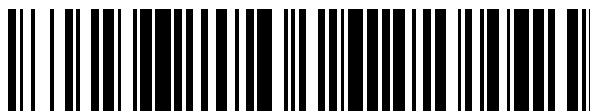


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 662 325**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 38/16</b>	(2006.01)	<b>A61P 37/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 45/00</b>	(2006.01)	<b>C12N 15/09</b>	(2006.01)
<b>A61K 48/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 1/04</b>	(2006.01)		
<b>A61P 11/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 13/12</b>	(2006.01)		
<b>A61P 15/14</b>	(2006.01)		
<b>A61P 25/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 35/02</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.09.2010 PCT/JP2010/064993**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.03.2011 WO11027807**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.09.2010 E 10813755 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.01.2018 EP 2474315**

54 Título: **Inductor de respuesta inmune**

30 Prioridad:

**03.09.2009 JP 2009203489**

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

**06.04.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KURIHARA, AKIRA y  
OKANO, FUMIYOSHI**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 662 325 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**

Inductor de respuesta inmune

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a un nuevo agente inductor de la respuesta inmune útil como agente terapéutico y/o profiláctico contra el cáncer.

**10 Antecedentes**

El cáncer es la causa de muerte más común entre todas las causas de mortalidad y las terapias actuales contra él son principalmente tratamientos quirúrgicos, que suelen combinarse con radioterapia y/o quimioterapia. A pesar del desarrollo de nuevos métodos quirúrgicos y el descubrimiento de nuevos agentes contra el cáncer, en los últimos años, los resultados del tratamiento del cáncer no han mejorado en gran medida hoy por hoy, a excepción de ciertos cánceres. En los últimos años, gracias al desarrollo de la biología molecular y la inmunología del cáncer, se han identificado antígenos del cáncer reconocidos por linfocitos T citotóxicos reactivos contra cánceres, así como genes que codifican los antígenos del cáncer, y han surgido expectativas en cuanto a inmunoterapias específicas de antígeno.

En inmunoterapia, para reducir los efectos secundarios, es necesario que el péptido o la proteína que se reconozca como antígeno apenas exista en las células normales y que exista específicamente en células cancerosas. En 1991, Boon et al. del Ludwig Institute en Bélgica, aislaron un antígeno de melanoma humano, MAGE 1, que es reconocido por linfocitos T CD8-positivos, a través de un método de clonación de expresión de ADNc utilizando una línea de células cancerosas autólogas y linfocitos T reactivos contra el cáncer (Documento no patente 1). Más adelante, se notificó el método SEREX (identificaciones serológicas de antígenos por clonación de expresión recombinante), en el que se identifican antígenos de tumor reconocidos por anticuerpos producidos en el organismo vivo de un paciente oncológico como respuesta al cáncer del propio paciente por aplicación de un método de clonación de expresión génica (Documento de patente 1, Documento no patente 2), habiéndose aislado varios antígenos del cáncer por este método. Se han comenzado ensayos clínicos para la inmunoterapia contra el cáncer empleando una parte de los antígenos del cáncer como diana.

Por otra parte, al igual que en los seres humanos, en los perros y los gatos se conoce una serie de tumores, como pueden ser tumor de glándula mamaria o carcinoma de célula escamosa, que ocupan también un alto puesto en las estadísticas de enfermedades de perros y gatos. Sin embargo, hoy por hoy, no existe ningún agente terapéutico, agente profiláctico o agente de diagnóstico que sea eficaz contra el cáncer en perros y gatos. Los dueños no detectan los tumores en sus perros y gatos hasta que están avanzados y se hacen grandes y, en muchos casos, ya es demasiado tarde para acudir al hospital para extirpar quirúrgicamente el tumor o administrar un fármaco de uso humano (un fármaco anti-cáncer o similar), de modo que esos perros y gatos suelen morir poco después del tratamiento. En tales circunstancias, si se llega a disponer de agentes terapéuticos y agentes profilácticos eficaces contra el cáncer para perros y gatos, cabe esperar que se desarrolle su uso para cánceres caninos.

PDS5A (PDS5, proteína reguladora del mantenimiento de la cohesión, homólogo A) es una proteína, también denominada SSC-112, que fue identificada como regulador del ciclo celular relacionado con la distribución de cromosomas y que, según se ha notificado, presenta una mayor expresión en carcinoma nasofaríngeo, cáncer renal, cáncer de hígado y un determinado tipo de células de cáncer de mama, en comparación con los tejidos normales (Documento de patente 2, documentos no patente 3 a 5). Se ha notificado que es posible suprimir el crecimiento de células cancerosas suprimiendo la expresión de PDS5A en células cancerosas utilizando un ácido nucleico antisentido, ribozima o ARNsi contra el gen de PDS5A o utilizando un anticuerpo que se une específicamente a la proteína PDS5A, y que es posible inducir que las células cancerosas induzcan apoptosis administrando la proteína PDS5A de longitud completa o un péptido parcial de la proteína PDS5A (Documento de patente 3). Asimismo, en el Documento de patente 3, se confirmó el aumento del nivel de ARNm de la proteína PDS5A en células cancerosas. Sin embargo, no hay ninguna notificación que indique que la proteína PDS5A y un péptido parcial de la proteína tenga una acción para inducir una respuesta inmune contra células cancerosas y que, por tanto, la proteína, y un péptido parcial de la proteína, sea útil para terapia y profilaxis contra el cáncer ni se ha confirmado si la proteína PDS5A tiene o no una función como marcador, que se puede utilizar para el diagnóstico del cáncer.

**Documentos de la técnica anterior****60 Documentos de patente**

[Documento de patente 1] US 5698396 B  
 [Documento de patente 2] WO2006/109943  
 [Documento de patente 3] WO2002/081641

65

**Documentos no patente**

- [Documento no patente 1] Science, 254: 1643-1647 (1991)
- [Documento no patente 2] Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos, 92: 11810-11813 (1995)
- [Documento no patente 3] Gene. 17; 328: 187-96 (2004)
- [Documento no patente 4] J. Cell. Sci. 15; 118 (Pt 10): 2133-41 (2005)
- [Documento no patente 5] J. Cáncer Res. Clin. Oncol.: 134(4):453-62 (2008)

**Sumario de la invención**

**Problemas que se resuelven con la invención**

La presente invención está dirigida a descubrir un nuevo polipéptido útil para un agente terapéutico y/o profiláctico contra el cáncer o útil para la detección de cáncer, para proporcionar dicho polipéptido para su uso en un agente inductor de respuesta inmune o en la detección de cáncer.

**Medios para resolver los problemas**

Valiéndose del método SEREX, utilizando una genoteca de ADNc derivado de cáncer de mama canino y suero obtenido de un perro portador de tumor, los autores de la presente invención han llevado a cabo un exhaustivo estudio para obtener un ADNc que codifica una proteína que se une a anticuerpos que existen en el suero derivados de un organismo vivo portador de tumor y, sobre la base de dicho ADNc, se preparó proteína PDS5 canina, una proteína reguladora del mantenimiento de la cohesión, homólogo A (en adelante denominada también PDS5A), que tiene la secuencia de aminoácidos presentada en SEQ ID NO: 2. Asimismo, sobre la base de genes homólogos humanos y murinos del gen obtenido, se prepararon PDS5A humana que tenía el aminoácido representado por las SEQ ID NO: 4 o 44 (SEQ ID NO: 4 que corresponde a la secuencia parcial de SEQ ID NO: 44) y PDS5A murino que tiene la secuencia de aminoácidos presentada en SEQ ID NO: 6. Los autores de la invención descubrieron entonces que estas PDS5A son expresadas específicamente en tejidos o células de cáncer de mama, tumor cerebral, cáncer de esófago, cáncer de pulmón, cáncer renal, cáncer de colon, adenocarcinoma perinatal, neuroblastoma y leucemia. Asimismo, los autores de la presente invención han descubierto que, mediante la administración de estas PDS5A a un organismo vivo, es posible inducir inmunocitos contra PDS5A en el organismo vivo y conseguir una regresión de un tumor en el organismo vivo que expresa PDS5A. Asimismo, los autores de la presente invención han descubierto que un vector recombinante que puede expresar un polinucleótido que codifica una proteína PDS5A de longitud completa o un fragmento de la misma puede inducir un efecto anti-tumor contra PDS5A que expresa cáncer en un organismo vivo.

Por otra parte, los autores de la presente invención han descubierto que un péptido parcial de PDS5A tiene capacidad de ser presentado por células presentadoras de antígeno, gracias a lo cual tiene cabida la activación y crecimiento de linfocitos T citotóxicos específicos del péptido (actividad de inducción de respuesta inmune) y, por tanto, que el péptido es útil para terapia y/o profilaxis contra el cáncer y, además, que las células presentadoras de antígeno que han entrado en contacto con el péptido y los linfocitos T que han entrado en contacto con las células presentadoras de antígeno son útiles para la terapia y/o profilaxis contra el cáncer, en virtud de lo cual han completado la presente invención.

Por tanto, la presente invención tiene las siguientes características.

Un agente para su uso en un método de profilaxis o terapia de un cáncer.

(1) conteniendo el agente como ingrediente(s) eficaz al menos un polipéptido seleccionado entre los polipéptidos (a) a (c) a continuación, teniendo dicho(s) polipéptido(s) actividad/actividades de inducción de respuesta inmune, o como ingrediente(s) eficaz un vector(es) recombinante(s) que comprende(n) a polinucleótido(s) que codifica(n) el polipéptido(s) y que es/son capaces de expresar el polipéptido(s) *in vivo*:

(a) un polipéptido que consiste esencialmente en al menos 7 aminoácidos consecutivos en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos presentadas en las SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 44 en el LISTADO DE SECUENCIAS;

(b) un polipéptido que tiene una identidad de secuencia de al menos 90 % con el polipéptido (a) y que consiste esencialmente en al menos 7 aminoácidos; y

(c) un polipéptido que comprende el polipéptido (a) o (b) como una secuencia parcial del mismo.

(2) El agente para su uso de acuerdo con (1), en el que el polipéptido (b) tiene una identidad de secuencia de al menos 95 % con el polipéptido (a).

(3) El agente para su uso de acuerdo con (1), en el que cada uno de los polipéptido(s) que tiene actividad/actividades de inducción de respuesta inmune es un polipéptido que consiste esencialmente en al menos 7 aminoácidos consecutivos en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos presentadas en las SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 44, o un polipéptido que comprende el polipéptido como una secuencia parcial

del mismo; o un polipéptido que tiene la misma secuencia de aminoácidos que un polipéptido que consiste esencialmente en al menos 7 aminoácidos consecutivos en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos presentadas en las SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 44 salvo que se suprima, sustituya y/o añada uno o varios aminoácidos, o un polipéptido que comprende el polipéptido como una secuencia parcial del mismo.

5 (4) El agente para su uso de acuerdo con (3), en el que cada uno de los polipéptido(s) que tiene actividad/actividades de inducción de respuesta inmune es un polipéptido que tiene una cualquiera de las secuencias de aminoácidos presentadas en las SEQ ID NO:2, 4, 6, 8, 10, 12 y 44 en el LISTADO DE SECUENCIAS.

10 (5) El agente para su uso de acuerdo con (3), en el que cada uno de los polipéptido(s) que tiene actividad/actividades de inducción de respuesta inmune es un polipéptido que consiste esencialmente en al menos 7 aminoácidos consecutivos en la región de aa111-140, aa211-240, aa248-278, aa327-357, aa459-522, aa909-972, aa959-1022, aa994-1057 o aa1018-1080 en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos presentadas en las SEQ ID NO: 2, 6, 8, 10, 12 y 44 en el LISTADO DE SECUENCIAS, o un polipéptido que comprende el polipéptido como una secuencia parcial del mismo; o un polipéptido que tiene la misma secuencia de aminoácidos que un polipéptido que consiste esencialmente en al menos 7 aminoácidos consecutivos en la región de aa111-140, aa211-240, aa248-278, aa327-357, aa459-522, aa909-972, aa959-1022, aa994-1057 o aa1018-1080 en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos presentadas en las SEQ ID NO:2, 6, 8, 10, 12 y 44 en el LISTADO DE SECUENCIAS salvo que se suprima, sustituya y/o añada uno o varios aminoácidos, o un polipéptido que comprende el polipéptido como una secuencia parcial del mismo.

20 (6) El agente para su uso de acuerdo con (5), en el que cada uno de los polipéptido(s) que tiene actividad/actividades de inducción de respuesta inmune es un polipéptido que tiene una cualquiera de las secuencias de aminoácidos presentadas en las SEQ ID NO: 27 a 35 en el LISTADO DE SECUENCIAS, o un polipéptido que comprende el polipéptido como una secuencia parcial del mismo y que tiene de 10 a 12 restos de aminoácido; o un polipéptido que tiene la misma secuencia de aminoácidos que un polipéptido que tiene una cualquiera de las secuencias de aminoácidos presentadas en las SEQ ID NO: 27 a 35 en el LISTADO DE SECUENCIAS salvo que se suprima, sustituya y/o añada uno o varios aminoácidos, o un polipéptido que comprende el polipéptido como una secuencia parcial del mismo y que tiene de 10 a 12 restos de aminoácido.

25 (7) El agente para su uso de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (6), en el que el cáncer es un cáncer que expresa PDS5A.

30 (8) El agente para su uso de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (7), en el que el cáncer es cáncer de mama, tumor cerebral, cáncer de esófago, cáncer de pulmón, cáncer renal, cáncer de colon, adenocarcinoma perinatal, neuroblastoma o leucemia.

(9) El agente para su uso de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (8), que comprende además un inmunopotenciador.

35 (10) Un polipéptido que tiene una cualquiera de las secuencias de aminoácidos presentadas en las SEQ ID NO: 27, 28 y 30 a 35 en el LISTADO DE SECUENCIAS, o un polipéptido que comprende el polipéptido como una secuencia parcial del mismo y que tiene de 10 a 12 restos de aminoácido; o un polipéptido que tiene la misma secuencia de aminoácidos que un polipéptido que tiene una cualquiera de las secuencias de aminoácidos presentadas en las SEQ ID NO: 27, 28 y 30 a 35 en el LISTADO DE SECUENCIAS salvo que se suprima, sustituya y/o añada uno o varios aminoácidos, o un polipéptido que comprende el polipéptido como una secuencia parcial del mismo y que tiene de 10 a 12 restos de aminoácido, polipéptido que tiene actividad de inducción de respuesta inmune.

40 (11) Un método para detectar a cáncer, comprendiendo dicho método la medición por inmunoensayo de un anticuerpo contra un polipéptido que tiene una cualquiera de las secuencias de aminoácidos presentadas en las SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 44 en el LISTADO DE SECUENCIAS, en una muestra de sangre, suero, plasma, ascitis o derrame pleural extraídos de un organismo vivo.

