación (PEGilación), así como glucosilación.

A continuación se describirán ejemplos de producción de diversos anticuerpos.

5 En un anticuerpo monoclonal, por ejemplo, se inmuniza a un ratón con una proteína CAPRIN-1, células cancerosas que expresan la proteína CAPRIN-1 o una línea celular (por ejemplo, Hep3B) de la misma; se extrae el bazo del ratón; se separan las células de bazo y se fusionan con células de mieloma de ratón; y se seleccionan los clones productores de anticuerpos que tienen actividad inhibidora del crecimiento de células cancerosas de entre las células fusionadas resultantes (hibridomas). Se aísla y cultiva un hibridoma productor de un anticuerpo monoclonal que  
10 tenga actividad inhibidora del crecimiento celular y se purifica el anticuerpo del sobrenadante de cultivo mediante purificación por afinidad convencional para preparar un anticuerpo monoclonal.

15 También puede producirse el hibridoma productor de un anticuerpo monoclonal, por ejemplo, del siguiente modo. En primer lugar, se inmuniza a un animal con un antígeno sensibilizante de acuerdo con un método conocido. En general, el antígeno sensibilizante se inyecta por vía intraperitoneal o subcutánea a un mamífero. Específicamente, el antígeno sensibilizante se diluye de manera adecuada con, por ejemplo, suero salino tamponado con fosfato (PBS) o suero salino fisiológico. La suspensión resultante se mezcla opcionalmente con una cantidad adecuada de un adyuvante normal, tal como adyuvante completo de Freund y se emulsiona y después se administra al mamífero  
20 varias veces a intervalos de 4 a 21 días. Además, puede usarse un vehículo adecuado en la inmunización con el antígeno sensibilizante.

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

Las células de mieloma de un mamífero se usan como las otras células progenitoras que se van a fusionar con las células inmunitarias. Como células de mieloma, pueden usarse de manera adecuada varias líneas celulares conocidas, por ejemplo, P3U1 (P3-X63Ag8U1), P3 (P3x63Ag8.653) (J. Immunol., (1979), 123, 1548-1550),  
30 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 (de St. 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 (Galfre, G. et al., Nature, (1979), 277, 131-133).

35 Las células inmunitarias y las células de mieloma pueden fusionarse fundamentalmente mediante un método conocido, por ejemplo, de acuerdo con el método de Kohler y Milstein (Kohler, G. y Milstein, C., Methods Enzymol., (1981), 73, 3-46).

Más específicamente, la fusión celular se efectúa, por ejemplo, en una solución de cultivo nutriente normal en presencia de un acelerador de la fusión celular. Los ejemplos del acelerador de la fusión celular incluyen polietilenglicol (PEG) y virus Sendai (HVJ). Además, puede usarse opcionalmente un agente auxiliar, tal como dimetil sulfóxido, para aumentar la eficacia de la fusión.  
40

La relación numérica entre las células inmunitarias y las células de mieloma puede determinarse de manera arbitraria. Por ejemplo, la relación del número de células inmunitarias al número de células de mieloma es preferentemente de 1 a 10. La solución de cultivo usada en la fusión celular puede ser, por ejemplo, una solución de cultivo RPMI1640 o una solución de cultivo MEM, adecuada para el crecimiento de la línea celular de mieloma o una solución de cultivo normal que se usa para dicho cultivo celular. Además, puede añadirse a la solución de cultivo un reemplazo de suero, tal como suero fetal de ternero (FCS).  
45

50 La fusión celular se efectúa mezclando lo suficiente cantidades predeterminadas de las células inmunitarias y las células de mieloma en la solución de cultivo, añadiendo a la mezcla una solución de PEG (peso molecular medio: por ejemplo, de aproximadamente 1000 a 6000) calentada previamente a aproximadamente 37°C, normalmente, a una concentración del 30 % al 60 % (p/v) y mezclándolas para formar un hibridoma deseado. A continuación, se  
55 añade una solución de cultivo adecuada a la mezcla y se retira el sobrenadante por centrifugación. Este procedimiento se repite para retirar los componentes, tales como el promotor de la fusión, que no son deseables para el crecimiento de hibridomas.

60 El hibridoma preparado de este modo puede seleccionarse cultivándolo en una solución de selección de cultivo convencional, por ejemplo, una solución de cultivo HAT (solución de cultivo que contiene hipoxantina, aminopterina y timidina). El cultivo en la solución de cultivo HAT se continúa durante un periodo de tiempo suficiente (normalmente de varios días a varias semanas) para eliminar las células (células no fusionadas) distintas de los hibridomas diana. Posteriormente, se lleva a cabo un método de dilución limitante convencional para cribar y clonar individualmente el hibridoma que produce el anticuerpo diana.  
65

En lugar del método para obtener un hibridoma inmunizando a un animal no humano con un antígeno, puede

5 obtenerse un hibridoma que produce un anticuerpo humano que tenga la actividad deseada (por ejemplo, actividad inhibidora del crecimiento celular) sensibilizando linfocitos humanos, por ejemplo, linfocitos humanos infectados por el virus 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 procedentes de un ser humano y que tienen capacidad de dividirse permanentemente, por ejemplo, U266 (n.º de registro TIB196).

El hibridoma preparado de este modo que produce un anticuerpo monoclonal puede pasarse en una solución de cultivo convencional y puede almacenarse en nitrógeno líquido durante un largo periodo de tiempo.

10 Es decir, se usa un antígeno deseado o una célula que expresa el antígeno deseado como antígeno sensibilizante y se inmuniza de acuerdo con un método convencional; las células inmunitarias resultantes se fusionan con células progenitoras conocidas mediante fusión celular convencional; y se criban las células productoras de anticuerpos monoclonales (hibridomas) mediante un método de cribado convencional. De este modo, puede producirse un hibridoma.

15 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.

20 Se prepara suero inmunizando a un animal pequeño, tal como un ratón, un ratón que produce anticuerpos humanos o un conejo, con una proteína CAPRIN-1 natural, una proteína CAPRIN-1 recombinante expresada en microorganismos, tales como *E. coli*, en forma de una proteína de fusión con, por ejemplo, GST o un péptido parcial de la misma. El suero se purifica, por ejemplo, mediante precipitación en sulfato de amonio, cromatografía en columna de proteína A o proteína G, cromatografía de intercambio iónico de 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 su efecto antitumoral.

30 En este caso, como ratón productor de anticuerpo humano, se conocen el ratón KM (Kirin Pharma Company, Limited/Medarex Inc.) y el Xeno mouse (Amgen Inc.) (por ejemplo, las Publicaciones Internacionales n.º WO02/43478 y WO02/092812). La inmunización de dichos ratones con una proteína CAPRIN-1 o un fragmento de la misma puede proporcionar un anticuerpo policlonal humano completo en la sangre. Como alternativa, puede producirse un anticuerpo monoclonal de tipo humano extrayendo células de bazo del ratón inmunizado y fusionando las células de bazo con células de mieloma.

35 El antígeno puede prepararse de acuerdo con, por ejemplo, un método que usa células animales (Publicación de Patente Japonesa (Kohyo) n.º 2007-530068) o un método que emplea baculovirus (por ejemplo, Publicación Internacional n.º WO98/46777). Puede usarse para inmunizar un antígeno que tenga baja inmunogenicidad en forma de conjugado con una macromolécula que tenga inmunogenicidad, tal como albúmina.

40 Además, puede usarse un anticuerpo transgénico generado mediante tecnología de recombinación génica clonando un gen de anticuerpo de un hibridoma, incorporando el gen en un vector adecuado 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 a partir del ARNm de un hibridoma usando una retrotranscriptasa. En caso de que se prepare un ADN que codifica el dominio V de un anticuerpo diana, el ADN se une a un ADN que codifica un dominio constante de anticuerpo deseado (dominio C), seguido de su incorporación en un vector de expresión. Como alternativa, puede incorporarse el ADN que codifica el dominio V de un anticuerpo en un vector de expresión que contiene el ADN del dominio C del anticuerpo. El ADN se incorpora en el vector de expresión de tal forma que el ADN se expresa 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.

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

60 Los ejemplos del anticuerpo monoclonal incluyen anticuerpos monoclonales humanos, anticuerpos monoclonales de animales no humanos (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 células de bazo procedentes de un mamífero no humano (por ejemplo, un ratón o un ratón productor de anticuerpos humanos) inmunizado con una proteína CAPRIN-1. En los ejemplos descritos más adelante, se produjeron anticuerpos monoclonales y se confirmaron los efectos antitumorales de los mismos. Estos anticuerpos monoclonales comprenden cada uno un dominio variable de cadena pesada (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 40, la SEQ ID NO: 50, la SEQ ID NO: 60, la SEQ ID NO: 70, la SEQ ID NO: 80, la SEQ ID NO: 90, la SEQ ID NO: 100, la SEQ ID NO: 110, la SEQ ID NO: 120, la SEQ ID NO: 130, la SEQ ID NO: 135, la SEQ ID NO: 145, la SEQ ID NO: 160, la SEQ ID NO: 170, la SEQ ID NO: 200, la SEQ ID NO: 210, la SEQ ID NO: 220, la SEQ ID NO: 230, la

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

55 Un anticuerpo quimérico se produce combinando secuencias procedentes de diferentes animales y es, por ejemplo, un anticuerpo que consta de los dominios variables de cadena pesada y ligera de un anticuerpo de ratón y los dominios constantes de cadena ligera de un anticuerpo humano. El anticuerpo quimérico puede producirse mediante 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.

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

65 El anticuerpo humanizado es un anticuerpo alterado también denominado anticuerpo humano reformado. El

anticuerpo humanizado se construye trasplantando las CDR de un anticuerpo procedente de un animal inmune en la región determinante de la complementariedad de un anticuerpo humano. También se conoce un método que emplea tecnología de recombinación génica general.

5 Específicamente, se sintetiza una secuencia de ADN para unir las CDR de un anticuerpo de ratón y las regiones marco (FR; incluyendo FR1 a FR4) de un anticuerpo humano en el siguiente orden: FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4, desde el extremo N-terminal mediante la PCR a partir de varios oligonucleótidos producidos para que tengan porciones solapantes 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 se introduce el vector de expresión  
10 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 las FR de un anticuerpo humano unidas a través de las CDR, de tal forma que la región determinante de la complementariedad forma un sitio de unión a antígeno satisfactorio. Según sea necesario, puede sustituirse un aminoácido en la región marco en el dominio variable del anticuerpo de tal forma que la región determinante de la complementariedad del anticuerpo humano reformado forma un sitio de unión a antígeno adecuado (Sato K. et al., Cancer Research, 1993, 53: 851-856). La región marco puede sustituirse por una región marco procedente de varios anticuerpos humanos (véase la Publicación Internacional n.º WO99/51743).

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

En la sustitución de aminoácidos, se sustituyen, por ejemplo, menos de 15, menos de 10, 8 o menos, 7 o menos, 6 o menos, 5 o menos, 4 o menos, 3 o menos o 2 o menos aminoácidos, preferentemente de uno a cinco aminoácidos y más preferentemente uno o dos aminoácidos. El anticuerpo sustituido debe ser funcionalmente equivalente al anticuerpo no sustituido. Deseablemente, la sustitución es una sustitución conservativa de aminoácidos, que es una sustitución entre aminoácidos que tienen propiedades similares, tales como carga, cadena lateral, polaridad y carácter aromático. Los aminoácidos que tienen propiedades similares pueden clasificarse como, 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).

30 Los 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 estar unido a cualquier material. Estos anticuerpos modificados pueden prepararse modificando químicamente un anticuerpo preparado. El método de modificación ya se ha establecido en este campo.

En este caso, la expresión "funcionalmente equivalente" se refiere a que el anticuerpo objetivo tiene una actividad biológica o bioquímica similar a la de un anticuerpo usado en la presente invención, específicamente, por ejemplo, que el anticuerpo objetivo tenga la función de dañar el tumor y no provoca sustancialmente una reacción de rechazo al aplicarlo a un ser humano. Dicha actividad es, por ejemplo, actividad inhibidora del crecimiento celular o avidez.

45 El método, bien conocido por los expertos en la materia para preparar un polipéptido funcionalmente equivalente a un polipéptido concreto es un método para introducir 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 modificación adecuada en el anticuerpo, por ejemplo, mediante mutagénesis de sitio dirigido (Hashimoto-Gotoh, T. et al., (1995), Gene, 152, 271-275; Zoller, M.J., y Smith, M., (1983), Methods Enzymol., 100, 468-500; Kramer, W. et al., (1984), Nucleic Acids Res., 12, 9441-9456; Kramer, W. y Fritz, H.J., (1987), Methods Enzymol., 154, 350-367; Kunkel, TA., (1985), Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 82, 488-492; Kunkel, (1988), Methods Enzymol., 85, 2763-2766).

Puede prepararse un anticuerpo que reconoce el epítipo de una proteína CAPRIN-1 que se reconoce por el anticuerpo anti-CAPRIN-1 mediante un método conocido por los expertos en la materia. El anticuerpo puede prepararse, por ejemplo, mediante un método para producir un anticuerpo determinando un epítipo de la proteína CAPRIN-1 reconocida por un anticuerpo anti-CAPRIN-1 mediante un método convencional (por ejemplo, mapeo de epítopos) y usando un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos del epítipo como inmunógeno o un método para seleccionar un anticuerpo que tenga el mismo epítipo que un anticuerpo anti-CAPRIN-1 de entre anticuerpos que tengan diversos epítopos producidos mediante un método convencional.

60 El anticuerpo usado en la presente invención tiene preferentemente una constante de afinidad  $K_a$  ( $k_{on}/k_{off}$ ) 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 tenga un grupo reactivo, tal como un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo o un grupo tiol (por ejemplo, un grupo succinimidilo, un grupo formilo, un grupo

2-piridiltio, un grupo maleimidilo, un grupo alcoxicarbonilo o un grupo hidroxilo).

Los ejemplos del agente antitumoral incluyen los siguientes agentes antitumorales conocidos públicamente a través de documentos u otros artículos, es decir, paclitaxel, doxorubicina, daunorubicina, ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo, tiotepa, busulfán, improsulfano, pipsosulfano, benzodopa, carbocouona, meturedopa, uredopa, altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida, trimetilolmelamina, bulatacina, butalacina, camptotecina, briostatina, calistatina, criptoficina 1, criptoficina 8, dolastatina, duocarmicina, eleuterobina, pancratistatina, sarcodictina, espongiostatina, clorambucilo, clornafazina, ciclofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo, carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina, caliqueamicina, dinemicina, clodonato, esperamicina, aclacinomicina, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicina, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carcinofilina, cromomicina, dactinomicina, detorbicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, adriamicina, epirubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicina, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina, esquizofilano, pteropterina, trimetrexato, fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina, ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifuridina, enocitabina, floxuridina, andrógenos, tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitioestano y testolactona, aminoglutetimida, mitotano, trilostano, ácido frolínico, aceglatona, aldofosfamidoglucósido, ácido aminolevulínico, eniluracilo, amsacrina, bestabucilo, bisantreno, edatraxato, defofamina, demecolcina, diazicuona, elfornitina, acetato de eliptinio, epotilona, etoglúcido, lentinano, lonidamina, maitansina, ansamitocina, mitoguazona, mitoxantrona, mopidanmol, nitraerina, pentostatina, fenamet, pirarrubicina, 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.

Puede evaluarse si un conjugado de un anticuerpo y un agente antitumoral muestra actividad antitumoral o no, por ejemplo, en caso de que el anticuerpo anti-CAPRIN-1 sea un anticuerpo procedente de un ratón, evaluando el efecto antitumoral en células de cáncer humano *in vitro* mediante la reacción simultánea de un conjugado de un segundo anticuerpo que se une a un anticuerpo de ratón y un fármaco. Por ejemplo, la evaluación puede llevarse a cabo usando un anticuerpo anti-IgG humana conjugado a saporina (Hum-ZAP (Advanced Targeting Systems, Inc.)).

Además, la administración combinada del anticuerpo usado en la presente invención y un agente antitumoral puede proporcionar un mayor efecto terapéutico. Este método puede aplicarse a un paciente con cáncer que exprese una proteína CAPRIN-1 antes o después de someterse a cirugía. En particular, después de la cirugía, puede obtenerse una mayor prevención de la recurrencia del cáncer y un mayor periodo de supervivencia en un cáncer que exprese una proteína CAPRIN-1 tratado convencionalmente con solo un agente antitumoral.

Los ejemplos del agente antitumoral usado en la administración combinada incluyen los agentes antitumorales anteriormente mencionados conocidos públicamente a través de los documentos u otros artículos y sales farmacéuticamente aceptables (conocidas) o derivados (conocidos) de los mismos. Entre estos agentes, en particular, se usan preferentemente ciclofosfamida, paclitaxel, docetaxel, vinorelbina, etc.

Como alternativa, el anticuerpo usado en la presente invención puede etiquetarse con un radioisótopo públicamente conocido a través de documentos u otros artículos, 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  $^{176}\text{Lu}$ . Deseablemente, el isótopo es uno eficaz para el tratamiento o diagnóstico de un tumor.

El anticuerpo usado en la presente invención es un anticuerpo que se une a

una proteína CAPRIN-1 o se une específicamente a una proteína CAPRIN-1 y muestra citotoxicidad o actividad inhibidora del crecimiento tumoral contra el cáncer de hígado. El anticuerpo ha de tener una estructura que pueda evitar completa o casi completamente el rechazo en el animal objetivo al que se administra el anticuerpo. Los ejemplos de dichos anticuerpos incluyen, cuando el animal objetivo es un ser humano, anticuerpos humanos, anticuerpos humanizados, anticuerpos quiméricos (por ejemplo, anticuerpos quiméricos de humano-ratón), anticuerpos monocatenarios y anticuerpos multispecíficos (por ejemplo, diabodies y triabodies). Dicho anticuerpo es un anticuerpo recombinante en el que los dominios variables de las cadenas pesadas y ligeras proceden de un anticuerpo humano o en el que los dominios variables de las cadenas pesadas y ligeras constan de regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) procedentes de un anticuerpo de un animal no humano y una región marco procedente de un anticuerpo humano o en el que los dominios variables de las cadenas pesadas y ligeras proceden de un anticuerpo de animal no humano y los dominios constantes de las cadenas pesadas y ligeras proceden de un anticuerpo de ser humano. Se prefieren estos últimos anticuerpos.

Estos anticuerpos recombinantes pueden producirse del siguiente modo. Se clona un ADN que codifica un

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

10 Además, Los ADN que codifican los dominios variables o los ADN que codifican las CDR se producen mediante tecnología de recombinación génica (Sambrook et al., Molecular Cloning A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, (1989)) o con un sintetizador de ADN. En este caso, el hibridoma productor de anticuerpo monoclonal humano puede producirse inmunizando a un animal productor de anticuerpos humanos (por ejemplo, ratón) con una proteína CAPRIN-1 humana y después fusionando las células de bazo extraídas del animal  
 15 inmunizado 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 procedente de un anticuerpo humano mediante tecnología de recombinación génica o con un sintetizador de ADN.

20 En el caso de un anticuerpo humanizado, se sustituyen las secuencias codificantes de las CDR en los ADN que codifican los dominios variables de la cadena ligera o la cadena pesada procedentes de un anticuerpo humano por las secuencias codificantes de las CDR correspondientes de un anticuerpo obtenido de un animal (por ejemplo, ratón, rata o pollo) distinto de seres humanos para producir los ADN. Los ADN resultantes se unen cada uno a los ADN que codifican los dominios constantes de la cadena ligera o la cadena pesada procedentes de un anticuerpo humano para producir un ADN que codifica un anticuerpo humanizado.

25 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 procedente de un animal (por ejemplo, ratón, rata o pollo) distintos de seres humanos se unen cada uno a los ADN que codifican los dominios constantes de la cadena ligera o la cadena pesada procedentes de un anticuerpo humano para producir un ADN que codifica un anticuerpo quimérico.

30 En el caso de un anticuerpo monocatenario, el anticuerpo está formado por un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera unidos linealmente entre sí a través de un enlazador y puede producirse un ADN que codifica el ADN monocatenario uniendo un ADN que codifica el dominio variable de cadena ligera, un ADN que codifica el enlazador y un ADN que codifica el dominio variable de cadena ligera. En este caso, el dominio  
 35 variable de cadena pesada y el dominio variable de cadena ligera proceden de un anticuerpo humano o proceden de un anticuerpo humano en el que solamente se han sustituido las CDR por las CDR de un anticuerpo procedente de un animal (por ejemplo, ratón, rata o pollo) distinto de seres humanos. El enlazador está formado por 12 a 19 aminoácidos y los ejemplos del mismo 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).

40 En caso de un anticuerpo biespecífico (diabody), el anticuerpo puede unirse específicamente a dos epítopos diferentes y puede producirse un ADN que codifica el anticuerpo biespecífico, por ejemplo, uniendo un ADN que codifica el dominio variable A de cadena pesada, un ADN que codifica el dominio variable B de cadena ligera, un ADN que codifica el dominio variable de cadena pesada B y un ADN que codifica el dominio variable de cadena  
 45 ligera A, en este orden (a condición de que el ADN que codifica el dominio variable de cadena ligera B y el ADN que codifica el dominio variable de cadena pesada B estén unidos entre sí a través de un ADN que codifica un enlazador como se ha descrito anteriormente). En este caso, el dominio variable de cadena pesada y el dominio variable de cadena ligera proceden de un anticuerpo humano o proceden de un anticuerpo humano en el que solamente se han sustituido las CDR por las CDR de un anticuerpo procedente de un animal (por ejemplo, ratón, rata o pollo) distinto  
 50 de seres humanos.

Puede producirse un anticuerpo recombinante incorporando el ADN recombinante producido de este modo en uno o más vectores adecuados e introduciendo el vector o los vectores en células hospedadoras (por ejemplo, células de mamífero, células de levadura o células de insecto) para expresar (conjuntamente) el ADN (P.J. Delves., ANTIBODY  
 55 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).

60 Los ejemplos de los anticuerpos de la presente invención producidos mediante los métodos anteriormente descritos incluyen los siguientes anticuerpos (a) a (ao).

(a) Anticuerpos que comprenden cada uno un dominio variable de 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 cadena ligera  
 65 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, descritos en el











(am) Anticuerpos que comprenden cada uno un dominio variable de 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: 398, 399 y 400, respectivamente, y un dominio variable de 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 (por ejemplo, un anticuerpo que comprende un dominio variable de cadena pesada expuesto en la SEQ ID NO: 401 y un dominio variable de cadena ligera expuesto en la SEQ ID NO: 405).

(an) Anticuerpos que comprenden cada uno un dominio variable de 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 y 410, respectivamente y un dominio variable de 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 (por ejemplo, un anticuerpo que comprende un dominio variable de cadena pesada expuesto en la SEQ ID NO: 411 y un dominio variable de cadena ligera expuesto en la SEQ ID NO: 415).

(ao) Anticuerpos que comprenden cada uno un dominio variable de 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 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 (por ejemplo, un anticuerpo que comprende un dominio variable de cadena pesada expuesto en la SEQ ID NO: 421 y un dominio variable de cadena ligera expuesto en la SEQ ID NO: 425).

En este caso, las secuencias expuestas en las SEQ ID NO: 67, 68 y 69 son la CDRH1, la CDR2 y la CDR3, respectivamente, del dominio variable de cadena pesada de un anticuerpo de ratón, de un modo similar, los conjuntos de secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 77, 78 y 79, las SEQ ID NO: 87, 88 y 89, las SEQ ID NO: 97, 98 y 99, las SEQ ID NO: 107, 108 y 109, las SEQ ID NO: 117, 118 y 119, las SEQ ID NO: 127, 128 y 129, las SEQ ID NO: 132, 133 y 134, las SEQ ID NO: 142, 143 y 144, las SEQ ID NO: 157, 158 y 159, las SEQ ID NO: 167, 168 y 169, las SEQ ID NO: 197, 198 y 199, las SEQ ID NO: 207, 208 y 209, las SEQ ID NO: 217, 218 y 219, las SEQ ID NO: 227, 228 y 229, las SEQ ID NO: 237, 238 y 239, las SEQ ID NO: 247, 248 y 249, las 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 CDRH1, CDR2 y CDR3 del dominio variable de cadena pesada de un anticuerpo de ratón. De manera similar, los conjuntos de secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 71, 72 y 73, las SEQ ID NO: 81, 82 y 83, las SEQ ID NO: 91, 92 y 93, las SEQ ID NO: 101, 102 y 103, las SEQ ID NO: 111, 112 y 113, las SEQ ID NO: 121, 122 y 123, las SEQ ID NO: 136, 137 y 138, las SEQ ID NO: 146, 147 y 148, las SEQ ID NO: 152, 153 y 154, las SEQ ID NO: 161, 162 y 163, las SEQ ID NO: 171, 172 y 173, las SEQ ID NO: 177, 178 y 179, las SEQ ID NO: 182, 183 y 184, las SEQ ID NO: 187, 188 y 189, las SEQ ID NO: 192, 193 y 194, las SEQ ID NO: 201, 202 y 203, las SEQ ID NO: 211, 212 y 213, las SEQ ID NO: 221, 222 y 223, las SEQ ID NO: 231, 232 y 233, las SEQ ID NO: 241, 242 y 243, las SEQ ID NO: 251, 252 y 253, las SEQ ID NO: 280, 281 y 282, las SEQ ID NO: 286, 287 y 288, las SEQ ID NO: 295, 296 y 297, las SEQ ID NO: 305, 306 y 307, las SEQ ID NO: 315, 316 y 317, las SEQ ID NO: 325, 326 y 327, las SEQ ID NO: 335, 336 y 337, las SEQ ID NO: 345, 346 y 347, las SEQ ID NO: 377, 378 y 379, las SEQ ID NO: 387, 388 y 389, las SEQ ID NO: 402, 403 y 404, las SEQ ID NO: 412, 413 y 414, las SEQ ID NO: 422, 423 y 424 son cada uno un conjunto de CDR1, CDR2 y CDR3 del dominio variable de cadena ligera de un anticuerpo de ratón.

De manera similar, las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 37, 38 y 39, las SEQ ID NO: 47, 48 y 49 o las SEQ ID NO: 57, 58 y 59 son cada uno la CDRH1, la CDR2 y la CDR3, respectivamente, del dominio variable de cadena pesada de un anticuerpo de pollo; y las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 41, 42 y 43, las SEQ ID NO: 51, 52 y 53 o las SEQ ID NO: 61, 62 y 63 son cada uno la CDRH1, la CDR2 y la CDR3, respectivamente, del dominio variable de cadena ligera de un anticuerpo de pollo.

De manera similar, las secuencias expuestas en las SEQ ID NO: 351, 352 y 353 son la CDRH1, la CDR2 y la CDR3, respectivamente, del dominio variable de cadena pesada de un anticuerpo de conejo; y las secuencias expuestas en las SEQ ID NO: 354, 355 y 356 son la CDRH1, la CDR2 y la CDR3, respectivamente, del dominio variable de cadena ligera de un anticuerpo de conejo.

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

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

(ii) Anticuerpos que comprenden cada uno un dominio variable de cadena pesada que comprende las secuencias

de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 351, 352 y 353 y la secuencia de aminoácidos de la región marco procedente de un anticuerpo humano; un dominio constante de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos procedente de un anticuerpo humano; un dominio variable de cadena pesada que comprende las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 354, 355 y 356 y la secuencia de aminoácidos de la región marco procedente de un anticuerpo humano; y un dominio constante de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos procedente de un anticuerpo humano.

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

Las secuencias de los dominios constantes y los dominios variables de las cadenas pesadas y ligeras del anticuerpo se encuentran disponibles a través de, por ejemplo, NCBI (por ejemplo, GenBank o UniGene, EE.UU.). Por ejemplo, la secuencia del dominio constante de cadena pesada de IgG<sub>1</sub> humana puede citarse con el n.º de registro J00228, la secuencia del dominio constante de cadena pesada de IgG<sub>2</sub> humana puede citarse con el n.º de registro J00230, la secuencia del dominio constante de cadena pesada de IgG<sub>3</sub> humana puede citarse con el n.º de registro X03604, la secuencia del dominio constante de cadena pesada de IgG<sub>4</sub> humana puede citarse con el n.º de registro K01316, la secuencia del dominio constante  $\kappa$  de cadena ligera humana puede citarse como, por ejemplo, el n.º de registro V00557, X64135 o X64133 y la secuencia del dominio constante  $\lambda$  de cadena ligera humana puede citarse como, por ejemplo, el n.º de registro X64132 o X64134.

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

Preferentemente, estos anticuerpos muestran citotoxicidad y por lo tanto, pueden mostrar efectos antitumorales.

Es evidente que las secuencias específicas de los dominios variables y las CDR de las cadenas pesadas y las cadenas ligeras de los anticuerpos anteriormente mencionados solamente pretenden mostrar ejemplos y no están limitados a las 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 se produce por el hibridoma, se recoge y se determina si el anticuerpo es un anticuerpo diana usando como índices la afinidad inmunológica con la proteína CAPRIN-1 humana y la citotoxicidad. Tras identificar el hibridoma que produce un anticuerpo monoclonal diana, se produce el ADN que codifica los dominios variables de las cadenas pesadas y ligeras del anticuerpo diana a partir del hibridoma como se ha descrito anteriormente y se secuencia el ADN. El ADN se usa para producir otro anticuerpo.

Además, el anticuerpo usado en la presente invención puede tener una sustitución, eliminación 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 marco y/o la secuencia del dominio constante, en tanto que la especificidad, es decir, el reconocimiento específico de la proteína CAPRIN-1, se mantenga. En el presente documento, el término "varios" se refiere a de dos a cinco, preferentemente dos o tres.

Se cree que el efecto antitumoral del anticuerpo anti-CAPRIN-1 usado en la presente invención en las células de cáncer de hígado que expresan CAPRIN-1 está causado por el siguiente mecanismo.

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

Por consiguiente, puede evaluarse la actividad del anticuerpo anti-CAPRIN-1 usado en la presente invención midiendo la actividad de ADCC o la actividad de CDC en las células cancerosas que expresan la proteína CAPRIN-1 *in vitro*, tal como se muestra de manera específica 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 hígado y muestra acción antitumoral por medio de la actividad anteriormente mencionada y por lo tanto, se cree que el anticuerpo es útil para el tratamiento o la prevención del cáncer de hígado. Es decir, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, de la cual el principio activo es el anticuerpo anti-CAPRIN-1, para su uso en un método para tratar el cáncer de hígado. En caso de administrar el anticuerpo anti-CAPRIN-1 a un ser humano (terapia con anticuerpos), el anticuerpo es preferentemente un anticuerpo humano o un anticuerpo humanizado para reducir la inmunogenicidad.

Una mayor afinidad del anticuerpo anti-CAPRIN-1 por la proteína CAPRIN-1 en la superficie de las células de cáncer

- de hígado proporciona una actividad antitumoral más fuerte por parte del anticuerpo anti-CAPRIN-1. Por consiguiente, se espera que un anticuerpo anti-CAPRIN-1 que tenga alta afinidad de unión por una proteína CAPRIN-1 muestre un efecto antitumoral más fuerte y pueda aplicarse a una composición farmacéutica para tratar el cáncer de hígado. En cuanto a la alta afinidad de unión, como se ha descrito anteriormente, la constante de unión (constante de afinidad)  $K_a$  ( $k_{on}/k_{off}$ ) es preferentemente 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.
- 5
- <Unión a células que expresan antígeno>
- 10 Puede especificarse la capacidad de un anticuerpo para unirse a una proteína CAPRIN-1 a través de un ensayo de unión mediante, por ejemplo, ELISA, transferencia de Western, inmunofluorescencia o citometría de flujo, como se describe en los ejemplos.
- 15 <Tinción inmunohistoquímica>
- Puede probarse la reactividad del anticuerpo que reconoce una proteína CAPRIN-1 con la proteína CAPRIN-1 mediante un método inmunohistoquímico bien conocido por los expertos en la materia usando secciones congeladas fijadas usando paraformaldehído o acetona o secciones de tejido incluidas en parafina fijadas con paraformaldehído
- 20 procedentes de tejido obtenido de un paciente durante la cirugía o tejido procedente de un animal que porta un heterotrasplante inoculado con una línea celular que expresa una proteína CAPRIN-1 de manera natural o después de la transfección.
- Puede teñirse un anticuerpo reactivo con una proteína CAPRIN-1 mediante diversos métodos para tinción inmunohistoquímica. Por ejemplo, puede visualizarse el anticuerpo haciéndolo reaccionar con un anticuerpo de cabra anti-ratón o anti-conejo conjugado a peroxidasa de rábano picante.
- 25
- <Composición farmacéutica>
- 30 La diana de la composición farmacéutica para su uso en un método para tratar el cáncer de hígado de la presente invención puede ser cualquier célula (o células) de cáncer de hígado que exprese(n) un gen CAPRIN-1.
- Los términos "tumor" y "cáncer" usados a lo largo de la presente memoria descriptiva se refieren a una neoplasia maligna y se usan de manera indistinta.
- 35 El cáncer de hígado como diana en la presente invención expresa un gen que codifica una secuencia de aminoácidos expuesta en cualquier secuencia con número par de las SEQ ID NO: 2 a 30, una secuencia de aminoácidos que tenga una identidad de secuencia del 80 % o más respecto de la secuencia de aminoácidos o una secuencia parcial que comprende al menos siete restos de aminoácidos consecutivos de cualquiera de estas secuencias de aminoácidos.
- 40 Los ejemplos de cáncer de hígado incluyen, pero sin limitación, carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma, cáncer de hígado metastásico y hepatoblastoma.
- 45 El animal diana es un mamífero, tal como un primate, un animal de compañía, un animal doméstico y un animal de competición y es preferentemente un ser humano, un perro o un gato.
- La composición farmacéutica del anticuerpo usado en la presente invención puede formularse fácilmente mediante un método conocido por los expertos en la materia. La composición farmacéutica puede usarse, por ejemplo, por vía parenteral en forma de una solución aséptica con agua u otro líquido farmacéuticamente aceptable o una inyección de una preparación en suspensión. Por ejemplo, se ha propuesto formular combinando de manera adecuada 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 estabilizante, un agente aromatizante, un excipiente, un vehículo, un antiséptico o un aglutinante y mezclándolos
- 50 en una forma de dosis unitaria deseada aplicando fabricación de fármacos reconocida generalmente. La cantidad de principio activo es tal que se controla un fármaco para proporcionar una dosis adecuada dentro de un intervalo adecuado.
- 55 La composición aséptica para inyección puede prescribirse de acuerdo con la práctica de las preparaciones farmacéuticas convencionales usando un vehículo, tal como agua destilada para inyección.
- 60 Los ejemplos de soluciones acuosas para inyección incluyen suero salino fisiológico y soluciones isotónicas que contienen glucosa u otros adyuvantes, tales como D-sorbitol, D-manosa, D-manitol o cloruro de sodio. La solución acuosa puede usarse junto con un solubilizante adecuado, por ejemplo, alcohol, específicamente, etanol o polialcohol; propilenglicol, polietilenglicol o un detergente no iónico; o polisorbato 80™ o HCO-60.
- 65

5 Los ejemplos de líquidos oleosos incluyen aceite de sésamo y aceite de soja y el líquido oleoso puede usarse junto con benzoato de bencilo o alcohol bencílico como solubilizante. Además, puede mezclarse un tampón, tal como tampón fosfato o un tampón de acetato de sodio, un agente calmante, tal como clorhidrato de procaína, un estabilizante, tal como alcohol bencílico o fenol o un antioxidante. La inyección preparada normalmente se envasa en una ampolla adecuada.