### Efecto de la invención

50 En virtud de la presente invención, se proporciona un nuevo agente inductor de la respuesta inmune útil para la terapia y/o profilaxis y/o similar de cáncer. Tal como se describe en particular en los ejemplos más adelante, es posible inducir inmunocitos en un organismo vivo administrando el polipéptido utilizado en la presente invención a un organismo vivo, y es posible reducir o conseguir una regresión de un cáncer que se ha producido ya. Por lo tanto, el polipéptido es útil para terapia y/o profilaxis de cáncer.

### Breve descripción de los dibujos

60 Fig. 1 presenta los patrones de expresión del gen PDS5A, identificado en tejidos normales caninos, tejidos tumorales y líneas de células tumorales. Número de referencia 1, patrones de expresión del gen PDS5A canino en varios tejidos y líneas celulares caninas; número de referencia 2, patrones de expresión del gen GAPDH canino en varios tejidos y líneas celulares caninas.

Fig. 2 presenta los patrones de expresión del gen PDS5A, identificado en tejidos normales humanos, tejidos tumorales y líneas celulares tumorales. Número de referencia 3, patrones de expresión del gen PDS5A humano en varios tejidos y líneas celulares humanas; número de referencia 4, patrones de expresión del gen GAPDH humano en varios tejidos y líneas celulares humanas.

65 Fig. 3 presenta los patrones de expresión del gen PDS5A, identificado en tejidos normales murinos, tejidos

tumorales y líneas celulares tumorales. Número de referencia 5, patrones de expresión de gen PDS5A murino en varios tejidos y líneas celulares murinos; número de referencia 6, patrones de expresión del gen GAPDH murino en varios tejidos y líneas celulares murinos.

Fig. 4 es un gráfico en el que se muestra que se observó un efecto anti-tumor (modelo terapéutico: línea celular de neuroblastoma) al administrar PDS5A. Se llevó a cabo la inmunización con un vector solamente o un plásmido que codifica PDS5A utilizando una pistola génica y se llevó a cabo la evaluación sobre la base del área de la parte cancerosa y la relación de ratones vivos. Para cada grupo, se utilizaron 10 individuos de ratones. Se observó a los ratones dos veces a la semana. Los datos se representan como el valor medio  $\pm$  SD. Número de referencia 7, grupo al que se administró el vector de plásmido; número de referencia 8, grupo al que se administró un plásmido que codifica PDS5A.

Fig. 5 es un gráfico en el que se muestra que se observó un efecto anti-tumor (modelo profiláctico: línea celular de neuroblastoma) al administrar PDS5A. Se llevó a cabo la inmunización con un vector solamente o un plásmido que codifica PDS5A utilizando una pistola génica, y se llevó a cabo la evaluación sobre la base del área de la parte cancerosa y la relación de ratones vivos. Para cada grupo, se utilizaron 10 individuos de ratones. Se observó a los ratones dos veces a la semana. Los datos se representan como el valor medio  $\pm$  SD. Número de referencia 9, grupo al que se administró vector de plásmido; número de referencia 10, grupo al que se administró plásmido que codifica PDS5A.

Fig. 6 presenta la relación de ratones vivos en el experimento de la Fig. 4. Número de referencia 11, grupo al que se administró un vector de plásmido; número de referencia 12, grupo al que se administró plásmido que codifica PDS5A.

Fig. 7 presenta la relación de ratones vivos en el experimento de la Fig. 5. Número de referencia 13, grupo al que se administró vector de plásmido; número de referencia 14, grupo al que se administró un plásmido que codifica PDS5A.

Fig. 8 es un gráfico en el que se muestra que se observó el efecto anti-tumor (modelo terapéutico: línea celular de cáncer de colon) al administrar PDS5A. Se llevó a cabo la inmunización con un vector solamente o un plásmido que codifica PDS5A utilizando una pistola génica, y se llevó a cabo la evaluación sobre la base del área de la parte cancerosa y la relación de ratones vivos. Para cada grupo, se utilizaron 10 individuos de ratones. Se observó a los ratones dos veces a la semana. Los datos se representan como el valor medio  $\pm$  SD. Número de referencia 15, grupo al que se administró vector de plásmido; número de referencia 16, grupo al que se administró plásmido que codifica PDS5A.

Fig. 9 es un gráfico en el que se muestra que se observó un efecto anti-tumor (modelo profiláctico: línea celular de cáncer de colon) al administrar PDS5A. Se llevó a cabo la inmunización con un vector solamente o un plásmido que codifica PDS5A utilizando una pistola génica, y se llevó a cabo la evaluación sobre la base del área de la parte cancerosa y la relación de ratones vivos. Para cada grupo, se utilizaron 10 individuos de ratones. Se observó a los ratones dos veces a la semana. Los datos se representan como el valor medio  $\pm$  SD. Número de referencia 17, grupo al que se administró vector de plásmido; número de referencia 18, grupo al que se administró plásmido que codifica PDS5A.

Fig. 10 presenta la relación de ratones vivos en el experimento de la Fig. 8. Número de referencia 19, grupo al que se administró vector de plásmido; número de referencia 20, grupo al que se administró un plásmido que codifica PDS5A.

Fig. 11 presenta la relación de ratones vivos en el experimento de la Fig. 9. Número de referencia 21, grupo al que se administró vector de plásmido; número de referencia 22, grupo al que se administró un plásmido que codifica PDS5A.

Fig. 12 es un diagrama en el que se muestra que los linfocitos T CD8-positivos específicos para cada uno de los polipéptidos que tienen las secuencias de aminoácidos presentadas en las SEQ ID NO: 27 a 35 en el LISTADO DE SECUENCIAS reconocen el complejo entre el polipéptido y HLA-A0201 y producen IFN- $\gamma$ . En la Fig. 12, los números de referencia 25 a 33 a lo largo de la abscisa indican la capacidad de linfocitos T CD8-positivos HLA-A0201 positivos de producir IFN- $\gamma$  como respuesta al estímulo con linfocitos T2 pulsados con los correspondientes péptidos de las SEQ ID NO: 27 a 35. El número de referencia 23 presenta un resultado obtenido cuando se llevó a cabo el tratamiento mencionado sin adición de un polipéptido y el número de referencia 24 presenta un resultado obtenido cuando se llevó a cabo el tratamiento mencionado con la adición del polipéptido presentado en la SEQ ID NO: 36, que está fuera del alcance de la presente invención.

Fig. 13 es un diagrama en el que se presenta la actividad citotóxica contra células cancerosas de linfocitos T CD8-positivos de cada uno de los polipéptidos que tienen las secuencias de aminoácidos presentadas en SEQ ID NO: 27 a 35 en el LISTADO DE SECUENCIAS. En la Fig. 13, los números de referencia 36 a 44 a lo largo de la abscisa indican la actividad citotóxica contra células T98G, de linfocitos T CD8-positivos HLA-A0201-positivos estimulados con los correspondientes péptidos de SEQ ID NO: 27 a 35. El número de referencia 34 presenta la actividad citotóxica de linfocitos T CD8-positivos inducidos sin adición de un polipéptido y el número de referencia 35 presenta la actividad citotóxica de linfocitos T CD8-positivos inducidos mediante el uso de péptido de control negativo (SEQ ID NO: 36).

#### Mejor modo de realización de la invención

Entre los ejemplos de polipéptido contenido en el agente inductor de respuesta inmune de la presente invención como ingrediente eficaz se incluyen los siguientes. En la presente invención, el término "polipéptido" significa una molécula formada por una pluralidad de aminoácidos unidos por enlaces péptido e incluye no solamente moléculas

de polipéptido que tienen un gran número de aminoácidos que las constituyen, sino también a moléculas de bajo peso molecular que tienen un reducido número de aminoácidos (oligopéptidos) y proteínas de longitud completa. En la presente invención, se incluyen también en dicho término las proteínas PDS5A de longitud completa que tienen las secuencias de aminoácidos presentada en las SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 44.

- 5
- (a) Un polipéptido que consiste esencialmente en al menos 7 aminoácidos consecutivos en un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos presentada en SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12 o 44 en el LISTADO DE SECUENCIAS, y que tiene actividad de inducción de respuesta inmune.
- 10 (b) un polipéptido que tiene una identidad de secuencia de al menos 90 % con el polipéptido (a), consiste esencialmente en al menos 7 aminoácidos y tiene actividad de inducción de respuesta inmune.
- (c) un polipéptido que comprende el polipéptido (a) o (b) como una secuencia parcial del mismo, y tiene actividad de inducción de respuesta inmune.

15 En la presente invención, la expresión "que tiene una secuencia de aminoácidos" significa que los restos de aminoácido están dispuestos en dicho orden. Por consiguiente, por ejemplo, "polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos presentada en SEQ ID NO: 2" significa el polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de Met Asp Phe Thr... (snip) ... Asp Leu Gln Arg presentada en SEQ ID NO: 2, polipéptido que tiene un tamaño de 1337 restos de aminoácido. Asimismo, por ejemplo, "polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos presentada en la SEQ ID NO: 2" puede abreviarse como "polipéptido de SEQ ID NO: 2". Esto se aplica también a la expresión "que tiene una secuencia base". En este caso, la expresión "que tiene" puede reemplazarse por la expresión "que consiste esencialmente en".

20 Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "actividad de inducción de respuesta inmune" significa capacidad de inducir inmunocitos que secretan citoquinas, como interferón, en un organismo vivo.

25 Se puede confirmar si el polipéptido tiene o no actividad de inducción de respuesta inmune, utilizando por ejemplo el conocido ensayo ELISPOT. Más en particular, por ejemplo, tal como se describe en los ejemplos más adelante, se obtienen células, como células mononucleares de sangre periférica de un organismo vivo al que se ha administrado un polipéptido cuya actividad de inducción de respuesta inmune se va a evaluar, co-cultivando a continuación dichas células con el polipéptido, seguido de la medición de la cantidad de citoquina(s) producida(s) por las células utilizando un anticuerpo/anticuerpos específicos, en virtud de lo cual se mide el número de inmunocitos en las células, lo que permite la evaluación de la actividad de inducción de respuesta inmune.

30 Alternativamente, tal como se describe en los ejemplos más adelante, cuando se administra un polipéptido recombinante cualquiera entre (a) a (c), antes descritos, a un animal portador de tumor, se puede conseguir la regresión del tumor gracias a su actividad de inducción de respuesta inmune. Siendo así, se puede evaluar dicha actividad de inducción de respuesta inmune también como la capacidad de suprimir el crecimiento de células cancerosas o de causar una reducción o desaparición de un tejido canceroso (tumor) (en lo sucesivo, se hace referencia a ello como "actividad anti-tumor"). La actividad anti-tumor de un polipéptido puede confirmarse por ejemplo, más en particular, tal como se describe en los ejemplos adelante, observando si se reduce o no el tumor cuando se administra realmente el polipéptido a un organismo vivo portador de tumor.

35 Alternativamente, se puede evaluar también la actividad anti-tumor de un polipéptido observando si los linfocitos T estimulados con el polipéptido (es decir, linfocitos T que entran en contacto con la célula presentadora de antígenos que presentan el polipéptido) muestran actividad citotóxica contra células tumorales *in vitro*. El contacto entre los linfocitos T y las células presentadoras de antígeno se puede llevar a cabo por co-cultivo de ambos en un medio líquido, tal como se menciona más adelante. La medición de la actividad citotóxica se puede llevar a cabo por ejemplo a través de un método conocido denominado ensayo de liberación de <sup>51</sup>Cr, descrito en Int. J. Cáncer, 58: p 317, 1994. En los casos en los que se utilice el polipéptido para terapia y/o profilaxis contra el cáncer, la evaluación de la actividad de inducción de respuesta inmune se lleva a cabo preferentemente utilizando la actividad anti-tumor como índice, si bien el índice no está restringido.

40 Las secuencias de aminoácidos presentadas en las SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 44 en el LISTADO DE SECUENCIAS son las secuencias de aminoácidos de las proteínas PDS5A que fueron aisladas a través del método SEREX utilizando una genoteca de ADNc derivado de testículos caninos y suero de un perro portador de tumor, como polipéptido que se une específicamente a un anticuerpo existente en el suero del perro portador de tumor y factores homólogos del polipéptido en seres humanos (SEQ ID NO:4 y 44), ratón (SEQ ID NO: 6), vaca (SEQ ID NO: 8), caballo (SEQ ID NO: 10) y pollos (SEQ ID NO: 12) (véase Ejemplo 1). PDS5A humana, que es un factor homólogo humano de PDS5A canino, tiene una identidad de secuencia de un 94 % por lo que respecta a la secuencia base y un 99 % por lo que respecta a la secuencia de aminoácidos; PDS5A murina, que es un factor homólogo murino, tiene una identidad de secuencia de un 91% por lo que respecta a la secuencia base y 99 % por lo que respecta a la secuencia de aminoácidos; PDS5A bovina, que es un factor homólogo bovino, tiene una identidad de secuencia de un 95 % por lo que respecta a la secuencia base y 99 % por lo que respecta a la secuencia de aminoácidos; PDS5A equina, que es un factor homólogo equino, tiene una identidad de secuencia de un 96 % por lo que respecta a la secuencia base y 99 % por lo que respecta a la secuencia de aminoácidos; y PDS5A de pollo, que es un factor homólogo de pollo tiene una identidad de secuencia de un 83 % por lo que

respecta a la secuencia base y 98 % por lo que respecta a la secuencia de aminoácidos.

El polipéptido (a) es un polipéptido que consiste esencialmente en al menos 7 aminoácidos consecutivos, preferentemente 8, 9 o al menos 10 aminoácidos consecutivos en el polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos presentada en las SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12 o 44, y tiene actividad de inducción de respuesta inmune. El polipéptido especialmente preferente tiene la secuencia de aminoácidos presentada en las SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12 o 44. Tal como se conoce en la técnica, un polipéptido que tiene al menos aproximadamente 7 restos de aminoácido puede ejercer su antigenicidad e inmunogenicidad. Siendo así, un polipéptido que tiene al menos 7 restos de aminoácido consecutivos en la secuencia de aminoácidos presentada en las SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12 o 44 puede tener actividad de inducción de respuesta inmune, de modo que se puede utilizar para la preparación del agente de inducción de respuesta inmune de la presente invención.