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

15 El método de administración puede seleccionarse adecuadamente basándose en la edad, el peso, el sexo, los 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 una vez o, por ejemplo, dentro de un intervalo de 0,001 a 100000 mg/kg por paciente. Estos valores numéricos no son necesariamente restrictivos. La dosis y el método de administración varían dependiendo del peso, la edad, el sexo, los síntomas, etc. de un paciente, pero pueden seleccionarse fácilmente por los expertos en la materia.

20 El cáncer de hígado puede tratarse administrando la composición farmacéutica de la presente invención a un sujeto.

25 La presente invención abarca además medios, como se definen en las reivindicaciones, para tratar el cáncer de hígado mediante la administración de la composición farmacéutica de la presente invención junto con un agente antitumoral como se ha ejemplificado anteriormente o una composición farmacéutica que contiene dicho agente antitumoral a un sujeto. El anticuerpo o un fragmento del mismo de la presente invención y el agente antitumoral pueden administrarse de manera simultánea o por separado a un sujeto. En caso de administrarse por separado, cualquiera de las composiciones farmacéuticas puede administrarse antes o después y el intervalo de administración, las dosis, las rutas de administración y la frecuencia de administración de las mismas pueden seleccionarse de manera adecuada por un especialista médico. Los ejemplos de la otra forma de dosificación  
30 medicina para su administración simultánea también incluyen composiciones farmacéuticas preparadas mezclando el anticuerpo o un fragmento del mismo de la presente invención y un agente antitumoral en un vehículo (o medio) farmacológicamente aceptable y formulando la mezcla. La descripción para la prescripción, formulación, ruta de administración, dosis, cáncer, etc. relacionada con la composición farmacéutica que contiene el anticuerpo de la presente invención y la forma de dosificación pueden aplicarse a cualquiera de las composiciones farmacéuticas que  
35 contienen agentes antitumorales y las formas de dosificación. Por lo tanto, la presente invención también proporciona un agente farmacéutico combinado (también citado como "kit farmacéutico") para su uso en un método para el tratamiento del cáncer de hígado, que comprende una composición farmacéutica de la presente invención y una composición farmacéutica que contiene un agente antitumoral, como se ha ilustrado anteriormente.

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

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

### Ejemplos

50 A continuación se describirá la presente invención basándose en ejemplos, pero el alcance de la presente invención no está limitado por estos ejemplos.

[Ejemplo 1] Identificación de proteína antigénica de cáncer mediante el método SEREX (1) Preparación de la biblioteca de ADNc

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

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

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

La fagoteca de ADNc procedente de testículo de perro se usó para inmunocribado. Específicamente, se infectaron *E. coli* hospedadoras (XL1-Blue MRF') con la biblioteca, de tal forma que se formaron 2210 clones en una placa de agarosa NZY de  $\Phi$  90 x 15 mm. Posteriormente, se cultivaron las células de *E. coli* 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), impregnada con isopropil- $\beta$ -D-tiogalactósido (IPTG), a 37°C durante 4 horas para introducir y expresar proteínas y las proteínas se transfirieron a la membrana. Posteriormente, se recogió la membrana y se sumergió en TBS (Tris-HCl 10 mM, NaCl 150 mM, pH 7,5) que contenía leche desnatada al 0,5 % y se agitó durante una noche a 4°C para prevenir reacciones no específicas. Se hizo reaccionar este filtro con suero de perro enfermo diluido 500 veces a temperatura ambiente durante 2 a 3 horas.

Se usó suero de perro enfermo de perros con cáncer de mama. El suero se almacenó a -80°C y se pretrató inmediatamente antes de su uso. El pretratamiento del suero se efectuó del siguiente modo: se infectaron células *E. coli* hospedadoras (XL1-Blue MRF') con el fago  $\lambda$  ZAP Express en el que no se insertaron genes exógenos y se cultivó en una placa NZY a 37°C durante una noche. Posteriormente, se añadió a la placa un tampón de NaHCO<sub>3</sub> 0,2 M a pH 8,3 que contenía NaCl 0,5 M, seguido de reposo a 4°C durante 15 horas. Posteriormente, se recogió el sobrenadante en forma de un extracto de *E. coli*/fago. Posteriormente, se hizo pasar el extracto de *E. coli*/fago recogido a través de una columna NHS (fabricada por GE Healthcare Bio-Sciences) para inmovilizar las proteínas obtenidas de la *E. coli* y el fago. Se hizo pasar el suero de los perros enfermos a través de la columna con proteína inmovilizada para retirar, del suero, los anticuerpos que se adsorben a la *E. coli* o el fago. La fracción de suero pasada a través de la columna se diluyó 500 veces con TBS que contenía leche desnatada al 0,5 % para proporcionar un material para inmunocribado.

La membrana sometida a inmunotransferencia con el suero tratado de este modo y la proteína de fusión se lavó con TBS-T (Tween 20 al 0,05 %/TBS) cuatro veces y después se sometió a reacción con un anticuerpo secundario, de cabra anti-IgG de perro diluido 5000 veces con TBS que contenía leche desnatada al 0,5 % (anticuerpo de cabra anti-IgG de perro-h+I conjugado a HRP: fabricado por BETHYL Laboratories, Inc.), a temperatura ambiente durante 1 hora. Se llevó a cabo la detección por reacción de color enzimática usando una solución de reacción de NBT/BCIP (fabricada por Roche Diagnostics K.K.) y se recogieron las colonias correspondientes a las posiciones positivas en la reacción de color en la placa de agarosa NZY de  $\Phi$  90x15 mm y se diluyeron en 500  $\mu$ l de un tampón SM (NaCl 100 mM, MgClSO<sub>4</sub> 10 mM Tris-HCl 50 mM, gelatina al 0,01 %, pH 7,5). Los cribados segundo, tercero y posteriores se llevaron a cabo mediante el mismo procedimiento anterior hasta que se unificaron las colonias positivas a la reacción de color. Como resultado, se aislaron cinco clones positivos a través del cribado de 30940 clones de fago que reaccionaron con la IgG en suero.

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

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

El plásmido purificado se sometió a análisis de la secuencia completa del inserto mediante un método de cebador caminante usando el cebador T3 expuesto en la SEQ ID NO: 31 y el cebador T7 expuesto en la SEQ ID NO: 32. Como resultado de este análisis de secuencia, se obtuvieron las secuencias expuestas en las 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 respecto de genes conocidos usando un programa de búsqueda de homología, búsqueda BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>) reveló 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 se traduce en 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 se traduce en proteína y del 98 % en la secuencia de aminoácidos. Las secuencias de nucleótidos del factor homólogo humano se exponen en las SEQ ID NO: 1 y 3 y las secuencias de aminoácidos se exponen en las SEQ ID NO: 2 y 4. La identidad de secuencia de los genes de perro obtenidos con un gen que codifica un factor homólogo bovino fue del 94 % en la secuencia de nucleótidos, en la región que se traduce en



proteína y del 97 % en la secuencia de aminoácidos. La secuencia de nucleótidos del factor homólogo bovino se expone en la SEQ ID NO: 15 y la secuencia de aminoácidos se expone en la 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 se traduce en 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 se traduce en proteína y del 97 % en la secuencia de aminoácidos. La secuencia de nucleótidos del factor homólogo de caballo se expone en la SEQ ID NO: 17 y la secuencia de aminoácidos se expone en la 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 se traduce en 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 se traduce en proteína y del 95 % al 97 % en la secuencia de aminoácidos. Las secuencias de nucleótidos del factor homólogo de ratón se exponen en las SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25 y 27 y las secuencias de aminoácidos se exponen en las 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 se traduce en 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 se traduce en proteína y del 87 % en la secuencia de aminoácidos. La secuencia de nucleótidos del factor homólogo de pollo se expone en la SEQ ID NO: 29 y la secuencia de aminoácidos se expone en la 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 se traduce en proteína y del 86 % en la secuencia de aminoácidos.

#### 25 (4) Análisis de la expresión génica de CAPRIN-1 con células de cáncer de hígado humanas

Los genes obtenidos mediante el método anteriormente descrito se investigaron respecto de su expresión en cuatro líneas celulares de cáncer de hígado humano (Hep3B, HepG2, SK-Hep-1 y SW480) mediante RT-PCR. La retrotranscripción se llevó a cabo del siguiente modo: Se extrajo el ARN total a partir de 50 a 100 mg de cada tejido y de 5 a  $10 \times 10^6$  células de cada línea celular con reactivo TRIZOL (fabricado por Life Technologies) de acuerdo con el protocolo adjunto al reactivo. Usando este ARN total, se sintetizó el ADNc con el sistema Superscript First-Strand Synthesis para RT-PCR (fabricado por Life Technologies) de acuerdo con el protocolo adjunto al sistema. La PCR se llevó a cabo usando cebadores (expuestos en las 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 retrotranscripción, 2  $\mu$ M de cada uno de los cebadores, 0,2 mM de cada dNTP y 0,65 U de polimerasa ExTaq (fabricada por Takara Shuzo Co., Ltd.) hasta 25  $\mu$ l con el tampón adjunto al reactivo y se repitió un proceso que consistía en reacciones a 94°C durante 30 segundos, a 60°C durante 30 segundos y a 72°C durante 30 segundos, 30 ciclos, con un ciclador térmico (fabricado por BIO-RAD Laboratories, Inc.). Los cebadores específicos para el gen amplificaron la región de los nucleótidos 698 a 1124 de la secuencia de nucleótidos (gen de CAPRIN-1 humana) expuesta en la SEQ ID NO: 1. A efectos de comparación, se usaron simultáneamente cebadores específicos para GADPH (expuestos en las SEQ ID NO: 35 y 36). Como resultado, se observó expresión en todas las líneas celulares de cáncer de hígado humano.

#### 45 [Ejemplo 2] Producción de anticuerpo policlonal contra la proteína CAPRIN-1 humana

Se inyectó cuatro veces por vía subcutánea una mezcla de 1 mg de una proteína CAPRIN-1 humana recombinante producida de acuerdo con el ejemplo 3 del documento WO2010/016526 y un volumen equivalente de solución de adyuvante incompleto de Freund (IFA) a un conejo a intervalos de 2 semanas. Después, se extrajo sangre para obtener suero que contenía un anticuerpo policlonal. El suero se purificó adicionalmente usando un portador de proteína G (fabricado por GE Healthcare Biosciences) para obtener un anticuerpo policlonal contra una proteína CAPRIN-1. Se purificó de un modo similar suero de un conejo al que no se había administrado antígeno, con un portador de proteína G y se usó como anticuerpo de control.

#### 55 [Ejemplo 3] Análisis de la expresión de la proteína CAPRIN-1 en el cáncer de hígado humano

##### (1) Análisis de la expresión de la proteína CAPRIN-1 en el cáncer de hígado humano

Se investigó si cuatro líneas de cáncer de hígado humano (Hep3B, HepG2, Sk-Hep-1 y SW480), con expresión confirmada del gen CAPRIN-1, expresaban o no una proteína CAPRIN-1 en la superficie celular. Se centrifugaron  $1 \times 10^6$  células de cada una de las líneas de cáncer de hígado humano con expresión del gen confirmada en la etapa anterior en un tubo para microcentrifugación de 1,5 ml. A las células se les añadió 2  $\mu$ g (5  $\mu$ l) del anticuerpo policlonal contra una proteína CAPRIN-1 preparado en el ejemplo 2. La mezcla se suspendió en 95  $\mu$ l de PBS que contenía suero fetal de ternero al 0,1 % y se dejó reposar la suspensión sobre hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, se suspendieron las células en 5  $\mu$ l de un anticuerpo de cabra anti-IgG de conejo marcado con FITC (fabricado por Santa Cruz Biotechnology, Inc.) y 95  $\mu$ l de PBS que contenía suero fetal de ternero (FBS) al 0,1 % y se dejó reposar la suspensión sobre hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, se midió la intensidad de

fluorescencia con un dispositivo FACS Calibur, distribuido por Becton, Dickinson and Company. Por separado, como control, se llevó a cabo el mismo procedimiento anterior usando el anticuerpo de control preparado en el ejemplo 2, en lugar del anticuerpo policlonal contra una proteína CAPRIN-1. Como resultado, la intensidad de fluorescencia en las células de cáncer de hígado a las que se había añadido el anticuerpo policlonal anti-CAPRIN-1 humana fue del 20 % o más alta que en el control en todos los casos. Esto demuestra que la proteína CAPRIN-1 se expresa en la superficie celular de cada una de las líneas celulares de cáncer de hígado humanas. La tasa de aumento en la intensidad de fluorescencia está representada por la tasa de aumento en la intensidad media de fluorescencia (valor de IMF) en cada célula y se calcula mediante la siguiente fórmula de cálculo:

$$\text{Tasa de aumento en la intensidad media de fluorescencia (tasa de aumento en la intensidad de fluorescencia) (\%)} = \frac{(\text{valor de IMF de las células que reaccionan con el anticuerpo anti-CAPRIN-1 humana}) - (\text{valor de IMF del control})}{(\text{valor de IMF del control})} \times 100.$$

(2) Análisis de la expresión de la proteína CAPRIN-1 en tejido de cáncer de hígado humano

Se sometió a tinción inmunohistológica a diecisiete muestras de tejido de cáncer de hígado de una matriz de tejido de cáncer de hígado humano incluida en parafina (fabricada por BIOMAX, Inc.). La matriz de tejido de cáncer de hígado humano se trató a 60°C durante 3 horas y después se colocó en un matraz de tinción relleno de xileno. El xileno en el matraz se reemplazó por xileno reciente de una a tres veces cada 5 minutos. Posteriormente, se llevó a cabo el mismo procedimiento usando etanol y PBS-T en lugar de xileno. La matriz de tejido de cáncer de hígado humano se colocó en un matraz de tinción relleno con un tampón de ácido cítrico 10 mM (pH 6,0) que contenía Tween 20 al 0,05 % y se trató a 125°C durante 5 minutos, seguido de reposo a temperatura ambiente durante 40 minutos o más. Se retiró el exceso de agua alrededor de la sección con una toallita Kimwipe, se rodeó la sección con un bolígrafo Dako y se añadió a la misma gota a gota una cantidad adecuada de Peroxidase Block (fabricado por DAKO). Después de dejar reposar a temperatura ambiente durante 5 minutos, se colocó la sección en un matraz de tinción relleno de PBS-T y se reemplazó el PBS-T por PBST-T reciente de una a tres veces cada 5 minutos. Como solución de bloqueo, se añadió sobre la sección una solución de PBS-T que contenía FBS al 10 %, seguido de reposo en una cámara de humedad a temperatura ambiente durante 1 hora. Además, se añadió sobre la sección una solución en la que se había ajustado la concentración del anticuerpo policlonal contra la proteína CAPRIN-1 preparado en el ejemplo 2 a 10 µg/ml con una solución de PBS-T que contenía FBS al 5 % y se dejó reposar la sección en una cámara de humedad a 4°C durante una noche y después se lavó con PBS-T durante 10 minutos tres veces. Sobre la sección se dispuso gota a gota una cantidad adecuada de conjugado de polímero marcado con peroxidasa (fabricado por DAKO), seguido de reposo en una cámara de humedad a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de lavar en PBS-T durante 10 minutos tres veces, se añadió a la sección solución de revelado de color DAB (fabricada por DAKO), seguido de reposo a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos. Se retiró la solución de revelado de color y se lavó la sección en PBS-T durante 10 minutos tres veces, después se enjuagó con agua destilada, se puso en soluciones de etanol al 70 %, 80 %, 90 %, 95 % y 100 %, en este orden, durante 1 minuto en cada solución de etanol y se dejó reposar en xileno durante una noche. Se extrajo el portaobjetos de vidrio y se sumergió en medio de montaje Glycergel (fabricado por DAKO) para su observación. Los resultados demostraron que la proteína CAPRIN-1 se expresaba a alto nivel en 14 muestras (82 %) del total de 17 muestras de tejido de cáncer de hígado.

[Ejemplo 4] Efecto antitumoral (actividad de ADCC) del anticuerpo policlonal contra la proteína CAPRIN-1 en células de cáncer de hígado

Se investigó si un anticuerpo contra una proteína CAPRIN-1 podía dañar o no a las células de cáncer de hígado que expresan una proteína CAPRIN-1. La evaluación se llevó a cabo usando el anticuerpo policlonal contra la proteína CAPRIN-1 humana preparada en el ejemplo 2. Se recogieron  $1 \times 10^6$  células de cada una de las líneas celulares de cáncer de hígado SK-Hep-1 y Hep3B, con expresión confirmada de la proteína CAPRIN-1, en un tubo para centrifugación de 50 ml y se añadieron a las mismas 100 µCi de  $^{51}\text{Cr}$ , seguido de incubación a 37°C durante 2 horas. Posteriormente, se lavaron las células tres veces con medio RPMI1640 que contenía suero fetal de ternero al 10 % y después se añadieron a una placa de 96 pocillos de fondo en V  $1 \times 10^3$  células por pocillo. A cada pocillo se le añadió 1 µg del anticuerpo policlonal contra la proteína CAPRIN-1 y se añadieron adicionalmente  $2 \times 10^5$  linfocitos aislados de sangre periférica humana, seguido de cultivo a 37°C con  $\text{CO}_2$  al 5 % durante 4 horas. Después del cultivo, se midió la cantidad de  $^{51}\text{Cr}$  secretada por las células tumorales dañadas al medio de cultivo para calcular la actividad de ADCC en las células de cáncer de hígado por el anticuerpo policlonal contra la proteína CAPRIN-1 humana. Los resultados demostraron que en el caso del anticuerpo policlonal contra la proteína CAPRIN-1 humana, la actividad de ADCC de cada una de SK-Hep-1 y Hep3B era del 15 % o más, mientras que la actividad de ADCC de cada una de SK-Hep-1 y Hep3B fue menor del 5 % en caso de usar el anticuerpo de control preparado a partir de la sangre periférica de un conejo no inmunizado con el antígeno y también fue menor del 5 % en caso de no usar anticuerpos. Por consiguiente, se reveló que la actividad de ADCC en usando un anticuerpo contra una proteína CAPRIN-1 puede dañar a las células de cáncer de hígado que expresan la proteína CAPRIN-1. El resultado es citotoxicidad, como se ha descrito anteriormente, cuando se mezclaron el anticuerpo contra la proteína CAPRIN-1 usada en la presente invención, linfocitos y  $1 \times 10^3$  células tumorales con  $^{51}\text{Cr}$  y se cultivaron durante 4 horas y se muestra como citotoxicidad en las células tumorales calculada mediante la siguiente fórmula de cálculo \* midiendo la cantidad de  $^{51}\text{Cr}$  liberada al medio tras el cultivo.

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

5 [Ejemplo 5] Producción de anticuerpos monoclonales de ratón y pollo contra la proteína CAPRIN-1

Se mezcló la proteína recombinante CAPRIN-1 humana (100 µg) producida en el ejemplo 2 con la misma cantidad de adyuvante MPL/TDM (fabricado por Sigma-Aldrich Co., LLC.) y se usó la mezcla 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 (criados por Japan SLC, Inc.) y se administró tres veces más o 24 veces a intervalos de una semana hasta completar la inmunización. Se extrajo el bazo en el tercer día tras la última inmunización y se trituró entre dos portaobjetos de vidrio estériles 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 de bazo. Se mezclaron las células de bazo resultantes y las células de mieloma de ratón SP2/0 (adquiridas de la ATCC) a una relación de 10:1 y se añadió a la mezcla resultante una solución de PEG preparada mezclando 200 µl de medio RPMI1640 que contenía FBS al 10 % y 800 µl de PEG 1500 (fabricado por Boehringer Ingelheim GmbH) y calentada a 37°C, seguido de reposo durante 5 minutos para la fusión celular. Se llevó a cabo una centrifugación a 1700 rpm durante 5 minutos y se retiró el sobrenadante. Las células se suspendieron en una mezcla de 150 ml de medio RPMI1640 (medio de selección HAT) que contenía FBS al 15 % y un 2 % de equivalentes de solución HAT fabricada por Gibco y se sembró la solución en 15 placas, que eran placas de 96 pocillos (fabricadas por Nunc), a razón de 100 µl por pocillo. El cultivo a 37°C en un 5 % de CO<sub>2</sub> durante 7 días proporcionó hibridomas de las células de bazo y las células de mieloma.

Los hibridomas se seleccionaron usando, como índice, la afinidad de unión de los anticuerpos producidos por los hibridomas a una proteína CAPRIN-1. Se añadió una solución de 1 µg/ml de proteína CAPRIN-1 preparada en el ejemplo 2 a una placa de 96 pocillos a razón de 100 µl por pocillo, seguido de reposo a 4°C durante 18 horas. Se lavó cada pocillo con PBS-T tres veces y se añadieron a cada pocillo 400 µl de una solución de seroalbúmina bovina (BSA) al 0,5 % (fabricada por Sigma-Aldrich Co., LLC.), seguido de reposo a temperatura ambiente durante 3 horas. Se retiró la solución y se lavó cada pocillo con 400 µl de PBS-T tres veces y se añadieron a cada pocillo 100 µl del sobrenadante de cultivo del hibridoma preparado anteriormente, seguido de reposo a temperatura ambiente durante 2 horas. Se lavó cada pocillo con PBS-T tres veces y se añadieron a cada pocillo 100 µl de un anticuerpo anti-IgG (H+L) de ratón marcado con HRP (fabricado por Invitrogen Corporation) diluido 5000 veces con PBS, seguido de reposo a temperatura ambiente durante 1 hora. Se lavó cada pocillo con PBS-T tres veces y se añadieron a cada pocillo 100 µl de solución de sustrato TMB (fabricada por Thermo Fisher Scientific K.K.), seguido de reposo durante 15 a 30 minutos para la reacción de color. Tras producirse el color, se añadieron 100 µl de ácido sulfúrico 1 N a cada pocillo para detener la reacción. Se midió la absorbancia a 450 nm y 595 nm con un espectrómetro de absorción. Como resultado, se seleccionaron varios hibridomas productores de anticuerpos que mostraron altos valores de absorbancia.

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

Posteriormente, de entre estos anticuerpos monoclonales de ratón, se seleccionaron los anticuerpos que reaccionaron con la superficie celular de células de cáncer que expresaban la proteína CAPRIN-1. Específicamente, se centrifugaron  $1 \times 10^6$  células de la línea celular de cáncer de mama humano MDA-MB-231 V en un tubo para microcentrifugación de 1,5 ml. Se añadieron a las células 100 µl del sobrenadante de cultivo de los hibridomas anteriormente descritos, seguido de reposo sobre hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, se añadió a las células un anticuerpo de cabra anti-IgG de ratón marcado con FITC (fabricado por Invitrogen Corporation) diluido 500 veces con PBS que contenía FBS al 0,1 %, seguido de reposo sobre hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, se midió la intensidad de fluorescencia con un dispositivo FACS Calibur, distribuido por Becton, Dickinson and Company. Por separado, como control, se llevó a cabo el mismo procedimiento de antes usando suero no tratado de

un ratón Balb/c de 6 semanas de edad diluido 500 veces con un medio de cultivo de hibridoma, 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 mayores intensidades de fluorescencia en comparación con el control, es decir, reaccionaron con la superficie celular de las células de cáncer de mama.

5 Para producir un anticuerpo monoclonal de pollo, se mezclaron 300 µg de una proteína antigénica (CAPRIN-1 humana) expuesta en la SEQ ID NO: 2 preparada en el ejemplo 2 con la misma cantidad de adyuvante completo de Freund y se usó la mezcla como solución de antígeno para un pollo. La solución de antígeno se administró por vía intraperitoneal a pollos de 7 semanas de edad y se administró adicionalmente a intervalos de cuatro semanas para completar la inmunización. Se extrajo el bazo en el cuarto día tras la última inmunización y se trituró entre dos portaobjetos de vidrio estériles 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 de bazo. Las células de bazo resultantes y las células de mieloma de pollo deficientes para la cadena ligera establecidas por transformación a partir de pollo usando el virus de la reticuloendoteliosis aviar se mezclaron a una relación de 5:1 y se añadió a la mezcla resultante una solución preparada mezclando 200 µl de medio IMDM que contenía FBS al 10 % y 800 µl de PEG 1500 (fabricado por Boehringer Ingelheim GmbH) y se calentó a 37°C, seguido de reposo durante 5 minutos para la fusión celular. Se llevó a cabo una centrifugación a 1700 rpm durante 5 minutos y se retiró el sobrenadante. Las células se suspendieron en una mezcla de 300 ml de medio IMDM (medio de selección HAT) que contenía FBS al 10 % y un 2 % de equivalentes de solución HAT fabricada por Gibco y se sembró la solución en 30 placas, que eran placas de 96 pocillos (fabricadas por Nunc), a razón de 100 µl por pocillo. El cultivo a 37°C en un 5 % de CO<sub>2</sub> durante 7 días proporcionó hibridomas mediante fusión de las células de bazo y las células de mieloma.

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

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

60 Posteriormente, de entre estos anticuerpos monoclonales, se seleccionaron los anticuerpos que reaccionaron con la superficie celular de células de cáncer que expresaban la proteína CAPRIN-1. Específicamente, se centrifugaron 5x10<sup>5</sup> células de la línea celular de cáncer de mama humano MDA-MB-231 V en un tubo para microcentrifugación de 1,5 ml. Se añadieron a las células 100 µl del sobrenadante de cultivo de los hibridomas anteriormente descritos, seguido de reposo sobre hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, se añadió a las células un anticuerpo de cabra anti-IgG (H+L) de pollo marcado con FITC (fabricado por Southern Biotech) diluido 30 veces con PBS que contenía FBS al 0,1 %, seguido de reposo sobre hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, se midió la intensidad de fluorescencia con un dispositivo FACS Calibur, distribuido por Becton, Dickinson and Company. Por separado, se llevó a cabo el mismo procedimiento anterior usando un medio de cultivo de hibridoma 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 mayores intensidades de fluorescencia en comparación con el control, es decir, reaccionaron con la superficie celular de las células de cáncer de mama que expresan la proteína CAPRIN-1.

[Ejemplo 6] Caracterización de los anticuerpos seleccionados

5

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

10 Se extrajo ARNm de cada de cada una de las cepas de hibridoma que producían los 22 anticuerpos monoclonales de ratón y los 3 anticuerpos monoclonales de pollo seleccionados en el ejemplo 5. Se prepararon los genes de los dominios variables de cadena pesada (VH) y los dominios variables de cadena ligera (VL) de todos los anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN-1 mediante RT-PCR usando cebadores específicos para la secuencia procedente de FR1 de ratón y la secuencia procedente de FR4 en los hibridomas productores de anticuerpos monoclonales de ratón y cebadores específicos para la secuencia procedente de FR1 de pollo y la secuencia procedente de FR4 de pollo en los hibridomas productores de anticuerpos monoclonales de pollo. Estos genes se clonaron en un vector pCR2.1 (fabricado por Invitrogen Corporation) para su secuenciación.

15

(1)-1 RT-PCR

20 Se preparó ARNm a partir de  $1 \times 10^6$  hibridomas de cada cepa productora de un anticuerpo monoclonal de ratón con el kit de purificación de ARNm micro (fabricado por GE Healthcare Bio-Sciences) y se retrotranscribió el ARNm resultante con el kit de síntesis SuperScriptII 1st Strand (fabricado por Invitrogen Corporation) para sintetizar ADNc. Estos procedimientos se llevaron a cabo de acuerdo con el protocolo adjunto a cada kit. El gen del anticuerpo se amplificó mediante la PCR usando el ADNc resultante. Para 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. Para 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 empleando como referencia 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  $\mu$ l de tampón EX Taq 10x, 4  $\mu$ l de mezcla de dNTP (2,5 mM), 2  $\mu$ l (1,0  $\mu$ M) de cada cebador y 0,25  $\mu$ l (5 U/ $\mu$ l) de Ex Taq y se ajustó el volumen total a 50  $\mu$ l con agua esterilizada. Después de un 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 hasta un total de 30 ciclos.

25

30

35 El ARN total se extrajo de  $1 \times 10^6$  hibridomas de cada cepa productora de un anticuerpo monoclonal de pollo usando el kit de aislamiento de ARN High Pure (fabricado por Roche Diagnostics K.K.) y se sintetizó el ADNc usando el kit de síntesis de ADNc Prime-Script II 1st (fabricado por Takara Bio Inc.). Estos procedimientos se llevaron a cabo de acuerdo con el protocolo adjunto a cada kit. Se amplificaron el gen del dominio variable de cadena pesada de anticuerpo de pollo y el gen del dominio variable de cadena ligera de anticuerpo de pollo usando el ADNc sintetizado como molde y KOD-Plus-ADN polimerasa (fabricada por Toyobo Co., Ltd.) mediante la PCR de acuerdo con un método convencional. Para obtener un gen del dominio VH de un anticuerpo de pollo, se usaron un cebador específico para la secuencia de FR1 de cadena pesada de pollo y un cebador específico para la secuencia de FR4 de cadena pesada de pollo. Para 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 cadena ligera de pollo.

40

45 (1)-2 Clonación

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

50

55 (1)-3 Secuenciación

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

60

65 Es decir, estos anticuerpos monoclonales comprenden cada uno un dominio variable de cadena pesada (VH) (el número de secuencia de la secuencia del gen se muestra entre paréntesis) que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 40 (SEQ ID NO: 45), la SEQ ID NO: 50 (SEQ ID NO: 55), la SEQ ID NO: 60 (SEQ ID NO: 65), la SEQ ID NO: 70 (SEQ ID NO: 75), la SEQ ID NO: 80 (SEQ ID NO: 85), la SEQ ID NO: 90 (SEQ

5 ID NO: 95), la SEQ ID NO: 100 (SEQ ID NO: 105), la SEQ ID NO: 110 (SEQ ID NO: 115), la SEQ ID NO: 120 (SEQ ID NO: 125), la SEQ ID NO: 130 (SEQ ID NO: 131), la SEQ ID NO: 135 (SEQ ID NO: 140), la SEQ ID NO: 145 (SEQ ID NO: 150), la SEQ ID NO: 160 (SEQ ID NO: 165), la SEQ ID NO: 170 (SEQ ID NO: 175), la SEQ ID NO: 200 (SEQ ID NO: 205), la SEQ ID NO: 210 (SEQ ID NO: 215), la SEQ ID NO: 220 (SEQ ID NO: 225), la SEQ ID NO: 230 (SEQ ID NO: 235), la SEQ ID NO: 240 (SEQ ID NO: 245) o la SEQ ID NO: 250 (SEQ ID NO: 255) y un dominio variable de cadena ligera (VL) (el número de secuencia de la secuencia del gen se muestra entre paréntesis) que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 44 (SEQ ID NO: 46), la SEQ ID NO: 54 (SEQ ID NO: 56), la SEQ ID NO: 64 (SEQ ID NO: 66), la SEQ ID NO: 74 (SEQ ID NO: 76), la SEQ ID NO: 84 (SEQ ID NO: 86), la SEQ ID NO: 94 (SEQ ID NO: 96), la SEQ ID NO: 104 (SEQ ID NO: 106), la SEQ ID NO: 114 (SEQ ID NO: 116), la SEQ ID NO: 124 (SEQ ID NO: 126), la SEQ ID NO: 139 (SEQ ID NO: 141), la SEQ ID NO: 149 (SEQ ID NO: 151), la SEQ ID NO: 155 (SEQ ID NO: 156), la SEQ ID NO: 164 (SEQ ID NO: 166), la SEQ ID NO: 174 (SEQ ID NO: 176), la SEQ ID NO: 180 (SEQ ID NO: 181), la SEQ ID NO: 185 (SEQ ID NO: 186), la SEQ ID NO: 190 (SEQ ID NO: 191), la SEQ ID NO: 195 (SEQ ID NO: 196), la SEQ ID NO: 204 (SEQ ID NO: 206), la SEQ ID NO: 214 (SEQ ID NO: 216), la SEQ ID NO: 224 (SEQ ID NO: 226), la SEQ ID NO: 234 (SEQ ID NO: 236), la SEQ ID NO: 244 (SEQ ID NO: 246) o la SEQ ID NO: 254 (SEQ ID NO: 256). El dominio VH comprende la CDR1 representada por la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 37, la SEQ ID NO: 47, la SEQ ID NO: 57, la SEQ ID NO: 67, la SEQ ID NO: 77, la SEQ ID NO: 87, la SEQ ID NO: 97, la SEQ ID NO: 107, la SEQ ID NO: 117, la SEQ ID NO: 127, la SEQ ID NO: 132, la SEQ ID NO: 142, la SEQ ID NO: 157, la SEQ ID NO: 167, la SEQ ID NO: 197, la SEQ ID NO: 207, la SEQ ID NO: 217, la SEQ ID NO: 227, la SEQ ID NO: 237 o la SEQ ID NO: 247, la CDR2 representada por la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 38, la SEQ ID NO: 48, la SEQ ID NO: 58, la SEQ ID NO: 68, la SEQ ID NO: 78, la SEQ ID NO: 88, la SEQ ID NO: 98, la SEQ ID NO: 108, la SEQ ID NO: 118, la SEQ ID NO: 128, la SEQ ID NO: 133, la SEQ ID NO: 143, la SEQ ID NO: 158, la SEQ ID NO: 168, la SEQ ID NO: 198, la SEQ ID NO: 208, la SEQ ID NO: 218, la SEQ ID NO: 228, la SEQ ID NO: 238 o la SEQ ID NO: 248 y la CDR3 representada por la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 39, la SEQ ID NO: 49, la SEQ ID NO: 59, la SEQ ID NO: 69, la SEQ ID NO: 79, la SEQ ID NO: 89, la SEQ ID NO: 99, la SEQ ID NO: 109, la SEQ ID NO: 119, la SEQ ID NO: 129, la SEQ ID NO: 134, la SEQ ID NO: 144, la SEQ ID NO: 159, la SEQ ID NO: 169, la SEQ ID NO: 199, la SEQ ID NO: 209, la SEQ ID NO: 219, la SEQ ID NO: 229, la SEQ ID NO: 239 o la SEQ ID NO: 249. El dominio VL comprende la CDR1 representada por la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 41, la SEQ ID NO: 51, la SEQ ID NO: 61, la SEQ ID NO: 71, la SEQ ID NO: 81, la SEQ ID NO: 91, la SEQ ID NO: 101, la SEQ ID NO: 111, la SEQ ID NO: 121, la SEQ ID NO: 136, la SEQ ID NO: 146, la SEQ ID NO: 152, la SEQ ID NO: 161, la SEQ ID NO: 171, la SEQ ID NO: 177, la SEQ ID NO: 182, la SEQ ID NO: 187, la SEQ ID NO: 192, la SEQ ID NO: 201, la SEQ ID NO: 211, la SEQ ID NO: 221, la SEQ ID NO: 231, la SEQ ID NO: 241 o la SEQ ID NO: 251, la CDR2 representada por la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 42, la SEQ ID NO: 52, la SEQ ID NO: 62, la SEQ ID NO: 72, la SEQ ID NO: 82, la SEQ ID NO: 92, la SEQ ID NO: 102, la SEQ ID NO: 112, la SEQ ID NO: 122, la SEQ ID NO: 137, la SEQ ID NO: 147, la SEQ ID NO: 153, la SEQ ID NO: 162, la SEQ ID NO: 172, la SEQ ID NO: 178, la SEQ ID NO: 183, la SEQ ID NO: 188, la SEQ ID NO: 193, la SEQ ID NO: 202, la SEQ ID NO: 212, la SEQ ID NO: 222, la SEQ ID NO: 232, la SEQ ID NO: 242 o la SEQ ID NO: 252 y la CDR3 representada por la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 43, la SEQ ID NO: 53, la SEQ ID NO: 63, la SEQ ID NO: 73, la SEQ ID NO: 83, la SEQ ID NO: 93, la SEQ ID NO: 103, la SEQ ID NO: 113, la SEQ ID NO: 123, la SEQ ID NO: 138, la SEQ ID NO: 148, la SEQ ID NO: 154, la SEQ ID NO: 163, la SEQ ID NO: 173, la SEQ ID NO: 179, la SEQ ID NO: 184, la SEQ ID NO: 189, la SEQ ID NO: 194, la SEQ ID NO: 203, la SEQ ID NO: 213, la SEQ ID NO: 223, la SEQ ID NO: 233, la SEQ ID NO: 243 o la SEQ ID NO: 253.

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

55 Es decir, el anticuerpo monoclonal de ratón n.º 1 comprende un dominio variable de cadena pesada expuesto en la SEQ ID NO: 70 y un dominio variable de cadena ligera expuesto en la SEQ ID NO: 74; el anticuerpo monoclonal de ratón n.º 2 comprende un dominio variable de cadena pesada expuesto en la SEQ ID NO: 80 y un dominio variable de cadena ligera expuesto en la SEQ ID NO: 84; el anticuerpo monoclonal de ratón n.º 3 comprende un dominio variable de cadena pesada expuesto en la SEQ ID NO: 90 y un dominio variable de cadena ligera expuesto en la SEQ ID NO: 94; el anticuerpo monoclonal de ratón n.º 4 comprende un dominio variable de cadena pesada expuesto en la SEQ ID NO: 100 y un dominio variable de cadena ligera expuesto en la SEQ ID NO: 104; el anticuerpo monoclonal de ratón n.º 5 comprende un dominio variable de cadena pesada expuesto en la SEQ ID NO: 110 y un dominio variable de cadena ligera expuesto en la SEQ ID NO: 114; el anticuerpo monoclonal de ratón n.º 6 comprende un dominio variable de cadena pesada expuesto en la SEQ ID NO: 120 y un dominio variable de cadena ligera expuesto en la SEQ ID NO: 124; el anticuerpo monoclonal de ratón n.º 7 comprende un dominio variable de cadena pesada expuesto en la SEQ ID NO: 130 y un dominio variable de cadena ligera expuesto en la SEQ ID NO:

124; el anticuerpo monoclonal de ratón n.º 8 comprende un dominio variable de cadena pesada expuesto en la SEQ ID NO: 135 y un dominio variable de cadena ligera expuesto en la SEQ ID NO: 139; el anticuerpo monoclonal de ratón n.º 9 comprende un dominio variable de cadena pesada expuesto en la SEQ ID NO: 145 y un dominio variable de cadena ligera expuesto en la SEQ ID NO: 149; el anticuerpo monoclonal de ratón n.º 10 comprende un dominio variable de cadena pesada expuesto en la SEQ ID NO: 145 y un dominio variable de cadena ligera expuesto en la SEQ ID NO: 155; el anticuerpo monoclonal de ratón n.º 11 comprende un dominio variable de cadena pesada expuesto en la SEQ ID NO: 160 y un dominio variable de cadena ligera expuesto en la SEQ ID NO: 164; el anticuerpo monoclonal de ratón n.º 12 comprende un dominio variable de cadena pesada expuesto en la SEQ ID NO: 170 y un dominio variable de cadena ligera expuesto en la SEQ ID NO: 174; el anticuerpo monoclonal de ratón n.º 13 comprende un dominio variable de cadena pesada expuesto en la SEQ ID NO: 170 y un dominio variable de cadena ligera expuesto en la SEQ ID NO: 180; el anticuerpo monoclonal de ratón n.º 14 comprende un dominio variable de cadena pesada expuesto en la SEQ ID NO: 170 y un dominio variable de cadena ligera expuesto en la SEQ ID NO: 185; el anticuerpo monoclonal de ratón n.º 15 comprende un dominio variable de cadena pesada expuesto en la SEQ ID NO: 170 y un dominio variable de cadena ligera expuesto en la SEQ ID NO: 190; el anticuerpo monoclonal de ratón n.º 16 comprende un dominio variable de cadena pesada expuesto en la SEQ ID NO: 170 y un dominio variable de cadena ligera expuesto en la SEQ ID NO: 195; el anticuerpo monoclonal de ratón n.º 17 comprende un dominio variable de cadena pesada expuesto en la SEQ ID NO: 200 y un dominio variable de cadena ligera expuesto en la SEQ ID NO: 204; el anticuerpo monoclonal de ratón n.º 18 comprende un dominio variable de cadena pesada expuesto en la SEQ ID NO: 210 y un dominio variable de cadena ligera expuesto en la SEQ ID NO: 214; el anticuerpo monoclonal de ratón n.º 19 comprende un dominio variable de cadena pesada expuesto en la SEQ ID NO: 220 y un dominio variable de cadena ligera expuesto en la SEQ ID NO: 224; el anticuerpo monoclonal de ratón n.º 20 comprende un dominio variable de cadena pesada expuesto en la SEQ ID NO: 230 y un dominio variable de cadena ligera expuesto en la SEQ ID NO: 234; el anticuerpo monoclonal de ratón n.º 21 comprende un dominio variable de cadena pesada expuesto en la SEQ ID NO: 240 y un dominio variable de cadena ligera expuesto en la SEQ ID NO: 244; y el anticuerpo monoclonal de ratón n.º 22 comprende un dominio variable de cadena pesada expuesto en la SEQ ID NO: 250 y un dominio variable de cadena ligera expuesto en la SEQ ID NO: 254.

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

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

## (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 cadena pesada expuesto en la SEQ ID NO: 40 del anticuerpo monoclonal de pollo n.º 1 en el epígrafe (1) anterior con enzimas de restricción y se purificó e insertó el fragmento en el vector pcDNA4/myc-His (fabricado por Life Technologies) que contenía una secuencia líder procedente de un anticuerpo de pollo que comprendía la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 263 y el dominio constante de cadena pesada de IgG<sub>1</sub> humana que comprende la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 264 de acuerdo con un método convencional. Por separado, se trataron ambos extremos de un fragmento amplificado del gen del dominio variable de cadena ligera expuesto en la SEQ ID NO: 44 del anticuerpo monoclonal de pollo n.º 1 con enzimas de restricción y se purificó e insertó el fragmento en el vector pcDNA3.1/myc-His (fabricado por Life Technologies) que contenía una secuencia líder procedente de un anticuerpo de pollo que comprendía la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 263 y el dominio constante de cadena ligera de IgG<sub>1</sub> humana que comprende la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 265 de acuerdo con un método convencional.

Posteriormente, se introdujeron en células CHO-K1 (obtenidas del Banco de Células de Riken) el vector recombinante que contenía el dominio variable de cadena pesada expuesto en la SEQ ID NO: 40 del anticuerpo monoclonal de pollo n.º 1 y el vector recombinante que contenía el dominio variable de cadena ligera expuesto en la SEQ ID NO: 44 del anticuerpo monoclonal de pollo n.º 1. Específicamente, se lavaron con PBS (-) 2x10<sup>5</sup> células CHO-K1 cultivadas en cada pocillo de una placa de cultivo de 12 pocillos que contenía 1 ml de medio F12 de Ham

(fabricado por Life Technologies) que contenía FBS al 10 %. Se añadió a cada pocillo 1 ml de medio F12 de Ham reciente que contenía FBS al 10 % 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 en las que se habían introducido los vectores recombinantes se cultivaron en medio F12 de Ham que contenía FBS al 10 %, 200 µg/ml de zeocina (fabricada por Life Technologies) y 200 µg/ml de geneticina (fabricada por Roche) y después se sembraron en una placa de 96 pocillos a razón de 0,5 células por pocillo para producir una línea celular que producía de manera estable el anticuerpo quimérico de humano-pollo n.º 1 (n.º 1) que comprendía el dominio variable del anticuerpo monoclonal de pollo n.º 1. De manera similar, se produjeron líneas celulares que producían de manera estable el anticuerpo quimérico de humano-pollo n.º 2 (n.º 2) y el 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.

Las líneas celulares producidas se cultivaron cada una a razón de  $5 \times 10^5$  células/ml en un matraz de 150-cm<sup>2</sup> que contenía 30 ml de medio OptiCHO asérico (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.

De manera similar, se trataron ambos extremos de un fragmento amplificado del gen del dominio variable de cadena pesada expuesto en la SEQ ID NO: 40 del anticuerpo monoclonal de pollo n.º 1 con enzimas de restricción y se purificó e insertó el fragmento en el vector pcDNA4/myc-His (fabricado por Life Technologies) que contenía una secuencia líder procedente de un anticuerpo de pollo y el dominio constante de cadena pesada de IgG<sub>1</sub> de ratón de acuerdo con un método convencional. Por separado, se trataron ambos extremos de un fragmento amplificado del gen del dominio variable de cadena ligera expuesto en la SEQ ID NO: 44 del anticuerpo monoclonal de pollo n.º 1 con enzimas de restricción y se purificó e insertó el fragmento en el vector pcDNA3.1/myc-His (fabricado por Life Technologies) que contenía una secuencia líder procedente de un anticuerpo de pollo y el dominio constante de cadena ligera de IgG<sub>1</sub> de ratón de acuerdo con un método convencional. Estos vectores se introdujeron en células CHO-K1 como en el caso anterior para producir una línea celular que producía de manera estable el anticuerpo quimérico de ratón-pollo n.º 1 que comprendía el dominio variable del anticuerpo monoclonal de pollo n.º 1. De manera similar, se produjeron líneas celulares que producían de manera estable 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 los anticuerpos monoclonales de pollo n.º 2 y n.º 3, respectivamente.

Las líneas celulares producidas se cultivaron cada una a razón de  $5 \times 10^5$  células/ml en un matraz de 150-cm<sup>2</sup> que contenía 30 ml de medio OptiCHO asérico (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 ratón quimérico de ratón-pollo n.º 3.

(3) Expresión de la proteína CAPRIN-1 en la superficie de células de cáncer de hígado usando el anticuerpo monoclonal preparado

Posteriormente, se investigó si cuatro líneas de cáncer de hígado (Hep3GB, HepG2, Sk-Hep-1 y SW480), con expresión confirmada de un gen CAPRIN-1, expresaban o no una proteína CAPRIN-1 en la superficie de estas células. Se centrifugaron  $1 \times 10^6$  células de cada línea celular en un tubo para microcentrifugación de 1,5 ml. A las células se les añadió el sobrenadante de cultivo (100 µl) que contenía cualquiera de los anticuerpos monoclonales n.º 1 a n.º 22 contra una proteína CAPRIN-1 que reaccionaban con la superficie de una célula cancerosa producida en el ejemplo 4 y los anticuerpos monoclonales de pollo n.º 1 a n.º 3 contra una proteína CAPRIN-1 producida en el epígrafe (2) anterior, seguido de reposo sobre hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, se suspendieron las células en un anticuerpo de cabra anti-IgG de ratón marcado con FITC (fabricado por Invitrogen Corporation) diluido 500 veces con PBS que contenía FBS al 0,1 %, seguido de reposo sobre hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, se midió la intensidad de fluorescencia con un dispositivo FACS Calibur, distribuido por Becton, Dickinson and Company. Por separado, como control, se llevó a cabo el mismo procedimiento de antes usando un anticuerpo de control de isotipo, en lugar de los sobrenadantes de cultivo que contenían los anticuerpos monoclonales de ratón n.º 1 a n.º 22 contra una proteína CAPRIN-1 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 habían añadido 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 elevada que la del control en cada caso. Específicamente, en caso de usar el anticuerpo quimérico de ratón-pollo n.º 1, la intensidad de fluorescencia se potenció un 200 % o más tanto en SK-Hep-1 como en Hep3B. Esto demuestra que la proteína CAPRIN-1 se expresa en la superficie celular de las líneas celulares de cáncer de hígado humanas. La tasa de aumento en la intensidad de fluorescencia está representada por la tasa de aumento en la intensidad media de fluorescencia (valor de IMF) en cada célula y se calcula mediante la siguiente fórmula de cálculo:

$$\text{Tasa de aumento en la intensidad media de fluorescencia (tasa de aumento en la intensidad de fluorescencia) (\%)} = ((\text{valor de IMF de las células que reaccionan con el anticuerpo anti-CAPRIN-1 humana}) - (\text{valor de IMF del control})) / (\text{valor de IMF del control}) \times 100.$$

(4) Efecto antitumoral (actividad de ADCC) del anticuerpo contra la proteína CAPRIN-1 en células de cáncer de hígado humanas



De entre los anticuerpos preparados anteriormente, el anticuerpo quimérico de humano-pollo n.º 1 se usó para evaluar la citotoxicidad (actividad de ADCC) en células de cáncer de hígado humanas. El anticuerpo quimérico de humano-pollo n.º 1 contenido en el sobrenadante de cultivo preparado en el epígrafe (2) anterior se purificó usando Hitrap Proteína A Sepharose FF (fabricado por GE Healthcare Bio-Sciences), sustituido con PBS (-) y se filtró a través de un filtro de 0,22 µm (fabricado por Millipore Corporation) y se usó como anticuerpo para medir la actividad. Se recogieron 1 x10<sup>6</sup> células de cada una de las líneas celulares de cáncer de hígado SK-Hep-1 y Hep3B en un tubo para centrifugación de 50 ml y se añadieron a las mismas 100 µCi de <sup>51</sup>Cr, seguido de incubación a 37°C durante 2 horas. Posteriormente, se lavaron las células tres veces con medio RPMI1640 que contenía FBS al 10 % y después se añadieron a una placa de 96 pocillos de fondo en V 2x10<sup>3</sup> células por pocillo como células diana. Se añadieron a cada pocillo 1,2 µg del anticuerpo purificado anteriormente. Por separado, se aisló una población celular que contenía células NK humanas a partir de linfocitos de sangre periférica humanos mediante el siguiente procedimiento: Se sometió a células mononucleares de sangre periférica a reacción con anticuerpos marcados con 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 celular que contenía células NK no teñidas con estos anticuerpos usando un clasificador celular (FACS Vantage SE (Becton, Dickinson and Company)) o un kit para separación de células NK humanas (kit de aislamiento de células NK (fabricado por Miltenyi Biotec GmbH)). Se añadió adicionalmente a la placa la población de células que contenía células NK a razón de 2x10<sup>5</sup> células por pocillo, seguido de cultivo a 37°C con CO<sub>2</sub> al 5 % durante 4 horas. Después del cultivo, se midió la cantidad de <sup>51</sup>Cr secretada por las células tumorales dañadas al medio de cultivo para calcular la actividad de ADCC en las células de cáncer de hígado por el anticuerpo anti-CAPRIN-1. Como resultado, las citotoxicidades del anticuerpo quimérico de humano-pollo n.º 1 en SK-Hep-1 y Hep3B fueron del 22 % y del 18 %, respectivamente, mientras que las citotoxicidades en SK-Hep-1 y Hep3B fueron menores del 5 % en caso de usar el anticuerpo monoclonal que reacciona con la proteína CAPRIN-1 en sí pero que no reacciona con la superficie celular de las células cancerosas en caso de no usar anticuerpos. De manera similar, también se investigaron las citotoxicidades de los anticuerpos monoclonales de ratón n.º 1 a n.º 22 frente a la proteína CAPRIN-1 y de los anticuerpos quiméricos de humano-pollo n.º 2 y n.º 3 en SK-Hep-1 y todas fueron del 12 % o más, mientras que las citotoxicidades fueron menores del 5 % en caso de usar el anticuerpo monoclonal que reacciona con la proteína CAPRIN-1 en sí pero que no reacciona con la superficie celular de las células cancerosas en caso de no usar anticuerpos, en todas las células de cáncer de hígado. Los resultados anteriores demostraron que los anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN-1 preparados dañan a las células de cáncer que expresan la proteína CAPRIN-1 mediante la actividad de ADCC. El resultado es citotoxicidad, como se ha descrito anteriormente, cuando se mezclaron el anticuerpo contra la proteína CAPRIN-1 usada en la presente invención, la población celular que contenía células NK humanas y 2x 10<sup>3</sup> células tumorales con <sup>51</sup>Cr y se cultivaron durante 4 horas y se muestra como citotoxicidad en las células tumorales calculada mediante la siguiente fórmula de cálculo \* midiendo la cantidad de <sup>51</sup>Cr liberada al medio tras el cultivo.

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

[Ejemplo 7] Identificación de péptidos de la proteína CAPRIN-1 que se unen a anticuerpos contra la proteína CAPRIN-1 que reaccionan con la superficie celular de células de cáncer

Se identificaron secuencias parciales de la proteína CAPRIN-1 reconocidas por anticuerpos contra la proteína CAPRIN-1 usando los anticuerpos monoclonales n.º 12 a n.º 22, que son anticuerpos contra la proteína CAPRIN-1 y reaccionan con la superficie celular de células de cáncer, preparados anteriormente.

En primer lugar, 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 resguardado de la luz durante 30 minutos. A 40 µg de la proteína CAPRIN-1 alquilada reducida se le añadieron 50 µg de cualquiera de los anticuerpos monoclonales n.º 12 a n.º 22 contra la proteína CAPRIN-1. Se ajustó la cantidad total de cada mezcla a 1 ml con tampón fosfato 20 mM (pH 7,0), seguido de reacción a 4°C durante una 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 perlas de proteína A-vidrio (fabricadas por GE Healthcare Bio-Sciences) bloqueadas con PBS que contenía BSA al 1 % (fabricado por Sigma-Aldrich Co., LLC.) y se lavó con PBS en primer lugar y con carbonato de calcio 1 mM en un tampón de NP-40 (tampón fosfato 20 mM (pH 7,4), EDTA 5 mM, NaCl 150 mM, NP-40 al 1 %), seguido de reacción durante 30 minutos.

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

Como resultado, se identificó un polipéptido expuesto en la SEQ ID NO: 273 como una secuencia parcial de la proteína CAPRIN-1 reconocida por todos los anticuerpos monoclonales n.º 12 a n.º 22 contra la proteína CAPRIN-1. Además, se identificó un péptido expuesto en la SEQ ID NO: 274 como una secuencia parcial del polipéptido expuesto en la SEQ ID NO: 273 anterior, 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 observó que una secuencia parcial del péptido expuesta en la SEQ ID NO: 275 era reconocida por los anticuerpos monoclonales n.º 13 a n.º 16.

Los péptidos epitópicos en la proteína CAPRIN-1 reconocidos por los anticuerpos se identificaron usando el anticuerpo monoclonal quimérico de humano-pollo n.º 1, el anticuerpo monoclonal quimérico de humano-pollo n.º 3 y los anticuerpos monoclonales de ratón n.º 1 a n.º 11. Se sintetizaron los péptidos candidatos (93 péptidos), que consistían cada uno en 12 a 16 aminoácidos de la secuencia de aminoácidos de la proteína CAPRIN-1 y cada uno se disolvió a una concentración de 1 mg/ml en DMSO.

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

Se añadió a cada placa una cantidad de 50 µl por pocillo del sobrenadante de cultivo 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), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se retiró la solución y se lavó cada pocillo tres veces con PBST. Posteriormente, se añadió una solución de anticuerpo secundario que contenía un anticuerpo anti-IgG humana marcado con HRP (fabricado por Life Technologies) diluido de 3000 a 4000 veces con PBST a los pocillos de anticuerpo monoclonal quimérico de humano-pollo a razón de 50 µl por pocillo, mientras que se añadió una solución de anticuerpo secundario que contenía un anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con HRP (fabricado por Life Technologies) diluido de 3000 a 4000 veces con PBST a los pocillos de anticuerpo monoclonal de ratón a razón de 50 µl por pocillo. Se retiró la solución y se lavó cada pocillo seis veces con PBST.

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

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

(1) Producción de los 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 que comprendía la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 2 preparada de acuerdo con 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 (criados por Japan SLC, Inc.) y se administró siete veces más a intervalos de una semana hasta completar la inmunización. Se

extrajo el bazo en el tercer día tras la última inmunización y se trituró entre dos portaobjetos de vidrio estériles 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 de bazo. Se mezclaron las células de bazo resultantes y las células de mieloma de ratón SP2/0 (adquiridas de la ATCC) a una relación de 10:1 y se añadió a la mezcla resultante una solución de PEG preparada mezclando 200 µl de medio RPMI1640 que contenía FBS al 10 % y 800 µl de PEG 1500 (fabricado por Boehringer Ingelheim GmbH) y calentada a 37°C, seguido de reposo durante 5 minutos para la fusión celular. Se llevó a cabo una centrifugación a 1700 rpm durante 5 minutos y se retiró el sobrenadante. Las células se suspendieron en una mezcla de 150 ml de medio RPMI1640 (medio de selección HAT) que contenía FBS al 15 % y un 2 % de equivalentes de solución HAT fabricada por Gibco y se sembró la solución en 15 placas, que eran placas de 96 pocillos (fabricadas por Nunc), a razón de 100 µl por pocillo. El cultivo a 37°C en un 5 % de CO<sub>2</sub> durante 7 días proporcionó hibridomas mediante fusión de las células de bazo y las células de mieloma.

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

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

Posteriormente, a partir de los anticuerpos monoclonales resultantes, se seleccionaron los anticuerpos que reaccionaron con la superficie celular de células de cáncer de mama que expresaban CAPRIN-1. Específicamente, se centrifugaron 1 x10<sup>6</sup> células de la línea celular de cáncer de mama humano MDA-MB-231 V en un tubo para microcentrifugación de 1,5 ml. Se añadieron a las células 100 µl del sobrenadante de cultivo de los hibridomas anteriormente descritos, seguido de reposo sobre hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, se añadió a las células un anticuerpo de cabra anti-IgG de ratón marcado con FITC (fabricado por Invitrogen Corporation) diluido 500 veces con PBS que contenía FBS al 0,1 %, seguido de reposo sobre hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, se midió la intensidad de fluorescencia con un dispositivo FACS Calibur, distribuido por Becton, Dickinson and Company. Por separado, se llevó a cabo el mismo procedimiento de 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 hibridoma, 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 mayores intensidades de fluorescencia en comparación con el control, es decir, reaccionaron con la superficie celular de las células de cáncer de mama.

(2) Identificación del epítipo de CAPRIN-1 reconocido por cada uno de los anticuerpos monoclonales de ratón anti-CAPRIN-1

Se identificaron las regiones epitópicas de CAPRIN-1 reconocidas por los cuatro anticuerpos monoclonales resultantes. Se sintetizaron los péptidos candidatos (93 péptidos), que consistían cada uno en 12 a 16 aminoácidos

de la secuencia de aminoácidos de la proteína CAPRIN-1 y cada uno se disolvió a una concentración de 1 mg/ml en DMSO.

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

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

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

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

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

30 Se analizaron los anticuerpos monoclonales resultantes respecto de la secuencia génica que codificaba los dominios variables y sus secuencias de aminoácidos de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 5 del documento WO2010/016526.

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

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

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

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

CDR 1 a 3 en el dominio variable de cadena ligera consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 422, 423 y 424, respectivamente.

(4) Análisis de la expresión de la proteína CAPRIN-1 en la superficie de células de cáncer de hígado usando cada uno de los anticuerpos monoclonales de ratón anti-CAPRIN-1

Se investigó si cuatro líneas de cáncer de hígado humano (Hep3GB, HepG2, Sk-Hep-1 y SW480) expresaban o no una proteína CAPRIN-1 en la superficie celular. Se centrifugaron  $5 \times 10^5$  células de cada línea celular de cáncer de hígado en un tubo para 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  $\mu\text{g/ml}$ , seguido de reposo sobre hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, se hicieron reaccionar las células con un anticuerpo de cabra anti-IgG de ratón marcado con Alexa488 diluido 100 veces (fabricado por Invitrogen Corporation), seguido de reposo sobre hielo durante 30 horas. Después de lavar con PBS, se midió la intensidad de fluorescencia con un dispositivo FACS Calibur, distribuido por Becton, Dickinson and Company. Como control negativo, se usó en la reacción únicamente el anticuerpo secundario. Como resultado, las intensidades de fluorescencia en las células a las que se había añadido el anticuerpo anti-CAPRIN-1 fueron del 35 % o mayores que en el control en cada una de las líneas celulares de cáncer. Esto demuestra que la proteína CAPRIN-1 se expresa en la superficie celular de las líneas celulares de cáncer de hígado.

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

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

Se usó una mezcla de 100  $\mu\text{g}$  de una proteína CAPRIN-1 que comprendía la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 2 preparada de acuerdo con 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 (criados por Japan SLC, Inc.) y se administró siete veces más a intervalos de una semana hasta completar la inmunización. Se extrajo el bazo en el tercer día tras la última inmunización y se trituró entre dos portaobjetos de vidrio estériles 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 de bazo. Se mezclaron las células de bazo resultantes y las células de mieloma de ratón SP2/0 (adquiridas de la ATCC) a una relación de 10:1 y se añadió a la mezcla resultante una solución de PEG preparada mezclando 200  $\mu\text{l}$  de medio RPMI1640 que contenía FBS al 10 % y 800  $\mu\text{l}$  de PEG 1500 (fabricado por Boehringer Ingelheim GmbH) y calentada a 37°C, seguido de reposo durante 5 minutos para la fusión celular. Se llevó a cabo una centrifugación a 1700 rpm durante 5 minutos y se retiró el sobrenadante. Las células se suspendieron en una mezcla de 150 ml de medio RPMI1640 (medio de selección HAT) que contenía FBS al 15 % y un 2 % de equivalentes de solución HAT fabricada por Gibco y se sembró la solución en 15 placas, que eran placas de 96 pocillos (fabricadas por Nunc), a razón de 100  $\mu\text{l}$  por pocillo. El cultivo a 37°C en un 5 % de  $\text{CO}_2$  durante 7 días proporcionó hibridomas mediante fusión de las células de bazo y las células de mieloma.

Los hibridomas se seleccionaron usando, como índice, la afinidad de unión de los anticuerpos producidos por los hibridomas a una proteína CAPRIN-1. Se añadió una solución de 1  $\mu\text{g/ml}$  de proteína CAPRIN-1 preparada mediante el método descrito en el ejemplo 3 del documento WO2010/016526 a una placa de 96 pocillos a razón de 100  $\mu\text{l}$  por pocillo, seguido de reposo a 4°C durante 18 horas. Se lavó cada pocillo con PBS-T tres veces y se añadieron a cada pocillo 400  $\mu\text{l}$  de una solución de seroalbúmina bovina (BSA) al 0,5 % (fabricada por Sigma-Aldrich Co., LLC.), seguido de reposo a temperatura ambiente durante 3 horas. Se retiró la solución y se lavó cada pocillo con 400  $\mu\text{l}$  de PBS-T tres veces y se añadieron a cada pocillo 100  $\mu\text{l}$  del sobrenadante de cultivo del hibridoma preparado anteriormente, seguido de reposo a temperatura ambiente durante 2 horas. Se lavó cada pocillo con PBS-T tres veces y se añadieron a cada pocillo 100  $\mu\text{l}$  de un anticuerpo anti-IgG (H+L) de ratón marcado con HRP (fabricado por Life Technologies) diluido 5000 veces con PBS, seguido de reposo a temperatura ambiente durante 1 hora. Se lavó cada pocillo con PBS-T tres veces y se añadieron a cada pocillo 100  $\mu\text{l}$  de solución de sustrato TMB (fabricada por Thermo Fisher Scientific K.K.), seguido de reposo durante 15 a 30 minutos para la reacción de color. Tras producirse el color, se añadieron 100  $\mu\text{l}$  de ácido sulfúrico 1 N a cada pocillo para detener la reacción. Se midió la absorbancia a 450 nm y 595 nm con un espectrómetro de absorción. Como resultado, se seleccionaron varios hibridomas productores de anticuerpos que mostraron altos valores de absorbancia.

Los hibridomas seleccionados se sembraron en una placa de 96 pocillos a razón de 0,5 células por pocillo y se cultivaron. Tras una semana, se observaron en los pocillos hibridomas que formaron colonias individuales. Se cultivaron las células en los pocillos y se seleccionaron los hibridomas usando, como índice, la afinidad de unión de los anticuerpos producidos por los hibridomas clonados a una proteína CAPRIN-1. Se añadió una solución de 1  $\mu\text{g/ml}$  de la proteína CAPRIN-1 preparada mediante el método descrito en el ejemplo 3 del documento WO2010/016526 a una placa de 96 pocillos a razón de 100  $\mu\text{l}$  por pocillo, seguido de reposo a 4°C durante 18 horas. Se lavó cada pocillo con PBS-T tres veces y se añadieron a cada pocillo 400  $\mu\text{l}$  de una solución de BSA al 0,5 %, seguido de reposo a temperatura ambiente durante 3 horas. Se retiró la solución y se lavó cada pocillo con 400  $\mu\text{l}$  de PBS-T tres veces y se añadieron a cada pocillo 100  $\mu\text{l}$  del sobrenadante de cultivo del hibridoma preparado anteriormente, seguido de reposo a temperatura ambiente durante 2 horas. Se lavó cada pocillo con PBS-T tres

veces y se añadieron a cada pocillo 100 µl de un anticuerpo anti-IgG (H+L) de ratón marcado con HRP (fabricado por Invitrogen Corporation) diluido 5000 veces con PBS, seguido de reposo a temperatura ambiente durante 1 hora. Se lavó cada pocillo con PBS-T tres veces y se añadieron a cada pocillo 100 µl de solución de sustrato TMB (fabricada por Thermo Fisher Scientific K.K.), seguido de reposo durante 15 a 30 minutos para la reacción de color.

5 Tras producirse el color, se añadieron 100 µl de ácido sulfúrico 1 N a cada pocillo para detener la reacción. Se midió la absorbancia a 450 nm y 595 nm con un espectrómetro de absorción. Como resultado, se obtuvieron 61 hibridomas productores de anticuerpos monoclonales con reactividad con la proteína CAPRIN-1.

10 Posteriormente, a partir de los anticuerpos monoclonales resultantes, se seleccionaron los anticuerpos que reaccionaron con la superficie celular de células de cáncer de mama que expresaban CAPRIN-1. Específicamente, se centrifugaron  $1 \times 10^6$  células de la línea celular de cáncer de mama humano MDA-MB-231 V en un tubo para microcentrifugación de 1,5 ml. Se añadieron a las células 100 µl del sobrenadante de cultivo de los hibridomas anteriormente descritos, seguido de reposo sobre hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, se añadió a las células un anticuerpo de cabra anti-IgG de ratón marcado con FITC (fabricado por Invitrogen Corporation) diluido

15 500 veces con PBS que contenía FBS al 0,1 %, seguido de reposo sobre hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, se midió la intensidad de fluorescencia con un dispositivo FACS Calibur, distribuido por Becton, Dickinson and Company. Por separado, se llevó a cabo el mismo procedimiento de 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 hibridoma, en lugar del anticuerpo. Como resultado, se seleccionó un anticuerpo monoclonal de ratón (anticuerpo de ratón anti-CAPRIN-1 n.º 31) que mostraba mayor intensidad de fluorescencia en comparación con el control, es decir, que reaccionaba con la superficie celular de las células de cáncer de mama.

(2) Identificación del epítipo de CAPRIN-1 reconocido por el anticuerpo de ratón anti-CAPRIN-1 n.º 31

25 Se identificó la región epitópica de CAPRIN-1 usando un anticuerpo monoclonal contra CAPRIN-1 (anticuerpo de ratón anti-CAPRIN-1 n.º 31) que reacciona con la superficie celular de las células de cáncer obtenidas en el epígrafe (1) anterior. Se sintetizaron los péptidos candidatos (93 péptidos), que consistían cada uno en 12 a 16 aminoácidos de la secuencia de aminoácidos de la proteína CAPRIN-1 y cada uno se disolvió a una concentración de 1 mg/ml en DMSO.

30 Cada péptido se disolvió a una concentración de 30 µg/ml en un tampón de carbonato de sodio 0,1 M (pH 9,6). La solución se añadió a una placa de 96 pocillos (fabricada por Nunc, n.º de producto: 436006) a razón de 100 µl por pocillo, seguido de reposo a 4°C durante una noche. Se retiró la solución y se añadieron a cada pocillo 200 µl de etanolamina 10 mM/tampón de carbonato de sodio 0,1 M (pH 9,6), seguido de reposo a temperatura ambiente

35 durante 1 hora. Se retiró la solución y se lavó cada pocillo dos veces con PBS que contenía Tween 20 al 0,5 % (PBST) para preparar una placa con péptido inmovilizado.