Como principio de la inducción de respuesta inmune por administración de un polipéptido antigénico contra el cáncer, se conoce el siguiente proceso: se incorpora un polipéptido en una célula presentadora de antígeno y, a continuación, se degrada en fragmentos más pequeños mediante peptidasas en la célula, seguido de la presentación de los fragmentos en la superficie de la célula. A continuación, los fragmentos son reconocidos por un linfocito T citotóxico o similar, que elimina selectivamente las células presentadoras de antígeno. El tamaño del polipéptido presentado en la superficie de la célula presentadora de antígeno es relativamente pequeño, aproximadamente de 7 a 30 aminoácidos. Por consiguiente, desde el punto de vista de su presentación en la superficie de la célula presentadora de antígeno, un modo preferente del polipéptido (a) descrito es un polipéptido compuesto de aproximadamente 7 a 30 aminoácidos consecutivos en la secuencia de aminoácidos presentada en las SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12 o 44, y más preferentemente, un polipéptido compuesto de aproximadamente 8 a 30 o aproximadamente 9 a 30 aminoácidos es suficiente como polipéptido (a). En algunos casos, se presentan directamente en la superficie de la célula presentadora de antígeno estos polipéptidos relativamente pequeños sin incorporarse en la célula presentadora de antígenos.

Asimismo, dado que se escinde el polipéptido incorporado en una célula presentadora de antígeno en sitios aleatorios mediante peptidasas en la célula para producir varios fragmentos del polipéptido, que son presentados entonces en la superficie de la célula presentadora de antígeno, la administración de un polipéptido largo, como por ejemplo la región de longitud completa de las SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12 o 44 causa inevitablemente la producción de fragmentos de polipéptido por su degradación en la célula presentadora de antígeno, siendo dichos fragmentos eficaces para inducir respuesta inmune a través de la célula presentadora de antígeno. Por consiguiente, se puede utilizar preferentemente también para inducir respuesta inmune a través de célula presentadora de antígenos, un polipéptido largo y el polipéptido puede estar compuesto de al menos 30, preferentemente al menos 100, más preferentemente al menos 200, aún más preferentemente al menos 250 aminoácidos. El polipéptido puede estar compuesto incluso más preferentemente de la región de longitud completa de las SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12 o 44.

Asimismo, se puede comprobar los polipéptidos de la presente invención con un medio de comprobación en virtud del cual se puede realizar la búsqueda de péptidos de epítipo que tienen motivos de unión de varios tipos de HLA y que consisten esencialmente en 8 a 12, preferentemente 9 a 10 aminoácidos, por ejemplo, Predicciones de Unión a Péptido HLA ([http://bimas.dcrf.nih.gov/molbio/hla\\_bind/index.html](http://bimas.dcrf.nih.gov/molbio/hla_bind/index.html)) en Bioinformatics & Molecular Analysis Selection (BIMAS), para explorar péptidos que pueden ser péptidos de epítipo. Más en particular, es preferente un polipéptido que consiste esencialmente en al menos 7 aminoácidos consecutivos en la región de las posiciones de los restos de aminoácidos aa111-140, aa211-240, aa248-278, aa327-357, aa459-522, aa909-972, aa959-1022, aa994-1057 o aa1018-1080 en la secuencia de aminoácidos presentada en las SEQ ID NO: 2, 6, 8, 10, 12 o 44 y, en el polipéptido de las SEQ ID NO: 4 o 44, es más preferente el polipéptido presentado en cualquiera de las SEQ ID NO: 27 a 35, o un polipéptido que comprende un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos presentada en cualquiera de las SEQ ID NO: 27 a 35 como secuencia parcial y tiene de 10 a 12 restos de aminoácidos.

El polipéptido (b) es el mismo polipéptido que el polipéptido (a) salvo que estén sustituidos, suprimido y/o insertado un reducido número de restos de aminoácidos (preferentemente, de uno a varios), que tiene una identidad de secuencia de al menos 90 %, preferentemente al menos 95 %, más preferentemente al menos 98 %, aún más preferentemente al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la secuencia original y tiene actividad de inducción de respuesta inmune. Se sabe perfectamente dentro de la técnica que, en general, existen casos en los que un antígeno de proteína retiene prácticamente la misma antigenicidad que la proteína original aunque se modifique secuencia de aminoácidos de la proteína, tal que se sustituya, suprima y/o inserte un reducido número de aminoácidos. Por consiguiente, dado que el polipéptido (b) puede ejercer también actividad de inducción de respuesta inmune, se puede utilizar para la preparación del agente de inducción de respuesta inmune de la presente invención. Asimismo, el polipéptido (b) es también preferentemente el mismo polipéptido que aquél que tiene la secuencia de aminoácidos presentada en las SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12 o 44 salvo que esté sustituido, suprimido y/o insertado de uno a varios restos de aminoácido. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "varios" significa un número entero de 2 a 10, preferentemente un entero de 2 a 6, más preferentemente un entero de 2 a 4.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "identidad de secuencia" de una secuencia de aminoácidos o secuencias base significa el valor calculado al alinear dos secuencias de aminoácidos (o secuencias

base) para compararlas, de manera que el número de restos de aminoácido apareados (o bases) sea el máximo entre las secuencias de aminoácidos (o secuencias base) y dividir el número de restos de aminoácidos apareados (o número de bases apareadas) por el número total de restos de aminoácido (o número total de bases), valor que se representa como porcentaje. Cuando se lleva a cabo el alineamiento, se inserta(n) un hueco(s) en una o en las dos secuencias comparadas, según se requiera. Dicho alineamiento de secuencias se puede llevar a cabo utilizando un programa conocido, como BLAST, FASTA o CLUSTAL W. Cuando se inserta(n) hueco(s), el número total de restos de aminoácidos que se ha descrito es el número de restos calculado según el recuento de un hueco como un resto de aminoácido. Cuando el número total de restos de aminoácido así contado es diferente entre las dos secuencias comparadas, se calcula la identidad de secuencia (%) dividiendo el número de restos de aminoácido apareados por el número total de restos de aminoácido en la secuencia más larga.

Los 20 tipos de aminoácidos que constituyen las proteínas de origen natural se pueden clasificar en grupos en los cuales se comparten propiedades similares, por ejemplo, en aminoácidos neutros con cadenas laterales que tienen baja polaridad (Gly, Ile, Val, Leu, Ala, Met, Pro), aminoácidos neutros que tienen cadenas laterales hidrófilas (Asn, Gln, Thr, Ser, Tyr, Cys), aminoácidos ácidos (Asp, Glu), aminoácidos básicos (Arg, Lys, His) y aminoácidos aromáticos (Phe, Tyr, Trp). Se sabe que en la mayoría de los casos, las sustituciones de aminoácidos dentro del mismo grupo no cambian las propiedades del polipéptido. Por consiguiente, en los casos en los que está(n) sustituido(s) un resto(s) de aminoácido en el polipéptido (a) de la presente invención, es posible aumentar la probabilidad de mantener la actividad de inducción de la respuesta inmune introduciendo la(s) sustitución(es) dentro del mismo grupo, siendo esto preferente.

Como el polipéptido (b), que corresponde al péptido de epítipo que se ha descrito, es preferente un polipéptido que es el mismo que el polipéptido que consiste esencialmente en al menos 7 aminoácidos consecutivos en la región de aa111-140, aa211-240, aa248-278, aa327-357, aa459-522, aa909-972, aa959-1022, aa994-1057 o aa1018-1080 en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos presentadas en las SEQ ID NO: 2, 6, 8, 10, 12 y 44 salvo que se suprima, sustituya y/o añada uno o varios aminoácidos, o un polipéptido que comprende el polipéptido como una secuencia parcial del mismo y que tiene actividad de inducción de respuesta inmune, y, en el polipéptido de las SEQ ID NO: 4 o 44, es más preferente un polipéptido que es el mismo que el polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos presentada en cualquiera de las SEQ ID NO: 27 a 35 salvo que se suprima, sustituya y/o añada uno o varios aminoácidos, o un polipéptido que comprende el polipéptido como una secuencia parcial y que tiene de 10 a 12 restos de aminoácido.

El polipéptido (c) comprende el polipéptido (a) o (b) como secuencia parcial y tiene actividad de inducción de respuesta inmune. Es decir, el polipéptido (c) tiene algún otro/otros aminoácidos(s) o polipéptido(s) añadidos en uno o ambos extremos del polipéptido (a) o (b), y tiene actividad de inducción de respuesta inmune. Dicho polipéptido puede utilizarse también para la preparación del agente de inducción de respuesta inmune de la presente invención.

Como polipéptido (c), que corresponde al epítipo que se ha descrito, es preferente un polipéptido que comprende como una secuencia parcial el polipéptido que consiste esencialmente en al menos 7 aminoácidos consecutivos en la región de aa111-140, aa211-240, aa248-278, aa327-357, aa459-522, aa909-972, aa959-1022, aa994-1057 o aa1018-1080 en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos presentadas en las SEQ ID NO: 2, 6, 8, 10, 12 y 44, y, en el polipéptido de las SEQ ID NO: 4 o 44, es más preferente un polipéptido que comprende como una secuencia parcial: un polipéptido que es el mismo que el polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos presentada en cualquiera de las SEQ ID NO: 27 a 35 salvo que se suprima, sustituya y/o añada uno o varios aminoácidos; o un polipéptido que comprende el polipéptido como una secuencia parcial y que tiene de 10 a 12 restos de aminoácidos.

Los polipéptidos descritos se pueden sintetizar por ejemplo a través de un método de síntesis química, como el método Fmoc (método fluorenilmetoxicarbonilo) o el método tBoc (método terc-butoxicarbonilo). Asimismo, pueden sintetizarse a través de métodos convencionales utilizando varios tipos de sintetizadores de péptido disponibles en el mercado. Asimismo, es posible obtener el polipéptido de interés aplicando técnicas de ingeniería genética conocidas, preparando un polinucleótido que codifica el polipéptido mencionado e incorporando el polinucleótido en un vector de expresión, que se introduce a continuación en una célula hospedadora, tras lo cual se permite la producción del polipéptido en la célula hospedadora.

El polinucleótido que codifica el polipéptido mencionado se puede preparar fácilmente a través de técnicas de ingeniería genética conocidas o un método convencional empleando un sintetizador de ácido nucleico disponible en el mercado. Por ejemplo, puede prepararse ADN que tiene la secuencia base presentada en SEQ ID NO: 1 por PCR utilizando una genoteca de ADN o ADNc cromosómico canino como matriz, y un par de cebadores diseñados para que la secuencia base presentada en SEQ ID NO: 1 pueda ampliarse con ellos. Asimismo, puede prepararse de forma similar ADN que tiene la secuencia base SEQ ID NO: 3 o 43 utilizando una genoteca de ADN o ADNc cromosómico humano como matriz. Las condiciones de reacción para la PCR se pueden ajustar apropiadamente, incluyéndose entre sus ejemplos, pero sin limitarse con ellos, repetición del proceso de reacción a 94 °C durante 30 segundos (desnaturalización), 55 °C durante 30 segundos a 1 minuto (hibridación) y 72 °C durante 2 minutos (extensión), por ejemplo, durante 30 ciclos seguido de la reacción a 72 °C durante 7 minutos. Asimismo, se puede aislar el ADN deseado preparando una sonda(s) o cebador(es) apropiado(s) sobre la base de la información de las



- secuencias base y las secuencias de aminoácidos presentadas en SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11 y 43 en el LISTADO DE SECUENCIAS en la presente memoria descriptiva y explorando una genoteca de ADNc de perro, ser humano o similar, empleando la(s) sonda(s) o cebador(es). Preferentemente, la genoteca de ADNc se prepara a partir de una célula, un órgano o un tejido que expresa la proteína de SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12 o 44. Las personas expertas en la materia conocen las operaciones que se han descrito, como la preparación de una sonda(s) o un cebador(es), construcción de una genoteca de ADNc, exploración de una genoteca de ADNc y clonación de un gen de interés y pueden llevarse a cabo de acuerdo con los métodos descritos en Molecular Cloning, Segunda edición; Current Protocols in Molecular Biology; y/o similares. A partir del ADN así obtenido, se puede obtener ADN que codifica el polipéptido (a). Asimismo, dado que se conocen los codones que codifican cada aminoácido, se puede especificar fácilmente la secuencia base de un polinucleótido que codifica una secuencia de aminoácidos específica. Por consiguiente, dado que se puede especificar también la secuencia base de un polinucleótido que codifica el polipéptido (b) o polipéptido (c), también es posible sintetizar fácilmente dicho polinucleótido empleando un sintetizador de ácido nucleico disponible en el mercado de acuerdo con un método convencional.
- Los linfocitos T no están restringidos siempre y cuando puedan expresar el polipéptido que se ha descrito y entre los ejemplos del mismo se incluyen, pero sin limitarse a ellos, células procariotas como *E. coli*; y células eucariotas como células de mamífero cultivadas, incluyendo células de riñón de mono COS1 y células de ovario de hámster chino CHO; de fermento germinativas; levadura de fisión; células de gusano de seda y células de huevos de *Xenopus laevis*.
- En los casos en los que se utilizan células procariotas como células hospedadoras, se utiliza un vector de expresión en el que está contenido un origen que permite la replicación del vector en una célula procariota, promotor, sitio de unión a ribosoma, sitio de clonación de ADN, terminador y/o similar. Entre los ejemplos de vector de expresión para *E. coli*, se incluyen el sistema pUC, pBluescriptII, sistema de expresión pET y sistema de expresión pGEX. Al incorporar un ADN que codifica el polipéptido mencionado en dicho vector de expresión y transformar las células procariotas hospedadoras con el vector, seguido del cultivo con los transformantes resultantes, se puede expresar el polipéptido que codifica el ADN en las células procariotas hospedadoras. En dicho proceso, puede expresarse el polipéptido como proteína de fusión con otra proteína.
- En los casos en los que se utilizan células eucariotas como células hospedadoras, se utiliza como vector de expresión un vector de expresión para células eucariotas que tiene un promotor, un sitio de corte y empalme, un sitio de poliadición (A) y/o similares. Entre los ejemplos de dichos vectores de expresión se incluyen pKA1, pCDM8, pSVK3, pMSG, pSVL, pBK-CMV, pBK-RSV, vector EBV, pRS, pcDNA3, pMSG y pYES2. Al igual que se ha descrito anteriormente, al incorporar un ADN que codifica el polipéptido mencionado en dicho vector de expresión y transformar las células eucariotas hospedadoras con el vector, seguido del cultivo de los transformantes resultantes, se puede expresar el polipéptido codificado por ADN en las células hospedadoras eucariotas. En los casos en los que se utiliza pIND/V5-His, pFLAG-CMV-2, pEGFP-N1, pEGFP-C1 o similar como vector de expresión, puede expresarse el polipéptido mencionado como proteína de fusión en la que se ha añadido una etiqueta como etiqueta His, etiqueta FLAG, etiqueta myc, etiqueta HA o GFP.
- Para introducir el vector de expresión en las células hospedadoras, puede aplicarse un método conocido como electroporación, método de fosfato de calcio, método de liposoma o método de dextrano DEAE.
- El aislamiento y purificación del polipéptido de interés desde las células hospedadoras puede llevarse a cabo a través de una combinación de operaciones de separación conocidas. Entre los ejemplos de operaciones de separación conocidas se incluyen, sin limitarse a ellas, tratamiento con un desnaturizante, como urea, o con un tensoactivo; tratamiento por ultrasonificación, digestión con enzima, precipitación fraccionada con disolvente o por adición de sal; diálisis; centrifugación; ultrafiltración, filtración con gel; SDS-PAGE; isoelectroenfoque; cromatografía de intercambio iónico; cromatografía hidrófoba; cromatografía de afinidad y cromatografía en fase inversa.
- Los polipéptidos obtenidos a través del método indicado pueden incluir, tal como se ha mencionado, aquellos en forma de una proteína de fusión con otra proteína cualquiera. Entre los ejemplos de la misma se incluyen proteínas de fusión con glutatión S-transferasa (GST) y con una etiqueta His. Dicho polipéptido en forma de una proteína de fusión queda también incluido dentro del alcance de la presente invención como el polipéptido (c) descrito. Asimismo, en algunos casos, se modifica un polipéptido expresado en una célula transformada de varias maneras en la célula tras la traducción. Dicho polipéptido modificado después de la traducción también queda incluido dentro del alcance de la presente invención, siempre y cuando tenga actividad de inducción de respuesta inmune. Entre los ejemplos de dicha modificación después de la traducción se incluyen: eliminación de metionina N-terminal; acetilación N-terminal; glicosilación; degradación limitada por una proteasa intracelular, miristoilación, isoprenilación y fosforilación.
- Tal como se describe más en particular en los ejemplos más adelante, se puede conseguir una regresión de un tumor ya existente a través de la administración del polipéptido que tiene actividad de inducción de respuesta inmune o un vector de expresión que comprende el gen que codifica el polipéptido a un organismo vivo portador de tumor. Asimismo, es posible prevenir el desarrollo de un tumor a través de la administración del polipéptido que tiene actividad de inducción de respuesta inmune o el gen que codifica el polipéptido a un organismo vivo antes de que se