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

40

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

45

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

50

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

Al igual que en el método del epígrafe (1) anterior, se usó como inmunógeno una proteína de fusión de un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 430 identificada en el epígrafe (2) anterior y una proteína transportadora, hemocianina de lapa californiana (KLH); se mezcló el inmunógeno con la misma cantidad de un adyuvante, TiterMax Gold (marca registrada) (CytRx Corp.); y se administró la mezcla por vía intraperitoneal a cada ratón cuatro veces a intervalos de 7 días a razón de 100 µg cada vez. Las células de bazo se extrajeron en el tercer día tras la última inmunización. Al igual que en el método del epígrafe (1) anterior, se fusionaron las células de bazo con células de mieloma de ratón para producir hibridomas. Posteriormente, los anticuerpos se seleccionaron usando, como índice, la reactividad de los anticuerpos contenidos en los sobrenadantes de cultivo de los hibridomas resultantes con una solución de 1 µg/ml de 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 la SEQ ID NO: 5 usada como inmunógeno y una proteína portadora, BSA.

55

60

65 Específicamente, se añadieron a cada pocillo de una placa de 96 pocillos 100 µl de una solución de 1 µg/ml de la proteína CAPRIN-1 preparada en el ejemplo 3 del documento WO2010/016526 y 100 µl de una solución de 30 µg/ml

de la proteína de fusión de la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 5 y la proteína portadora, BSA, seguido de reposo a 4°C durante 18 horas. Se lavó cada pocillo con PBS-T y se añadieron a cada pocillo 400 µl de una solución de Block Ace (DS Pharma Biomedical Co., Ltd.), seguido de reposo a temperatura ambiente durante 3 horas. Se retiró la solución y se lavó cada pocillo con PBS-T y se añadieron a cada pocillo 100 µl del sobrenadante de cultivo del hibridoma preparado anteriormente, seguido de reposo a temperatura ambiente durante 2 horas. Se lavó cada pocillo con PBS-T y se añadieron a cada pocillo 100 µl de un anticuerpo anti-IgG (H+L) de ratón marcado con HRP (fabricado por Life Technologies) diluido 5000 veces con PBS, seguido de reposo a temperatura ambiente durante 1 hora. Se lavó cada pocillo con PBS-T y se añadieron a cada pocillo 100 µl de solución de sustrato TMB (fabricada por Thermo Fisher Scientific K.K.), seguido de reposo durante 5 a 30 minutos para la reacción de color. Tras producirse el color, se añadieron 100 µl de ácido sulfúrico 1 N a cada pocillo para detener la reacción. Se midió la absorbancia a 450 nm y 595 nm con un espectrómetro de absorción. Como resultado, se seleccionaron hibridomas productores de anticuerpos que mostraron altos valores de absorbancia.

Los hibridomas seleccionados se sembraron en una placa de 96 pocillos a razón de 0,3 células por pocillo y se cultivaron. Tras una semana, se observaron en los pocillos hibridomas que formaron colonias individuales. Se cultivaron adicionalmente las células en los pocillos y se seleccionaron los hibridomas productores de anticuerpos contra una secuencia parcial de la proteína CAPRIN-1, cuya secuencia de aminoácidos se expone en la 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 la SEQ ID NO: 430.

Se seleccionaron anticuerpos monoclonales con reactividad con la superficie celular de las células de cáncer de mama que expresan CAPRIN-1 de entre los anticuerpos monoclonales producidos por los hibridomas resultantes. Específicamente, se centrifugaron  $1 \times 10^6$  células de la línea celular de cáncer de mama humano MDA-MB-231V en un tubo para microcentrifugación de 1,5 ml. Se añadieron a las células 100 µl del sobrenadante de cultivo de los hibridomas anteriormente descritos, seguido de reposo sobre hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, se añadió a las células un anticuerpo de cabra anti-IgG de ratón marcado con FITC (fabricado por Invitrogen Corporation) diluido 500 veces con PBS que contenía FBS al 0,1 %, seguido de reposo sobre hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, se midió la intensidad de fluorescencia con un dispositivo FACS Calibur, distribuido por Becton, Dickinson and Company. Por separado, se llevó a cabo el mismo procedimiento de 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 hibridoma en lugar del anticuerpo y usando solo el anticuerpo secundario en la reacción. Como resultado, se seleccionaron dos anticuerpos monoclonales (anticuerpo de ratón anti-CAPRIN-1 n.º 32 y anticuerpo de ratón anti-CAPRIN-1 n.º 33) que mostraban una mayor intensidad de fluorescencia en comparación con el control negativo, es decir, que reaccionaban con la superficie celular de las células de cáncer de mama.

Se investigó si los anticuerpos de ratón anti-CAPRIN-1 resultantes n.º 32 y n.º 33 reaccionaban o no de manera específica con un polipéptido que tenía la secuencia de aminoácidos expuesta en la 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 la SEQ ID NO: 430 o de una secuencia parcial distinta de la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 430 de CAPRIN-1 en una solución acuosa de carbonato de sodio 0,1 M a una placa de 96 pocillos para ELISA, Inmovilizador de Amino (Nunc), a una cantidad de 100 µg/ml, seguido de reacción a 4°C durante una noche para inmovilizar el péptido al pocillo. Se añadió a los pocillos con péptido inmovilizado una solución acuosa de carbonato de sodio 0,1 M que contenía etanolamina 10 mM, seguido de reposo a temperatura ambiente durante 1 hora. Se retiró la solución en los pocillos. Después de lavar con PBS-T, se añadieron a cada pocillo 400 µl de una solución de Block Ace, seguido de reposo a temperatura ambiente durante 3 horas. Se retiró la solución en los pocillos. Después de lavar con PBS-T, se añadieron a cada pocillo 50 µl del sobrenadante de cultivo que contenía los anticuerpos de ratón anti-CAPRIN-31 n.º 32 o n.º 33, seguido de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de lavar con PBS-T, se añadieron a cada pocillo 50 µl de un anticuerpo anti-IgG (H+L) de ratón marcado con HRP (fabricado por Life Technologies) diluido 5000 veces con la solución Block Ace, seguido de reposo a temperatura ambiente durante 1 hora. Se lavó suficientemente cada pocillo con PBS-T y se añadieron a cada pocillo 100 µl de solución de sustrato TMB (fabricada por Thermo Fisher Scientific K.K.), seguido de reposo durante 5 a 30 minutos para la reacción de color. Tras producirse el color, se añadieron 100 µl de ácido sulfúrico 1 N a cada pocillo para detener la reacción. Se midió la absorbancia 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 la SEQ ID NO: 430 y reaccionaron de manera específica únicamente con los polipéptidos que comprendían la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 430. Por lo tanto, esto demostró que el polipéptido expuesto en la SEQ ID NO: 430 comprende una región epitópica para los anticuerpos monoclonales de ratón n.º 32 y n.º 33.

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

A partir de los anticuerpos de ratón anti-CAPRIN-1 n.º 31 a n.º 33 preparados en los epígrafes (1) y (3) anteriores, se obtuvieron fragmentos amplificados de los genes que codificaban los dominios variables de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 5 del documento WO2010/016526 y se analizaron las secuencias génicas y las secuencias de aminoácidos. La secuencia génica resultante que codifica el dominio variable de cadena pesada del anticuerpo anti-CAPRIN-1 n.º 31 se expone en la SEQ ID NO: 381 y su secuencia de aminoácidos se expone en la SEQ ID NO:

376. La secuencia génica que codifica el dominio variable de cadena ligera se expone en la SEQ ID NO: 382 y su secuencia de aminoácidos se expone en la SEQ ID NO: 380. De manera similar, la secuencia génica resultante que codifica el dominio variable de cadena pesada del anticuerpo anti-CAPRIN-1 n.º 32 se expone en la SEQ ID NO: 391 y su secuencia de aminoácidos se expone en la SEQ ID NO: 386. La secuencia génica que codifica el dominio variable de cadena ligera se expone en la SEQ ID NO: 392 y su secuencia de aminoácidos se expone en la SEQ ID NO: 390. La secuencia génica resultante que codifica el dominio variable de cadena pesada del anticuerpo anti-CAPRIN-1 n.º 33 se expone en la SEQ ID NO: 397 y su secuencia de aminoácidos se expone en la SEQ ID NO: 396. La secuencia génica que codifica el dominio variable de cadena ligera se expone en la SEQ ID NO: 392 y su secuencia de aminoácidos se expone en la SEQ ID NO: 390.

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

[Ejemplo 10] Análisis de la expresión de la proteína CAPRIN-1 en la superficie de células de cáncer de hígado usando los anticuerpos monoclonales de ratón anti-CAPRIN-1 n.º 30 a n.º 36

Se investigó si cuatro líneas de cáncer de hígado humano (Hep3GB, HepG2, Sk-Hep-1 y SW480) expresaban o no una proteína CAPRIN-1 en la superficie celular usando los anticuerpos monoclonales de ratón anti-CAPRIN-1 n.º 30 a n.º 36. Se centrifugaron  $5 \times 10^5$  células de cada línea celular de cáncer de hígado en un tubo para 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 µg/ml, seguido de reposo sobre hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, se hicieron reaccionar las células con un anticuerpo de cabra anti-IgG de ratón marcado con Alexa488 diluido 100 veces (fabricado por Invitrogen Corporation), seguido de reposo sobre hielo durante 30 horas. Después de lavar con PBS, se midió la intensidad de fluorescencia con un dispositivo FACS Calibur, distribuido por Becton, Dickinson and Company. Por separado, se sometió a las células a una reacción solo con el anticuerpo secundario como control negativo. Como resultado, las intensidades de fluorescencia en las células a las que se habían añadido los anticuerpos monoclonales de ratón anti-CAPRIN-1 n.º 30 a n.º 36 fueron del 35 % o mayores que en el control en cada una de las líneas celulares de cáncer. Esto demuestra que la proteína CAPRIN-1 se expresa en la superficie de la membrana celular de las líneas celulares de cáncer de hígado.

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

Posteriormente, se introdujeron en células CHO-K1 (obtenidas del Banco de Células de Riken) el vector recombinante que contiene el dominio variable de cadena pesada de cualquiera de los anticuerpos de ratón anti-CAPRIN-1 n.º 30 a n.º 36 y el vector recombinante que contenía el dominio variable de cadena ligera del anticuerpo de ratón anti-CAPRIN-1. Específicamente, se lavaron con PBS (-)  $2 \times 10^5$  células CHO-K1 cultivadas en cada pocillo de una placa de cultivo de 12 pocillos que contenía 1 ml de medio F12 de Ham (fabricado por Life Technologies) que contenía FBS al 10 %. Se añadió a cada pocillo 1 ml de medio F12 de Ham reciente que contenía FBS al 10 % 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 en las que se habían introducido los vectores recombinantes se cultivaron en medio F12 de Ham que contenía FBS al 10 %, 200 µg/ml de zeocina (fabricada por Life Technologies) y 200 µg/ml de geneticina (fabricada por Roche) y después se sembraron en una placa de 96 pocillos a razón de 0,5 células por pocillo para producir una línea celular que producía de manera estable los anticuerpos quiméricos de humano-ratón anti-CAPRIN-1 n.º 30 a n.º 36 que comprendían los dominios variables de los anticuerpos monoclonales de ratón anti-CAPRIN-1 n.º 30 a n.º 36.



Las líneas celulares producidas se cultivaron cada una a razón de  $5 \times 10^5$  células/ml en un matraz de 150-cm<sup>2</sup> que contenía 30 ml de medio OptiCHO asérico (fabricado por Life Technologies) durante 5 días para obtener sobrenadantes de cultivo que contenían los anticuerpos quiméricos de humano-ratón anti-CAPRIN-1 n.º 30 a n.º 36, respectivamente.

5 [Ejemplo 12] Actividad antitumoral (actividad de ADCC) de los anticuerpos quiméricos de humano-ratón anti-CAPRIN-1 n.º 30 a n.º 36 en células de cáncer de hígado

10 Para evaluar la intensidad de la citotoxicidad de los anticuerpos contra los péptidos procedentes de CAPRIN-1 expuestos en las SEQ ID NO: 429 a 432 en células de cáncer que expresan CAPRIN-1, se midió la actividad de ADCC usando los 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 las cuatro líneas celulares de cáncer de hígado (Hep3GB, HepG2, SK-Hep-1 y SW480) en un tubo para microcentrifugación de 50 ml y se incubaron con 100  $\mu$ Ci de <sup>51</sup>Cr a 37°C durante 2 horas. Posteriormente, se lavaron las células tres veces con medio RPMI1640 que contenía suero fetal de ternero al 10 %.

15 Por separado, se añadió cualquiera de los anticuerpos quiméricos de humano-ratón anti-CAPRIN-1 n.º 30 a n.º 36 a cada pocillo de una placa de 96 pocillos de fondo en V a una concentración final de 5  $\mu$ g/ml y se añadieron a cada pocillo  $2 \times 10^5$  células NK humanas separadas de entre linfocitos de sangre periférica humanos como células efectoras mediante un método convencional. Se añadieron a cada pocillo  $2 \times 10^3$  células de cáncer de hígado con <sup>51</sup>Cr preparadas anteriormente y se cultivó la mezcla durante 4 horas. Se calculó la cantidad de <sup>51</sup>Cr liberada al

20 medio tras el cultivo y la citotoxicidad en las células de cáncer mediante la siguiente fórmula de cálculo \*:

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

25 Como resultado, cada uno de los anticuerpos quiméricos de humano-ratón anti-CAPRIN-1 mostró una actividad del 20 % o más en todas las células de cáncer de hígado, mientras que la actividad de un anticuerpo IgG<sub>1</sub> usado como control negativo fue inferior al 7 % en todas las células de cáncer de hígado.

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

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

35 Para un conejo, se usó como solución de antígeno una mezcla de 300  $\mu$ g de una proteína antigénica (CAPRIN-1 humana) mezclados con la misma cantidad de adyuvante completo de Freund. En la segunda inmunización y en las posteriores, se usó una mezcla con adyuvante incompleto de Freund. La solución de antígeno se administró por vía intraperitoneal a conejos de 7 semanas de edad y se administró adicionalmente a intervalos de cuatro semanas para completar la inmunización. Se extrajo el bazo en el cuarto día tras la última inmunización y se trituró entre dos portaobjetos de vidrio estériles y se lavó con PBS (-) (fabricado por Nissui Pharmaceutical Co., Ltd.), seguido de

40 centrifugación a 1500 rpm durante 10 minutos para eliminar el sobrenadante. Este procedimiento se repitió tres veces para obtener células de bazo. Se mezclaron las células de bazo resultantes y las células de mieloma de conejo a una relación de 5:1 y se añadió a la mezcla resultante una solución de PEG preparada mezclando 200  $\mu$ l de medio IMDM que contenía FBS al 10 % y 800  $\mu$ l de PEG 1500 (fabricado por Boehringer Ingelheim GmbH) y calentada a 37°C, seguido de reposo durante 5 minutos para la fusión celular. Se llevó a cabo una centrifugación a

45 1700 rpm durante 5 minutos y se retiró el sobrenadante. Las células se suspendieron en una mezcla de 300 ml de medio IMDM (medio de selección HAT) que contenía FBS al 10 % y un 2 % de equivalentes de solución HAT fabricada por Gibco y se sembró la solución en 30 placas, que eran placas de 96 pocillos (fabricadas por Nunc), a razón de 100  $\mu$ l por pocillo. El cultivo a 37°C en un 5 % de CO<sub>2</sub> durante 7 días proporcionó hibridomas de las células de bazo y las células de mieloma de conejo.

50 Los hibridomas se seleccionaron usando, como índice, la reactividad de los anticuerpos producidos por los hibridomas por una proteína CAPRIN-1. Se añadió una solución de 1  $\mu$ g/ml de proteína CAPRIN-1 a una placa de 96 pocillos a razón de 100  $\mu$ l por pocillo, seguido de reposo a 4°C durante 18 horas. Se lavó cada pocillo con PBS-T tres veces y se añadieron a cada pocillo 400  $\mu$ l de una solución de seroalbúmina bovina (BSA) al 0,5 % (fabricada por Sigma-Aldrich Co., LLC.), seguido de reposo a temperatura ambiente durante 3 horas. Se retiró la solución y se lavó cada pocillo con 400  $\mu$ l de PBS-T tres veces y se añadieron a cada pocillo 100  $\mu$ l del sobrenadante de cultivo del hibridoma preparado anteriormente, seguido de reposo a temperatura ambiente durante 2 horas. Se lavó cada pocillo tres veces con PBS-T y se añadieron a cada pocillo 100  $\mu$ l de un anticuerpo anti-conejo marcado con HRP diluido 5000 veces con PBS, seguido de reposo a temperatura ambiente durante 1 hora. Se lavó cada pocillo con

60 PBS-T tres veces y se añadieron a cada pocillo 100  $\mu$ l de solución de sustrato TMB (fabricada por Thermo Fisher Scientific K.K.), seguido de reposo durante 15 a 30 minutos para la reacción de color. Tras producirse el color, se añadieron 100  $\mu$ l de ácido sulfúrico 1 N a cada pocillo para detener la reacción. Se midió la absorbancia a 450 nm y 595 nm con un espectrómetro de absorción. Como resultado, se seleccionaron varios hibridomas productores de anticuerpos que mostraron altos valores de absorbancia.

65 Los hibridomas seleccionados se sembraron en una placa de 96 pocillos a razón de 0,5 células por pocillo y se

cultivaron. Tras una semana, se observaron en los pocillos hibridomas que formaron colonias individuales. Se cultivaron las células en los pocillos y se seleccionaron los 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 µg/ml de la proteína CAPRIN-1 a una placa de 96 pocillos a razón de 100 µl por pocillo, seguido de reposo a 4°C durante 18 horas. Se lavó cada pocillo con PBS-T tres veces y se añadieron a cada pocillo 400 µl de una solución de BSA al 0,5 %, seguido de reposo a temperatura ambiente durante 3 horas. Se retiró la solución y se lavó cada pocillo con 400 µl de PBS-T tres veces y se añadieron a cada pocillo 100 µl del sobrenadante de cultivo del hibridoma preparado anteriormente, seguido de reposo a temperatura ambiente durante 2 horas. Se lavó cada pocillo tres veces con PBS-T y se añadieron a cada pocillo 100 µl de un anticuerpo anti-IgG de conejo marcado con HRP diluido 5000 veces con PBS, seguido de reposo a temperatura ambiente durante 1 hora. Se lavó cada pocillo con PBST tres veces y se añadieron a cada pocillo 100 µl de solución de sustrato TMB (fabricada por Thermo Fisher Scientific K.K.), seguido de reposo durante 15 a 30 minutos para la reacción de color. Tras producirse el color, se añadieron 100 µl de ácido sulfúrico 1 N a cada pocillo para detener la reacción. Se midió la absorbancia a 450 nm y 595 nm con un espectrómetro de absorción. Como resultado, se obtuvieron varios hibridomas productores de anticuerpos monoclonales con reactividad con la proteína CAPRIN-1.

Posteriormente, se seleccionaron anticuerpos monoclonales con reactividad con la superficie celular de las células de cáncer que expresan CAPRIN-1 de entre los anticuerpos monoclonales de conejo reactivos con la proteína CAPRIN-1. Específicamente, se centrifugaron  $2 \times 10^5$  células de la línea celular de cáncer de mama humano MDA-MB-231V y de la línea celular de cáncer de pulmón QG56 en un tubo para microcentrifugación de 1,5 ml. Se añadieron a las células 100 µl del sobrenadante de cultivo de los hibridomas anteriormente descritos, seguido de reposo sobre hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, se añadieron a las células un anticuerpo anti-IgG (H+L) de conejo marcado con FITC o anti-IgG (H+L) de conejo marcado con Alexa488, diluidos 100 veces con PBS (-) que contenía FBS al 0,05 %, seguido de reposo sobre hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, se midió la intensidad de fluorescencia con un dispositivo FACS Calibur, distribuido por Becton, Dickinson and Company. Por separado, se llevó a cabo el mismo procedimiento anterior usando un medio de cultivo de hibridoma 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 mostraba mayor intensidad de fluorescencia en comparación con el control, es decir, que reaccionaba con la superficie celular las líneas celulares de cáncer MDA-MB-231 y QG56 que expresan CAPRIN-1.

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 consistían cada uno en 12 a 16 aminoácidos de la secuencia de aminoácidos de la proteína CAPRIN-1 y cada uno se disolvió a una concentración de 1 mg/ml en DMSO. Cada péptido se disolvió a una concentración de 30 µg/ml en un tampón de carbonato de sodio 0,1 M (pH 9,6). La solución se añadió a una placa de 96 pocillos (fabricada por Nunc, n.º de producto: 436006) a razón de 100 µl por pocillo, seguido de reposo a 4°C durante una noche. Se retiró la solución y se añadieron a cada pocillo 200 µl de etanolamina 10 mM/tampón de carbonato de sodio 0,1 M (pH 9,6), seguido de reposo a temperatura ambiente durante 1 hora. Se retiró la solución y se lavó cada pocillo dos veces con PBS que contenía Tween 20 al 0,5 % (PBST) para preparar una placa con péptido inmovilizado. Por confirmación, también se proporcionó esta placa con un pocillo al que se había inmovilizado la proteína CAPRIN-1 de acuerdo con el método descrito anteriormente. Se añadió a la placa el anticuerpo monoclonal de conejo anti-CAPRIN-1 n.º 1 purificado hasta una concentración de 0,1 µg/ml mediante un método convencional, en una cantidad de 50 µl por pocillo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se retiró la solución y se lavó cada pocillo tres veces con PBST. Posteriormente, se añadieron a cada pocillo 50 µl de una solución de anticuerpo secundario que contenía un anticuerpo anti-IgG de conejo marcado con HRP diluido de 3000 a 4000 veces con PBST. Se retiró la solución y se lavó cada pocillo seis veces con PBST. La reacción de color se llevó a cabo añadiendo 100 µl de una solución de sustrato TMB (fabricada por Thermo Fisher Scientific K.K.) a cada pocillo y dejando reposar la mezcla durante 15 a 30 minutos. Tras producirse el color, se añadieron 100 µl de ácido sulfúrico 1 N a cada pocillo para detener la reacción. Se midió la absorbancia a 450 nm y 595 nm con un espectrómetro de absorción. Como resultado, el anticuerpo monoclonal de conejo anti-CAPRIN-1 n.º 1 mostraba reactividad únicamente con los polipéptidos que comprenden la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 430 en 93 péptidos sintetizados como péptidos parciales de CAPRIN-1 y no mostraba reactividad con otros polipéptidos. Además, el anticuerpo monoclonal de conejo anti-CAPRIN-1 n.º 1 mostraba reactividad específica con la proteína CAPRIN-1. Este resultado demuestra que el polipéptido expuesto en la SEQ ID NO: 430 contiene un epítipo para el anticuerpo monoclonal de conejo anti-CAPRIN-1 n.º 1.

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 de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 5 del documento WO2010/016526 y se analizaron la secuencia génica y la secuencia de aminoácidos. Específicamente, se extrajo ARNm del hibridoma que produce el anticuerpo monoclonal de conejo anti-CAPRIN-1 n.º 1 y se obtuvieron mediante RT-PCR los genes del dominio variable de cadena pesada (VH) y del dominio variable de cadena ligera (VL) del anticuerpo, usando cebadores específicos para las secuencias de dominio variable de conejo. Para determinar la secuencia, se clonaron los genes en vectores pCR2.1 (fabricados por Life Technologies). Se determinaron las secuencias génicas del dominio VH y del dominio VL en cada plásmido preparado por clonación usando el cebador directo M13 y el cebador inverso M13 con un secuenciador de

fluorescencia.

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

(2) Producción del anticuerpo quimérico de humano-conejo anti-CAPRIN-1 n.º 1

Se insertaron el gen expuesto en la SEQ ID NO: 358 para expresar el dominio variable de cadena pesada del anticuerpo monoclonal de conejo anti-CAPRIN-1 n.º 1 preparado anteriormente y el gen expuesto en la SEQ ID NO: 360 para expresar el dominio variable de cadena ligera, respectivamente, en un vector de expresión en células de mamífero que contenía el dominio constante de cadena pesada de IgG<sub>1</sub> humana y un vector de expresión en células de mamífero que contenía el dominio constante de cadena ligera de IgG<sub>1</sub> humana. Se obtuvo un sobrenadante de cultivo que contenía anticuerpo quimérico de humano-conejo anti-CAPRIN-1 n.º 1 humanizado mediante la introducción de vectores en células de mamífero de acuerdo con un método convencional.

(3) Especificidad antigénica, reactividad con células cancerosas y actividad antitumoral del anticuerpo quimérico de humano-conejo anti-CAPRIN-1 n.º 1

El anticuerpo quimérico de humano-conejo anti-CAPRIN-1 n.º 1 contenido en el sobrenadante de cultivo preparado en el epígrafe (2) anterior se purificó usando Hitrap Proteína A Sepharose FF (fabricado por GE Healthcare Bio-Sciences) de acuerdo con un método convencional, sustituido con PBS (-) y se filtró a través de un filtro de 0,22 µm (fabricado por Millipore Corporation) y se usó para investigar la especificidad antigénica, la reactividad con las células cancerosas y el efecto antitumoral.

En primer lugar, como en el epígrafe (1) anterior, se investigó la especificidad de reacción del anticuerpo quimérico de humano-conejo anti-CAPRIN-1 n.º 1 con la proteína CAPRIN-1 y un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en la 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 reactividad específica con la proteína CAPRIN-1 y el polipéptido que comprendía la secuencia de aminoácidos expuesta en la 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 sobre la superficie celular de cuatro líneas celulares de cáncer de hígado (Hep3GB, HepG2, SK-Hep-1 y SW480). Se centrifugaron  $1 \times 10^6$  células de cada línea celular en un tubo para microcentrifugación de 1,5 ml. A las células se les añadió el sobrenadante de cultivo celular (100 µl) que contenía el anticuerpo, seguido de reposo sobre hielo durante 1 hora. Después de lavar con PBS, se añadió a las células un anticuerpo de cabra anti-IgG (H+L) humana marcado con Alexa488 (fabricado por Invitrogen Corporation) diluido 100 veces con PBS que contenía FBS al 0,1 %, seguido de reposo a 4°C durante 60 minutos. Después de lavar con PBS (-), se midió la intensidad de fluorescencia con un dispositivo FACS Calibur, distribuido por Becton, Dickinson and Company. Por separado, se hicieron reaccionar las células solo con el anticuerpo secundario como control negativo. Como resultado, el anticuerpo quimérico de humano-conejo anti-CAPRIN-1 n.º 1 mostró una reactividad mayor según una intensidad de fluorescencia mayor en un 30 % o más en comparación con el control negativo. Esto demostró que una parte de la proteína CAPRIN-1 expuesta en la SEQ ID NO: 430 se expresaba en la superficie celular de las líneas celulares humanas de cáncer. La tasa de aumento en la intensidad de fluorescencia está representada por la tasa de aumento en la intensidad media de fluorescencia (valor de IMF) en cada célula y se calcula mediante 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 las células que reaccionan con el anticuerpo anti-CAPRIN-1 humana) - (valor de IMF del control))/(valor de IMF del control) x 100.

Además, se evaluó la actividad antitumoral del anticuerpo quimérico de humano-conejo anti-CAPRIN-1 n.º 1 en dos líneas celulares de cáncer de hígado (Hep3GB y SK-Hep-1). se recogieron  $1 \times 10^6$  células de cada línea celular de cáncer de hígado en un tubo para microcentrifugación de 50 ml y se incubaron con 100 µCi de <sup>51</sup>Cr a 37°C durante 2 horas. Posteriormente, se lavaron tres veces las células con medio RPMI1640 que contenía FBS al 10 % para preparar las células diana. Se añadió el anticuerpo quimérico de humano-conejo anti-CAPRIN-1 n.º 1 a una placa de 96 pocillos de fondo en V a una concentración final de 5 µg/ml. Posteriormente, se añadieron a cada pocillo  $2 \times 10^5$  células NK humanas separadas de linfocitos de sangre periférica humana de acuerdo con un método convencional. se mezclaron  $2 \times 10^3$  células diana con el anticuerpo en cada pocillo de la placa de 96 pocillos de fondo en V, seguido de cultivo a 37°C con CO<sub>2</sub> al 5 % durante 4 horas. Después del cultivo, se midió la cantidad de <sup>51</sup>Cr secretada por las células tumorales dañadas al medio de cultivo para calcular la citotoxicidad en las células de cáncer de hígado por el anticuerpo anti-CAPRIN-1. Por separado, se llevó a cabo la reacción 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 una actividad antitumoral del 25 % o más en cada una de las células de cáncer de hígado, mientras que la citotoxicidad en caso de usar el anticuerpo de control de isotipo fue menor del 5 % en todas las células de cáncer de

hígado. Estos resultados revelaron que el anticuerpo contra el péptido derivado de CAPRIN-1 expuesto en la SEQ ID NO: 430, el anticuerpo quimérico de humano-conejo anti-CAPRIN-1 n.º 1, muestra actividad antitumoral en las células de cáncer de hígado que expresan CAPRIN-1 a través de la actividad de ADCC.

5 [Ejemplo 14] Producción de los anticuerpos humanizados anti-CAPRIN-1 n.º 1 a n.º 3

Se produjo un anticuerpo humanizado del anticuerpo de conejo anti-CAPRIN-1. Basándose en la información de la secuencia de aminoácidos del dominio variable de cadena pesada del anticuerpo monoclonal de conejo anti-CAPRIN-1 n.º 1, se diseñó la secuencia de nucleótidos expuesta en la SEQ ID NO: 362 de tal forma que las CDR 1 a 3 en el dominio variable de cadena pesada consistían en las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 351, 352 y 357, respectivamente, y la región marco puede expresar un dominio constante de cadena pesada (SEQ ID NO: 363) que comprendía la secuencia de un anticuerpo humano. La secuencia de nucleótidos se insertó en un vector de expresión de mamífero que contenía el dominio constante de cadena pesada de IgG<sub>1</sub> humana. De manera similar, se diseñó la secuencia de nucleótidos expuesta en la SEQ ID NO: 364 de tal forma que las CDR 1 a 3 en el dominio variable de cadena ligera consistían en las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 354, 355 y 356, respectivamente, y la región marco puede expresar un dominio constante de cadena ligera (SEQ ID NO: 365) que comprendía la secuencia de un anticuerpo humano. La secuencia de nucleótidos se insertó en un vector de expresión de mamífero que contenía el dominio constante de cadena ligera de IgG<sub>1</sub> humana. Los dos vectores de expresión recombinantes se introdujeron en células de mamífero de acuerdo con un método convencional 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 cadena pesada del anticuerpo monoclonal de conejo anti-CAPRIN-1 n.º 1, se diseñó la secuencia de nucleótidos expuesta en la SEQ ID NO: 367 de tal forma que las CDR 1 a 3 consistían en las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 351, 352 y 353, respectivamente, y la región marco puede expresar un dominio constante de cadena pesada (SEQ ID NO: 368) que comprendía la secuencia de un anticuerpo humano. La secuencia de nucleótidos se insertó en un vector de expresión de mamífero que contenía el dominio constante de cadena pesada de IgG<sub>1</sub> humana. De manera similar, se diseñó la secuencia de nucleótidos expuesta en la SEQ ID NO: 369 de tal forma que las CDR 1 a 3 en el dominio variable de cadena ligera consistían en las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 354, 355 y 356, respectivamente, y la región marco puede expresar un dominio constante de cadena ligera (SEQ ID NO: 370) que comprendía la secuencia de un anticuerpo humano. La secuencia de nucleótidos se insertó en un vector de expresión de mamífero que contenía el dominio constante de cadena ligera de IgG<sub>1</sub> humana. Los dos vectores de expresión recombinantes se introdujeron en células de mamífero de acuerdo con un método convencional 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 cadena pesada del anticuerpo monoclonal de conejo anti-CAPRIN-1 n.º 1, se diseñó la secuencia de nucleótidos expuesta en la SEQ ID NO: 371 de tal forma que las CDR 1 a 3 consistían en las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 351, 352 y 353, respectivamente, y la región marco puede expresar un dominio constante de cadena pesada (SEQ ID NO: 372) que comprendía la secuencia de un anticuerpo humano. La secuencia de nucleótidos se insertó en un vector de expresión de mamífero que contenía el dominio constante de cadena pesada de IgG<sub>1</sub> humana. De manera similar, se diseñó la secuencia de nucleótidos expuesta en la SEQ ID NO: 369 de tal forma que las CDR 1 a 3 en el dominio variable de cadena ligera consistían en las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 354, 355 y 356, respectivamente, y la región marco puede expresar un dominio constante de cadena ligera (SEQ ID NO: 370) que comprendía la secuencia de un anticuerpo humano. La secuencia de nucleótidos se insertó en un vector de expresión de mamífero que contenía el dominio constante de cadena ligera de IgG<sub>1</sub> humana. Los dos vectores de expresión recombinantes se introdujeron en células de mamífero de acuerdo con un método convencional para obtener un sobrenadante de cultivo que contenía el anticuerpo humanizado anti-CAPRIN-1 n.º 3.

50 Especificidad antigénica, 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 epitópico expuesto en la SEQ ID NO: 430 y las líneas celulares de cáncer de hígado fue equivalente a la del anticuerpo monoclonal quimérico de humano-conejo anti-CAPRIN-1 n.º 1. También se evaluó la actividad antitumoral de estos tres anticuerpos humanizados anti-CAPRIN-1 en líneas celulares de cáncer de hígado. Los resultados demostraron que la actividad antitumoral de cada anticuerpo era equivalente a la del anticuerpo monoclonal quimérico de humano-conejo anti-CAPRIN-1 n.º 1.