5 produzca un cáncer. Por consiguiente, el agente de inducción de respuesta inmune de la presente invención puede utilizarse como agente terapéutico y/o profiláctico contra el cáncer. Asimismo, puede utilizarse el polipéptido que tiene actividad de inducción de respuesta inmune para un método de terapia y/o profilaxis contra el cáncer por inducción de respuesta inmune.

5 Tal como se utiliza en el presente documento, los términos "tumor" y "cáncer" significan un neoplasma maligno y se utilizan indistintamente.

10 En este caso, el cáncer que se vaya a tratar no está limitado siempre y cuando PDS5A esté expresado en el cáncer, y el cáncer es preferentemente cáncer de mama, tumor cerebral, cáncer de esófago, cáncer de pulmón, cáncer renal, cáncer de colon, adenocarcinoma perinatal, neuroblastoma o leucemia.

15 El animal sujeto es preferentemente un mamífero, más preferentemente un mamífero, como por ejemplo un primate, un animal de compañía, un animal doméstico o un animal de competición, especialmente de forma preferente un ser humano, un perro o un gato.

20 La ruta de administración del agente de inducción de respuesta inmune de la presente invención a un organismo vivo puede ser administración oral o administración parenteral, y es preferentemente administración parenteral, como por ejemplo administración intramuscular, administración subcutánea, administración intravenosa o administración intra-arterial. En los casos en los que se utiliza el agente de inducción de respuesta inmune para terapia contra el cáncer, es posible administrarlo a un ganglio linfático regional en la proximidad del tumor que se va a tratar, tal como se describe en los ejemplos más adelante, para potenciar la actividad anti-cáncer. La dosis puede ser cualquier dosis siempre y cuando sea una dosis eficaz para la inducción de respuesta inmune y, por ejemplo, en los casos en los que se utiliza el agente para terapia y/o profilaxis contra el cáncer, la dosis puede ser aquella que sea eficaz para la terapia y/o profilaxis contra el cáncer. La dosis eficaz para terapia y/o profilaxis contra el cáncer se selecciona apropiadamente dependiendo del tamaño y los síntomas del tumor, y similares, y la dosis eficaz está comprendida normalmente entre 0,0001 µg y 1000 µg, preferentemente entre 0,001 µg y 1000 µg por sujeto animal al día, que se puede administrar de una a varias veces al día. Preferentemente, se administra el agente en varias veces, cada varios días a varios meses. Tal como se muestra de forma más concreta en los ejemplos más adelante, el agente de inducción de respuesta inmune de la presente invención puede causar la regresión de un tumor que ya se ha producido. Por consiguiente, dado que el agente puede ejercer su actividad anti-cáncer también contra un pequeño número de células cancerosas en un estadio temprano, es posible prevenir el desarrollo o recurrencia del cáncer mediante el uso del agente antes de que se desarrolle el cáncer o después de la terapia contra el cáncer. Es decir, el agente de inducción de respuesta inmune de la presente invención es eficaz tanto para terapia como para para profilaxis contra el cáncer.

40 El agente de inducción de respuesta inmune de la presente invención puede contener solamente un polipéptido o puede formularse mezclándolo, según sea apropiado, con un aditivo, como pueda ser un vehículo, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado para cada modo de administración. Los métodos de formulación y los aditivos que pueden utilizarse son muy conocidos dentro del campo de la formulación de productos farmacéuticos y es posible utilizar cualquiera de los métodos y aditivos. Entre los ejemplos específicos de aditivos se incluyen, sin limitarse a ellos, diluyentes, como soluciones de tampón fisiológicas; vehículos como azúcar, lactosa, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol y glicina; aglutinantes como jarabe, gelatina, goma arábica, sorbitol, polidloruro de vinilo y tragacanto; y lubricantes como estearato de magnesio, polietileno glicol, talco y sílice. Entre los ejemplos de formulación se incluyen preparaciones orales, como comprimidos, cápsulas, granulados, polvos y jarabes; y preparaciones parenterales, tales como inhaladores, soluciones para inyección, supositorios y soluciones. Dichas formulaciones se pueden preparar a través de los métodos de producción comúnmente conocidos.

50 El agente de inducción de respuesta inmune de la presente invención puede utilizarse en combinación con un inmunopotenciador capaz de potenciar la respuesta inmune in un organismo vivo. El inmunopotenciador puede estar contenido en el agente inductor de la respuesta inmune de la presente invención o se puede administrar como composición por separado al paciente en combinación con el agente de inducción de respuesta inmune de la presente invención.

55 Entre los ejemplos del inmunopotenciador se incluyen adyuvantes. Los adyuvantes sirven para potenciar la respuesta inmune proporcionando un depósito de antígeno (extracelularmente o dentro de macrófagos), mediante la activación de macrófagos o estimulando grupos de linfocitos específicos, potenciando así la respuesta inmune y, por tanto, la acción anti-cáncer. Por consiguiente, sobre todo en los casos en los que el agente de inducción de la respuesta inmune de la presente invención se utiliza para terapia y/o profilaxis contra el cáncer, el agente inductor de la respuesta inmune comprende preferentemente un adyuvante, además del polipéptido que se ha descrito, como ingrediente eficaz. Dentro de la técnica, se conocen perfectamente muchos tipos de adyuvantes, pudiéndose utilizar cualquiera de dichos adyuvantes. Entre los ejemplos específicos de los adyuvantes se incluyen MPL (SmithKline Beecham), homólogos de lipopolisacárido de *Salmonella minnesota* Re 595 obtenido tras la purificación y la hidrólisis ácida del lipopolisacárido; QS21 (SmithKline Beecham), saponina QA-21 pura purificada de un extracto de *Quillja saponaria*; DQS21 descrito en la solicitud PCT WO96/33739 (SmithKline Beecham); QS-7, QS-17, QS-18 y QS-L1 (So y 10 colaboradores, "Molecules and células", 1997, Vol. 7, p. 178-186); adyuvante incompleto de Freund;

adyuvante completo de Freund; vitamina E; Montanide; alumbre; oligonucleótidos CpG (véase, por ejemplo, Kreig y 7 colaboradores, Nature, Vol. 374, p. 546-549); poli-I:C y derivados del mismo (p.ej., poli ICLC); y diversas emulsiones agua-en-aceite preparadas a partir de aceites biodegradables como escualeno y/o tocoferol. Entre ellos, son preferentes adyuvante incompleto de Freund; Montanide; poli-I-C y derivados de los mismos; y oligonucleótidos CpG. La relación de mezclado entre el adyuvante descrito y el polipéptido es normalmente aproximadamente 1:10 a 10:1, preferentemente, aproximadamente 1:5 a 5:1, más preferentemente, aproximadamente 1:1. Sin embargo, el adyuvante no se limita a los ejemplos descritos, pudiéndose utilizar también otros adyuvantes conocidos en la técnica distintos a los descritos cuando se administra el agente de inducción de respuesta inmune de la presente invención (véase, por ejemplo, Goding, "Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, 2ª edición", 1986). Los métodos de preparación de mezclas o emulsiones de un polipéptido y un adyuvante son muy conocidos entre las personas expertas en la técnica de vacunación.

Asimismo, además de los adyuvantes descritos, pueden utilizarse factores que estimulan la respuesta inmune del sujeto, como el inmunopotenciador antes descrito. Por ejemplo, es posible utilizar varias citoquinas que tienen la propiedad de estimular linfocitos y/o célula presentadora de antígenos como inmunopotenciador en combinación con el agente inductor de la respuesta inmune de la presente invención. Entre las personas expertas en la materia se conoce una serie de dichas citoquinas capaces de potenciar la respuesta inmune, incluyéndose entre los ejemplos de las mismas, pero sin limitarse a ellas, interleuquina-12 (IL-12), GM-CSF, IL-18, interferón- $\alpha$ , interferón- $\beta$ , interferón- $\gamma$ , y ligando Flt3, que, tal como se ha demostrado, potencia la acción profiláctica de vacunas. Dichos factores se pueden utilizar también como el inmunopotenciador antes descrito y pueden estar contenidos en el agente de inducción de respuesta inmune de la presente invención, o se pueden preparar como composición por separado para su uso en combinación con el agente inductor de respuesta inmune de la presente invención para su administración a un paciente.

Al poner en contacto el polipéptido descrito con la célula presentadora de antígenos *in vitro*, puede hacerse que las células presentadoras de antígeno presenten el polipéptido. Es decir, pueden utilizarse los polipéptidos (a) a (c) descritos como agentes para el tratamiento de la célula presentadora de antígenos. Entre los ejemplos de células presentadoras de antígeno que se pueden utilizar preferentemente se incluyen células dendríticas y linfocitos B que tienen moléculas MHC clase I. Se han identificado y se conocen perfectamente varias moléculas MHC clase I. Las moléculas MHC en el ser humano se denominan HLA. Entre los ejemplos de moléculas HLA clase I se incluyen HLA-A, HLA-B y HLA-C, más específicamente, HLA-A1, HLA-A0201, HLA-A0204, HLA-A0205, HLA-A0206, HLA-A0207, HLA-A11, HLA-A24, HLA-A31, HLA-A6801, HLA-B7, HLA-B8, HLA-B2705, HLA-B37, HLA-Cw0401 y HLA-Cw0602.

Las células dendríticas o linfocitos B que tienen moléculas MHC clase I se pueden preparar a partir de sangre periférica a través de un método conocido. Por ejemplo, es posible inducir células dendríticas específicas de tumor induciendo células dendríticas de la médula ósea, sangre del cordón umbilical y sangre periférica del paciente utilizando un factor de estimulación de colonia de macrófagos-granulocitos (GM-CSF) e IL-3 (o IL-4) y añadiendo después un péptido relacionado con el tumor al sistema de cultivo.

Al administrar una cantidad eficaz de dichas células dendríticas es posible inducir una respuesta deseada para la terapia contra un cáncer. Entre las células utilizadas, se incluyen de la médula ósea o la sangre del cordón umbilical donadas por un individuo sano, o de la médula ósea, sangre periférica o similar, del propio paciente. Cuando se utilizan células autólogas del paciente, es posible conseguir una alta seguridad y es de esperar que se eviten efectos secundarios graves. La sangre periférica o la médula ósea pueden ser cualquiera entre una muestra reciente, una muestra almacenada en refrigeración y una muestra congelada. En cuanto a la sangre periférica, es posible cultivar sangre completa o se pueden separar y cultivar los componentes leucocito solamente, siendo esto último más eficiente y por tanto, preferente. Asimismo, entre los componentes leucocito, pueden separarse células mononucleares. En los casos en los que las células tienen su origen en la médula ósea o la sangre del cordón umbilical, pueden cultivarse las células completas que constituyen la médula ósea, o pueden separarse las células mononucleares de las mismas y cultivarse. La sangre periférica, los componentes leucocito de la misma y las células de la médula ósea contienen células mononucleares, células madre hematopoyéticas y células dendríticas inmaduras a partir de las cuales se originan células dendríticas, así como células CD4-positivas y similares. En cuanto a la citoquina utilizada, el método de producción de las mismas no está restringida, pudiéndose emplear una citoquina de origen natural o recombinante, o similar, siempre y cuando se haya confirmado su seguridad y su actividad fisiológica. Preferentemente, se utiliza una preparación de calidad segura para uso médico en la cantidad mínima necesaria. La concentración de la(s) citoquina(s) que se añade no está restringida siempre y cuando sea una concentración a la que se induzca las células dendríticas y, normalmente, la concentración total de la(s) citoquina(s) es preferentemente aproximadamente de 10 a 1000 ng/ml, más preferentemente de aproximadamente 20 a 500 ng/ml. El cultivo se puede llevar a cabo utilizando un medio conocido, normalmente utilizado para el cultivo de leucocitos. La temperatura de cultivo no está restringida, siempre y cuando se obtenga la proliferación de leucocitos a dicha temperatura, siendo sobre todo preferente una temperatura de aproximadamente 37 °C, que es la temperatura del cuerpo en los seres humanos. El entorno atmosférico durante el cultivo no está restringido siempre y cuando se consiga la proliferación de leucocitos en dicho entorno, dejando fluir preferentemente un 5 % CO<sub>2</sub>. El período de cultivo no está restringido siempre y cuando permita la inducción del número de células necesario y es normalmente de 3 días a 2 semanas. En cuanto a los aparatos utilizados para la separación y el cultivo de las

células, es posible emplear aparatos apropiados, preferentemente aquellos cuya seguridad en la aplicación para uso médico ha sido confirmada y cuya operación es estable y sencilla. En particular, en lo que se refiere al aparato para cultivar células, no solamente es posible utilizar un vaso corriente, como pueda ser una placa de cultivo Petri, un matraz o una botella, sino también un vaso de tipo bandeja, un vaso multi-etapa, una botella con rueda, una botella de tipo rosca, un vaso de cultivo de tipo bolsa, una columna de fibra hueca o similar.

El método que se utilice en sí para poner en contacto el polipéptido descrito con las células presentadoras de antígeno *in vitro* puede ser un método conocido. Por ejemplo, se puede llevar a cabo por cultivo de la célula presentadora de antígeno en un medio de cultivo que contiene el polipéptido descrito. La concentración del péptido en el medio no está restringida y es normalmente de aproximadamente 1 a 100 µg/ml, preferentemente de aproximadamente 5 a 20 µg/ml. La densidad celular durante el cultivo no está restringida y es normalmente de aproximadamente  $10^3$  a  $10^7$  células/ml, preferentemente aproximadamente  $5 \times 10^4$  a  $5 \times 10^6$  células/ml. El cultivo se puede llevar a cabo de acuerdo con un método convencional a 37 °C bajo una atmósfera de 5 % CO<sub>2</sub>. La longitud máxima del péptido que se puede presentar en la superficie de las células presentadoras de antígeno es normalmente aproximadamente 30 restos de aminoácido. Por consiguiente, en los casos en los que se pone en contacto la célula presentadora de antígeno con el polipéptido *in vitro*, se puede preparar el polipéptido para que su longitud sea como máximo aproximadamente 30 restos de aminoácido, si bien la longitud no está restringida.

Al cultivar las células presentadoras de antígeno en coexistencia con el polipéptido descrito, se incorpora el polipéptido en una molécula MHC de las células presentadoras de antígeno y se presentan en la superficie de las células presentadoras de antígeno. Por consiguiente, al utilizar el polipéptido descrito, puede prepararse la célula presentadora de antígeno aislada que contiene el complejo entre el polipéptido y la molécula MHC. Dichas células presentadoras de antígeno pueden presentar el polipéptido contra linfocitos T *in vivo* o *in vitro*, e inducir y permitir en virtud de ello la proliferación de linfocitos T citotóxicos específicos para el polipéptido.

Al poner en contacto las células presentadoras de antígeno así preparadas que tienen el complejo entre el polipéptido descrito y la molécula MHC con linfocitos T *in vitro*, se puede inducir linfocitos T citotóxicos específicos para el polipéptido y dar cabida a su proliferación. Esto se puede llevar a cabo co-cultivando las células presentadoras de antígeno descritas y los linfocitos T en un medio líquido. Por ejemplo, se puede conseguir suspendiendo las células presentadoras de antígeno en un medio líquido, colocando la suspensión en vasos, como por ejemplo pocillos de una microplaca, añadiendo linfocitos T a la misma y, a continuación, cultivando las células. La relación de mezclado de la célula presentadora de antígeno con respecto a los linfocitos T en el co-cultivo no está restringida y, normalmente es de aproximadamente 1:1 a 1:100, preferentemente de aproximadamente 1:5 a 1:20 por lo que respecta a la relación entre el número de células. La densidad de células presentadoras de antígenos que se van a suspender en el medio líquido no está restringida y, normalmente es de aproximadamente 100 a 10.000.000 células/ml, preferentemente aproximadamente de 10.000 a 1.000.000 células/ml. Preferentemente, se lleva a cabo el co-cultivo de acuerdo con un método convencional a 37 °C bajo una atmósfera de 5 % CO<sub>2</sub>. El período de cultivo no está restringido y es normalmente de 2 días a 3 semanas, preferentemente de aproximadamente 4 días a 2 semanas. Preferentemente, se lleva a cabo el co-cultivo en presencia de una o más interleuquinas, tales como IL-2, IL-6, IL-7 y/o IL-12. En tales casos, la concentración de IL-2 o IL-7 es normalmente de aproximadamente 5 a 20 U/ml, la concentración de IL-6 es normalmente de aproximadamente 500 a 2000 U/ml, y la concentración de IL-12 es normalmente de aproximadamente 5 a 20 ng/ml, si bien las concentraciones de las interleuquinas no están restringidas con ello. El co-cultivo mencionado se puede repetir de una vez a varias veces con la adición de células presentadoras de antígeno nuevas. Por ejemplo, se puede repetir de una a varias veces la operación de descartar el sobrenadante de cultivo tras el co-cultivo y añadir una suspensión nueva de células presentadoras de antígeno para seguir llevando a cabo el co-cultivo. Las condiciones de cada co-cultivo pueden ser las mismas que las que se han descrito.

En virtud del co-cultivo descrito, se inducen linfocitos T citotóxicos específicos para el polipéptido y se da cabida a su proliferación. Siendo así, mediante el uso del polipéptido descrito, es posible preparar linfocitos T aislados que se unen selectivamente al complejo entre el polipéptido y la molécula MHC.

Tal como se describe en los ejemplos más adelante, el gen que codifica PDS5A se expresa específicamente en células de cáncer de mama, tejidos de cáncer de mama, células de tumor cerebral, tejidos de tumor cerebral, células de cáncer de esófago, tejidos de cáncer de esófago, células de cáncer de pulmón, tejidos de cáncer de pulmón, células de cáncer renal, tejidos de cáncer renal, células de cáncer de colon, tejidos de cáncer de colon, tejidos de adenocarcinoma perinatal, células de adenocarcinoma perinatal, células de neuroblastoma y células de leucemia. Por consiguiente, se cree que en estas especies de cáncer, existe una cantidad significativamente mayor de PDS5A que en las células normales. Cuando se administran los linfocitos T citotóxicos preparados tal como se ha descrito a un organismo vivo, mientras que una parte de las PDS5A que existen en las células de cáncer es presentada por moléculas MHC en la superficie de las células cancerosas, los linfocitos T citotóxicos pueden dañar las células cancerosas utilizando el polipéptido presentado como marcador. Dado que la célula presentadora de antígenos que presenta el polipéptido descrito puede inducir y permitir la proliferación de linfocitos T citotóxicos específicos para el polipéptido también *in vivo*, es posible dañar también células cancerosas al administrar las células presentadoras de antígeno a un organismo vivo. Es decir, los linfocitos T citotóxicos y las células presentadoras de antígeno preparadas utilizando el polipéptido también son eficaces como agentes terapéuticos y/o profilácticos contra el

cáncer, de manera similar al agente de inducción de respuesta inmune de la presente invención.

En los casos en los que se administran las células presentadoras de antígenos aisladas descritas o linfocitos T aislados a un organismo vivo, preferentemente, se preparan tratando células presentadoras de antígeno o linfocitos T recogidos del paciente al que se va a tratar con el polipéptido (a) a (c), tal como se ha descrito, para evitar que la respuesta inmune en el organismo vivo ataque a estas células como cuerpos extraños.

El agente terapéutico y/o profiláctico contra el cáncer que comprende como ingrediente eficaz las células presentadoras de antígeno o linfocitos T se administra preferentemente por una ruta de administración parenteral, por ejemplo, por administración intravenosa o intra-arterial. La dosis se selecciona apropiadamente dependiendo de los síntomas, el propósito de la administración y similares, y es normalmente de 1 célula a 10.000.000.000.000 células, preferentemente de 1.000.000 células a 1.000.000.000 células, dosis que se administra preferentemente una vez cada varios días a una vez cada varios meses. La formulación puede consistir por ejemplo en células suspendidas en solución salina fisiológica tamponada y puede utilizarse la formulación en combinación con alguna otra/otras preparaciones anti-cáncer y/o citoquina(s). Asimismo, puede añadirse también uno o más aditivos conocidos en el campo de la formulación de productos farmacéuticos.

Asimismo, al expresar un polinucleótido que codifica cualquiera de los polipéptidos (a) a (c) en el organismo de un sujeto animal, puede inducirse la producción de anticuerpos y linfocitos T citotóxicos en el organismo vivo y obtenerse un efecto comparable al obtenido cuando se administra el polipéptido. Es decir, el agente inductor de la respuesta inmune de la presente invención puede ser aquel que comprende como ingrediente eficaz un vector recombinante que tiene un polinucleótido que codifica cualquiera de los polinucleótidos (a) a (c) siendo capaz dicho vector recombinante de expresar el polipéptido en un organismo vivo. Dicho vector recombinante capaz de expresar un polipéptido antigénico, tal como se menciona más adelante en los ejemplos, se denomina vacuna génica.

El vector utilizado para la producción de la vacuna génica no está restringido siempre y cuando sea un vector capaz de expresar el polipéptido en una célula del sujeto animal (preferentemente en una célula de mamífero) y puede ser o bien un vector de plásmido o bien un vector virus, así como cualquier vector conocido dentro de las vacunas génicas. El polinucleótido, como pueda ser ADN o ARN que codifica el polipéptido descrito, puede prepararse fácilmente, tal como se ha mencionado, a través de un método convencional. La incorporación del polinucleótido en el vector se puede llevar a cabo aplicando un método conocido entre las personas expertas en la materia.

La ruta de administración de la vacuna génica es preferentemente una ruta parenteral, como por ejemplo administración intramuscular, subcutánea, intravenosa o intra-arterial, y la dosis puede seleccionarse apropiadamente dependiendo del tipo de antígeno y similares y es normalmente de aproximadamente 0,1 µg a 100 mg, preferentemente de aproximadamente 1 µg a 10 mg por lo que respecta al peso de la vacuna génica por 1 kg de peso corporal.

Entre los ejemplos del método en el que se utiliza un vector virus se incluyen aquellos en los que se incorpora un polinucleótido que codifica el polipéptido descrito en un virus de ARN o virus de ADN, como por ejemplo un retrovirus, adenovirus, virus adeno-asociado, herpes virus, virus vaccinia, virus de la varicela, virus de la polio o virus Sindbis y a continuación, se infecta al animal sujeto con el virus resultante. Entre estos métodos, son especialmente preferentes aquellos que utilizan un retrovirus, adenovirus, virus adeno-asociado, virus vaccinia o similar.

Entre los ejemplos de otros métodos se incluyen un método en el que se administra por vía intramuscular directamente un plásmido de expresión (método de vacuna de ADN), método del liposoma, método de lipofectina, método de micro-inyección, método de fosfato cálcico y método de electroporación, siendo especialmente preferentes el método de vacuna de ADN y el método de liposoma.

Los métodos para hacer que el gen que codifica el polipéptido descrito utilizado en la presente invención actúe realmente como un producto farmacéutico incluyen el método *in vivo* en el que se introduce directamente el gen en el organismo, y el método *ex vivo*, en el que se recoge una determinada clase de células de un sujeto animal y se introduce el gen en las células *ex vivo*, tras lo cual se retornan las células al organismo (Nikkei Science, 1994, abril, p. 20-45; The Pharmaceutical Monthly, 1994, Vol. 36, No. 1, p. 23-48; Experimental Medicine, edición extra, 1994, Vol.12, No. 15; y las referencias citadas en esta bibliografía, y similares). El método *in vivo* es más preferente.

En los casos en los que se administra el gen a través del método *in vivo*, puede administrarse el gen a través de una ruta de administración apropiada dependiendo de la enfermedad que se vaya a tratar, los síntomas, etc. Se puede administrar por ejemplo por administración intravenosa, intra-arterial, subcutánea o intramuscular. En los casos en los que se administra el gen a través del método *in vivo*, puede formularse el gen en una preparación como pueda ser una solución, y en general, se formula en una solución para inyección o similar que contiene ADN que codifica el péptido descrito de la presente invención, como ingrediente eficaz. Si se requiere, puede añadirse también vehículo utilizado habitualmente. En el caso de un liposoma o liposoma de fusión de membrana (virus Sendai (HVJ)-liposoma o similar) que contiene el ADN, es posible formular el liposoma en una preparación de liposoma como pueda ser una suspensión, una preparación congelada o una preparación congelada concentrada por centrifugación.

En la presente invención "la secuencia base presentada en SEQ ID NO: 1" incluye no solamente la secuencia base escrita expresamente en SEQ ID NO: 1, sino también la secuencia complementaria de la misma. Siendo así, "el polinucleótido que tiene la secuencia base presentada en SEQ ID NO: 1" incluye un polinucleótido monocatenario que tiene la secuencia base escrita expresamente en la SEQ ID NO: 1, un polinucleótido monocatenario que tiene la secuencia base complementaria de la misma y un polinucleótido de doble cadena compuesto de estos polinucleótidos monocatenarios. Cuando se prepara un polinucleótido que codifica el polipéptido utilizado en la presente invención, se selecciona apropiadamente cualquiera de estas secuencias base, pudiendo llevar a cabo dicha selección las personas expertas en la materia.

Asimismo, dado que el polipéptido utilizado en la presente invención se expresa específicamente en cáncer, el polipéptido reacciona específicamente con el suero en un organismo vivo portador de cáncer, de manera que el polipéptido de la presente invención se utiliza también para la detección del cáncer.

En el método descrito para detectar cáncer, se utiliza una muestra extraída de un organismo vivo para medir la expresión de un polipéptido que tiene una cualquiera de las secuencias de aminoácidos presentadas en las SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 44, o un polipéptido como factor homólogo del mismo, que tiene una identidad de secuencia de al menos 90 %, preferentemente al menos 95 %, más preferentemente al menos 98 %, aún más preferentemente al menos 99 % o al menos 99,5 % con el polipéptido. Entre los ejemplos del método para medir la expresión del polipéptido mediante el uso de la muestra se incluye un método en el que se mide por inmunoensayo un anticuerpo contra el polipéptido, estando contenido dicho anticuerpo en la muestra, (Método 1); un método en el que se mide por inmunoensayo el polipéptido en sí contenido en la muestra (Método 2); y un método en el que se mide el ARNm contenido en la muestra y que codifica el polipéptido (Método 3). En el método de la presente invención, se mide la expresión del polipéptido por inmunoensayo de un anticuerpo. En la presente invención, el término "medición" incluye detección, cuantificación y semi-cuantificación.

En este punto, PDS5A es un polipéptido identificado por el método SEREX utilizando una genoteca de ADNc derivada de cáncer de mama canino y suero obtenido del mismo perro paciente, como polipéptido que se une a un anticuerpo que existe específicamente en el suero derivado del perro portador del tumor (anticuerpo específico de cáncer) (véase Ejemplo 1). Es decir, en el organismo vivo del perro portador de tumor, se induce específicamente un anticuerpo contra PDS5A. Por consiguiente, midiendo el anticuerpo contra PDS5A en el organismo vivo del perro portador de tumor, se puede detectar también un cáncer que expresa PDS5A. Asimismo, al medir el PDS5A como antígeno según el Método 2, se puede detectar el cáncer canino. Asimismo, tal como se describe en los ejemplos más adelante, el ARNm que codifica el polipéptido de antígeno se expresa en niveles significativamente más altos en células cancerosas y tejidos cancerosos, especialmente en células de cáncer de mama, tejidos de cáncer de mama, células de tumor cerebral, tejidos de tumor cerebral, células de cáncer de esófago, tejidos de cáncer de esófago, células de cáncer de pulmón, tejidos de cáncer de pulmón, células de cáncer renal, tejidos de cáncer renal, células de cáncer de colon, tejidos de cáncer de colon, células de adenocarcinoma perinatal, tejidos de adenocarcinoma perinatal, células de neuroblastoma y células de leucemia, en comparación con los tejidos normales (véase Ejemplo 1), se puede detectar el cáncer canino también midiendo el ARNm.