60 [Ejemplo 15] Análisis de la expresión de la proteína CAPRIN-1 en la superficie de células de cáncer de hígado usando los anticuerpos monoclonales de ratón anti-CAPRIN-1 n.º 23 a n.º 29

Como en el Ejemplo 10, se investigó en cuatro líneas celulares de cáncer de hígado humano (Hep3GB, HepG2, SK-Hep-1 y SW480) si se 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 cadena pesada expuesto en la SEQ ID

NO: 279 que comprende las regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 276, 277 y 278, respectivamente, y un dominio variable de cadena ligera expuesto en la SEQ ID NO: 283 que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 280, 281 y 282, respectivamente, preparados en el documento WO/2013/018894; el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 n.º 24 que comprende un dominio variable de cadena pesada expuesto en la SEQ ID NO: 279 que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 276, 277 y 278, respectivamente, y un dominio variable de cadena ligera expuesto en la SEQ ID NO: 289 que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 286, 287 y 288, respectivamente; el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 n.º 25 que comprende un dominio variable de cadena pesada expuesto en la SEQ ID NO: 294 que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 291, 292 y 293, respectivamente, y un dominio variable de cadena ligera expuesto en la SEQ ID NO: 298 que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 295, 296 y 297, respectivamente; el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 n.º 26 que comprende un dominio variable de cadena pesada expuesto en la SEQ ID NO: 304 que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 301, 302 y 303, respectivamente, y un dominio variable de cadena ligera expuesto en la SEQ ID NO: 308 que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 305, 306 y 307, respectivamente, preparados en el documento WO/2013/018892; el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 n.º 27 que comprende un dominio variable de cadena pesada expuesto en la SEQ ID NO: 314 que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 311, 312 y 313, respectivamente, y un dominio variable de cadena ligera expuesto en la SEQ ID NO: 318 que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 315, 316 y 317, respectivamente, preparados en el documento WO/2013/018891; el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 n.º 28 que comprende un dominio variable de cadena pesada expuesto en la SEQ ID NO: 324 que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 321, 322 y 323, respectivamente, y un dominio variable de cadena ligera expuesto en la SEQ ID NO: 328 que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 325, 326 y 327, respectivamente, preparados en el documento WO/2013/018889; y el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 n.º 29 que comprende un dominio variable de cadena pesada expuesto en la SEQ ID NO: 334 que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 331, 332 y 333, respectivamente, y un dominio variable de cadena ligera expuesto en la SEQ ID NO: 338 que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de aminoácidos expuestas en las SEQ ID NO: 335, 336 y 337, respectivamente, preparados en el documento WO/2013/018883. Como resultado, se observó una reactividad con las líneas celulares de cáncer de hígado equivalente a la de los 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 hígado de los anticuerpos quiméricos de humano-ratón anti-CAPRIN-1 n.º 23 a n.º 29

Se produjeron líneas celulares que expresaban de manera estable los anticuerpos quiméricos de humano-ratón anti-CAPRIN-1 n.º 23 a n.º 29, respectivamente, que tenían los dominios variables de los anticuerpos de ratón anti-CAPRIN-1 n.º 23 a n.º 29 descritos en el ejemplo 15 mediante un método similar al del ejemplo 11, para obtener sobrenadantes de cultivo que contienen anticuerpos quiméricos de humano-ratón anti-CAPRIN-1 n.º 23 a n.º 29. Los anticuerpos purificados de los sobrenadantes mediante un método convencional se usaron para investigar su actividad antitumoral en células de cáncer de hígado. Para evaluar la intensidad de la citotoxicidad en las células de cáncer que expresan CAPRIN-1, se midió la actividad de ADCC usando los anticuerpos quiméricos de humano-ratón anti-CAPRIN-1 n.º 23 a n.º 29. Se evaluó la actividad de ADCC de cuatro líneas celulares de cáncer de hígado (Hep3GB, HepG2, SK-Hep-1 y SW480) mediante un método similar al del ejemplo 12. Como resultado, cada uno de los anticuerpos quiméricos de humano-ratón anti-CAPRIN-1 mostró una actividad del 20 % o más en todas las células de cáncer de hígado, mientras que la actividad de un anticuerpo IgG<sub>1</sub> usado como control negativo fue inferior al 9 % en todas las células de cáncer de hígado.

#### Aplicabilidad industrial

El anticuerpo de la presente invención es útil para el tratamiento del cáncer de hígado.

#### LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Toray Industries, Inc.

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

<130> PH-5533-PCT

5 <150> JP 2012-080779  
<151> 30-03-2012

<160> 432

10 <170> PatentIn versión 3.1

<210> 1  
<211> 5562  
<212> ADN

15 <213> Homo sapiens

<220>  
<221> CDS  
<222> (190)..(2319)  
20 <223>

<400> 1

```

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

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

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

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

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

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

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

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

```

25

ES 2 656 620 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 2 656 620 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 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 2 656 620 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 gaaactatct ttactctgca tgttctgtcc	2529
taagcgtcat cttgagcctt gcacatgata ctgagattcc tcacccttgc ttaggagtaa	2589
aacaatatac tttacagggc 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 gtcctaatac cacatataag gctggctacc agctttgaca	2889
cagcactggt catctggcca aacaactgtg gttaaaaaca catgtaaaat gctttttaac	2949
agctgatact gtataagaca aagccaagat gcaaaaattag gctttgattg gcactttttg	3009
aaaaatatgc acaaatatg ggatgtaatc cggatggccg cttctgtact taatgtgaaa	3069
tatttagata cttttttgaa cacttaacag tttctttgag acaatgactt ttgtaaggat	3129
tggtactatc tatcattcct tatgacatgt acattgtctg tcaactaatcc ttggattttg	3189
ctgtattgtc acctaaattg gtacaggtac tgatgaaaat ctctagtgga taatcataac	3249
actctcggtc acatgttttt ccttcagctt gaaagctttt ttttaaaagg aaaagatacc	3309
aaatgcctgc tgctaccacc cttttcaatt gctatctttt gaaaggcacc agtatgtggt	3369
ttagattgat ttccctgttt cagggaaatc acggacagta gtttcagttc tgatggtata	3429
agcaaaacaa ataaaacggt tataaaaagtt gtatcttgaa aactggtgt tcaacagcta	3489
gcagcttatg tgattcacc ccacgacgt tagtgtcaca aattttatgg tttatctcca	3549

ES 2 656 620 T3

gcaacatttc tctagtactt gcacttatta tcttttgtct aatttaacct taactgaatt 3609  
 ctccgtttct cctggaggca tttatattca gtgataattc cttcccttag atgcataggg 3669  
 agagtctcta aatttgatgg aaatggacac ttgagtagtg acttagcctt atgtactctg 3729  
 ttggaatttg tgctagcagt ttgagcacta gttctgtgtg cctaggaagt taatgctgct 3789  
 tattgtctca ttctgacttc atggagaatt aatcccacct ttaagcaaag gctactaagt 3849  
 taatggtatt ttctgtgcag aaattaaatt ttattttcag catttagccc aggaattctt 3909  
 ccagtaggtg ctccagctatt taaaaacaaa actattctca aacattcatc attagacaac 3969  
 tggagttttt gctggttttg taacctacca aaatggatag gctggtgaac attccacatt 4029  
 caaaagtfff gtaggggtgt gggaaatggg ggatcttcaa tgtttatttt aaaataaaat 4089  
 aaaataagtt cttgactttt ctcatgtgtg gttgtggtac atcatattgg aagggttaac 4149  
 ctgttacttt ggcaaatgag tatttttttg ctagcacctc cccttgctg ctttaaataga 4209  
 catctgctg ggatgtacca caaccatag ttacctgtat cttaggggaa tggataaaat 4269  
 atttgtggtt tactgggtaa tccctagatg atgtatgctt gcagtctat ataaaactaa 4329  
 atttgcctac tgtgtagaaa ataatttcat gacatttaca atcaggactg aagtaagttc 4389  
 ttcacacagt gacctctgaa tcagtttcag agaagggatg ggggagaaaa tgccttctag 4449  
 gttttgaact tctatgcatt agtgcagatg ttgtgaatgt gtaaaggtgt tcatagtttg 4509  
 actgtttcta tgtatgtttt ttcaaagaat tgttcctttt tttgaaactat aatttttctt 4569  
 tttttggtta ttttaccatc acagtttaaa tgtatatctt ttatgtctct actcagacca 4629  
 tatttttaaa ggggtgctc attatggggc agagaacttt tcaataagtc tcattaagat 4689  
 ctgaatcttg gttctaagca ttctgtataa tatgtgattg cttgtcctag ctgcagaagg 4749  
 ccttttgttt ggtcaaagtc atattttagc agagtttcaa ggaaatgatt gtcacacatg 4809  
 tcaactgtagc ctcttggtgt agcaagctca catacaaaat acttttgtat atgcataata 4869  
 taaatcatct catgtggata tgaaacttct tttttaaaac ttaaaaaggt agaatgttat 4929  
 tgattacett gattagggca gttttatttc cagatcctaa taattcctaa aaaatatgga 4989  
 aaagtttttt ttcaatcatt gtacctgat attaaaacaa atatccttta agtatttcta 5049  
 atcagttagc ttctacagtt cttttgtctc cttttatatg cagctcttac gtgggagact 5109  
 tttccactta aaggagacat agaatgtgtg cttattctca gaaggttcat taactgaggt 5169  
 gatgagttaa caactagttg agcagtcagc ttctaagtg ttttaggaca tttgttcatt 5229  
 atattttcog tcatataact agaggaagtg gaatgcagat aagtgccgaa ttcaaaccct 5289  
 tcattttatg tttaaagctcc tgaatctgca ttccacttgg gttgttttta agcattctaa 5349  
 attttagttg attataagtt agatttcaca gaatcagtat tgcccttgat cttgtccttt 5409

ES 2 656 620 T3

```
ttatggagtt aacggggagg aagaccctc aggaaaacga aagtaaattg ttaaggctca 5469
tcttcatacc tttttccatt ttgaatccta caaaaatact gcaaaaagact agtgaatggt 5529
taaaattaca ctagattaa taatatgaaa gtc 5562
```

5 <210> 2  
<211> 709  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 2

ES 2 656 620 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 656 620 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 2 656 620 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 2 656 620 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>

<400> 3

ES 2 656 620 T3

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



ES 2 656 620 T3

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

ES 2 656 620 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 2 656 620 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 2 656 620 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 2 656 620 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

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

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

15 <400> 5

ES 2 656 620 T3

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

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

ES 2 656 620 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	95	100
ttg ctg gaa gga aag gaa aag tct gta tgt gga aca acc tat aaa gca				393
Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala	105	110	115	
cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag tca aat tac ttt gac agc				441
Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser	120	125	130	
act cac aac cac cag aat ggg cta tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca				489
Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser	135	140	145	
gca cct aca gtt gaa gac cag gta gct gaa gct gag cct gag cca gca				537
Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala	150	155	160	
gaa gaa tac act gaa caa agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat				585
Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn	165	170	175	180
aga caa ttt atg gca gaa aca cag ttc agc agt ggt gaa aag gag cag				633
Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln	185	190	195	
gta gat gag tgg acg gtc gaa aca gtg gag gtg gtg aat tca ctc cag				681
Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln	200	205	210	
cag caa cct cag gct gcg tct cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg				729
Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu	215	220	225	
act ccg gtg gct cag gca gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gtc cag				777
Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln	230	235	240	
gac ctt atg gcg cag atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca				825
Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser	245	250	255	260
atg ctg gat ttt gaa aac cag aca ctc gat cct gcc att gta tct gca				873



ES 2 656 620 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	tot	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	toc	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	gog	tca	tca	toc	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	toc	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	acaactcagca			1402
Pro	His	Gln	Val	Glu	Gln	Thr	Glu	Gly	Cys	Arg	Lys					
			440					445								
agtgaattaa	tctgattcac	aggattatgt	ttaaacgcca	aaaacacact	ggccagtgta											1462
ccataatatg	ttaccagaag	agttattatc	tatttgttct	ccctttcagg	aaacttattg											1522
taaagggact	gttttcatcc	cataaagaca	ggactacaat	tgtcagcttt	atattacctg											1582
gaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaa														1605

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

5

<400> 6

ES 2 656 620 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 2 656 620 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

5

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

10

<400> 7

ES 2 656 620 T3

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

ES 2 656 620 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 2 656 620 T3

260					265					270						
gca	cct	aca	ggt	gaa	gac	cag	gta	gct	gaa	gct	gag	cct	gag	cca	gca	864
Ala	Pro	Thr	Val	Glu	Asp	Gln	Val	Ala	Glu	Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Ala	
		275					280					285				
gaa	gaa	tac	act	gaa	caa	agt	gaa	ggt	gaa	tca	aca	gag	tat	gta	aat	912
Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Gln	Ser	Glu	Val	Glu	Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn	
	290					295					300					
aga	caa	ttt	atg	gca	gaa	aca	cag	ttc	agc	agt	ggt	gaa	aag	gag	cag	960
Arg	Gln	Phe	Met	Ala	Glu	Thr	Gln	Phe	Ser	Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln	
305					310					315					320	
gta	gat	gag	tgg	acg	gtc	gaa	aca	gtg	gag	gtg	gtg	aat	tca	ctc	cag	1008
Val	Asp	Glu	Trp	Thr	Val	Glu	Thr	Val	Glu	Val	Val	Asn	Ser	Leu	Gln	
				325					330					335		
cag	caa	cct	cag	gct	gcg	tct	cct	tca	gta	cca	gag	ccc	cac	tct	ttg	1056
Gln	Gln	Pro	Gln	Ala	Ala	Ser	Pro	Ser	Val	Pro	Glu	Pro	His	Ser	Leu	
			340					345					350			
act	ccg	gtg	gct	cag	gca	gat	ccc	ctt	gtg	aga	aga	cag	cga	gtc	cag	1104
Thr	Pro	Val	Ala	Gln	Ala	Asp	Pro	Leu	Val	Arg	Arg	Gln	Arg	Val	Gln	
	355					360						365				
gac	ctt	atg	gcg	cag	atg	cag	ggg	ccc	tat	aat	ttc	ata	cag	gat	tca	1152
Asp	Leu	Met	Ala	Gln	Met	Gln	Gly	Pro	Tyr	Asn	Phe	Ile	Gln	Asp	Ser	
	370					375					380					
atg	ctg	gat	ttt	gaa	aac	cag	aca	ctc	gat	cct	gcc	att	gta	tct	gca	1200
Met	Leu	Asp	Phe	Glu	Asn	Gln	Thr	Leu	Asp	Pro	Ala	Ile	Val	Ser	Ala	
385					390					395					400	
cag	cct	atg	aat	ccg	aca	caa	aac	atg	gac	atg	ccc	cag	ctg	ggt	tgc	1248
Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Thr	Gln	Asn	Met	Asp	Met	Pro	Gln	Leu	Val	Cys	
				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

ES 2 656 620 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	gtt	ggc	act	tac	cat	ggt	tcc	cag	gac	cag	ccc	cac	caa	gtg	act		1776
Val	Val	Gly	Thr	Tyr	His	Gly	Ser	Gln	Asp	Gln	Pro	His	Gln	Val	Thr		
			580					585							590		
ggt	aac	cat	cag	cag	cct	ccc	cag	cag	aac	act	gga	ttt	cca	cgt	agc		1824
Gly	Asn	His	Gln	Gln	Pro	Pro	Gln	Gln	Asn	Thr	Gly	Phe	Pro	Arg	Ser		
		595					600					605					
agt	cag	ccc	tat	tac	aat	agt	cgt	ggt	gtg	tct	cgt	ggt	ggt	tcc	cgt		1872
Ser	Gln	Pro	Tyr	Tyr	Asn	Ser	Arg	Gly	Val	Ser	Arg	Gly	Gly	Ser	Arg		
	610					615					620						
ggt	gct	aga	ggc	tta	atg	aat	gga	tac	agg	ggc	cct	gcc	aat	gga	ttc		1920
Gly	Ala	Arg	Gly	Leu	Met	Asn	Gly	Tyr	Arg	Gly	Pro	Ala	Asn	Gly	Phe		
625					630					635					640		
aga	gga	gga	tat	gat	ggt	tac	cgc	cct	tca	ttc	tct	aac	act	cca	aac		1968
Arg	Gly	Gly	Tyr	Asp	Gly	Tyr	Arg	Pro	Ser	Phe	Ser	Asn	Thr	Pro	Asn		
			645						650						655		
agt	ggt	tat	aca	cag	tct	cag	ttc	agt	gct	ccc	cgg	gac	tac	tct	ggc		2016
Ser	Gly	Tyr	Thr	Gln	Ser	Gln	Phe	Ser	Ala	Pro	Arg	Asp	Tyr	Ser	Gly		
			660					665							670		
tat	cag	cgg	gat	gga	tat	cag	cag	aat	ttc	aag	cga	ggc	tct	ggg	cag		2064
Tyr	Gln	Arg	Asp	Gly	Tyr	Gln	Gln	Asn	Phe	Lys	Arg	Gly	Ser	Gly	Gln		
		675						680							685		
agt	gga	cca	cgg	gga	gcc	cca	cga	ggt	cgt	gga	ggg	ccc	cca	aga	ccc		2112
Ser	Gly	Pro	Arg	Gly	Ala	Pro	Arg	Gly	Arg	Gly	Gly	Pro	Pro	Arg	Pro		
	690					695					700						
aac	aga	ggg	atg	ccg	caa	atg	aac	act	cag	caa	gtg	aat	taa				2154
Asn	Arg	Gly	Met	Pro	Gln	Met	Asn	Thr	Gln	Gln	Val	Asn					
705					710						715						
tctgattcac	aggattatgt	ttaaacgcca	aaaacacact	ggccagtgt	ccataatatg												2214
ttaccagaag	agttattatc	tatttgttct	ccctttcagg	aaacttattg	taaagggact												2274
gttttcatcc	cataaagaca	ggactacaat	tgtcagcttt	atattacctg	gatatggaag												2334
gaaactat	ttattctgca	tgttcttct	aagcgtcctc	ttgagccttg	cacatgatac												2394
tcagattcct	cacccttgct	taggagtaaa	acataataca	ctttacaggg	tgatatctcc												2454
atagttat	gaagtggctt	ggaaaaagca	agattaactt	ctgacattgg	ataaaaaatca												2514



acaaatcagc cctagagtta ttcaaattggt aattgacaaa aactaaaata tttcccttgc 2574  
 agaaggagtg gaatgtgggt tggcagaaca actgcatttc acagcttttc cggttaaatt 2634  
 ggagcactaa acgtttagat 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 aacaactaac agtttcttct 2934  
 gacaatgact tttgtaagga ttggtactat ctatcattcc ttataatgta cattgtctgt 2994  
 cactaatcct cagatcttgc tgtattgtca cctaaattgg tacaggtagt gatgaaaata 3054  
 tctaattgat aatcataaca ctcttggca catgtttttc ctgcagcctg aaggttttta 3114  
 aaagaaaaag atatcaaatg cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat cttttgaaaa 3174  
 gcaccagtat gtgttttaga ttgatttccc tatttttaggg aaatgacaga cagtagtttc 3234  
 agttctgatg gtataagcaa aacaaataaa acatgtttat aaaagttgta tottgaaaca 3294  
 ctgggtttca acagctagca gcttatgtgg ttcaccccat gcattgttag tgtttcagat 3354  
 tttatggta tctccagcag ctgtttctgt agtacttgca tttatctttt gtctaaccct 3414  
 aatattctca cggaggcatt tatattcaaa gtgggtgatcc cttcacttag acgcataggg 3474  
 agagtcacaa gtttgatgaa gaggacagtg tagtaattta tatgctgttg gaatttgtgc 3534  
 tagcagtttg agcactagtt ctgtgtgcct atgaacttaa tgctgcttgt catattccac 3594  
 tttgacttca tggagaatta atcccatcta ctacgcaaag gctatactaa tactaagtta 3654  
 atggatattt ctgtgcagaa attgaatttt gttttattag catttagcta aggaattttt 3714  
 ccagtaggtg ctacagctact aaagaaaaac aaaaacaaga cacaaaacta ttctcaaaca 3774  
 ttcattgtta gacaactgga gtttttgctg gttttgtaac ctactaaaat ggataggetg 3834  
 ttgaacattc cacattcaaa agttttttgt aggggtgggtg ggaagggggg gtgtcttcaa 3894  
 tgtttatttt aaaataaaat aagttcttga cttttctcat gtgtggttgt ggtacatcat 3954  
 attggaaggg ttatctgttt acttttgcaa atgagtattt ctcttgctag cacctcccgt 4014  
 tgtgcgcttt aatgacatc tgcctgggat gtaccacaac catatgtag ctgtatttta 4074  
 tggggaatag ataaaatatt cgtggtttat tgggtaatcc ctagatgtgt atgcttacia 4134  
 tcctatatat aaaactaaat 4154

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

<400> 8

ES 2 656 620 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 2 656 620 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 2 656 620 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				

- 5 <210> 9  
 <211> 4939  
 <212> ADN  
 <213> Canis familiaris  
 <220>

# ES 2 656 620 T3

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

5 <400> 9

ES 2 656 620 T3

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

ES 2 656 620 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 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 2 656 620 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	
tctagctcc taagtggagc ttctgttctg gccttggaag agctgttcca tagtctgcat	2169
gtaggttaca tgttaggaat acatttatca ttaccagact tgttgctagg gattaaatga	2229
aatgctctgt ttctaaaact tctcttgaac ccaaatttaa ttttttgaat gactttccct	2289
gttactatat aaattgtctt gaaaactaga acatttctcc tcctcagaaa aagtgttttt	2349
ccaactgcaa attatTTTTc aggtcctaaa acctgctaaa tgTTTTtagg aagtacttac	2409

ES 2 656 620 T3

tgaaacattt ttgtaagaca tttttggaat gagattgaac atttatataa atttattatt 2469  
 attcctcttt catttttgaa catgcatatt atatttttagg gtcagaaatc ctttaattggc 2529  
 caaataagcc atagttacat ttagagaacc atttagaagt gatagaacta actgaaattt 2589  
 caatgccttt ggatcattaa tagcgatata aatttcaaat tgtttctgac ttttaataa 2649  
 aacatccaaa atcctaacta acttctgaa ctatatttaa aaattacagg ttttaaggagt 2709  
 ttctggtttt ttttctctta ccataggaaa actgtttctc gtttggccag gaagtcaacc 2769  
 tgtgtaataa ttagaagtag catttcatat gatctgaagt tctaaatggg tctctgattt 2829  
 aagggaggtt aaattgaata ggtttcctct agttattggc cataacatgt ataaaatgta 2889  
 tattaaggag gaatacaaag tactttgatt tcaatgctag tagaaactgg ccagcaaaaa 2949  
 ggtgcatttt atttttaa ataatggatca cttgggaatt actgacttga agtatcaaag 3009  
 gatatttgca tgtgaatgtg ggttatgttc tttctcacct tgtagcatat tctatgaaag 3069  
 ttgagttgac tggtagctaa aaatctgttt taacagcatg taaaaagtta ttttatctgt 3129  
 tacaagtcac tatacaattt tgaatgttat gtagtttctt tttaacagtt taggtaacaa 3189  
 ggtctgtttt tcattctggt gcttttatta attttgatag tatgatgtta cttactactg 3249  
 aaatgtaagc tagagtgtac actagaatgt aagctccatg agagcaggta ccttgtctgt 3309  
 cttcactgct gtatctattt ccaacgcctg atgacagtcg ctgacacata gtaggcactc 3369  
 aataaatact tgttgaatga atgaatgaat gagtactggt ggaataactcc attagctcta 3429  
 ctcttctttt agctagagaa catgagcaaa tttgcgcatg acaacttcca ggacaggtga 3489  
 aactgaaga attgacctct taaacctaat aatgtggtga caagctgccc acatgcttct 3549  
 tgacttcaga tgaaaatctg cttgaaggca aagcaataa tatttgaaag aaaaaccaa 3609  
 tgccattttt gtcttctagg tctgtggagg ccccaagac ccaacagagg gatgccgcaa 3669  
 atgaacactc agcaagtga ttaatctgat tcacaggatt atgtttaaac gccaaaaaca 3729  
 cactggccag tgtaccataa tatgttacca gaagagttat tatctatttg ttctcccttt 3789  
 caggaaactt attgtaaag gactgttttc atccataaa gacaggacta caattgtcag 3849  
 ctttatatta cctggatatg gaaggaaact atttttatc tgcattgtct tcctaagcgt 3909  
 catcttgagc cttgcacatg atactcagat tcctcacctt tgcttaggag taaaacataa 3969  
 tacactttac agggtgatat ctccatagtt atttgaagtg gcttgaaaa agcaagatta 4029  
 acttctgaca ttggataaaa atcaacaaat cagccctaga gttattcaaa tggttaattga 4089  
 caaaaactaa aatatttccc ttcgagaagg agtggaaatg ggtttggcag aacaactgca 4149  
 tttcacagct tttccggtta aattggagca ctaaactgtt agatgcatac caaattatgc 4209  
 atgggcccctt aatataaaa gctggctacc agctttgaca cagcactatt catcctctgg 4269  
 ccaacaact gtggttaaac aacacatgta aattgctttt taacagctga tactataata 4329

ES 2 656 620 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 tcctcagatc ttgctgtatt gtcacctaaa 4569  
ttggtacagg tactgatgaa aatatctaataat ggataatcat aacactcttg gtcacatggt 4629  
tttcctgcag cctgaagggt tttaaaagaa aaagatatca aatgcctgct gctaccaccc 4689  
ttttaaattg ctatcttttg aaaagcacca gtatgtgttt tagattgatt tccctatttt 4749  
agggaaatga cagacagtag tttcagttct gatggtataa gcaaaacaaa taaaacatgt 4809  
ttataaaagt tgtatcttga aacactggtg ttcaacagct agcagcttat gtggttcacc 4869  
ccatgcattg ttagtgtttc agattttatg gttatctcca gcagctgttt ctgtagtact 4929  
tgcatttatc 4939

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

<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

ES 2 656 620 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 2 656 620 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 2 656 620 T3

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

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

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

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

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

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

<400> 11

ES 2 656 620 T3

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





ES 2 656 620 T3

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

ES 2 656 620 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 ttaaagcca aaaacacact ggccagtgtt ccataatatg ttaccagaag      2130

agttattatc tatttgttct ccctttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc      2190

cataaagaca ggactacaat tgtcagcttt atattacctg gatatggaag gaaactattt      2250

ttattctgca tgttcttct aagcgtcatc ttgagccttg cacatgatac tcagattcct      2310

cacccttgct taggagtaaa acataataca ctttacaggg tgatatctcc atagttattt      2370

gaagtggctt ggaaaaagca agattaactt ctgacattgg ataaaaatca acaaatcagc      2430

cctagagtta ttcaaatggt aattgacaaa aactaaaata tttcccttcg agaaggagtg      2490

gaatgtggtt tggcagaaca actgcatttc acagcttttc cggttaaatt ggagcactaa      2550

acgtttagat gcataccaa ttatgcatgg gcccttaata taaaaggctg gctaccagct      2610

ttgacacagc actattcatc ctctggccaa acaactgtgg ttaacaaca catgtaaatt      2670

gctttttaac agctgatact ataataagac aaagccaaaa tgcaaaaatt gggctttgat      2730

tggcactttt tgaaaaatat gcaacaata tgggatgtaa tctggatggc cgcttctgta      2790

cttaatgtga agtatttaga tacctttttg aacacttaac agtttcttct gacaatgact      2850

tttgtaagga ttggtactat ctatcattcc ttataatgta cattgtctgt cactaatcct      2910

cagatcttgc tgtattgtca cctaaattgg tacaggtaact gatgaaaata tctaattgat      2970

aatcataaca ctcttggtca catgtttttc ctgcagcctg aaggttttta aaagaaaaag      3030

atatcaaatg cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat cttttgaaaa gcaccagtat      3090

gtgttttaga ttgatttccc tattttaggg aatgacaga cagtagtttc agttctgatg      3150

gtataagcaa aacaaataaa acatgtttat aaaagttgta tcttgaaaca ctggtgttca      3210

acagctagca gcttatgtgg ttcaccccat gcattgtag tgtttcagat tttatggtta      3270

tctccagcag ctgtttctgt agtacttgca tttatc      3306

```

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

<400> 12

5

10

ES 2 656 620 T3

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

ES 2 656 620 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 2 656 620 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

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

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

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

15 <400> 13

ES 2 656 620 T3

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

ES 2 656 620 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 2 656 620 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 2 656 620 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	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	
					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				
					710						715					
tctgattcac	aggattatgt	ttaaacgcca	aaaacacact	ggccagtgt	ccataatatg											2214
ttaccagaag	agttattatc	tatttgact	gttttcatcc	cataaagaca	ggactacaat											2274
tgtcagc																2281

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

<400> 14

5

10

ES 2 656 620 T3

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

ES 2 656 620 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 2 656 620 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 2 656 620 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

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

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

ES 2 656 620 T3

<400> 15

cgcgtctcgc cccgtccacc gattgactcg ccgctcttgt ccttcctccc gctctttttt	60
ctctcccctt acggtttcaa g atg cct tog gcc acc agc cac agc gga agc	111
Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser	
1 5 10	
ggc agc aag tcg tcc gga ccg cca ccg ccg tcg ggt tcc tcc ggg aat	159
Gly Ser Lys Ser Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Asn	
15 20 25	
gag gcg ggg gcc ggg gcc gcc gcg ccg gct tcc caa cac ccc atg acc	207
Glu Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Met Thr	
30 35 40	
ggc acc ggg gct gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggg gtg	255
Gly Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val	
45 50 55	
atc gac aag aaa ctt cgg aac ctg gag aag aaa aag ggc aag ctt gat	303
Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp	
60 65 70	
gat tat cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt aat caa gat cag	351
Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln	
75 80 85 90	
ctg gat gcc gtg tct aag tac cag gaa gtc aca aat aac ttg gag ttt	399
Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe	
95 100 105	
gca aaa gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agc caa gat att cag	447
Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln	
110 115 120	
aaa aca ata aag aag aca gca cgt ccg gag cag ctt atg aga gag gaa	495
Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu	
125 130 135	
gct gaa cag aaa cgt tta aaa aca gta ctt gag ctg cag tat gtt ttg	543
Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu	
140 145 150	
gac aaa cta gga gat gat gaa gtg aga act gac ctg aag caa ggt ttg	591
Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu	
155 160 165 170	
aat gga gtg cca ata ttg tct gaa gag gag ttg tcg ttg tta gat gag	639
Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu	
175 180 185	
ttc tac aaa tta gca gac cct gaa cga gac atg agc ttg agg ttg aat	687
Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn	
190 195 200	
gag cag tat gaa cat gcc tcc att cac ctg tgg gac ttg ctg gaa gga	735
Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly	
205 210 215	
aag gaa aaa cct gta tgt gga aca act tat aaa gct cta aag gaa att	783
Lys Glu Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile	
220 225 230	
gtt gag cgt gtt ttc cag tca aac tac ttt gac agc acc cac aac cac	831

ES 2 656 620 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		Val	Pro	Glu	Pro	His	Ser	Leu	Thr	Pro	Val	Ala		
				335					340					345			
caa	gcc	gat	ccc	ctc	gtg	aga	aga	cag	oga	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 2 656 620 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 ggccagtgta ccataatatg ttaccagaag agttattatc	2288
tatttgttct cccttcagc aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca	2348
ggactacaat tgtcagcttt atattacctg gatatggaag gaaactatctt ttactctgca	2408
tgttctgtcc taagcgtcat cttgagcctt gcacatgata ctcagattcc tcacccttgc	2468

ES 2 656 620 T3

ttaggagtaa aacataatat actttaatgg ggtgatatct ocatagttat ttgaagtggc 2528  
 ttggataaag caagactgac ttctgacatt ggataaaatc taaaaatcag ccctagagtc 2588  
 attcagtggc aactgacaaa actaaaatat ttcccttgaa aggaagatgg aaggagtgga 2648  
 gtgtggtttg gcagaacaac tgcatttcac agcttttcca cttaaattgg agcaactgaac 2708  
 atttagatgc ataccgaatt atgcatgggc cctaatcaca cagacaagge tgggtgccagc 2768  
 cttaggcttg acacggcagt gttcacctc tggccagacg actgtggttc aagacacatg 2828  
 taaattgctt tttaacagct gatactgtat aagacaaagc caaaatgcaa aattaggctt 2888  
 tgattggcac ttttcgaaaa atatgcaaca attaagggat ataactctgga tggccgcttc 2948  
 tgtacttaat gtgaaatatt tagatacctt tcaaacactt aacagtttct ttgacaatga 3008  
 gttttgtaag gattggtagt aaatatcatt ccttatgacg tacattgtct gtcactaatc 3068  
 cttggatctt gctgtattgt cacctaaatt ggtacaggta ctgatgaaaa tctaattgat 3128  
 aatcataaca ctcttggtta catgttttcc ctgcagcctg aaagttttta taagaaaaag 3188  
 acatcaaagc cctgctgctg ccaccctttt aaattgctat cttttgaaaa gcaccagtat 3248  
 gtgtttttaga ttgatttccc tatttttaggg aaatgacagt cagtagtttc acttctgatg 3308  
 gtataagcaa acaaataaaa catgtttata aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3368  
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3386

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

<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

ES 2 656 620 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 2 656 620 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 2 656 620 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

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

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

15 <400> 17

ES 2 656 620 T3

atg gag ggc aag ctc gat gat tac caa gag cga atg aac aaa gga gaa	48
Met Glu Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu	
1 5 10 15	
agg ctt aat cag gat cag ctg gat gct gtg tct aag tac cag gaa gtc	96
Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val	
20 25 30	
aca aat aac ttg gag ttt gcg aaa gaa ttg cag agg agt ttc atg gcg	144
Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala	
35 40 45	
ttg agt cag gat att cag aaa aca ata aag aag acg gca cgt cgg gag	192
Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu	
50 55 60	
cag ctt atg aga gaa gaa gct gaa cag aaa cgt tta aaa act gta ctt	240
Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu	
65 70 75 80	

ES 2 656 620 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 tot	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 2 656 620 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 Gln 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 ccg gac tac tct	1776
Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser	



ES 2 656 620 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			1824
595	600	605	
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			1872
610	615	620	
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			1917
625	630	635	
tctgattcac aggattatct ttaatcgcca aaacacactg gccagtgtac cataatatgt			1977
taccagaaga gttattatct atttgttctc cctttcagga aacttattgt aaagggactg			2037
tttcatccc ataaagacag gactacagtt gtcagcttta tattacctgg atatggaagg			2097
aaactatfff tactctgcat gttctgtcct aagcgtcacc ttgagccttg cacatgatac			2157
tcagattcct ttcoccttgct taggagtaaa acataatata ctttatgggg tgataaatc			2217
tccatagtta tttgaagtgg cttggaaaaa gcaagattga cttttgacat tggataaaat			2277
ctacaaatca gccctagagt ttcatggtca ttcacaaaac taaaatattt ccottgaaag			2337
gaagatggaa ggactggagt gtggtttggc agaacaactg catttcacag cttttcctat			2397
taaattggag cactgaatgt taaatgcata ccaaattatg catgggacct taatcacaca			2457
tacatggcta ccagctttga cacagcacta ttcatectct ggccaaacga ctgtggttaa			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 cttggatctt gctgtattgt cacctaaatt ggtacaggta ctgatgaaaa			2817
tctctcatgg ataaacctaa cactcttcgt cacatgtttt tcttcagcc tgaaggtttt			2877
taaaaggaaa agatatcaaa tgccctgctgc taccaccctt ttaaattgct atcttttgaa			2937
aagcaccagt atgtgttttt agattgattt ccctatttta gggaaatgac agtcagtagt			2997
ttcagttctg atggtataag caaagcaaat aaaacgtggt tataaaagtt gtatcttgaa			3057
acactgggtg tcaacagcta gcagcttctg tggttcacc cctgccttgt tagtgttacc			3117
catttatggg tatctccagc agcaatttct cta			3150

<210> 18  
 <211> 638  
 <212> PRT

<213> Equus caballus

<400> 18

ES 2 656 620 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 2 656 620 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 2 656 620 T3

gctggctggc taagtcctc ccgcgcggc tttgtcca ctaggagcag ctcagagccg															60
cggggacagg gcgaagcggc ctgcgccac ggagcgcacg tctctgttct caacgcagca															120
ccacccttgc cccctoggc tgccactcc 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 tot 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	

ES 2 656 620 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 2 656 620 T3

290				295				300								
agt	ggt	gag	aag	gag	caa	gtg	gat	gag	tgg	aca	ggt	gaa	aca	ggt	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 2 656 620 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	1906
Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp	
565	570 575
cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa ccc cca cag cag aac	1954
Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn	
580	585 590
act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac aac agt cgt ggg gta	2002
Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val	
595	600 605
tct cga gga ggg tct cgt ggt gcc aga ggc ttg atg aat gga tac agg	2050
Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg	
610	615 620
ggc cct gcc aat gga ttt aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca	2098
Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser	
625	630 635 640
ttc tcg aac act cca aac agt ggt tat tca cag tct cag ttc act gct	2146
Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala	
645	650 655
ccc cgg gac tac tct ggt tac cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc	2194
Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe	
660	665 670
aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt cgt	2242
Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg	
675	680 685
gga ggg ccc cca aga ccc aac aga ggg atg ccg caa atg aac act cag	2290
Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln	
690	695 700
caa gtg aat taa tgtgatacac aggattatgt ttaatcgcca aaaacacact	2342
Gln Val Asn	
705	
ggccagtgta ccataatatg ttaccagaag agttattatc tatttgttct ccctttcagg	2402
aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca ggactgcaat tgtcagcttt	2462
acattacctg gatatggaag gaaactatit ttattctgca tgttctgtcc taagcgtcat	2522
cttgagcctt gcacacaata caatactcag attcctcacc cttgcttagg agtaaaacat	2582
tatatactta tggggtgata atatctccat agttagttga agtggcttgg aaaaaaatg	2642
caagattgaa tttttgacct tggataaaat ctacaatcag ccctagaact attcagtggt	2702
aattgacaaa gttaaagcat tttctttgaa aggaagatgg aaggagtgga gtgtggttta	2762
gcaaaaactgc atttcatagc tttcccatta aattggagca ccgacagatt aaaagcatac	2822
caaattatgc atgggtcctt actcacacaa gtgaggotgg ctaccagcct tgacatagca	2882
ctcactagtc ttctggccaa acgactgtga ttaaaacaca tgtaaattgc tctttagtag	2942

ES 2 656 620 T3

tggatactgt gtaagacaaa gccaaattgc aaatcaggct ttgattggct cttctggaaa 3002  
 atatgcatca aatatggggg ataactctgga tgggctgctg ctgtgctcaa tgtgaactat 3062  
 ttagatacct ttggaacact taacagtttc tctgaacaat gacttacatg gggattggtc 3122  
 ctgtttgtca ttctcacca taattgcatt gtcactacta atccttggat cttgctgtat 3182  
 tgttactcaa attggttaata ggtactgatg gaaatcgcta atggatggat aatcataaca 3242  
 cttttgggtca catgttttct cctgcagcct gaaagttctt aaagaaaaag atatcaaatg 3302  
 cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat ctttagaaaa gcaccgggat gtgttttaga 3362  
 ttcatttccc tgttttaggg aatgacagg cagtagtttc agttctgatg gcaaaaacaaa 3422  
 taaaaacatg tttctaaaag ttgtatcttg aaacactggg gttcaacagc tagcagctaa 3482  
 agtaattcaa cccatgcatt gctagtgtca cagcctttgg ttatgtctag tagctgtttc 3542  
 tgaagtattt tcatttatct tttgtcaaat ttaacctgt ttgaattctc tcctttcctc 3602  
 aaggagacac ttatgttcaa agtgttgatt ctttgcctta ggtgcataga gagtagacag 3662  
 tttggagatg gaaaggttag cagtactta gccatatgtt ctgtgttgga atttgtgcta 3722  
 gcagtttgag cactagctct gogtgctat gaactgaatg ctgcttgtcc cattccattt 3782  
 tatgtcatgg agaaataatt ccacttggtt acacaaaggc taagttaatg ttattttctg 3842  
 tacagaaatt aaattttact tttagccttt tgtaaacttt ttttttttt ttccaagccg 3902  
 gtatcagcta ctcaaaaaca ttctcagata ttcactatta gacaactgga gtttttgctg 3962  
 gttttgtagc ctactaaaac tgctgaggct gttgaacatt ccacattcaa aagttttgta 4022  
 ggggtgggga taatggggaa gcttcaatgt ttattttaaa ataaataaaa taagttcttg 4082  
 acttttctca tgtgtgggta tggtagatca tattggaagg gttatctgtt tacttttgcc 4142  
 aagaactattt tgccagcacc tacactgtg tgctttaaaa gacaactacc tgggatgtac 4202  
 cacaaccata tgttaattgt attttattgg gatggataaa atgtttgtgg tttattggat 4262  
 aatccctaga tgggtgtgta cgtgtgtaga atataatfff atgatagtaa gaaagcaaaa 4322  
 ttgaagaaaa taagtttagt attgaatttg agttctgaag tgaattcagg gaatgtctca 4382  
 cgtttcgggc ttctacccaa agtgtagggc agaaggtgta aaagttggtt gtagtttgac 4442  
 ttgtttatff ttttaagttgc ttattccttt caacagcaac atatcattag ctgtcattct 4502  
 accattgcag ttctagttag ttttaacgtc tgcattcaag actgttttaa aagcaacctc 4562  
 actggacaga gaactgctaa agtcttttcc ttaagatctg agtctttggt actcagtatc 4622  
 ttctataata tgcaaatgct tgtctagagg cagaagacct tttgtttggt caagtgtgta 4682  
 ttttaccaga gtacagggaa ctgatggtcc tacatgtctc ttagttagt aagactataa 4742  
 aatcttttgt acatgcacaa ttcacagtat gtttagatac cacgtgtata atgccccccc 4802  
 ctccccagc tagcatgeca ttgatgactt tttgcttagg gccattttat taccaggggc 4862

ES 2 656 620 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 tttgttaaat 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 ggttttggtg 5642  
 tatttatttg taagtcttaa tttcctctaa atactatata tctttagcga gacaacctga 5702  
 aatttattag cacatttggg tatctcttgc ttggcattat ggccagtgtt aactattcag 5762  
 tggtgaaaaa attaccctc aagacactgg agtgaccca gatgtgtgta gtaagtggca 5822  
 tggttcaact gtgtgggtta tgataaatat atgacttagt cggtatgatc tggaaagact 5882  
 tgattgaaag ataattcagc tgacataagg atgagtgagg agtggcaaac tggataaaaag 5942  
 agtcaagaga cctgtattcc agtgactcct gttttgttta agcattagca agatctgtct 6002  
 ggggaaactg gatagggcag ttttcttcca tgtttagttt ttgtctcaac atttggagc 6062  
 tattgaagg tttaaaatgg tgtgtattgt ttttttttgg ggggggggtg gccagaatag 6122  
 tgggtcatct aataaaactg ccatttaaaa gatcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 6181

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

10 <400> 20

ES 2 656 620 T3

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

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

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

ES 2 656 620 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 2 656 620 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 2 656 620 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>

15 <400> 21

ES 2 656 620 T3

```
cccaccgggc gcggcgtag ccgcctgcc gcccgccgc tgcgcgttt gtecegcgc      60
tctcccgcgc cgtctcctga cttgctggc ttgtcctcc ctcccgttt tttcctctcc    120
tctcttctcg gtctaaag atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc      171
                Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly
                1                5                10
```



ES 2 656 620 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 2 656 620 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 2 656 620 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
ggg tac cgc cct tca ttc tcg aac act cca aac agt ggt tat tca cag			2091
Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln			
	640	645	650
tct cag ttc act gct ccc cgg gac tac tct ggt tac cag cgg gat gga			2139
Ser Gln Phe Thr Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly			
	655	660	665
tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga			2187
Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly			
	670	675	680
gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga ccc aac aga ggg atg ccg			2235
Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro			
	685	690	695
caa atg aac act cag caa gtg aat taa tgtgatacac aggattatgt			2282
Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn			
700	705		
ttaatgccca aaaacacact ggccagtgta ccataatatg ttaccagaag agttattatc			2342
tatttggtct ccctttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca			2402
ggactgcaat tgtcagcttt acattacctg gatatggaag gaaactatgt ttattctgca			2462
tgttctgtcc taagcgtcat cttgagcctt gcacacaata caatactcag attcctcacc			2522
cttgcttagg agtaaaacat tatatactta tgggggtgata atatctccat agttagttga			2582
agtggcttgg aaaaaaaaaatg caagattgaa tttttgacct tggataaaat ctacaatcag			2642
ccotagaact attcagtggt aattgacaaa gttaaagcat tttctttgaa aggaagatgg			2702

ES 2 656 620 T3

aaggagtgga gtgtggttta gcaaaactgc atttcatagc tttcccatta aattggagca 2762  
ccgacagatt aaaagcatac caaattatgc atgggtcctt actcacacaa gtgaggctgg 2822  
ctaccagcct tgacatagca ctactagtc ttctggccaa acgactgtga ttaaacaca 2882  
tgtaaattgc tctttagtag tggatactgt gtaagacaaa gccaaattgc aatcaggct 2942  
ttgattggct cttctggaaa atatgcatca aatatggggg ataatctgga tgggctgctg 3002  
ctgtgctcaa tgtgaactat ttagatacct ttggaacact taacagtttc tctgaacaat 3062  
gacttacatg gggattggtc ctgtttgca ttcctcacca taattgcatt gtcactacta 3122  
atccttggat cttgctgtat tgttactcaa attggtaata ggtactgatg gaaatcgcta 3182  
atggatggat aatcataaca cttttggca catgttttct cctgcagcct gaaagtctt 3242  
aaagaaaaag atatcaaatg cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat ctttagaaaa 3302  
gcaccgggat gtgttttaga ttcatttccc tgttttaggg aatgacagg cagtagtttc 3362  
agttctgatg gcaaaacaaa taaaacatg tttctaaaag ttgtatcttg aaacactgg 3422  
gttcaacagc tagcagctaa agtaattcaa cccatgcatt gctagtgtca cagcctttgg 3482  
ttatgtctag tagctgtttc tgaagtattt tcatttatct tttgtcaaat ttaaccctgt 3542  
ttgaattctc tcctttctc aaggagacac ttatgttcaa agtgttgatt ctttgcctta 3602  
gggtgcataga gagttagacag tttggagatg gaaaggttag cagtgactta gccatatgtt 3662  
ctgtgttggga atttgtgcta gcagtttgag cactagctct gcgtgcctat gaactgaatg 3722  
ctgcttgctc cattccattt tatgtcatgg agaaataatt ccacttggta acacaaaggc 3782  
taagttaatg ttattttctg tacagaaatt aaattttact tttagccttt tgtaaacttt 3842  
tttttttttt ttccaagccg gtatcagcta ctcaaaacaa ttctcagata ttcactatta 3902  
gacaactgga gtttttgctg gttttgtagc ctactaaaac tgctgaggct gttgaacatt 3962  
ccacattcaa aagttttgta ggggtgggga taatggggaa gcttcaatgt ttattttaa 4022  
ataaataaaa taagttcttg acttttctca tgtgtgggta tggtagatca tattggaagg 4082  
gttatctgtt tacttttgcc aagactattt tgccagcacc tacacttgtg tgctttaaaa 4142  
gacaactacc tgggatgtac cacaaccata tgttaattgt attttattgg gatggataaa 4202  
atgtttgtgg tttattggat aatccctaga tgggtgtgta cgtgtgtaga atataatttt 4262  
atgatagtaa gaaagcaaaa ttgaagaaaa taagtttagt attgaatttg agttctgaag 4322  
tgaattcagg gaatgtctca cgtttegggc ttctacccaa agtgtagggc agaagggtga 4382  
aaagttgttt gtagtttgac ttgtttattt ttttaagttgc ttattccttt caacagcaac 4442  
atatcattag ctgtcattct accattgcag ttctagttag ttttaacgtc tgcatcgaag 4502  
actgttttaa aagcaacctc actggacaga gaactgctaa agtcttttcc ttaagatctg 4562

ES 2 656 620 T3

agtctttggt actcagtatc ttctataata tgcaaatgct tgtctagagg cagaagacct 4622  
 tttgtttggg caagtgtgta ttttaccaga gtacagggaa ctgatgggcc tacatgtctc 4682  
 ttagttagt 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 aggggtattgt agcttaggot gatcataccc 5162  
 ttcatttcaa ccttaagctc tcaacctgca tccatccgac ttgagctatt aagtaacttta 5222  
 gttttatcga gtataagtta acagaaaaag taaattaagc tttgocctta ctattttgaa 5282  
 tttatataca ttctggaaaa acttagaaac tgttgtatat ttcattagat taaattatat 5342  
 gaaaatgtga ttgtttatag caaagcctgt gagttgcata caccctaagg aaaactcctt 5402  
 aagtgtcct tgaagagaga agaaacaatt ctgggtctgg tctttttaag aacaaagcta 5462  
 gactactgta tgtagcact gtacattaat agtctgttgt gaagcttgag cagtttcctg 5522  
 catagccttg atccttcacc gttggcattg aaaatagcag tatcctgat gtacttaaaa 5582  
 cttaaagtca ggttttggtta tatttatttg taagtotta tttcototaa ataotatato 5642  
 tctttagcga gacaacctga aatttattag cacatttggg tatctcttgc ttggcattat 5702  
 ggccagtgtt aactattcag tggtgaaaaa attacccctc aagacactgg agtgacccca 5762  
 gatgtgtgta gtaagtggca tggttcaact gtgtgggttaa tgataaatat atgacttagt 5822  
 cggatgatc tggaaagact tgattgaaag ataattcagc tgacataagg atgagtgagg 5882  
 agtggcaaac tggataaaag agtcaagaga cctgtattcc agtgactcct gttttgttta 5942  
 agcattagca agatctgtct ggggaaactg gatagggcag ttttcttcca tgtttagttt 6002  
 ttgtctcaac atttgaagc tattgaaggt tttaaaatgg tgtgtattgt ttttttttgg 6062  
 ggggggggtg gccagaatag tgggtcatct aataaaactg ccatttaaaa gatcaaaaaa 6122  
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 6141

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

ES 2 656 620 T3

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

ES 2 656 620 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 2 656 620 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 2 656 620 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
- 5 <211> 6114
- <212> ADN
- <213> Mus musculus
  
- <220>
- 10 <221> CDS
- <222> (139)..(2235)
- <223>

<400> 23

ES 2 656 620 T3

```

ccccccgcgc gcgcgcgtag ccgcctgccc gcccgcccgc tcgcgcgtttt gtcccgcgtc      60
tctcccocgtc cgtctctctga cttgctggtc ttgtccttcc ctcccgtttt tttctctctcc      120
tctctttctog 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 2 656 620 T3

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

ES 2 656 620 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	cgg	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	ttaatogcca	aaaacacact	ggccagtgtgta	ccataatatg												2295
ttaccagaag	agttattatc	tatttgttct	ccctttcagg	aaacttattg	taaagggact												2355
gttttcatcc	cataaagaca	ggactgcaat	tgtcagcttt	acattacctg	gatatggaag												2415
gaaactattt	ttattctgca	tgttctgtcc	taagcgtcat	cttgagcctt	gcacacaata												2475

ES 2 656 620 T3

caatactcag attcctcacc cttgcttagg agtaaaacat tatatactta tggggtgata 2535  
atatctccat agttagttga agtggcttgg aaaaaaaatg caagattgaa tttttgacct 2595  
tggataaaat ctacaatcag ccctagaact attcagtggg aattgacaaa gttaaagcat 2655  
tttctttgaa aggaagatgg aaggagtgga gtgtgggtta gcaaaactgc atttcatagc 2715  
tttcccatta aattggagca ccgacagatt aaaagcatac caaattatgc atgggtcctt 2775  
actcacacaa gtgaggctgg ctaccagcct tgacatagca ctactagtc ttctggccaa 2835  
acgactgtga ttaaaacaca tgtaaattgc tcttttagtag tggatactgt gtaagacaaa 2895  
gccaaaattgc aaatcaggct ttgattggct cttctggaaa atatgcatca aatatggggg 2955  
ataatctgga tgggctgctg ctgtgctcaa tgtgaactat ttagatacct ttggaacact 3015  
taacagtttc tctgaacaat gacttacatg gggattggtc ctgtttgtca ttctcacca 3075  
taattgcatt gtcactacta atccttggat cttgctgtat tgttactcaa attggtaata 3135  
ggtactgatg gaaatcgcta atggatggat aatcataaca cttttggcca catgttttct 3195  
cctgcagcct gaaagtctct aaagaaaaag atatcaaatg cctgctgcta ccaccctttt 3255  
aaattgctat ctttagaaaa gcaccggtat gtgttttaga ttcatttccc tgttttaggg 3315  
aatgacagg cagtagtttc agttctgatg gcaaaacaaa taaaacatg tttctaaaag 3375  
ttgtatcttg aaacactggg gttcaacagc tagcagctaa agtaattcaa cccatgcatt 3435  
gctagtgtca cagcctttgg ttatgtctag tagctgtttc tgaagtattt tcatttatct 3495  
tttgtcaaat ttaaccctgt ttgaattctc tcctttctctc aaggagacac ttatgttcaa 3555  
agtgttgatt ctttgcctta ggtgcataga gagtagacag tttggagatg gaaaggttag 3615  
cagtgactta gccatatggt ctgtgttga atttgtgcta gcagtttgag cactagctct 3675  
gogtgcctat gaactgaatg ctgcttgtcc cattocattt tatgtcatgg agaaataatt 3735  
ccacttggtg acacaaaggc taagttaatg ttattttctg tacagaaatt aaattttact 3795  
tttagccttt tgtaaaacttt tttttttttt ttccaagccg gtatcagcta ctcaaaacaa 3855  
ttctcagata ttcatcatta gacaactgga gtttttgctg gttttgtagc ctactaaaac 3915  
tgctgaggct gttgaacatt ccacattcaa aagttttgta ggggtggtga taatggggaa 3975  
gcttcaatgt ttattttaaa ataaataaaa taagttcttg acttttctca tgtgtggtta 4035  
tggtagatca tattggaagg gttatctgtt tacttttgcc aagactattt tgccagcacc 4095  
tacacttggt tgcttttaaaa gacaactacc tgggatgtac cacaaccata tgtaattgt 4155  
atthattgg gatggataaa atgtttgtgg tttattggat aatccctaga tgggtgtgta 4215  
cgtgtgtaga atataattht atgatagtaa gaaagcaaaa ttgaagaaaa taagtttagt 4275  
attgaatttg agttctgaag tgaattcagg gaatgtctca cgtttcgggc ttctacccaa 4335  
agttagggc agaaggtgta aaagttgtht gtagtttgac ttgtttattt ttaagttgc 4395

ES 2 656 620 T3

ttattccttt caacagcaac atatcattag ctgtcattct accattgcag ttctagtgag 4455  
 ttttaacgto tgcattcaag actgttttaa aagcaacctc actggacaga gaactgctaa 4515  
 agtcctttcc ttaagatctg agtcctttgt actcagtatc ttctataata tgcaaatgct 4575  
 tgtctagagg cagaagacct tttgtttggc caagtgtgta ttttaccaga gtacagggaa 4635  
 ctgatggccc tacatgtctc ttagtgtagt aagactataa aatcctttgt acatgcacaa 4695  
 ttcacagtat gtttagatac cacgtgtata atgccccccc ctccccagg tagcatgcca 4755  
 ttgatgactt tttgcttagg gccattttat taccagggcc ttaatattcc taaaagatg 4815  
 attttttttc atcctttctc ctcttttgat cattgtatct tgatattaaa aacatgacct 4875  
 tccaatgatt gtagtaaatt aacttctata gttcctttgt ctctatatgt attcatatat 4935  
 atgctattgt atagagactt caaggagaca tggagatgca tgcttattct caggttcatt 4995  
 cactaagggtg cttggcagac aaccagtttc taagtgcaga atgtagttaa gcagcttcat 5055  
 atatgtgcca ggcaatttgt tttgttaaat tttcatctac ttaaggaaat agggatttgt 5115  
 agcttaggct gatcatacc ttcatctcaa ccttaagctc tcaacctgca tccatccgac 5175  
 ttgagctatt aagtacttta gttttatcga gtataagtta acagaaaaag taaattaagc 5235  
 tttgccttta ctattttgaa tttatataca ttctggaaaa acttagaaac tgttgtatat 5295  
 ttcattagat taaattatat gaaaatgtga ttgtttatag caaagcctgt gagttgcata 5355  
 caccctaagg aaaactcctt aagtgtctct tgaagagaga agaaacaatt ctgggtctgg 5415  
 tctttttaag aacaaagcta gactactgta tgttagcact gtacattaat agtctgttgt 5475  
 gaagcttgag cagtttcctg catagccttg atccttcacc gttggcattg aaaatagcag 5535  
 tatccctgat gtacttaaaa cttaaagtca ggttttggta tatttatttg taagtcttaa 5595  
 tttcctctaa atactatata tctttagcga gacaacctga aatttattag cacatttggg 5655  
 tatctcttgc ttggcattat ggccagtgtt aactattcag tggtgaaaaa attacccctc 5715  
 aagacactgg agtgacccca gatgtgtgta gtaagtggca tggttcaact gtgtgggtaa 5775  
 tgataaatat atgacttagt cggtatgata tggaaagact tgattgaaag ataattcagc 5835  
 tgacataagg atgagtgagg agtggcaaac tggataaaag agtcaagaga cctgtattcc 5895  
 agtgactcct gttttgttta agcattagca agatctgtct ggggaaactg gatagggcag 5955  
 ttttcttcca tgtttagttt ttgtctcaac atttgggaagc tattgaaggc tttaaaatgg 6015  
 tgtgtattgt ttttttttgg ggggggggtg gccagaatag tgggtcatct aataaaactg 6075  
 ccatttaaaa gatcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 6114

## ES 2 656 620 T3

<211> 698  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

5 <400> 24



ES 2 656 620 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 656 620 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 2 656 620 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

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

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

<400> 25

ES 2 656 620 T3

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

ES 2 656 620 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 2 656 620 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 Gln 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 gccttggaaag							2297
Ile Leu Trp Trp	690						
aactgttcat agtccgcgatg taggttacat gttaggaata catttatctt ttccagactt							2357
gttgctaaag attaaatgaa atgctctgtt tctaaaattt catcttgaat ccaaatttta							2417
atthttgaaat gaactttccct gctgttgtct tcaaaatcag aacattttct ctgcctcaga							2477

ES 2 656 620 T3

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

5 <210> 26  
<211> 692  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

10 <400> 26



ES 2 656 620 T3

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

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

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

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

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

ES 2 656 620 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 2 656 620 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 2 656 620 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

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

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

15 <400> 27

ES 2 656 620 T3

```

cccaccgcgc gcgcgcgtag ccgcctgccc gcccgcccgc tgcgcgtttt gtcccgcgtc      60
tctcccgcgc cgtctcctga 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

```

ES 2 656 620 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 2 656 620 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 oct 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 2 656 620 T3

560	565	570	
cat gga tcc cag gac cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln 575 580 585			1899
ccc cca cag cag aac act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr 590 595 600			1947
aac agt cgt ggg gta tct cga gga ggg tct cgt ggt gcc aga ggc ttg Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu 605 610 615			1995
atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttt aga gga gga tat gat Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp 620 625 630 635			2043
ggt tac cgc cct tca ttc tcg aac act cca aac agt ggt tat tca cag Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln 640 645 650			2091
tct cag ttc act gct ccc cgg gac tac tct ggt tac cag cgg gat gga Ser Gln Phe Thr Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly 655 660 665			2139
tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly 670 675 680			2187
gcc cca cga ggt aat ata ttg tgg tgg tga tcctagctcc tatgtggagc Ala Pro Arg Gly Asn Ile Leu Trp Trp 685 690			2237
ttctgttctg gccttgaag aactgttcat agtccgcatg taggttacat gttaggaata			2297
catttatctt ttccagactt gttgctaaag attaaatgaa atgctctggt totaaaattt			2357
catcttgaat ccaaatttta atttttgaat gactttccct gctgttgtct tcaaaatcag			2417
aacatcttct ctgcctcaga aaagcgtttt tccaactgga aatttatctt tcaggtctta			2477
aaacctgcta aatgttttta ggaagtacct actgaaactt tttgtaagac atttttggaa			2537
cgagcttgaa catttatata aatttattac cctctttgat ttttgaaca tgcatattat			2597
atntaggtg agaagccctt caaatggcca gataagccac agtttttagct agagaacat			2657
ttagaattga cataactaat ctaaacttga acacttttag gaccaatggt agtgttctaa			2717
ataccaacat atttctgatg tttaaacaga tctcccaaat tcttaggacc ttgatgtcat			2777
taaaatttag aatgacaagc ttaagaggct ttagtttcat ttgtttttca agtaatgaaa			2837
aataatttct tacatgggca gatagttaat ttgttgaaca attacaggta gcatttcatg			2897
taatctgatg ttctaaatg ttctcttatt gaaggagggt aaagaattag gtttcttaca			2957
gtttttggct ggccatgaca tgtataaaat gtatattaag gaggaattat aaagtacttt			3017
aatttgaatg ctagtggcaa ttgatcatta agaaagtact ttaaagcaaa aggttaatgg			3077
gtcatctggg aaaaactg aagtatcaaa ggtatttgca tgtgaatgtg ggttatgttc			3137



ES 2 656 620 T3

```
ttctatccca cctttagtagca tattctatga aagttgagtt aaatgatagc taaaatatct 3197
gtttcaacag catgtaaaaa gttattttaa ctgttacaag tcattataca attttgaatg 3257
ttctgtagtt tctttttaac agtttaggta caaaggctctg ttttcattct ggtgcttttt 3317
attaattttg atagtatgat gtcacttcoct attgaaatgt aagctagcgt gtaccttaga 3377
atgtgagctc catgagagca ggtaccttgt ttgtcttcac tgctgtatct attccaacg 3437
cctcatgaca gtgcctggca catagtaggc actcaataaa tacttgttga atgaatgaaa 3497
aaaaaaaaa a 3508
```

5 <210> 28  
<211> 692  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

10 <400> 28

ES 2 656 620 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 656 620 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 2 656 620 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 2 656 620 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

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

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

15 <400> 29

ES 2 656 620 T3

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

ES 2 656 620 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 2 656 620 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					480	
tcc	cag	ccg	caa	gtt	ttc	caa	gct	gga	tct	agc	aaa	cct	ttg	cat	agc	1488
Ser	Gln	Pro	Gln	Val	Phe	Gln	Ala	Gly	Ser	Ser	Lys	Pro	Leu	His	Ser	
				485					490					495		
agc	gga	atc	aat	gtt	aat	gca	gct	cca	ttc	caa	tcc	atg	caa	aca	gta	1536
Ser	Gly	Ile	Asn	Val	Asn	Ala	Ala	Pro	Phe	Gln	Ser	Met	Gln	Thr	Val	
			500					505					510			
ttc	aac	atg	aat	gca	cct	gtt	cct	cct	gtt	aat	gag	cca	gaa	gcc	ctt	1584
Phe	Asn	Met	Asn	Ala	Pro	Val	Pro	Pro	Val	Asn	Glu	Pro	Glu	Ala	Leu	
		515					520					525				
aag	caa	caa	aat	cag	tac	cag	gcc	agt	tac	aac	cag	agt	ttc	tcc	aat	1632
Lys	Gln	Gln	Asn	Gln	Tyr	Gln	Ala	Ser	Tyr	Asn	Gln	Ser	Phe	Ser	Asn	
	530					535					540					
cag	cca	cac	caa	gta	gaa	caa	tca	gat	ctt	cag	caa	gaa	cag	ctc	cag	1680
Gln	Pro	His	Gln	Val	Glu	Gln	Ser	Asp	Leu	Gln	Gln	Glu	Gln	Leu	Gln	
545					550					555					560	
aca	gtg	gtt	ggt	act	tac	cat	ggt	tct	ccg	gac	cag	acc	cat	caa	gtg	1728
Thr	Val	Val	Gly	Thr	Tyr	His	Gly	Ser	Pro	Asp	Gln	Thr	His	Gln	Val	
				565					570					575		
gca	gga	aac	cac	cag	caa	cct	ccc	cag	cag	aat	act	gga	ttt	cca	cgc	1776
Ala	Gly	Asn	His	Gln	Gln	Pro	Pro	Gln	Gln	Asn	Thr	Gly	Phe	Pro	Arg	
			580					585					590			
aac	agt	cag	cct	tat	tac	aac	agt	cgg	gga	gtg	tct	cg	ggt	gga	tca	1824
Asn	Ser	Gln	Pro	Tyr	Tyr	Asn	Ser	Arg	Gly	Val	Ser	Arg	Gly	Gly	Ser	
		595					600					605				
cg	ggg	act	cg	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	cg	cct	tca	ttt	tcc	aac	act	ccg	1920
Phe	Arg	Gly	Gly	Tyr	Asp	Gly	Tyr	Arg	Pro	Ser	Phe	Ser	Asn	Thr	Pro	
625					630					635					640	
aac	agt	ggt	tac	acg	cag	ccc	caa	ttt	aat	gct	cct	cga	gat	tat	tca	1968
Asn	Ser	Gly	Tyr	Thr	Gln	Pro	Gln	Phe	Asn	Ala	Pro	Arg	Asp	Tyr	Ser	
				645					650					655		
aac	tac	cag	cg	gat	gga	tat	cag	cag	aac	ttc	aaa	cg	ggt	tct	gga	2016
Asn	Tyr	Gln	Arg	Asp	Gly	Tyr	Gln	Gln	Asn	Phe	Lys	Arg	Gly	Ser	Gly	
			660					665					670			





ES 2 656 620 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Thr Met Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Tyr Pro Glu Arg Asp Met  
 180 185 190

ES 2 656 620 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 2 656 620 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



ES 2 656 620 T3

<400> 38

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

10

<400> 39

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

Ile Asp Ala

15

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

20

<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

ES 2 656 620 T3

85

90

95

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

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

5 <210> 41  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Gallus gallus

<400> 41

Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Ser Tyr Gly  
 1 5

10 <210> 42  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Gallus gallus

<400> 42

Asn Asn Lys Arg Pro Ser Asp  
 1 5

20 <210> 43  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Gallus gallus

<400> 43

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

30 <210> 44  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Gallus gallus

<400> 44

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

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

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

ES 2 656 620 T3

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

5 <210> 45  
 <211> 384  
 <212> ADN  
 <213> Gallus gallus

<400> 45

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

15 <210> 46  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Gallus gallus

<400> 46

caggcagcta gcactcagcc gtcctcgggtg tcagogaacc cgggagagac cgctcgagatc 60  
 aactgctccg ggggtggcag ctatagctat ggctggttcc agcagaagtc tcctggcagt 120  
 gccoctgtca ctgtgatcta ttacaacaac aagagaccct cggacatccc ttcacgattc 180  
 tccggttcca aatccggctc cacgggcaca ttaaccatca ctgggggtcca agccgacgac 240  
 gaggtgtct attactgtgg gagtggagac agcactgata ctgctgtatt gggggccggg 300  
 acaaccctga ccgtcctagg ccag 324

20 <210> 47  
 <211> 4  
 <212> PRT  
 <213> Gallus gallus

25 <400> 47



ES 2 656 620 T3

**Phe Asp Met Gly**  
**1**

5 <210> 48  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Gallus gallus

10 <400> 48

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

**Gly**

15 <210> 49  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Gallus gallus

<400> 49

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

20 <210> 50  
<211> 120  
<212> PRT  
25 <213> Gallus gallus

<400> 50

ES 2 656 620 T3

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

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

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

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

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

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

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

His Gly Thr Glu Val Ile Val Ser  
 115 120

5 <210> 51  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Gallus gallus

<400> 51

10 Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Tyr Gly  
 1 5

15 <210> 52  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Gallus gallus

<400> 52

20 Asn Asp Lys Arg Pro Ser Asp  
 1 5

25 <210> 53  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Gallus gallus

<400> 53

ES 2 656 620 T3

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

5 <210> 54  
 <211> 105  
 <212> PRT  
 <213> Gallus gallus  
 <400> 54

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

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

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

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

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

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

Gly Ala Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu  
 100 105

10  
 15 <210> 55  
 <211> 363  
 <212> ADN  
 <213> Gallus gallus  
 <400> 55

gcgcgcgtga cgttggacga gtccgggggc ggcctocaga cgcccggagg agggctcagc 60  
 ctcgtctgca aggcctccgg gttcaccttc agcagtttctg acatggggtg ggtgcgacag 120  
 gcgcctggca aggggctgga attcgtcgct caaattaatg atgctggtag taggacatgg 180  
 tacgcgacag cgggtgaaggg ccgtgccacc atctcgaggg acaacgggca gaccacagtg 240  
 aggctgcagc tgaacaacct cagggctgag gacaccggca cctactactg caccagaggt 300  
 agtggttatg ttggtgctgg tgcgatcgac gcatggggcc acgggaccga agtcatcgtg 360  
 tcg 363

20

ES 2 656 620 T3

<210> 56  
 <211> 315  
 <212> ADN  
 <213> Gallus gallus  
 5  
 <400> 56  
  
 gccgcgctga ctcagccgtc ctcgggtgtca gcaaaccag 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 tctgtggtcg 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 2 656 620 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

10 <400> 61

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

ES 2 656 620 T3

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

5  
 <210> 64  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Gallus gallus  
 <400> 64