En el Método 1 anterior, se puede llevar a cabo fácilmente la medición del anticuerpo específico de cáncer que puede existir en la muestra por inmunoensayo utilizando una sustancia antigénica que experimenta una reacción antígeno-anticuerpo con el anticuerpo. El inmunoensayo en sí es un método muy conocido convencional, tal como se explica con detalle más adelante. Entre los ejemplos de la sustancia antigénica que se pueden utilizar en el inmunoensayo se incluyen los polipéptidos (a) to (c). Dado que los anticuerpos tienen una reactividad cruzada, incluso una molécula distinta a la sustancia antigénica que corresponde al inmunógeno original puede unirse al anticuerpo inducido contra el inmunógeno a través de la reacción antígeno-anticuerpo, siempre y cuando la molécula tenga una estructura similar a la de un epítipo del inmunógeno. Por ejemplo, los polipéptidos que tienen una alta identidad de secuencia entre ellos tienen por lo general estructuras de epítipo similares y, en este caso, ambos polipéptidos pueden tener la misma antigenicidad. Tal como se describe más concretamente en los ejemplos más adelante, el polipéptido derivado de ser humano de SEQ ID NO: 4 o 44 experimenta una reacción antígeno-anticuerpo con el anticuerpo descrito inducido en el anticuerpo del perro portador de cáncer. Por consiguiente, en el Método 1 de la presente invención, se puede utilizar cualquier factor homólogo de mamífero como antígeno en el inmunoensayo.

Una sustancia antigénica que tiene una estructura compleja y un peso molecular grande, como pueda ser una proteína, tiene normalmente una pluralidad de sitios que tienen diferentes estructuras en la molécula. Por consiguiente, se producen contra dicha sustancia antigénica una pluralidad de tipos de anticuerpos que reconocen la correspondiente pluralidad de sitios en un organismo vivo. Es decir, un anticuerpo inducido en un organismo vivo contra una sustancia antigénica, como una proteína, es un anticuerpo policlonal, que es una mezcla de una pluralidad de tipos de anticuerpos. Debe advertirse que, en la presente invención, el término "anticuerpo policlonal" significa anticuerpos que existen en el suero de un organismo vivo que incluye una sustancia antigénica y han sido inducidos en el organismo vivo contra la sustancia antigénica.

La medición del anticuerpo en una muestra puede llevarse a cabo fácilmente por inmunoensayo utilizando el polipéptido descrito como antígeno. Los inmunoensayos en sí son muy conocidos dentro de la técnica e incluyen,

cuando se clasifican según el modo de reacción, método sándwich, método de competición, método de aglutinación, transferencia de Western y similares. Cuando se clasifican según el marcador, los inmunoensayos incluyen radioinmunoensayo, inmunoensayo de fluorescencia, inmunoensayo de enzima, inmunoensayo de biotina y similares, y el inmunoensayo del anticuerpo descrito se puede llevar a cabo según cualquiera de dichos  
 5 inmunoensayos. Aunque no se limita a ellos, preferentemente se aplican el método ELISA sándwich y de aglutinación como método de inmunoensayo del anticuerpo mencionado de la presente invención, ya que las operaciones son sencillas y no es necesario un aparato a gran escala en estos métodos. En los casos en los que se utilice una enzima, como marcador del anticuerpo, la enzima no está restringida en particular, siempre y cuando satisfaga condiciones un buen rendimiento, estabilidad tras la unión con el anticuerpo y una coloración específica del  
 10 sustrato y, entre los ejemplos de enzima que se puede utilizar se incluyen las enzimas utilizadas en los inmunoensayos de enzima corrientes, tales como peroxidasa,  $\beta$ -galactosidasa, fosfatasa alcalina, glucosa oxidasa, acetilcolinesterasa, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y malato deshidrogenasa. Puede emplearse también un inhibidor de enzima, una co-enzima y/o similares. La unión de la enzima con el anticuerpo se puede llevar a cabo a través de un método conocido utilizando un agente de reticulación, como un compuesto de maleimida. Como sustrato, puede utilizarse una sustancia conocida, dependiendo del tipo de enzima utilizada. Por ejemplo, en los  
 15 casos en los que se utiliza peroxidasa como enzima, puede utilizarse 3,3',5,5'-tetrametilbencidina; y en los casos en los que se utiliza fosfatasa alcalina como enzima, puede utilizarse para-nitrofenol o similares. Como radioisótopo, es posible utilizar uno de los utilizados en un radioinmunoensayo corriente, como  $^{125}\text{I}$  o  $^3\text{H}$ . Como colorante fluorescente, es posible utilizar uno de los utilizados en una técnica de anticuerpo fluorescente corriente, tales como isotiocianato de fluoresceína (FITC), isotiocianato de tetrametilrodamina (TRITC) o similar.

Estos inmunoensayos son conocidos en sí dentro de la técnica y no es necesario explicarlos en la presente memoria descriptiva. Brevemente, en un inmunoensayo sándwich, por ejemplo, se inmoviliza el polipéptido mencionado utilizado como antígeno sobre una fase sólida y, a continuación, se hace reaccionar con una muestra, como pueda  
 25 ser suero. Después de lavar la fase sólida, se hace reaccionar el producto resultante con un anticuerpo secundario apropiado. Después de lavar la fase sólida, se mide el anticuerpo secundario unido a la fase sólida. Este método es preferente como realización del método de la presente invención para detectar cáncer, ya que, en este método, la inmovilización del polipéptido de antígeno en la fase sólida permite una sencilla eliminación de los anticuerpos secundarios sin unir. Como anticuerpo secundario, puede utilizarse un anticuerpo IgG anti-perro en los casos en los que, por ejemplo, la muestra se deriva de un perro. Al marcar previamente el anticuerpo secundario con una sustancia marcadora, cuyos ejemplos se han citado anteriormente, se puede medir el anticuerpo secundario unido a la fase sólida. La cantidad del anticuerpo secundario así medida corresponde a la cantidad del anticuerpo antes mencionado en la muestra de suero. En los casos en los que se utiliza una enzima como sustancia marcadora, la cantidad de anticuerpo puede medirse añadiendo un sustrato que revela un color tras la descomposición por actividad enzimática y, midiendo ópticamente a continuación la cantidad de descomposición del sustrato. En los  
 30 casos en los que se utiliza un radioisótopo como sustancia marcadora, se puede medir la cantidad de radiación emitida desde el radioisótopo con un contador de centelleo o similar.

En el Método 2, se mide el polipéptido de las SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12 o 44 o un factor homólogo del mismo, que puede estar contenido en la muestra obtenida de un organismo vivo. Tal como se ha mencionado antes, la cantidad de anticuerpo específico de cáncer que experimenta una reacción antígeno-anticuerpo con el polipéptido de SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12 o 44 o un factor homólogo del mismo es significativamente mayor en los pacientes con cáncer, y esto indica que la cantidad de producción del polipéptido o un factor homólogo del mismo, que corresponde a un antígeno del anticuerpo específico de cáncer, es significativamente mayor en los pacientes con  
 40 cáncer. Por consiguiente, se puede detectar cáncer en un organismo vivo también midiendo el polipéptido de SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12 o 44 o un factor homólogo del mismo de manera similar al Método 1 antes descrito.

Se puede medir fácilmente el polipéptido en una muestra por inmunoensayo, perfectamente conocido. Más en particular, se puede medir por ejemplo preparando un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo que experimenta una reacción antígeno-anticuerpo con el polipéptido presentado en las SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12 o 44 y utilizándolo en un inmunoensayo, el polipéptido que tiene la secuencia presentada en SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12 o 44 o un factor homólogo del mismo que existe en la muestra. El inmunoensayo en sí es un método convencional muy conocido, tal como se ha descrito anteriormente.

La expresión "fragmento de unión a antígeno" en el presente documento significa un fragmento de antígeno como, por ejemplo, un fragmento Fab o un fragmento F(ab')<sub>2</sub> contenido en la molécula de anticuerpo que tiene capacidad de unión a antígeno. El anticuerpo puede ser un anticuerpo policlonal o monoclonal, prefiriéndose un anticuerpo monoclonal en un inmunoensayo y similar, ya que se puede obtener una alta reproducibilidad con él. Los métodos de preparación de un anticuerpo policlonal y un anticuerpo monoclonal empleando un polipéptido como inmunógeno son muy conocidos y se pueden llevar a cabo a través de métodos convencionales. Por ejemplo, se puede inducir anticuerpos contra un polipéptido inmunizando a un animal con el polipéptido como inmunógeno conjugado con una proteína vehículo, como hemocianina de lapa californiana (KLH) o caseína, junto con un adyuvante. A continuación, se recogen las células que producen anticuerpos, como células de bazo o linfocitos, del animal inmunizado y se fusionan con células de mieloma para preparar hibridomas. Entre los hibridomas, se selecciona un anticuerpo que se une al polipéptido presentado en las SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12 o 44, o un factor homólogo del mismo y se deja proliferar y, a continuación, se puede obtener un anticuerpo monoclonal cuyo antígeno correspondiente es la  
 55  
 60  
 65

proteína mencionada a partir del sobrenadante de cultivo. El método descrito es un método muy conocido convencional.

5 En el Método 3, se mide el ARNm que puede estar contenido en una muestra obtenida de un organismo vivo y que codifica PDS5A. Tal como se muestra en los ejemplos más adelante, el ARNm que codifica PDS5A se expresa de forma significativamente alta en los tejidos y las células de cáncer, cáncer de mama, tumor cerebral, cáncer de esófago, cáncer de pulmón, cáncer renal, cáncer de colon, adenocarcinoma perinatal, neuroblastoma y leucemia. Por consiguiente, midiendo el ARNm en una muestra, se puede detectar cáncer en un organismo vivo.

10 En el método de detección de la presente invención, se juzga si el órgano vivo participante padece cáncer o no sobre la base del nivel de expresión del polipéptido medido, tal como se ha descrito. Si bien la detección del cáncer se puede obtener midiendo simplemente la expresión del polipéptido en el organismo vivo participante, preferentemente, desde el punto de vista de la potenciación de la precisión de la detección, se obtiene un valor de referencia normal investigando el nivel de expresión del polipéptido (la cantidad de anticuerpo, polipéptido o ARNm) en una o más muestras de individuos sanos, seguido de la comparación del valor medido en el organismo vivo participante con el valor de referencia normal. En los casos en los que se requiere una mayor precisión de detección, se puede obtener un valor de referencia del cáncer investigando el nivel de expresión del polipéptido en muestras obtenidas de muchos pacientes que se sabe que padecen un cáncer, seguido de la comparación del valor medido en el organismo vivo participante tanto con el valor de referencia normal como con el valor de referencia de cáncer. Los valores de referencia pueden determinarse por ejemplo digitalizando el nivel de expresión del polipéptido en cada muestra y calculando el valor medio. El valor de referencia normal y el valor de referencia del cáncer pueden determinarse previamente investigando el nivel de expresión del polipéptido en muchos individuos sanos y pacientes con cáncer. De esta manera, en los casos en los que se lleva a cabo la comparación del valor(es) de referencia en el método de la presente invención, es posible utilizar un valor(es) de referencia determinado(s) previamente.

25 Es posible utilizar el método de detección de la presente invención en combinación con la detección con otro antígeno de cáncer o marcador del cáncer. Con ello, puede aumentarse aún más la precisión de la detección del cáncer.

30 Con el método de detección de la presente invención, es posible detectar cánceres en un organismo vivo. Con el método de la presente invención, es posible detectar incluso un cáncer pequeño invisible o un cáncer que existe en una parte profunda del organismo, de modo que el método es útil para la detección temprana de cánceres. Asimismo, al aplicar el método de detección de la presente invención a pacientes en el periodo de seguimiento tras la terapia contra el cáncer, es posible detectar un cáncer recurrente, si lo hubiera, en sus primeros estadios.

35 En un organismo vivo portador de tumor, a medida que crece el número de células cancerosas que expresan el polipéptido específico que se va a medir en la presente invención, aumenta la cantidad de acumulación del polipéptido y el ARNm que lo codifica en el organismo vivo, lo que conlleva una mayor producción de anticuerpos contra el polipéptido en el suero. Por otra parte, a medida que disminuye el número de células cancerosas, disminuye la cantidad de acumulación del polipéptido y ARNm que lo codifica en el organismo vivo, lo que conlleva un descenso de los anticuerpos contra el polipéptido en el suero. Siendo así, en los casos en los que el nivel de expresión del polipéptido específico es alto, puede determinarse que ha tenido lugar el crecimiento del tumor y/o metástasis, es decir, que el estado de progresión del cáncer es avanzado.

45 Asimismo, tal como se muestra en los ejemplos más adelante, cuando se compara entre el mismo tipo de tumores, el maligno produce una cantidad significativamente mayor de anticuerpos que el benigno. Por consiguiente, en los casos en los que el nivel de expresión de los polipéptidos específicos es alto, puede determinarse que el grado de malignidad del cáncer es alto. Es decir, es posible también detectar el grado de malignidad del cáncer a través del método de la invención.

50 Por otra parte, puede realizarse un control del efecto de la terapia contra el cáncer sobre la base del aumento o disminución del nivel de expresión del polipéptido específico. Por consiguiente, observando el nivel de expresión del polipéptido mencionado en un paciente durante la terapia contra el cáncer o después de ella, es posible obtener pistas para conocer el efecto de un fármaco anti-cáncer, la presencia/ausencia de un tumor residual tras la extirpación del tumor y/o incluso durante el seguimiento, metástasis y/o recurrencia, lo más tempranamente posible. En los casos en los que la terapia sea/haya sido apropiada, el nivel de expresión del polipéptido es menor que en el paciente en estado portador de tumor antes de la terapia y, en consecuencia, se puede juzgar el efecto de la terapia que se ha proporcionado (que se está proporcionando) al organismo vivo como excelente. En los casos en los que el nivel de expresión del polipéptido aumenta o se mantiene, o en los casos en los que el nivel de expresión una vez que desciende vuelve a aumentar, se puede juzgar el efecto terapéutico como insuficiente y esta observación puede servir como base para la selección de un método terapéutico, como pueda ser el uso de otro método terapéutico o la alteración de la dosis de un agente anti-cáncer.