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

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

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

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

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

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

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

15  
 <210> 65  
 <211> 384  
 <212> ADN  
 <213> Gallus gallus  
 <400> 65

gccgccgtga cgttggacga gtccgggggc ggcctccaga cgcccggagg agcgctcagc 60  
 ctcgctctgca aggcctccgg gttcaccttc agtggttatg acatgctctg ggtgcgacag 120  
 gcgcccggca aggggctgga gtgggtcgct ggtattggca gcactggtgg tggcacagac 180  
 tatggggcgg cggtgaaggg ccgtgccacc atctcgaggg acaacgggca gagcacagtg 240  
 aggctgcagc tgaacaacct cagggtgag gacaccgcca cctactactg cgccaaagtt 300  
 gctggtggtt gtaatagtgg ttattgtcgg gactctcccg gtagcatcga cgcattggggc 360  
 cacgggaccg aagtcacgt gtcg 384

20  
 <210> 66  
 <211> 321  
 <212> ADN

ES 2 656 620 T3

<213> Gallus gallus

<400> 66

```
gcagtgactc agcagccggc ctcggtgtca gcaaaccag gagaaaccgt caagatcacc      60
tgctccgggg gtggtagtag gaactactat ggctggtacc agcagaagtc tcctggcagt     120
gtccctgtca ctgtgatcta ctatgatgat cagagaccct cgaacatccc ttcacgattc     180
tccggtgccc tatccggtct cacaagcaca ttaaccatca ctgggggtcca agccgacgac     240
gaggctgtct atttctgtgg gagtgcagac agcaacacct atgagggtag ctttggggcc     300
gggacaaccc tgaccgtcct a                                               321
```

5

<210> 67

<211> 5

<212> PRT

10 <213> Mus musculus

<400> 67

```
Asp Tyr Asn Met Asp
1           5
```

15

<210> 68

<211> 17

<212> PRT

20 <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
```

Gly

25

<210> 69

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

30

<400> 69

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

35

<210> 70

<211> 148

<212> PRT

<213> Mus musculus

40

<400> 70

ES 2 656 620 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



ES 2 656 620 T3

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

5  
 <400> 73

Gln His Asn Arg Gly Ser Phe Leu Pro  
 1 5

10  
 <210> 74  
 <211> 105  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15  
 <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

20  
 <210> 75  
 <211> 444  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

25  
 <400> 75

ES 2 656 620 T3

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 gcttgacatc tgaggacact gcagtctatt actgtgcaag atcgaggagc 360  
 tatgattacg aaggatttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgcagcc 420  
 aaaacaacac ccccatcagt ctat 444

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

<400> 76

ggactcttct gctctgtgga gagatgtcac tatcaactgc aatccagtca gaatcttttg 60  
 agtattgtaa accggtatca ctacatgtcc ggaaaccctc ctaaactcct ggtctatcct 120  
 gcaactgctta tctatgaggc atccattaca aaatcctgtg tccctgatcg gttcacacga 180  
 agtggatctg ggacaaaactt cactctcacc attaattttg tgcattgetga tgacctaat 240  
 ttttattact gtcaacacaa tctgtggcagc tttctcccct caagttcggg gcaggtacca 300  
 agaaggagat caaacaa 317

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

<400> 77

Asp Tyr Tyr Met Ser

1 5

20 <210> 78  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 78

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

Gly

ES 2 656 620 T3

5 <210> 79  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 79

Ala Arg Ala Asn Trp Ala Phe Asp Tyr  
 1 5

10 <210> 80  
 <211> 109  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15 <400> 80

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

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

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

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

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

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

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

20 <210> 81  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

25 <400> 81

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

30 <210> 82  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

ES 2 656 620 T3

<400> 82

Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser  
1 5

5 <210> 83  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

10 <400> 83

Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser  
1 5

15 <210> 84  
<211> 94  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

20 <400> 84

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

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

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

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

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

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

25 <210> 85  
<211> 329  
<212> ADN  
<213> Mus musculus

<400> 85

ES 2 656 620 T3

ggccgcgtgc tagcctgggg gtctctgaga ctctcctgtg cacttctggg ttcaccttca 60  
 ctgattacta catgagctgg gtccgccagc ctccaggaaa ggcacttgag tggttggggt 120  
 ttattagaaa caaagctaata ggttacacaa cagagtacag tgcattctgtg aagggtcggg 180  
 tcaccatctc cagagataat tcccaaagca tcctctatct tcaaataaac accctgagag 240  
 ctgaggacag tgccacttat tactgtgcaa gggctaactg ggcctttgac tactggggcc 300  
 aagggaccac ggtcacctgc tectcaaaa 329

5 <210> 86  
 <211> 284  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus  
 <400> 86

tcaggagata gagtcagtct ttctctcagc gccagtcaaa gtattagcaa ctacctacac 60  
 tggatatcaac aaaaatcaca tgagtctcca aggcttctca tcaagtatgc ttcccagtec 120  
 atctctggga tcccctccag gttcagtggc agtggatcag ggacagattt cactctcagt 180  
 atcaacagtg tggagactga agattttggga atgtatttct gtcaacagag taacagctgg 240  
 ccgtacacgt tcggaggagg taccaagctg gagatcaaac agaa 284

10  
 15 <210> 87  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 87

Asn Tyr Leu Ile Val  
 1 5

20  
 25 <210> 88  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 88

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

Gly

30 <210> 89  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 35 <400> 89

ES 2 656 620 T3

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

5 <210> 90  
 <211> 118  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 90

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

10 Leu Leu Ala Ser Leu Ser  
 115

15 <210> 91  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 91

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

20 <210> 92  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 25 <400> 92

Thr Ser Asn Leu His Ser Gly  
 1 5

ES 2 656 620 T3

<210> 93  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 5 <213> Mus musculus  
 <400> 93

His Tyr Ser Lys Leu Pro Leu Thr Phe  
 1 5

10 <210> 94  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 15 <213> Mus musculus  
 <400> 94

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

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

Ile Gly Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val  
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Asn Leu His Ser Gly Val Pro Ser  
 50 55 60

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

Asn Leu Glu Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser  
 85 90 95

Lys Leu Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Pro Ser  
 100 105

20 <210> 95  
 <211> 354  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus  
 25 <400> 95

gcagctgagc tggttaaggcc tgggacttca gtgaagggtgt cctgcaaggc ttctggatac 60

ES 2 656 620 T3

goccttcaacta attacttgat agtgtggata aagcagaggg ctggacaggg ccttgagtgg 120  
 attgggggtga ttagtcctgg aagtgggtgt actaactaca atgagaagtt caagggcaag 180  
 gcaataactga ctgcagacaa atcctccagc actgcoctaca tgcagctcag cagcctgaca 240  
 tctgatgagt ttgcgggtgta tttctgtgca agagagaaaa tctatgatga ttactacgag 300  
 gggtaactteg atgtctgggg cgcaggacca cgtcaccttc tagcatctct gtca 354

5 <210> 96  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 96

ggtagccagat gtgatatccg gttgacacag actacatcct cctgtctgc ctctctggga 60  
 gacagagtca ccatcagttg cagtgcgaagt ctgggcattg gcaattattt aaactggtat 120  
 cagcagaaac cagatggaac tgttaaactc ctgatctatt acacatcaaa tttacactca 180  
 ggagtcccat caaggttcag tggcagtggg tctgggacag attattctct caccatcagc 240  
 aacctggaac ctgaagatat tgcacttac tattgtcagc actatagtaa gcttccgctc 300  
 acgttcgggtg ctggaccaag c 321

10 <210> 97  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 97

Asp Tyr Asn Met Tyr  
 1 5

20 <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

Gly

30 <210> 99  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

35 <400> 99



ES 2 656 620 T3

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

5  
 <210> 100  
 <211> 113  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 100

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

10 Ser

<210> 101  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 101

Ser Val Gly Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn  
 1 5 10 15

20  
 <210> 102  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 25  
 <400> 102

Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp

ES 2 656 620 T3

1

5

5  
 <210> 103  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 103

10  
 Gln His Phe Trp Asn Ile Pro Trp Thr  
 1 5

15  
 <210> 104  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 104

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

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

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

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

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

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

Tyr Cys Gln His Phe Trp Asn Ile Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr  
 100 105 110

Lys Leu Asn Ser Arg  
 115

20  
 <210> 105  
 <211> 339  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus  
 25  
 <400> 105

ES 2 656 620 T3

ggggctgagc tggtgaggtc tggggcctca gtgaagatgt cctgcaaggc ttctggctac 60  
 tcatttaccg attacaatat gtattgggta aacagacac ctggacaggg cctggaatgg 120  
 attggatata tttatcctgg aaatggtggt actaactaca atcagaagtt caagggcaag 180  
 gccacattga ctgcagacac atcctccagc acagcctaca tgcagatcag cagcctgaca 240  
 tctgaagact ctgcgggtcta tttctgtgca agagactatg atgacggggg gtatgctatg 300  
 gactactggg gccaaaggac cacggtcacg gtctcctca 339

5 <210> 106  
 <211> 351  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 106

ctgctgctgt ggcttacagg tgccagatgt gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc 60  
 ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc atcacatgtc gagcaagtgg gaatattcac 120  
 aattatttaa catggtatca gcagaaacag ggaaaatctc ctccagctcct ggtctataat 180  
 gcaaaaacct tagcagatgg tgtgccatca aggttcagtg gcagtggatc aggaacacaa 240  
 tattctctca agatcaatag actgcagcct gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat 300  
 ttttgggaata ttccgtggac gttccgggtgga ggcaccaagc tgaatagccg c 351

10  
 15 <210> 107  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 107

**Asp His Ser Ile His**  
 1 5

20  
 25 <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

Gly

30 <210> 109  
 <211> 12  
 <212> PRT

ES 2 656 620 T3

<213> Mus musculus

<400> 109

Ser Leu Gly Arg Gly Gly Pro Tyr Tyr Phe Asp Tyr  
 1 5 10

5

<210> 110

<211> 114

<212> PRT

10 <213> Mus musculus

<400> 110

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

15

<210> 111

<211> 16

<212> PRT

<213> Mus musculus

20

<400> 111

Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr  
 1 5 10 15

25

<210> 112

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

30

<400> 112

ES 2 656 620 T3

Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser  
1 5

5 <210> 113  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
  
<400> 113

Met Gln His Arg Glu Tyr Pro Val Thr  
1 5

10  
  
15 <210> 114  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
  
<400> 114

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

Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser  
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser  
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro  
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Arg Ile  
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His  
85 90 95

Arg Glu Tyr Pro Val Thr Phe Gly Ser Gly Pro Asn  
100 105

20  
  
25 <210> 115  
<211> 342  
<212> ADN  
<213> Mus musculus  
  
<400> 115

ES 2 656 620 T3

gacgctgagt tgggtgaaacc cggggcttca gtgaagatat cgtgcaaggc ttctggctac 60  
 accttcaactg accattctat tcaactgggtg cagcagaagc ctgaacaggg cctggaatgg 120  
 attggatata tttctcccgg aaatggtaat attaagtaca atgagaaatt caagggcaag 180  
 gccacactga ctgcagacaa atcctccagc actgcctaca tgcagctcaa cagcctgaca 240  
 tctgaggatt ctgcagtgta tttctgtaaa agatctctgg gacgtggggg cccgtactac 300  
 tttgactact ggggccaaag gaccacggtc accgtctcct ca 342

5 <210> 116  
 <211> 323  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus  
 <400> 116

atattgtgct gactcaggct gcaccctctc tacctgtcac tcctggagag tcagtatcca 60  
 tctcctgcag gtctagtaag agtctcctgc atagtaatgg caacacttac ttgtattggt 120  
 tcctgcagag gccaggccag tctcctcagc tcctgatata tcggatgtcc aaccttgctt 180  
 caggagtccc agacaggttc agtggcagtg ggtcaggaac tgctttcaca ctgagaatca 240  
 gtagagtgga ggctgaggat gtgggtgttt attactgtat gcaacatcga gaatatccgg 300  
 10 tcacgttcgg ttctggacca aac 323

15 <210> 117  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 117

Ser Tyr Trp Ile Glu  
 1 5

20 <210> 118  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 25 <400> 118

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

Gly

30 <210> 119  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

ES 2 656 620 T3

<400> 119

Tyr Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Ala Gln Asp  
 1 5 10

5  
 <210> 120  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 10  
 <400> 120

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

15  
 <210> 121  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

20  
 <400> 121

Ser Ser Lys Asn Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr  
 1 5 10 15

25  
 <210> 122  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

30  
 <400> 122

ES 2 656 620 T3

Arg Val Ser Asn Leu Ala Ser  
 1 5

5 <210> 123  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 123

10 Ala Gln Leu Leu Glu Leu Pro Tyr Thr  
 1 5

15 <210> 124  
 <211> 109  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 124

Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Phe Ser Asn Pro Val Thr Leu Gly Thr  
 1 5 10 15

Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Asn Leu Leu His Ser Asn  
 20 25 30

Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro  
 35 40 45

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

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

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

Glu Leu Pro Tyr Thr Ser Glu Gly Thr Lys Arg Trp Glu  
 100 105

20 <210> 125  
 <211> 333  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus  
 25 <400> 125



ES 2 656 620 T3

caggttcagc tgcagcagtc tggagctgag ctgatgaagc ctggggcctc agtgaagata 60  
 tcoctgcaagg ctactggcta cacattcagt agctactgga tagagtgggt aaagcagagg 120  
 cctggacatg gccttgagtg gattggagag atttacctg gaagtggtag tactaactac 180  
 aatgagaagt tcaagggcaa ggccacattc actgcagata catcctccaa cacagcctac 240  
 atgcaactca gcagcctgac atctgaggac tctgccgtct attactgtgc aagttactac 300  
 tggacttcg atgtctgggc gcaggaccac gta 333

5 <210> 126  
 <211> 327  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus  
 <400> 126

attgtgatga cgcaggctgc cttctccaat ccagtcactc ttggaacatc agcttccatc 60  
 tcoctgcaggt ctagtaagaa tctcctacat agtaatggca tcaactatct gtattggtat 120  
 ctgcagagggc caggccagtc tcoctcagctc ctgatataatc ggggtgtccaa tctggcctca 180  
 ggagtcctcaa acaggttcag tggcagtgag tcaggaactg atttcacact gagaatcagc 240  
 agagtggagg ctgaggatgt ggggtgtttat tactgtgtgc aactgctaga actcccgtac 300  
 10 acgtcggagg ggaccaagcg ctgggag 327

15 <210> 127  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 127

Ser Phe Gly Met His  
 1 5

20 <210> 128  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 25 <400> 128

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

Gly

30 <210> 129  
 <211> 11  
 <212> PRT

ES 2 656 620 T3

<213> Mus musculus

<400> 129

5                   Ile Gly Thr Thr Thr Gly Pro Arg His His Phe  
                  1                                   5                                   10

<210> 130

<211> 113

<212> PRT

10 <213> Mus musculus

<400> 130

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

15 <210> 131

<211> 339

<212> ADN

<213> Mus musculus

20 <400> 131

ES 2 656 620 T3

gatgtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttagtgcagc ctggaggggc ccggaaactc 60  
 tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctttggaa tgactgggt tcgtcaggct 120  
 ccagagaagc ggctggagtg ggtcgcatac attagtagtg gcagtagtac catctactat 180  
 gcagacacag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atcccaagaa caccctgttc 240  
 ctgcaaatga ccagtctaag gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagtactata 300  
 ggtacgacta ctggggccaag gcaccacttc acgctccgc 339

5 <210> 132  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 132

Ser Tyr Asp Met Ser  
 1 5

10  
 15 <210> 133  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 133

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

Gly

20  
 25 <210> 134  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 134

His Phe Tyr Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
 1 5 10

30 <210> 135  
 <211> 109  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

35 <400> 135

ES 2 656 620 T3

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

5 <210> 136  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 136

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

15 <210> 137  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 137

20 Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr  
 1 5

25 <210> 138  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 138

30 Gln Gln Asp Asp Arg Phe Pro Leu Thr  
 1 5

<210> 139  
 <211> 113

ES 2 656 620 T3

<212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 139

5

```

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

<210> 140  
 <211> 327  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

10

<400> 140

```

gggggaggct tagtgaagcc tggagggtcc ctgaaactct cctgtgcagc ctctggattc      60
gctttcagta gctatgacat gtcttggatt cgccagactc cggagaagag gctggaatgg      120
gtcgcataca ttagcagtgg tgctggtagc acctactatc cagacactgt gaaaggccga      180
ttcaccgtct ccagagacaa tgccaagaac accctgtatc tgcaaatgag cagtctgaag      240
tctgaggaca cagccatgta ttactgtgca agacatttct accgctttga ctactggggc      300
caagggacca cggtcaccgt ctctctca                                          327
    
```

15

<210> 141  
 <211> 339  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

20

<400> 141

ES 2 656 620 T3

ctactgctct gtgtgtctgg tgctcctggg agtattgtga tgaccocagac tcccaaattc 60  
 ctgcttgtat cagcaggaga caggattacc atcacctgca aggccagtca gagtgtgagt 120  
 aatgatgtag cttggtacca acagaagcca gggcagtctc ctaaactact gatatactat 180  
 gcatccaatc gctacactgg agtccctgat cgcttcactg gcagtggata tgggacggat 240  
 ttcactttca ccatcagcac tgtgcaggct gaagacctgg cagtttattt ctgtcagcag 300  
 gatgataggt ttctctcac gttcgggtgct ggaccaagc 339

5 <210> 142  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 142

10 Asn Tyr Gly Met Asn  
 1 5

15 <210> 143  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 143

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys  
 1 5 10 15

20 Gly  
 <210> 144  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 25 <400> 144

Gly Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Ala Lys Asp Ser  
 1 5 10

30 <210> 145  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 35 <400> 145

ES 2 656 620 T3

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

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

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met  
 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

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

Ala Thr Gly Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Ala Lys Asp Ser Ser Arg His  
 100 105 110

<210> 146  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

5

<400> 146

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

10

<210> 147  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15

<400> 147

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr

1 5

20

<210> 148  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

25

<400> 148

Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr  
 1 5

ES 2 656 620 T3

<210> 149  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 5 <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

10 <210> 150  
 <211> 336  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus  
 15 <400> 150

cagatccagt tgggtgcagtc tggacctgag ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc 60  
 tcctgcaagg cttctgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120  
 ccaggaaagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacatat 180  
 gctgatgact tcaagggacg gtttgccttc tctttggaaa cctctgccag cactgcctat 240  
 ttgcagatca acaacctcaa aaatgaggac acggctacat atttctgtgc aactggggcc 300  
 tggtttgctt actggggccaa ggactcttca cgccac 336

20 <210> 151  
 <211> 333  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus  
 25 <400> 151



ES 2 656 620 T3

ataatatcca gaggacaaat tgttctcacc cagtctccag caatcatgtc tgcattcca 60  
 ggggagaagg tcacccatgac ctgcagtgcc agctcaagtg taagttacat gcactggtag 120  
 cagcagaagt caggcacctc ccccaaaaga tggatttatg acacatccaa actggcttct 180  
 ggagtccttg ctgccttcag tggcagtggg tctgggacct cttactctct cacaaatcagc 240  
 agcatggagg ctgaagatgc tgccacttat tactgccagc agtggagtag taaccacccc 300  
 atctcacgtt cgggtgctgga ccaagcgagc tgc 333

5 <210> 152  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10 <400> 152

Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His  
 1 5 10 15

15 <210> 153  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 153

20 Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser  
 1 5

25 <210> 154  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 154

30 Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Ile  
 1 5

35 <210> 155  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 155

ES 2 656 620 T3

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

5 <210> 156  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 156

gggtgttgaag gagacattgt gatgacccag tctcaciaat tcatgtccac atcagtagga 60  
 gacaggggtca gcatcacctg caaggccagt caggatgtgg gtactgctgt agcctggat 120  
 caacagaaac cagggaatc tctaaacta ctgatttact gggcatccac ccggcacact 180  
 ggagtcctctg atcgcttcac aggcagtgga tctgggacag atttcactct caccattagc 240  
 aatgtgcagt ctgaagactt ggcagattat ttctgtcagc aatatagcag ctatcctctc 300  
 acgttcgggtg ctggaccaag c 321

10 <210> 157  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 157

Asp Phe Trp Met Asn  
 1 5

20 <210> 158  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

ES 2 656 620 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

ES 2 656 620 T3

<213> Mus musculus

<400> 161

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asp Gln Lys Asn Tyr Leu  
1 5 10 15

5 Thr

<210> 162

<211> 7

<212> PRT

10 <213> Mus musculus

<400> 162

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser  
1 5

15 <210> 163

<211> 9

<212> PRT

20 <213> Mus musculus

<400> 163

Gln Asn Asp Tyr Asp Tyr Pro Leu Thr  
1 5

25 <210> 164

<211> 109

<212> PRT

<213> Mus musculus

30 <400> 164

ES 2 656 620 T3

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

Glu Lys Val Thr Met His Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
 20 25 30

Gly Asp Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
 35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
 50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
 65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn  
 85 90 95

Asp Tyr Asp Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Pro Ser  
 100 105

5 <210> 165  
 <211> 354  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus  
 <400> 165

ggaggaggct tgggtgcaacc tggaggatcc atgaaagtct cctgtgttgc ctctggattc 60  
 tctttcattg acttttggat gaactgggtc cgccagtctc cagagaagg gcttgagtgg 120  
 gttgctgaaa ttagattgaa atctaataat tatgcaacac attatgcgga gtctgtgaaa 180  
 gggaggttca ccatctcaag agatgattcc aaaagtagtg tctacctgca aatgaacaac 240  
 ttaagacctg aagacactgg catttattac tgtaccagcc tcttttatta ctatgatggt 300  
 acttcgggggt ttgcttactg gggccaagg accacggtca ccgttctect caaa 354

10  
 15 <210> 166  
 <211> 327  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus  
 <400> 166

ES 2 656 620 T3

gacattgtga tgacacagtc tccgtcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggtcact 60  
 atgcactgca agtccagtca gagtctttta aacagtggag atcaaaagaa ctacttgacc 120  
 tggtagccagc agaaaccagg acagcctcct aaactgttga tctactgggc atccactcgg 180  
 gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg gaacagattt cactctcacc 240  
 atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatgattat 300  
 ccgctcacgt tcggtgctgg accaagc 327

5 <210> 167  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 167

10 Asp Tyr Asn Met Asp  
 1 5

15 <210> 168  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 168

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

20 Gly  
 <210> 169  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 25 <400> 169

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

30 <210> 170  
 <211> 148  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 35 <400> 170

ES 2 656 620 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Tyr

145

5 <210> 171  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 171

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

15 <210> 172  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 172

ES 2 656 620 T3

Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp  
1 5

5 <210> 173  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
  
<400> 173

Gln His Phe Trp Ser Thr Leu Thr  
1 5

10 <210> 174  
<211> 139  
<212> PRT  
15 <213> Mus musculus  
  
<400> 174

Met Ser Val Leu Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Trp Leu Thr  
1 5 10 15

Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser  
20 25 30

Ala Ser Val Gly Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn  
35 40 45

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

Gln Leu Leu Val Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser  
65 70 75 80

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

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp  
100 105 110

Ser Thr Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala  
115 120 125

Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Asn Pro Tyr Asp  
130 135

20 <210> 175  
<211> 444  
<212> ADN  
<213> Mus musculus



ES 2 656 620 T3

<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

```

5

<210> 176  
 <211> 444  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

10

<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

```

15

<210> 177  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

20

<400> 177

```

      Leu Trp Ser Val Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ser
      1           5           10

```

25

<210> 178  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

30

<400> 178

ES 2 656 620 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  
<210> 181  
<211> 398  
<212> ADN  
<213> Mus musculus

ES 2 656 620 T3

<400> 181

```

gcggtcctgc ggtgctctag aggactacta gtcatatgga ttccgatat ccagctgacc      60
cagtctccat cctccctggc tgtgacagca ggagagaagg tcaactatgag ctgcaagtcc      120
agtcagagtc ttttgtggag tgtaaaccag aagaactact tgtcctggta ccagcagaaa      180
caaaggcagc ctctaaact gcttatctat ggggcatcca ttagagaatc ttgggtccct      240
gatcggttca caggaagtgg atctgggaca gacttcactc tcaccattag caatgtgcat      300
gctgaagacc tagcagttta ttactgtcaa cacaatcatg gcagctttct cccctcacgt      360
tcgggagcagg taccaagctg gagatcaaac aatcggat                                398

```

5

<210> 182  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10

<400> 182

```

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

```

15

<210> 183  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

20

<400> 183

```

      Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp
      1           5

```

25

<210> 184  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

30

<400> 184

```

      Gln His Phe Trp Ser Thr Leu Thr Phe

```

1

5

35

<210> 185  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 185

ES 2 656 620 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

<210> 186  
 <211> 353  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

5

<400> 186

gaggactact agtcatatgg attccgatat ccagctgacc cagtctccag cctccctatc 60  
 tgcattctgtg ggagaaactg tcaccatcac atgtcgagca agtgggaata ttcacaatta 120  
 tttagcatgg tatcagcaga aacagggaaa atctcctcag ctctctgtct ataatgcaaa 180  
 aaccttagca gatggtgtgc catcaaggtt cagtggcagt ggatcaggaa cacaatattc 240  
 tctcaagatc aacagcctgc agcctgaaga ttttgggagt tattactgtc aacatttttg 300  
 gagtacgctc acgttcggag gtggtaccaa gctggagatc aaacaatcgg atc 353

10

<210> 187  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15

<400> 187

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

20

ES 2 656 620 T3

<210> 188  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

5

<400> 188

Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser  
 1 5

10

<210> 189  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15

<400> 189

Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Tyr Thr  
 1 5

20

<210> 190  
 <211> 94  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

25

<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

30

<210> 191  
 <211> 283  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 191

ES 2 656 620 T3

tcaggagata gagtcagtct ttctgcagg gccagtcaaa gtattagcaa ctacctaac 60  
 tggatcaac aaaaatcaca tgagtctcca aggcttctca tcaagtatgc ttcccagctcc 120  
 atctctggga tcccctccag gttcagtggc agtggatcag ggacagattt cactctcagt 180  
 atcaacagtg tggagactga agattttgga atgtatttct gtcaacagag taacagctgg 240  
 ccgtacacgt tccgtgcagg taccaagctg gagatcaaac aga 283

5 <210> 192  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 192

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

15 <210> 193  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 193

20 Glu Ala Ser Ile Thr Lys  
 1 5

25 <210> 194  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 194

30 Gln His Asn Arg Gly Ser Phe Leu Pro  
 1 5

35 <210> 195  
 <211> 105  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 195

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

ES 2 656 620 T3

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

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

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

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

Val Gln Val Pro Arg Arg Arg Ser Asn  
 100 105

5 <210> 196  
 <211> 317  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 196

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

10  
 15 <210> 197  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 197

Gly Tyr Thr Met Asn  
 1 5

20  
 25 <210> 198  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 198

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

ES 2 656 620 T3

<210> 199  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

5 <400> 199

Trp Gly Val Trp Ser Ala Met Asp Tyr  
 1 5

10 <210> 200  
 <211> 100  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15 <400> 200

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Lys  
 100

20 <210> 201  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

25 <400> 201

Lys Ala Ser Gln Asn Val Arg Thr Ala Val Ala  
 1 5 10

30 <210> 202  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 202



ES 2 656 620 T3

Leu Ala Ser Asn Arg Asp Thr  
1 5

5  
<210> 203  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
  
<400> 203

Leu Gln His Cys Asn Tyr Pro Asn Glu  
1 5

10  
  
15  
<210> 204  
<211> 90  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
  
<400> 204

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

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile  
20 25 30

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

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

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

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

20  
  
25  
<210> 205  
<211> 301  
<212> ADN  
<213> Mus musculus  
  
<400> 205

ES 2 656 620 T3

gatatcctgc aggcttctgg ttactcattc actggctaca ccatgaactg ggtgaagcag 60  
 agccatggaa agaaccttga gtggattgga cttattaatc cttacaatgg tggactactagc 120  
 tacaaccaga agttcaaggg caaggccaca ttaactgtag acaagtcatc cagcacagcc 180  
 tacatggagc tcctcagtct gacatctgag gactctgcag tctattactg tgcaagatgg 240  
 ggggtatggt cggctatgga ctactggggc caagggacca cggtcaccgt ctccctcaaaa 300  
**a** 301

5 <210> 206  
 <211> 290  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus  
 <400> 206

gacagggca gcatcacctg caaggccagt caaaatgttc gtactgctgt agcctggtat 60  
 caacagaaac cacggcagtc tcctaaagca ctgatttact tggcatccaa cggggacact 120  
 ggactccctg atcgcttccc aggcagggga tctgggacag atttactct caacattacc 180  
 aatgtgcaat ctgaagacct ggaagattat ttctgtctgc aacattgtaa ttatcctaac 240  
 gagttcagag gttgtaccaa ggtgccaatc taaagaacaa acacccctg 290

10 <210> 207  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 207

Ser Tyr Trp Met Gln  
 1 5

20 <210> 208  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 25 <400> 208

Ala Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe Lys  
 1 5 10 15

**Gly**

30 <210> 209  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 35 <400> 209

ES 2 656 620 T3

Ala Arg Gly Glu Tyr Gly Asn Tyr Phe Ala Tyr  
 1 5 10

5 <210> 210  
 <211> 116  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10 <400> 210

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Asn  
 115

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

<400> 211

Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Ser  
 1 5 10

20 <210> 212  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 25 <213> Mus musculus

<400> 212

ES 2 656 620 T3

Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp  
 1 5

5 <210> 213  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 213

Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu Thr  
 1 5

10 <210> 214  
 <211> 100  
 <212> PRT  
 15 <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

20 <210> 215  
 <211> 352  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

25 <400> 215

ES 2 656 620 T3

aactgcagga gtctggggct gagctggcaa gacctggggc ttcagtgaag ttgtcctgca 60  
 aggcttctgg ctacaccttt actagctact ggatgcagtg ggtaaaacag aggcctggac 120  
 agggctctgga atggattggg gctatttata ctggagatgg tgatactagg tacactcaga 180  
 agttcaaggg caagggcaca ttgactgcag ataaatcctc cagcacagcc tacatgcaac 240  
 tcagcagctt ggcattctgag gactctgcgg tctattactg tgcaagaggg gagtatggta 300  
 actatTTTTgc ttactggggc caagggacca cggtcaccgt ctctctcaaat cg 352

5 <210> 216  
 <211> 302  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus  
 <400> 216

ggacatogga tgcattctta ggagagagag tcactatcac ttgcaaggcg agtcaggaca 60  
 ttaatagcta ttaagctgg ttccagcaga aaccagggaa atctcctaag accctgatct 120  
 atcgtgcaaa cagattggta gatgggggcc catcaagggt cagtggcagt ggatctgggc 180  
 aagattattc tctcaccatc agcagcctgg agtatgaaga tatgggaatt tattattgtc 240  
 tacagtatga tgagtttccg ctcaagttcg gaggaggtac caagctggag atcaaacaaa 300  
 10 aa 302

15 <210> 217  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 217

**Asp Thr Tyr Met His**  
 1 5

20 <210> 218  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 25 <400> 218

**Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln**  
 1 5 10 15

**Gly**

30 <210> 219  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

ES 2 656 620 T3

<400> 219

Ala Arg Pro Ile His Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser Leu Ala Tyr  
 1 5 10

5 <210> 220  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

10 <400> 220

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

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

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

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

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

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

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

15 <210> 221  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

20 <400> 221

Ser Val Asp Ser Tyr Gly Asn Ser Phe Met His  
 1 5 10

25 <210> 222  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 222

30 Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser  
 1 5

<210> 223

ES 2 656 620 T3

<211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

5 <400> 223

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Gly Arg  
 1 5

10 <210> 224  
 <211> 104  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15 <400> 224

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

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

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

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

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

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

Val Pro Ser Trp Arg Ser Asn Lys  
 100

20 <210> 225  
 <211> 326  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 225

ES 2 656 620 T3

gcatggctca gtcagttgtc ctgcacagct tctggcttca acattaaaga cacctatatg 60  
 cactgggtga agcagaggcc tgaacagggc ctggagtgga ttggaaggat tgatcctgcg 120  
 aatggtaata ctaaatatga cccgaagttc cagggcaagg ccactataac agcagacaca 180  
 tcctccaaca cagcctacct gcagctcagc agcctgacat ctgaggacac tgccgtctat 240  
 tactgtgcta gaccgattca ttattactac ggtagtagcc ttgcttactg gggccaaggg 300  
 accacggcca ccgctctcctc aaaaaa 326

5 <210> 226  
 <211> 313  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus  
 <400> 226

gagtttcatg ctgtgtctct agggcagagg gccaccatat cctgcagagc cagtgaaagt 60  
 gttgatagtt atggcaatag ttttatgcac tggtagcagc agaaaccagg acagccaccc 120  
 aaactcctca tctatcgtgc atccaaccta gaatctggga tcctgccag gttcagtggc 180  
 agtgggtcta ggacagactt caccctcacc attaactctg tggaggctga tgatgttgca 240  
 acctattact gtcagcaaag taatgaggat cctggacggt cggagggtgt accaagctgg 300  
 10 agatcaaaca aaa 313

15 <210> 227  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 227

Asp Tyr Tyr Met Ser  
 1 5

20 <210> 228  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 25 <400> 228

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

Gly

30 <210> 229  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 35 <400> 229



ES 2 656 620 T3

Ala Arg Ala Asn Trp Ala Phe Asp Tyr  
1 5

5 <210> 230  
<211> 109  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
  
10 <400> 230

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

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

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

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

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

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

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

15 <210> 231  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
  
<400> 231

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

20 <210> 232  
<211> 7  
<212> PRT  
25 <213> Mus musculus  
  
<400> 232

Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser  
1 5

30 <210> 233  
<211> 9

ES 2 656 620 T3

<212> PRT  
<213> Mus musculus

5 <400> 233

Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Tyr Thr  
1 5

10 <210> 234  
<211> 94  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

<400> 234

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

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

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

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

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

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

20 <210> 235  
<211> 329  
<212> ADN  
<213> Mus musculus

<400> 235

ggccgcgtgc tagcctgggg gtctctgaga ctctcctgtg cacttctggg ttcaccttca 60  
ctgattacta catgagctgg gtccgccagc ctccaggaaa ggcacttgag tggttggggt 120  
ttattagaaa caaagcta at ggttacacaa cagagtacag tgcattctgtg aagggtcgggt 180  
tcaccatctc cagagataat tcccaaagca tcctctatct tcaaatgaac accctgagag 240  
ctgaggacag tgccacttat tactgtgcaa gggcetaactg ggcctttgac tactggggcc 300  
aagggaccac ggtcaccgtc tcctcaaaa 329

25 <210> 236  
<211> 284

ES 2 656 620 T3

<212> ADN  
<213> Mus musculus

<400> 236

5  
 tcaggagata gagtcagtct ttcctgcagg gccagtcaaa gtattagcaa ctacctacac 60  
 tggatatcaac aaaaatcaca tgagtctcca aggcttctca tcaagtatgc ttcccagttcc 120  
 atctctggsa tcccctccag gttcagtgcc agtggatcag ggacagattt cactctcagt 180  
 atcaacagtg tggagactga agattttgga atgtatttct gtcaacagag taacagctgg 240  
 ccgtacacgt tccggaggagg taccaagctg gagatcaaac agaa 284

<210> 237  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

<400> 237

**Asp Tyr Tyr Met Ser**  
 1 5

<210> 238  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

<400> 238

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

**Gly**

<210> 239  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

<400> 239

**Ala Arg Ala Pro Leu Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr**  
 1 5 10

<210> 240  
<211> 111  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

<400> 240

ES 2 656 620 T3

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

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

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

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

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

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

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

5 <210> 241  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 241

Asn Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Met His  
 1 5 10

10 <210> 242  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 242

Leu Val Ser Asn Leu Glu Ser  
 1 5

20 <210> 243  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 243

Gln His Ile Arg Glu Leu Thr Arg  
 1 5

30 <210> 244

ES 2 656 620 T3

<211> 102  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

5 <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 Asp Ala Ala  
 65 70 75 80  
 Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ile Arg Glu Leu Thr Arg Ser Glu Leu Val  
 85 90 95  
 Pro Ser Trp Lys Ser Asn  
 100

<210> 245  
 <211> 340  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

10

<400> 245

15

ccggcctgct tgccctggtgg ttctctgaga ctctcctgtg 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

<210> 246  
 <211> 306  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

20

<400> 246

ES 2 656 620 T3

cgccttcctt tctattctct ggagcagagg gccaccatct catacagggc cagcaaaaat 60  
 gtcagtacat ctggctatag ttatatgcac tggaaccaac agaaaccagg acagccaccc 120  
 aaactcctca tctatcttgt atccaaccta gaatctgggg tccctgccag gttcagtggc 180  
 agtgggtctg ggacagactt caccctcaac atccatcctg tggaggagga ggatgctgca 240  
 acctattact gtcagcacat tagggagctt acacgttcgg agctggtacc aagctggaaa 300  
 tcaaac 306

5 <210> 247  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 247

Ser Tyr Trp Met His  
 1 5

10  
 15 <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

20 Asp  
 25 <210> 249  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 249

Ala Arg Gly Leu Arg His Tyr Trp Tyr Phe Asp Val  
 1 5 10

30 <210> 250  
 <211> 101  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 35 <400> 250

ES 2 656 620 T3

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser Lys  
 100

5 <210> 251  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 251

10 Ser Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Met His  
 1 5 10

15 <210> 252  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 252

20 Leu Val Ser Asn Leu Glu Ser  
 1 5

25 <210> 253  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 253

30 Gln His Ile Arg Glu Leu Thr Arg Ser  
 1 5

<210> 254  
 <211> 99  
 <212> PRT

ES 2 656 620 T3

<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

5

<210> 255

<211> 304

<212> ADN

10 <213> Mus musculus

<400> 255

gtgtcctgca aggccttcagg ctataccttc accagctact ggatgcactg ggtgaaacag 60

aggcctggac aaggccttga gtggattggc atgattgatc cttccaatag tgaaactagg 120

ttaaatacaga agttcaagga caaggccaca ttgaatgtag acaaatacctc caacacagcc 180

tacatgcagc tcagcagcct gacatctgag gactctgcag tctattactg tgcaagaggg 240

ttacgccact actggtactt cgatgtctgg ggccaagggg ccacggtcac cgtctcctca 300

aaaa 304

15

<210> 256

<211> 298

<212> ADN

20 <213> Mus musculus

<400> 256



ES 2 656 620 T3

actattctct ggagagaggg ccccttctca tacagggcca gcaaaagtgt cagtacatct 60  
 ggctatagtt atatgcactg gaaccaacag aaaccaggac agccaccag actcctcatc 120  
 tatcttgtat ccaacctaga atctggggtc cctgccaggt tcagtggcag tgggtctggg 180  
 acagacttca ccctcaacat ccatcctgtg gaggaggagg atgctgcaac ctattactgt 240  
 cagcacatta gggagcttac acgttcggag gaggtaccaa gctggagatc aaacaaaa 298

5 <210> 257  
 <211> 22  
 <212> ADN  
 <213> cebador

10 <400> 257  
 aggtsharct gcagsagtcw gg 22

15 <210> 258  
 <211> 34  
 <212> ADN  
 <213> cebador

20 <400> 258  
 tgaggagacg gtgaccgtgg tcccttgcc ccag 34

25 <210> 259  
 <211> 27  
 <212> ADN  
 <213> cebador

30 <400> 259  
 tccgatatcc agctgacca gtctcca 27

35 <210> 260  
 <211> 31  
 <212> ADN  
 <213> cebador

40 <400> 260  
 gtttgatctc cagcttgta cchscdcca a 31

45 <210> 261  
 <211> 15  
 <212> ADN  
 <213> cebador

50 <400> 261  
 agtcacgacg ttgta 15

55 <210> 262  
 <211> 17  
 <212> ADN  
 <213> cebador

<400> 262  
 caggaaacag ctatgac 17

<210> 263  
 <211> 240  
 <212> ADN  
 <213> Gallus gallus

<400> 263

ES 2 656 620 T3

```

accatgagcc cactcgtctc ctccctctctg ctcttggccg ccctgccagg tgagggcgct      60
gtggggctct atggggctct atggggctctc agcggggctc tgccgggtca atgggggcca      120
aaggggggggt ctgcgggctc tatggggggg tcaacggggg gtctcacggg gggccggctc      180
cgcgaggccg tgtggcgccg gctccgtcag cgttttctgt ctttccccac agggcgcgcc      240

```

<210> 264  
 <211> 330  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<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 2 656 620 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 2 656 620 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

5 <210> 266  
<211> 63  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

10 <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

15 <210> 267  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 267

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

20

ES 2 656 620 T3

5 <210> 268  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 268

Phe Thr Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp  
 1 5 10

10 <210> 269  
 <211> 18  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 269

Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln  
 1 5 10 15

Ala Ser

20 <210> 270  
 <211> 25  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

25 <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

30 <210> 271  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

35 <400> 271

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

40 <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

45

ES 2 656 620 T3

Met Asn Thr Gln Gln Val Asn  
20

5 <210> 273  
<211> 58  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 273

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

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

15 <210> 274  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
  
<400> 274

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

20 <210> 275  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens  
  
25 <400> 275

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

30 <210> 276  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
  
35 <400> 276

Ser Tyr Gly Met Ser  
1 5

40 <210> 277  
<211> 14  
<212> PRT

ES 2 656 620 T3

<213> Mus musculus

<400> 277

5 Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val Ala  
1 5 10

<210> 278

<211> 11

<212> PRT

10 <213> Mus musculus

<400> 278

15 Leu Ala Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln  
1 5 10

<210> 279

<211> 110

<212> PRT

<213> Mus musculus

20

<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

25 <210> 280

<211> 15

<212> PRT

<213> Mus musculus

30 <400> 280

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

ES 2 656 620 T3

<210> 281  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 5 <213> Mus musculus  
 <400> 281

Gly Ala Ser Ser Leu Glu Asp  
 1 5

10 <210> 282  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 15 <213> Mus musculus  
 <400> 282

Leu Gln His Ser Tyr Leu Pro Pro Leu Thr Phe  
 1 5 10

20 <210> 283  
 <211> 113  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 25 <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

30 <210> 284  
 <211> 330



ES 2 656 620 T3

<212> ADN  
<213> Mus musculus

<400> 284

5

```

gggggaggct tagtgaagcc tggaggggtcc ctgaaactct cctgtgcagc ctctggattc      60
actttcagta gctatggcat gtcttgggtt 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 ccaactctcac agtctcctca                                     330
    
```

<210> 285  
<211> 339  
<212> ADN  
<213> Mus musculus

10

<400> 285

```

ggtgccagat gtgatgtcca gatgattcag tctccatcct cctgtctgc atctttggga      60
gacatagtca ccatgacttg ccaggcaagt cagggcacta gcattaattt aaactggttt      120
cagcaaaaac cagggaaagc tctaagctc ctgatctatg gtgcaagcag cttggaagat      180
gggggtccat caaggttcag tggcagttgt tttgggacag atttactct caccatcagc      240
agcctggagg atgaagatat ggcaacttat ttctgtctac agcatagtta tctccctccg      300
ctcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaacgt                                     339
    
```

15

<210> 286  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

20

<400> 286

```

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ser Asn
1           5           10
    
```

25

<210> 287  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

30

<400> 287

```

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1           5
    
```

35

<210> 288  
<211> 9  
<212> PRT

ES 2 656 620 T3

<213> Mus musculus

<400> 288

5 Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Phe Thr  
1 5

<210> 289

<211> 115

10 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 289

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

15

<210> 290

<211> 345

<212> ADN

<213> Mus musculus

20

<400> 290

ES 2 656 620 T3

```

ggggtcattg tgatgtcaca gtctccatcc tcctagctg tgtcacttgg agagaagggt      60
actatgagct gcaagtccag tcagagcctt ttatatagta gcaatcaaaa gaactacttg      120
gcctggtacc agcagaaaacc agggcagtct cctaaactgc tgatttactg ggcattccact      180
agggaatctg gggtcctga tcgcttcaca ggcagtggat ctgggacaga tttcactctc      240
accatcagca gtgtgaaggc tgaagacctg gcagtttatt actgtcagca atattatagc      300

tatccattca cgttcggctc ggggacaaag ttggaataa aacgt                          345

```

5 <210> 291  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 291

10 Thr Tyr Asp Leu His  
 1 5

15 <210> 292  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 292

20 Val Ile Trp Ser Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile Ser  
 1 5 10 15

25 <210> 293  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 293

30 Asn Tyr Gly Tyr Ser Ala Trp Phe Ala Tyr Trp  
 1 5 10

35 <210> 294  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 294

ES 2 656 620 T3

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

<210> 295  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

5

<400> 295

Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn  
 1 5 10 15

10

<210> 296  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15

<400> 296

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser  
 1 5

20

<210> 297  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

25

<400> 297

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Leu Thr  
 1 5

30

<210> 298  
 <211> 118  
 <212> PRT

ES 2 656 620 T3

<213> Mus musculus

<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

5

<210> 299

<211> 333

<212> ADN

10 <213> Mus musculus

<400> 299

ggacctggcc tagtgcagcc ctcacagagc ctgtccatca cctgcacagt ctctggtttc 60

tcattgacta cctatgattt aactggggtt cgccagtctc caggaaaggg tctggagtgg 120

ctgggagtga tatggagtgg tggaagcaca gactataatg cagctttcat atccagactg 180

agcatcagca aggacaattc caagagccaa gttttcttta aatgaacag tctgcaagct 240

aatgacacag ccatatatta ctgtgccaga aactacggct actccgcctg gtttgcttac 300

tggggccaag ggactctggt cactgtctct gca 333

15

<210> 300

<211> 354

<212> ADN

<213> Mus musculus

20

<400> 300

ES 2 656 620 T3

```

cctgcttcca gcagtgatgt ttgatgacc 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
ggttcacatg ttccgctcac gttcgggtgct gggaccaagc tggagctgaa acgt          354

```

```

5 <210> 301
  <211> 5
  <212> PRT
  <213> Mus musculus

  <400> 301

```

Ala Tyr Ser Met His

```

10                               1                               5

```

```

15 <210> 302
  <211> 17
  <212> PRT
  <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

```

20 <210> 303
  <211> 11
  <212> PRT
  <213> Mus musculus

25 <400> 303

```

```

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

```

```

30 <210> 304
  <211> 114
  <212> PRT
  <213> Mus musculus

35 <400> 304

```

ES 2 656 620 T3

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

Ser Ser

5 <210> 305  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 305

10 Ser Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn  
 1 5 10 15

15 <210> 306  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 306

20 Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser  
 1 5

25 <210> 307  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 307

ES 2 656 620 T3

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Tyr Thr  
 1 5

5 <210> 308  
 <211> 118  
 <212> PRT  
 <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

10  
 15 <210> 309  
 <211> 342  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus  
 <400> 309

ggatttgagc tgaagaagcc tggagagaca gtcaagatct cctgcaaggc ttctggttat 60  
 accttcacag cctattcaat gcactgggtg aagcagactc caggaaaggg tttaaagtgg 120  
 ctgggctgga taaacactga gactggtgag ccaacatata cagatgactt caagggacgg 180  
 tttacottct ctttggaac ctctgccagg attgcctatt tgcagatcaa cgacctcaaa 240  
 aacgaggaca cggctacata tttctgtgct agaaggatct attacttcgg tagaggtggg 300  
 tttgactact ggggccaaag gaccacggtc accgtctect ca 342



ES 2 656 620 T3

5 <210> 310  
 <211> 354  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 310

```

cctgcttcca gcagtgatgt tttgatgacc caaactcctc tctccctgcc tgtccgtctt      60
ggagatcagt cctccatctc ttgcagatct agtcagtcca ttgtacatag taatggaaac      120
acctatattag aatggtacct gcagaaacca ggccagctctc caaagctcct gatctacaaa      180
gtttccaacc gattttctgg ggtcccagac aggttcagtg gcagtgatc 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 Asn  
 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

35 <400> 313

Pro Glu Thr Ala Arg Ala Thr Phe Ala Tyr Trp  
 1 5 10

40 <210> 314  
 <211> 114  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 314

ES 2 656 620 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

25 <400> 317

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Arg Thr  
 1 5

ES 2 656 620 T3

5 <210> 318  
 <211> 118  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<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

10 <210> 319  
 <211> 342  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

15 <400> 319

ggaggaggct tgggtgcaacc tggaggatct atgagactct cctgtgttgc ctctgattc 60  
 actttcagta actcctgggt taactggggtc cgccagtctc cagagaaggg gcttgagtgg 120  
 gttgctgaaa ttagattgac atctgataat tatgcaatat attatgcgga gtctgtgaaa 180  
 gggagggttca ccatctcaag agatgattcc aaaagcagtg tctatctgca aatgaacaac 240  
 ttaagactg aagacactgg catttattac tgtaccaggc ctgagacagc tggggtctacg 300  
 tttgcttact ggggccaagg gaccacgggtc acgggtctct ca 342

20 <210> 320  
 <211> 354

ES 2 656 620 T3

<212> ADN  
<213> Mus musculus

5 <400> 320

```

cctgcttcca ccagtgatgt ttgatgacc caaactccac tctccctgcc tgtcagtctt      60
ggagatcaag cctccatctc ttgcagatct agtcagagca ttgtacatag taatggaaac      120
acctatattag aatggtacct gcagaaacca ggccagtctc caaaggtctt gatctacaaa      180
gtttttaacc gattttctgg ggtcccagac aggttcagtg gcagtggatc agggacagat      240
ttcacactca agatcagcag agtggaggct gaggatctgg gagtttatta ctgctttcaa      300
ggttcacatg ttcctcggac gttcgggtgga ggcaccaagc tgaatcagac gggc          354
    
```

10 <210> 321  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
  
<400> 321

Ala Tyr Tyr Met His  
1 5

15  
  
20 <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

25 Gly  
  
30 <210> 323  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
  
<400> 323

Arg Ile Tyr Tyr Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly  
1 5 10

35 <210> 324  
<211> 111  
<212> PRT  
<213> Mus musculus  
  
40 <400> 324

ES 2 656 620 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

5

<400> 325

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn  
 1 5 10 15

10

<210> 326  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

15

<400> 326

Val Ala Ser Asn Leu Glu Ser  
 1 5

20

<210> 327  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

25

<400> 327

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Tyr Thr  
 1 5

30

<210> 328

ES 2 656 620 T3

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

5 <400> 328

```

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
    
```

<210> 329  
 <211> 333  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

10

<400> 329

15

```

ggacctgacc tggatgaagcc tggggccttca gtgaagatat cctgcaaggc ttctggttac      60
tcattcactg cctactacat 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 ggaccacggt caccgtctcc tca                                     333
    
```

<210> 330  
 <211> 312  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

20

<400> 330

ES 2 656 620 T3

```

gcattctttg ctgtgtctct agggcagagg gccaccatct cctgcaaggc cagccaaagt      60
gttgattatg atggtgatag ttatatgaac tggtagcaac agaaaccagg acagccaccc     120
aaactcctca tctatgttgc atccaatctt gaatctgggg tcccagccag gttcagtggc     180
agtgggtctg ggacagactt caccctcaac atccatcctg tggaggagga ggatgctgca     240
acctattact gtcagcaaag taatgaggat ccgtacacgt tcggaggagg taccaagcta     300
gagatcaaac aa                                                            312

```

5 <210> 331  
 <211> 4  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 331

**Asp Ile Tyr Met**  
**1**

10  
 <210> 332  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 15 <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 2 656 620 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

<210> 338  
 <211> 112



ES 2 656 620 T3

<212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 338

5

```

    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

10

<400> 339

```

    ggggcagagc ttgtgaagcc aggggcctca gtcaagttgt cctgcacagc ttctggcctc      60
    aacattagag acatttatat gcaactgggtg aagcagaggg ctgaacaggg cctggagtgg      120
    attggaaga ttgatcctgc gaatggtaat actaaatatg acccgaagtt ccagggcaag      180
    gccactataa cagcagacac atoctccaac actgcctatg tgcagctcag cagcctgaca      240
    tctgaggaca ctgccgtcta ttactgtgct gggactgggtg actactgggg ccaagggacc      300
    acggtcaccg tctcctca                                     318
    
```

15

<210> 340  
 <211> 336  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

20

<400> 340

ES 2 656 620 T3

```

ggtaacctgtg gggacattgt gatgtcacag tctccatcct ccctggctgt gtcagcagga      60
gagaagggtca ctatgagctg caaatccagt cagagtctgc tcaacagtag aacccgaaag      120
aactacttgg cttgggtcca gcacaaacca gggcagtctc ctagactact aatctactgg      180
gcatacacta gggaatctgg ggtccctgat cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat      240
ttcaactctca 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 2 656 620 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

<210> 345  
 <211> 15  
 5 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 345

Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Glu  
 1 5 10 15

<210> 346  
 <211> 7  
 15 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 346

Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser  
 1 5

<210> 347  
 <211> 9  
 20 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 25 <400> 347

Gln Gln His Asn Glu Tyr Pro Tyr Thr  
 1 5

30 <210> 348

ES 2 656 620 T3

<211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

5 <400> 348

```

    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

10

<400> 349

15

```

    ggacctgagc tggtaaagcc tggggcttca gtgaagatgt cctgcaaggc ttctggatac      60
    acattcacta gctatgttat gcaactgggtg aagcagaagc ctgggcaggg ccttgagtgg      120
    attggatata ttaatcetta caatgatggt actaagtaca atgagaagtt caaaggcaag      180
    gccacactga cttcagacaa atcctccagc acagcctaca tggagctcag cagcctgacc      240
    tctgaggact ctgoggtcta ttactgtgca aggaggtatt actacggtag tagcgggggg      300
    tacttcgatg tctgggcgca ggaccacgta cgcacg                                336
    
```

<210> 350  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

20

<400> 350

ES 2 656 620 T3

gatgtccaga taaccagtc tccatcttat cttgctgcat ctctggaga aaccattact 60  
 attaattgca gggcaagtaa gagcattagc aatatattag cctggatca agagaaacct 120  
 gggaaaacta ataagcttct tatctactct ggatccactt tgcaatctgg aattccatca 180  
 aggttcagtg gcagtgatc tggtagatc 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

Gly Ser Tyr Tyr Met Ser  
 1 5

10 <210> 352  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 15 <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

Gly

20 <210> 353  
 <211> 4  
 <212> PRT  
 25 <213> Oryctolagus cuniculus  
 <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

ES 2 656 620 T3

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 355

Asp Ala Ser Asn Leu Asp Ser  
1 5

5

<210> 356

<211> 14

<212> PRT

10 <213> Oryctolagus cuniculus

<400> 356

Gln Cys Thr Ala Val Ser Ser Ala Thr Ile Tyr Gly Asn Ala  
1 5 10

15

<210> 357

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial

20

<220>

<223> humanizado

<400> 357

25

Gly Asn Arg Leu  
1

<210> 358

<211> 393

30 <212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> humanizado

35

<220>

<221> secuencia\_señal

<222> (1)..(57)

<223>

40

<220>

<221> CDS

<222> (58)..(393)

<223>

45

<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 2 656 620 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

<210> 359  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

<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

ES 2 656 620 T3

<210> 360  
 <211> 402  
 <212> ADN  
 5 <213> Artificial  
  
 <220>  
 <223> humanizado  
  
 10 <220>  
 <221> secuencia\_señal  
 <222> (1)..(66)  
 <223>  
  
 15 <220>  
 <221> CDS  
 <222> (67)..(402)  
 <223>  
  
 20 <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 Thr Glu Val Val  
   95                  100                          105                          110  
  
 gtc aaa 402  
 Val Lys  
  
 <210> 361  
 25 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
  
 <220>  
 30 <223> humanizado  
  
 <400> 361





ES 2 656 620 T3

atggagttcg ggctgagctg ggtctttctg gtcgctatta tcaaaggtgt ccagtgt	57
cag gtg cag ttg gtc gag tcc ggg gga ggc ctg gtc aag cct ggg gga Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly 1 5 10 15	105
tcc ctg aga ctc tct tgc gct gcc tct gga ttc tcc ttc agt ggc agc Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Gly Ser 20 25 30	153
tac tac atg tcc tgg gtc cgc cag gct cca ggg aag ggg ctg gag tgg Tyr Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp 35 40 45	201
atc gca tac att tat att ggt gac ggt gtc act gcc tac gcg aac tgg Ile Ala Tyr Ile Tyr Ile Gly Asp Gly Val Thr Ala Tyr Ala Asn Trp 50 55 60	249
gcg aaa ggc cga ttc acc atc tcc aga gat aac gca aag aat agc ctg Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu 65 70 75 80	297
tac cta caa atg aac agt ctg cgc gcc gag gac acg gcc gtt tat ttc Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe 85 90 95	345
tgt gcg agg ggt aat agg ttg tgg ggc cag ggc acc ctg gtc acc gtc Cys Ala Arg Gly Asn Arg Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val 100 105 110	393
tcc tca Ser Ser	399

<210> 363  
 <211> 114  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

5

<220>  
 <223> humanizado

10

<400> 363

ES 2 656 620 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

15 <220>  
 <221> secuencia\_senial  
 <222> (1)..(66)  
 <223>

20 <220>  
 <221> CDS  
 <222> (67)..(402)  
 <223>  
 <400> 364

ES 2 656 620 T3

```

atggacatga ggggtgcccgcc acagctgctg gggctcctgc tgctctggct ctctgggtgcc      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
Ile Lys

```

5 <210> 365  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

10 <220>  
 <223> humanizado  
 <400> 365

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ala Val Gly



ES 2 656 620 T3

atggagtttg ggctgagctg ggttttcoctt gttgctatatt 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 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 2 656 620 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\_senial  
 <222> (1)..(66)  
 <223>

20 <220>  
 <221> CDS  
 <222> (67)..(402)  
 <223>

<400> 369

ES 2 656 620 T3

```

atggacatga gggccccgc tcagctctg gggctctg tactotggct 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 gcc 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

```

<210> 370  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

5

<220>  
 <223> humanizado

10

<400> 370





ES 2 656 620 T3

atggagtttg ggctgagctg ggttttcctt 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 2 656 620 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

10 <400> 373

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

<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 2 656 620 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

<210> 380  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

ES 2 656 620 T3

<400> 380

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

5 <210> 381  
 <211> 339  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

10 <400> 381

ggacctgagc tggatgaagcc tggggcttca gtgaagatat cctgcaaggc ttctggttac 60  
 tcatttactg gctactttat gaactgggtg atgcagagcc atggaaagag ccttgagtgg 120  
 attggacgta ttaatcotta caatggtgat actttctaca accagaagtt caagggcaag 180  
 gccacattga ctgtagacaa atcctctagc acagcccaca tggagctccg gagcctggca 240  
 totgaggact ctgcagtcta ttattgtgca agacgcatcc attactacta cggtagtagc 300  
 tactatgcta tggactactg gggtaagaa cctcatcac 339

15 <210> 382  
 <211> 324  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

20 <400> 382

ES 2 656 620 T3

gatgtccaga taacccagtc tccatcttat cttgctgcat ctcctggaga aaccattact 60  
 attaattgca gggcaagtaa gagcattagc aatatttag cctgggatca agagaaacct 120  
 gggaaaacta ataagcttct tatctactct ggatccactt tgcaatctgg aattccatca 180  
 aggttcagtg gcagtggatc tggtagatc 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

Glu Tyr Ile Ile His  
 1 5

10  
 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 2 656 620 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

ES 2 656 620 T3

Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr  
 1 5

5 <210> 390  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <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

10  
 15 <210> 391  
 <211> 339  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 391

ggagctgggc tggatgaaacc cggggcatca gtgaagctgt cctgcaaggc ttctggctac 60  
 accttcactg agtatattat aactgggta aagcagaggt ctggacaggg tcttgagtgg 120  
 attgggtggt tttaccctgg aagtggtagt ataaagtaca atgagaaatt caaggacaag 180  
 gccacattga ctgcggaaca atcctccagc acagtctata tggagcttag tagattgaca 240  
 tctgaagact ctgcggtcta tttctgtgca agacacgagg tctactatga ttacgacaag 300  
 tctatgctat ggactactgg ggtcaagaac ctcatccgc 339

20 <210> 392  
 <211> 324  
 <212> ADN



ES 2 656 620 T3

<213> Mus musculus

<400> 392

```
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 gttcgggagg      300
gggaccaagc tggaataaaa acgg                                             324
```

5

<210> 393

<211> 6

<212> PRT

<213> Mus musculus

10

<400> 393

Ser Gly Tyr Tyr Trp Asn  
1 5

15

<210> 394

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

20

<400> 394

Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asn  
1 5 10 15

Arg

25

<210> 395

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

30

<400> 395

Gly Met Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Ala Lys Asp  
1 5 10

35

<210> 396

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

40

<400> 396

ES 2 656 620 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 caaaaatoga 180  
 atctccatca ctctgacac atctaagaac cagtttttcc tgaagttgaa ttctgtgact 240  
 actgaggaca cagctacata ttactgtgct actgggatgg cctgggtttgc ttactgggcc 300  
 aaggactctg tcacgccgcc t 321

15 <210> 398  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 398

Asn Tyr Leu Ile Glu  
 1 5

20 <210> 399  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

ES 2 656 620 T3

<400> 399

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

10

<400> 400

Thr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr  
 1 5 10

15

<210> 401  
 <211> 113  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

20

<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

25

<210> 402  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

ES 2 656 620 T3

<400> 402

Val Thr Ile Ser Cys Ser Ala Ser Gln Gly  
1 5 10

5 <210> 403  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

10 <400> 403

Tyr Thr Ser Ser Leu Arg Ser  
1 5

15 <210> 404  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

20 <400> 404

Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Arg Thr  
1 5

25 <210> 405  
<211> 113  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

<400> 405

ES 2 656 620 T3

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

5 <210> 406  
 <211> 339  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 406

ggagctgagc tggtaaggcc tgggacttca gtgaaggtgt cctgcaaggc ttctgtatac 60  
 gccttcacta attacttgat agagtgggta aagcagaggg 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

10  
 15 <210> 407  
 <211> 339  
 <212> ADN  
 <213> Mus musculus

<400> 407

ES 2 656 620 T3

caaggtacca gatgtgatat ccagatgaca cagactacat cctccctgtc tgcctctctg 60  
 ggcgacagag tcaccatcag ttgcagtgca agtcagggca ttaacaatta tttaaactgg 120  
 tatcagcaaa aaccagatgg aactgttaaa ctctgatct attacacatc aagtttaocg 180  
 tcaggagtcc catcaagggt cagtggcagt gggctctggga cagattatc tctcaccatc 240  
 agcaacctgg aacctgaaga tgttgccact tactattgtc agcagtatag taagcttct 300  
 cggacgttcg gtggcggcac caagctggaa atcaaacgg 339

5 <210> 408  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 408

10 Thr Asn Ala Met Asn  
 1 5

15 <210> 409  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <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

20 Val

<210> 410  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

25 <400> 410

Asp Trp Asp Gly Phe Leu Tyr Phe Asp Tyr Trp  
 1 5 10

30 <210> 411  
 <211> 112  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

35 <400> 411

ES 2 656 620 T3

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

Gly Phe Leu Tyr Phe Asp Tyr Trp Ala Lys His His Leu Thr Leu Phe  
 100 105 110

<210> 412  
 <211> 15  
 5 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 412

Ser Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Asn Gln Gln  
 1 5 10 15

<210> 413  
 <211> 7  
 15 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 <400> 413

Leu Val Ser Asn Leu Glu Ser  
 1 5

<210> 414  
 <211> 9  
 20 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 25 <400> 414

Gln His Ile Arg Glu Leu Thr Arg Ser  
 1 5

<210> 415  
 <211> 104  
 30 <212> PRT

ES 2 656 620 T3

<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

```

5

<210> 416

<211> 336

<212> ADN

10 <213> Mus musculus

<400> 416

```

    ggtggaggat tgggtgcagcc taaaggggtca ttgaaactct catgtgcagc ctctggattc      60
    accttcaata ccaatgccat gaactgggtc cgccaggctc caggaaaggg tttggaatgg      120
    gttgctcgca taagaagtaa aagtaataat tatgcaacat attatgccga ttcagtgaaa      180
    gacaggttca ccattctcag agatgattca caaagcatgc tctatctgca aatgaacaac      240
    ttgaaaactg aggacacagc catgtattac tgtgtgagag attgggatgg ttcctttac      300
    tttgactact gggccaagca ccacttgacg ctattc      336

```

15

<210> 417

<211> 312

<212> ADN

20 <213> Mus musculus

<400> 417



ES 2 656 620 T3

```

acacagtctc ctgcttcoct agctgtatct ctggggcaga gggccaccat ctcatacagg      60
gccagcaaaa gtgtcagtac atctggctat agttatatgc actggaacca acagaaacca      120
ggacagccac ccagactcot catctatott gtatccaacc tagaatctgg ggtccctgcc      180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcacootca acatccatoc 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  
 <210> 420  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus  
 25 <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 2 656 620 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

25 <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 2 656 620 T3

caggatgaac tctccaatcc tgtcacttct ggagaatcag tttccatctc ctgcaggtct 60  
 agtaagagtc tcctatataa ggatgggaag acatatttga attggtttct gcagagacca 120  
 ggacaatctc ctcagctcct gatctatttg atgtccaccc gtgcacacagg 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

<210> 429  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 15 <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  
 25 <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

ES 2 656 620 T3

<400> 432

Phe	Gln	Ser	Met	Gln	Thr	Val	Phe	Asn	Met	Asn	Ala	Pro	Val	Pro	Pro
1				5					10					15	

5

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para su uso en un método para tratar el cáncer de hígado, 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 cualquier secuencia con número par de las SEQ ID NO: 2 a 30 o una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia del 80 % o más respecto de 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 de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el fragmento de la proteína CAPRIN-1 comprende al menos siete restos de aminoácidos consecutivos en la región de las posiciones de restos de aminoácidos 233 a 343, las posiciones de restos de aminoácidos 512 hasta el extremo C-terminal o las posiciones de restos de aminoácidos 50 a 98 de las secuencias de aminoácidos expuestas en las secuencias con número par de las SEQ ID NO: 2 a 30, excluyendo las SEQ ID NO: 6 y 18.
3. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde el fragmento de la proteína CAPRIN-1 comprende al menos siete restos de aminoácidos consecutivos en una secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 267, la SEQ ID NO: 429, la SEQ ID NO: 428, la SEQ ID NO: 273, la SEQ ID NO: 266, la SEQ ID NO: 270, la SEQ ID NO: 272, la SEQ ID NO: 269, la SEQ ID NO: 430, la SEQ ID NO: 431 o la SEQ ID NO: 432 o en una secuencia de aminoácidos que tenga una identidad de secuencia del 80 % o más respecto de cualquiera de las secuencias de aminoácidos.
4. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal o un anticuerpo policlonal.
5. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde 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 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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: 91, 92 y 93, respectivamente, o un fragmento del anticuerpo;
  - (g) un anticuerpo que comprende un dominio variable de 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: 97, 98 y 99, respectivamente, y un dominio variable de cadena ligera que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) que consisten en las secuencias de







fragmento del anticuerpo;

(ag) un anticuerpo que comprende un dominio variable de 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: 341, 342 y 343, respectivamente, y un dominio variable de 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: 345, 346 y 347, respectivamente, o un fragmento del anticuerpo;

(ah) un anticuerpo que comprende un dominio variable de 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: 351, 352 y 353, respectivamente, y un dominio variable de 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: 354, 355 y 356, respectivamente, o un fragmento del anticuerpo;

(ai) un anticuerpo que comprende un dominio variable de 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: 351, 352 y 357, respectivamente, y un dominio variable de 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: 354, 355 y 356, respectivamente, o un fragmento del anticuerpo;

(aj) un anticuerpo que comprende un dominio variable de 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: 373, 374 y 375, respectivamente, y un dominio variable de 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: 377, 378 y 379, respectivamente, o un fragmento del anticuerpo;

(ak) un anticuerpo que comprende un dominio variable de 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: 383, 384 y 385, respectivamente, y un dominio variable de 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: 387, 388 y 389, respectivamente, o un fragmento del anticuerpo;

(al) un anticuerpo que comprende un dominio variable de 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: 393, 394 y 395, respectivamente, y un dominio variable de 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: 387, 388 y 389, respectivamente, o un fragmento del anticuerpo;

(am) un anticuerpo que comprende un dominio variable de 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: 398, 399 y 400, respectivamente, y un dominio variable de 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;

(an) un anticuerpo que comprende un dominio variable de 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 y 410, respectivamente, y un dominio variable de 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

(ao) un anticuerpo que comprende un dominio variable de 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 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.

7. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el anticuerpo o un fragmento del mismo están conjugados a un agente antitumoral.

8. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que es para su uso mediante administración a un sujeto con administración separada o simultánea de un agente antitumoral.

9. Un agente farmacéutico combinado para su uso en un método para tratar el cáncer de hígado, que comprende una combinación de la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y una composición farmacéutica que comprende un agente antitumoral.

10. Un agente antitumoral para su uso en un método para tratar el cáncer de hígado mediante la administración a un sujeto por administración separada o simultánea de una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.