65 Entre los ejemplos preferentes de cáncer objeto del método para detectar el cáncer de la presente invención se incluyen cánceres que expresan PDS5A, como cáncer de mama, tumor cerebral, cáncer de esófago, cáncer de pulmón, cáncer renal, cáncer de colon, adenocarcinoma perinatal, neuroblastoma y leucemia. El organismo vivo



objeto del método de la presente invención es preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano, un perro o un gato.

5 La muestra proporcionada para el método de la presente invención incluye los fluidos del organismo sangre, suero, plasma, ascitis y derrame pleural. En particular, en el Método 1 y el Método 2 mencionados se pueden emplear preferentemente suero, plasma, ascitis y derrame pleural. En el caso del Método 3 mencionado, en el que se mide ARNm, se utilizan preferentemente una muestra de tejido y una muestra celular.

10 El polipéptido utilizado como antígeno para el inmunoensayo del Método 1 puede proporcionarse como reactivo para la detección del cáncer. El reactivo puede consistir esencialmente en el polipéptido mencionado o puede contener por ejemplo varios aditivos útiles para la estabilización del polipéptido y/o similares. También es posible proporcionar el reactivo en un estado en el que está inmovilizado en una fase sólida, como por ejemplo una placa o una membrana.

15 Cuando se va a someter a inmunoensayo el polipéptido presentado en las SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12 o 44 o un factor homólogo del mismo en el Método 2, puede proporcionarse un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo que experimenta una reacción antígeno-anticuerpo con el polipéptido o un factor homólogo del mismo como reactivo para la detección del cáncer. También en este caso, el reactivo para la detección del cáncer puede consistir esencialmente en el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno o puede contener por ejemplo varios aditivos útiles para estabilizar el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno y/o similar. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno puede estar también en un estado en el que se une un metal, como pueda ser manganeso o hierro, al mismo. La administración de dicho anticuerpo de unión a metal o fragmento de unión a antígeno en un organismo vivo causa una mayor acumulación de antígeno o fragmento de unión a antígeno en emplazamientos en los que existe la proteína de antígeno en una mayor cantidad, de manera que la medición del metal por IRM o similar permite la detección de la existencia de células cancerosas que produce la proteína de antígeno.

20 Por otra parte, el polinucleótido descrito para la detección de cáncer para su uso para medir ARNm en el Método 3 puede proporcionarse también como un reactivo para la detección del cáncer. También en este caso, el reactivo para la detección del cáncer puede consistir esencialmente en el polinucleótido o puede contener por ejemplo varios aditivos útiles para la estabilización del polinucleótido y/o similares. El polinucleótido para la detección del cáncer contenido en el reactivo es preferentemente un cebador o una sonda.

### Ejemplos

35 A continuación, se describe la presente invención con mayor concreción mediante ejemplos.

Ejemplo 1: obtención de nueva proteína de antígeno del cáncer según el método SEREX

40 (1) Preparación de genoteca de ADNc

Se extrajo ARN total de un tejido de cáncer de mama de un perro portador de tumor según el método ácido guanidinio-fenol-cloroformo y se purificó poli(A) NA utilizando un kit de purificación de ARNm Oligotex-dT30 (fabricado por Takara Shuzo Co., Ltd.) de acuerdo con el protocolo que se adjunta en el kit.

45 Con el uso del ARNm obtenido (5 µg), se sintetizó una genoteca de fagos de ADNc. Para la preparación de la genoteca de fagos de ADNc, se utilizaron el kit de síntesis de ADNc, el kit de síntesis ZAP-cDNA y el kit ZAP-cDNA Gigapack III Gold Cloning (fabricado por STRATAGENE) de acuerdo con el protocolo que se adjunta en los kits. El tamaño de la genoteca de fagos de ADNc preparada fue  $1 \times 10^6$  ufp/ml

50 (2) Exploración de genoteca de ADNc con suero

Se llevó a cabo la inmunoexploración utilizando la genoteca de fagos de ADNc preparada. Más en particular, se infectó *E. coli* (XL1-Blue MRF<sup>'</sup>) hospedador con la genoteca de manera que aparecieran 2340 clones en una placa de agarosa NZY que tenía un tamaño de Φ90 x 15 mm, y se cultivó a 42 °C durante 3 a 4 horas para permitir que el fago formara placas. Se cubrió la placa con membrana de nitrocelulosa (Hybond C Extra: fabricado por GE Healthcare Bio-Science) impregnada con IPTG (isopropil-β-D-tiogalactosido) a 37 °C durante 4 horas para permitir la inducción y expresión de proteínas, que se transfirieron así a la membrana. A continuación, se recuperó la membrana y se empapó en TBS (10 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl; pH 7,5) que contenía leche en polvo desgrasada 0,5 %, seguido de agitación a 4 °C durante toda la noche para suprimir las reacciones no específicas. A continuación, se dejó reaccionar este filtro con suero de paciente canino diluido 500 veces a temperatura ambiente durante 2 a 3 horas.

65 Como suero de paciente canino, tal como se ha descrito, se utilizó suero recogido de un paciente canino que padecía un tumor perianal. Se almacenó el suero a -80 °C y se trató previamente inmediatamente antes de su uso. El método de pretratamiento del suero fue el siguiente. A saber, se infectó *E. coli* (XL1-Blue MRF<sup>'</sup>) hospedador con fago λ ZAP Express que no llevaba insertado ningún gen extraño, y después se cultivó en un medio de placa NZY a

37 °C durante toda la noche. A continuación, se añadió tampón NaHCO<sub>3</sub> 0,2 M (pH 8,3) que contenía NaCl 0,5 M a la placa y se dejó en reposo la placa a 4 °C durante 15 horas, seguido de la recogida del sobrenadante como extracto de *E. coli* /fago. Seguidamente, se dejó fluir el extracto de *E. coli* /fago recogido a través de una columna NHS (fabricada por GE Healthcare Bio-Science) para inmovilizar las proteínas derivadas del *E. coli* /fago sobre ella.

5 Se dejó fluir el suero del paciente canino a través de ella y que reaccionara con esta proteína-columna inmovilizada para eliminar los anticuerpos adsorbidos con *E. coli* y/o el fago. Se diluyó la fracción de suero que pasó a través de la columna 500 veces con TBS que contenía leche en polvo desgrasada al 0,5 % y se utilizó el diluyente resultante como material para la inmunoe exploración.

10 Se lavó la membrana en la que se transfirieron el suero así tratado y la proteína de fusión descrita 4 veces con TBS-T (0,05 % Tween 20/TBS) y se dejó reaccionar con IgG anti-perro de cabra (IgG<sup>h</sup> anti-perro de cabra conjugado con h+1 HRP I: fabricado por BETHYL Laboratories) diluido 5.000 veces con TBS que contenía leche en polvo desgrasada al 0,5 % como anticuerpo secundario a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido de la detección por reacción de coloración con enzima utilizando la solución de reacción NBT/BCIP (fabricada por Roche). Se recuperaron las colonias en las posiciones en las que se observó una reacción de coloración positiva desde la placa

15 de agarosa con NZY que tenía un tamaño de Ø90 3 15 mm, y se disolvieron en 500 µl de tampón SM (100 mM NaCl, 10 mM MgClSO<sub>4</sub>, 50 mM Tris-HCl, 0,01 % gelatina; pH 7,5). Se repitió la exploración como una segunda y una tercera exploración de la misma manera que se ha descrito hasta que se obtuvo una única colonia positiva a la reacción de coloración, en virtud de lo cual se aisló un clon positivo tras la exploración de 30940 clones fagos reactivos con IgG en el suero.

20

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

25 Se llevó a cabo una operación de conversión del vector fago a un vector plásmido para someter a análisis de secuencia base el único clon positivo aislado a través del método descrito. Más en particular, se mezclaron 200 µl de una solución preparada de manera que estuviera contenido *E. coli* (XL1-Blue MRF<sup>'</sup>) hospedador a una absorbancia DO<sub>600</sub> de 1,0 con 100 µl de una solución de fagos purificada y, además, con 1 µl de fago auxiliar ExAssist (fabricado por STRATAGENE) y se dejó que tuviera lugar la reacción a 37 °C durante 15 minutos. Se añadieron a la mezcla de reacción 3 ml de medio LB y se cultivó la mezcla resultante a 37 °C durante 2,5 a 3 horas, seguida inmediatamente de incubación en un baño de agua a 70 °C durante 20 minutos. Después, se centrifugó la mezcla a 4 °C a 1.000 x g durante 15 minutos, y se recuperó el sobrenadante como solución de fagémido. Seguidamente, se mezclaron 200 µl de una solución preparada de manera que estuviera contenido *E. coli* hospedador fagémido (SOLR) a una absorbancia de DO<sub>600</sub> de 1,0 con 10 µl de una solución de fagos purificada y se dejó que tuviera lugar la reacción a 37 °C durante 15 minutos. A continuación, se colocaron en placa 50 µl de la mezcla de reacción en medio agar LB

30 suplementado con ampicilina (concentración final: 50 µg/ml), y se cultivó a 37 °C durante toda la noche. Se recuperó una colonia única de SOLR transformado y se cultivó en medio LB suplementado con ampicilina (concentración final: 50 µg/ml) a 37 °C, seguido de purificación del ADN de plásmido que llevaba el inserto de interés utilizando el kit QIAGEN plasmid Miniprep (fabricado por Qiagen).

35

40 Se sometió el plásmido purificado a análisis de la secuencia de longitud total del inserto a través del método de cebador en avance utilizando el cebador T3 descrito en SEQ ID NO: 13 y el cebador T7 descrito en SEQ ID NO: 14. En virtud de este análisis de secuencia, se obtuvo la secuencia génica descrita en SEQ ID NO: 1. Se llevó a cabo la búsqueda de homología frente a los genes conocidos utilizando la secuencia base y la secuencia de aminoácidos de este gen, empleando el programa de búsqueda de homología de secuencias BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>). Como resultado, se puso de manifiesto que el gen obtenido es el gen PDS5A. PDS5A humano, que es un factor homólogo humano de PDS5A canino, tuvo una identidad de secuencia de 94 % por lo que respecta a la secuencia base y 99 % por lo que respecta a la secuencia de aminoácidos; PDS5A murina, que es un factor homólogo murino tuvo una identidad de secuencia de 91 % por lo que respecta a la secuencia base y 99 % por lo que respecta a la secuencia de aminoácidos; PDS5A bovina, que es un factor homólogo bovino, tuvo una identidad de secuencia de 95 % por lo que respecta a la secuencia base y 99 % por lo que respecta a la secuencia de aminoácidos; PDS5A equina, que es un factor homólogo equino, tuvo una identidad de secuencia de 96 % por lo que respecta a la secuencia base y 99 % por lo que respecta a la secuencia de aminoácidos; y PDS5A de pollo, que es un factor homólogo de poyo, tuvo una identidad de secuencia de 83 % por lo que respecta a la secuencia base y 98 % por lo que respecta a la secuencia de aminoácidos. Por lo que respecta a PDS5A humana, la secuencia base se presenta en las SEQ ID NO: 3 y 43, y la secuencia de aminoácidos se presenta en las SEQ ID NO:4 y 44; por lo que respecta a PDS5A murina, la secuencia base se presenta en SEQ ID NO: 5, y la secuencia de aminoácidos se presenta en SEQ ID NO: 6; por lo que respecta a PDS5A bovina, la secuencia base se presenta en SEQ ID NO: 7, y la secuencia de aminoácidos se presenta en SEQ ID NO: 8; por lo que respecta a PDS5A equina, la secuencia base se presenta en SEQ ID NO: 9, y la secuencia de aminoácidos se presenta en SEQ ID NO: 10; y por lo que respecta a PDS5A de pollo, la secuencia base se presenta en SEQ ID NO: 11, y la secuencia de aminoácidos se presenta en SEQ ID NO: 12.

50

55

60

### (4) Análisis de expresión en varios tejidos

65 Se investigó la expresión de genes obtenidos a través del método mencionado en tejidos normales caninos, humanos y murinos y en varias líneas celulares por método RT-PCR (PCR de transcripción inversa). Se llevó a cabo

la reacción de transcripción inversa del siguiente modo. A saber, se extrajeron de 50 a 100 mg de cada tejido o 5 x 10<sup>6</sup> a 10 x 10<sup>6</sup> células de cada línea celular, se extrajo el ARN total utilizando el reactivo TRIZOL (fabricado por INVITROGEN) de acuerdo con el protocolo descrito en las instrucciones adjuntas. Se sintetizó ADNc con este ARN total con el sistema de síntesis Superscript First-Strand para RT-PCR (fabricado por INVITROGEN) de acuerdo con el protocolo descrito en las instrucciones adjuntas. En cuanto a los ADNc de tejidos normales humanos (cerebro, hipocampo, testículos, colon y placenta), se utilizaron Gene Pool cDNA (fabricada por INVITROGEN), QUICK-Clone cDNA (fabricado por CLONETECH) y la genoteca de inserto grande de ADNc (fabricado por CLONETECH). Se llevó a cabo la reacción de PCR utilizando cebadores específicos de gen (los cebadores caninos descritos en las SEQ ID NO: 15 y 16, los cebadores humanos descritos en las SEQ ID NO: 17 y 18, y los cebadores murinos descritos en las SEQ ID NO: 19 y 20) tal como se describe más adelante. Es decir, se mezclaron los reactivos y el tampón adjunto de manera que estuvieran contenidos 0,25 µl de la muestra preparada por reacción de transcripción inversa, 2 µM de cada uno de los cebadores mencionados, 0,2 mM de cada dNTPs, y 0,65 U ExTaq polimerasa (fabricada por Takara Shuzo Co., Ltd.) en un volumen total de 25 µl, y se llevó a cabo la reacción repitiendo 30 veces el ciclo de 94 °C durante 30 segundos, 55 °C durante 30 segundos y 72 °C durante 1 minuto utilizando un termociclador (fabricado por BIO RAD). Como control con fines comparativos, se utilizaron cebadores específicos para GAPDH (cebadores GAPDH caninos y humanos se presentan en las SEQ ID NO: 21 y 22; y los cebadores murinos GAPDH se presentan en las SEQ ID NO: 23 y 24) al mismo tiempo. Como resultado, tal como se muestra en la Fig. 1, por lo que respecta al gen de PDS5A canino, no se observó la expresión en la mayoría de los tejidos caninos sanos, mientras que sí que se observó una fuerte expresión en los tejidos tumorales caninos. Asimismo, por lo que respecta a los genes de PDS5A murinos y humanos, no se observó la expresión en la mayoría de los tejidos humanos y murinos sanos, mientras que sí se detectó expresión en la mayoría de las líneas de células cancerosas (Figs. 2 y 3), como en el caso del gen de PDS5A canino.

Ejemplo 2: Análisis de antigenicidad contra el cáncer y evaluación del efecto farmacológico de PDS5A en un organismo vivo

(1) Preparación de vector recombinante que expresa PDS5A en un organismo vivo

Sobre la base de la secuencia base de la SEQ ID NO: 5, se preparó un vector recombinante que expresa PDS5A en un organismo vivo. Se mezclaron los reactivos y el tampón adjunto de manera que estuvieron contenido 1 µl de ADNc a partir de la línea de células cancerosas murinas N2a (adquirida de ATCC), que había presentado expresión en el Ejemplo 1, 0,4 µM de cada uno de los tipos de cebadores que tienen sitios de restricción *NotI* y *XhoI* (presentados en las SEQ ID NOs: 25 y 26), 0,2 mM dNTP y 1,25 U PrimeSTAR HS polimerasa (fabricado por Takara Shuzo Co., Ltd.) en un volumen total de 50 µl, y se llevó a cabo la PCR repitiendo 30 veces el ciclo de 98 °C durante 10 segundos, 55 °C durante 15 segundos y 72 °C durante 4 minutos utilizando un termociclador (fabricado por BIO RAD). Los dos tipos de cebadores descritos fueron los cebadores para amplificación de la región que codifica la longitud completa de la secuencia de aminoácidos presentada en SEQ ID NO: 5. Después de la PCR, se sometió el ADN amplificado a electroforesis utilizando gel de agarosa al 1 % y se purificó un fragmento de ADN de aproximadamente 4000 pb utilizando un kit de extracción de gel QIAquick (fabricado por QIAGEN).

Se ligó el fragmento de ADN purificado en un vector de clonación pCR-Blunt (fabricado por Invitrogen). Se transformó *E. coli* con el producto de ligación resultante y después se recuperó el plásmido. Se confirmó por secuenciación que el fragmento de gen amplificado tenía la misma secuencia que la de interés. Se trató el plásmido que tenía la misma secuencia que la de interés con enzimas de restricción *NotI* y *XhoI*, y se purificó utilizando un kit de extracción con gel QIAquick, seguido de la inserción de la secuencia génica de interés en el vector de expresión de mamífero PCDNA3.1 (fabricado por Invitrogen) que había sido tratado con las enzimas de restricción *NotI* y *XhoI*. El uso de este vector permite la producción de la proteína PDS5A en células de mamífero.

Se añadieron a 100 µg del ADN de plásmido preparado 50 µg de partículas de oro (fabricado por Bio Rad), 100 µl de espermidina (fabricado por SIGMA) y 100 µl de CaCl<sub>2</sub> 1 M (fabricado por SIGMA) y se agitó la mezcla resultante con formación de vórtice, tras lo cual se dejó la mezcla en reposo durante 10 minutos a temperatura ambiente (en lo sucesivo, se hace referencia a las partículas resultantes partículas de ADN-oro). Después se centrifugó la mezcla a 3000 rpm durante 1 minuto y se descartó el sobrenadante, seguido del aclarado del precipitado 3 veces con etanol al 100 % (fabricado por WAKO). Se añadieron a las partículas de ADN-oro 6 ml de etanol al 100 % y se agitó suficientemente la mezcla resultante con formación de vórtice seguido del vertido de las partículas de ADN-oro en un sistema de tubos Tefzel (fabricado por Bio Rad) y se dejó que precipitaran las partículas en la superficie de la pared. Se secó al aire el etanol en el sistema de tuberías Tefzel en el que se habían fijado las partículas de ADN-oro y se cortó el tubo en piezas que tenían una longitud apropiada para la pistola génica.

(2) Efecto anti-tumor de PDS5A según el método de vacuna de ADN

Se trasplantaron por vía subcutánea una línea celular de neuroblastoma murino N2a y una línea celular de cáncer de colon CT26 a 10 individuos de ratones A/J (7 semanas de vida, macho, adquiridos de Japan SLC) y ratones Balb/c (7 semanas de vida, macho, adquiridos de Japan SLC en una cantidad de 1 x 10<sup>6</sup> células). Se fijó el tubo antes preparado en una pistola génica y se aplicó una presión de 400 psi utilizando gas helio puro para realizar la administración percutánea de la vacuna de ADN en la cavidad abdominal de cada ratón, previamente afeitados,

repetiéndose la administración un total de 3 veces a intervalos de 7 días (esto se corresponde con 2 µg/individuo por lo que respecta a la dosis de la cantidad inoculada en el ADN de plásmido) para evaluar el efecto anti-tumor (modelo terapéutico). Asimismo, de manera similar, se administró por vía subcutánea la vacuna de ADN a cada uno de los 10 individuos de ratones A/J y ratones Balb/c un total de 3 veces a intervalos de 7 días y, a continuación, se

5 trasplantaron células N21a y células CT26 a cada uno de los ratones para evaluar el efecto ant-tumor (modelo profiláctico). Como control, se administró un ADN de plásmido en el que no se había insertado gen PDS5A a 10 individuos de cada modelo.

Se evaluó el efecto anti-tumor sobre la base del tamaño del tumor (eje mayor x eje menor / 2) y la relación de ratones vivos. En las figuras 4 a 11 se muestran los resultados. Como resultado del estudio, en el modelo terapéutico utilizando la línea celular de neuroblastoma, el tamaño del tumor del Día 41 fue 569 mm<sup>3</sup> y 109 mm<sup>3</sup> en el grupo de control y el grupo al que se administró plásmido de PDS5A, respectivamente, lo que indica una significativa reducción del tumor en el grupo al que se administró plásmido de PDS5A (Fig. 4). De manera similar, el modelo profiláctico, empleando una línea celular de neuroblastoma, el tamaño del tumor el Día 43 fue 476 mm<sup>3</sup> y 0 mm<sup>3</sup> en el grupo de control y el grupo al que se administró plásmido de PDS5A, respectivamente, lo que indica una completa regresión del tumor en el grupo al que se administró plásmido de PDS5A (Fig. 5). Asimismo, en el modelo terapéutico utilizando la línea celular de cáncer de colon, el tamaño del tumor el Día 41 fue 589 mm<sup>3</sup> y 189 mm<sup>3</sup> en el grupo de control y el grupo al que se administró plásmido de PDS5A, respectivamente, lo que indica una significativa reducción del tumor en el grupo al que se administró plásmido de PDS5A (Fig. 8). Asimismo, en el modelo profiláctico, utilizando la línea celular de cáncer de colon, el tamaño del tumor el Día 43 fue 397 mm<sup>3</sup> y 43 mm<sup>3</sup> en el grupo de control y el grupo al que se administró plásmido de PDS5A, respectivamente, lo que indica una significativa reducción del tumor en el grupo al que se administró plásmido de PDS5A (Fig. 9). Sobre la base de la observación del proceso de supervivencia en ambos modelos, utilizando la línea celular de neuroblastoma, mientras que en todos los casos en el grupo de control habían muerto los ratones el Día 84 tras la administración, el 60 % de los ratones sobrevivieron en ese período en el grupo al que se administró plásmido de PDS5A (Fig. 6). Asimismo, en el modelo profiláctico, mientras que en todos los casos del grupo de control habían muerto los ratones para el Día 90 tras la administración, todos los ratones sobrevivieron en ese período en el grupo al que se administró plásmido de PDS5A (Fig. 7). Asimismo, sobre la base de la observación del proceso de supervivencia en ambos modelos utilizando la línea celular de cáncer de colon, mientras que en todos los casos del grupo de control habían muerto para el Día 84 tras la administración, un 40 % de los ratones habían sobrevivido en ese período en el grupo al que se administró plásmido de PDS5A (Fig. 10). Asimismo, en el modelo profiláctico, mientras que en todos los casos en el grupo de control habían muerto los ratones para el Día 90 tras la administración, el 80 % de los ratones había sobrevivido en ese período en el grupo al que se administró plásmido de PDS5A (Fig. 11).

35 A la luz de estos resultados, se observó un efecto anti-tumor significativamente más alto en el grupo al que se le administró plásmido de PDS5A que en el grupo de control y según dicha observación se puso de manifiesto que PDS5A es un antígeno del cáncer que tiene una fuerte antigenicidad contra el cáncer y es eficaz para la terapia y profilaxis contra el cáncer.

40 Ejemplo 3: Inducción de linfocitos T CD8-positivos reactivos con epítipo de péptido

Para la predicción de un motivo de unión HLA-A0201 en la secuencia de aminoácidos de la proteína PDS5A humana, se utilizó un programa de predicción informático utilizando el software BIMAS conocido (disponible en [http://bimas.dcrtnih.gov/molbio/hla\\_bind/](http://bimas.dcrtnih.gov/molbio/hla_bind/)) para analizar la secuencia de aminoácidos presentada en las SEQ ID NO:4 y 44, y en virtud de ello se seleccionaron los polipéptidos presentados en las SEQ ID NO: 27 a 35, que según los datos eran capaces de unirse a la molécula HLA clase I.

Se extrajo sangre periférica de un individuo sano HLA-A0201 positivo y se superpuso dicha sangre periférica sobre un medio de separación de linfocitos (OrganonpTeknika, Durham, NC), tras lo cual se centrifugó el resultado a 1.500 rpm a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se recuperó una fracción que contenía células mononucleares de sangre periférica (PBMC) y se lavó 3 veces en tampón fosfato frío, para obtener PBMC. Se suspendieron las PBMC obtenidas en 20 ml de medio AIM-V (Life Technologies, Inc., Grand Island, NY, Estados Unidos), y se permitió que las células se fijaran al matraz de cultivo (Falcon) a 37 °C bajo 5 % CO<sub>2</sub> durante 2 horas. Se utilizaron las células sin fijar para la preparación de linfocitos T y se utilizaron las células fijadas para la preparación de células dendríticas.

Se cultivaron las células fijadas en un medio AIM-V en presencia de IL-4 (1000 U/ml) y GM-CSF (1000 U/ml). Se reemplazó el medio 6 días después con medio AIM-V suplementado con IL-4 (1000 U/ml), GM-CSF (1000 U/ml), IL-6 (1000 U/ml, Genzyme, Cambridge, MA), IL-1β (10 ng/ml, Genzyme, Cambridge, MA) y TNF-α (10 ng/ml, Genzyme, Cambridge, MA), y se llevó a cabo el cultivo durante 2 días más para obtener una población de células sin fijar, que se emplearon como células dendríticas.

Se suspendieron las células dendríticas preparadas en un medio AIM-V a una densidad de células de 1 x 10<sup>6</sup> células/ml, y se añadió cada uno de los polipéptidos seleccionado a una concentración de 10 µg/ml a la suspensión. Se cultivaron las células utilizando una placa de 96 pocillos, a 37 °C bajo 5 % CO<sub>2</sub> durante 4 horas. Tras el cultivo, se llevó a cabo la irradiación de rayos X (3000 rad) y se lavaron las células con medio AIM-V, seguido de su suspensión en medio AIM-V suplementado con suero AB humano al 10 % (Nabi, Miami, FL), IL-6 (1000 U/ml) e IL-12

(10 ng/ml, Genzyme, Cambridge, MA). Se colocaron las células en una placa de 24 pocillos en una cantidad de  $1 \times 10^5$  células/pocillo. Asimismo, se añadió la población de linfocitos T preparada a cada uno de los pocillos en una cantidad de  $1 \times 10^6$  células, y se cultivó a  $37^\circ\text{C}$  bajo  $5\%$   $\text{CO}_2$ . Se descartó cada sobrenadante de cultivo 7 días después, y se suspendieron las células dendríticas obtenidas de la misma manera que se ha descrito por tratamiento con cada uno de los polipéptidos y posterior irradiación de rayos X en un medio AIM-V suplementado con suero AB humano al  $10\%$  (Nabi, Miami, FL), IL-7 (10 U/ml, Genzyme, Cambridge, MA) y IL-2 (10 U/ml, Genzyme, Cambridge, MA) (densidad celular,  $1 \times 10^5$  células/ml), añadiéndose después dicha suspensión a una placa de 24 pocillos en una cantidad de  $1 \times 10^5$  células/pocillo, seguido de un posterior cultivo de células. Se repitió la misma operación de 4 a 6 veces a intervalos de 7 días, y se recuperaron después los linfocitos T estimulados, seguido de la confirmación de la inducción de linfocitos T CD8-positivos por citometría de flujo.

Ejemplo 4: Determinación de epítipo de antígeno de linfocito T citotóxicos en PDS5A que estimula linfocitos T CD8-positivos HLA-A0201-positivos

Entre los linfocitos T inducidos en los pocillos correspondientes, se confirmó el crecimiento de linfocitos T estimulados por cada uno de los polipéptidos de las SEQ ID NO: 27 a 35 haciendo el recuento del número de células por microscopio. Para averiguar la especificidad de los correspondientes linfocitos T, cuyo crecimiento había sido confirmado, se añadieron a cada polipéptido utilizado para pulsar  $5 \times 10^3$  linfocitos T con respecto a  $5 \times 10^4$  linfocitos T2 que expresaban la molécula HLA-A0201 (Salter RD et al., Immunogenetics, 21: 235-246 (1985), adquirida de TCC) pulsados con el polipéptido (se añadió cada uno de los polipéptidos al medio AIM-V a una concentración de  $10\ \mu\text{g/ml}$ , y se cultivaron las células en él a  $37^\circ\text{C}$  a  $5\%$   $\text{CO}_2$  durante 4 horas) y se cultivaron las células en medio AIM-V suplementado con suero AB humano al  $10\%$  en una placa de 96 pocillos durante 14 horas. Después de recuperar el sobrenadante tras el cultivo, se midió la cantidad de producción de IFN- $\gamma$  por método ELISA. Como resultado, se confirmó una mayor producción de IFN- $\gamma$  en los sobrenadantes de cultivo en los pocillos que contenían linfocitos T2 pulsados con los correspondientes polipéptidos presentados en las SEQ ID NO: 27 a 35 que en los sobrenadantes de cultivo en los pocillos que contenían linfocitos T2 que no fueron pulsados con un polipéptido (Fig. 12). Siendo así, se puso de manifiesto que cada uno de los polipéptidos de las SEQ ID NO: 27 a 35 es un péptido de epítipo de linfocito T que tiene capacidad para estimular y proliferar linfocitos T CD8-positivos HLA-A0201-positivos para inducir la producción de IFN- $\gamma$ . Por otra parte, en el caso en el que se añade el polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos presentada en SEQ ID NO: 36, que está fuera del alcance de la presente invención, para realizar el tratamiento descrito, no se pudo confirmar la producción de IFN- $\gamma$  (Fig. 12).

A continuación, se estudió si los correspondientes polipéptidos presentados en las SEQ ID NO: 27 a 35, que son polipéptidos para su utilización en la presente invención, se presentan o no en moléculas HLA-A0201 en células tumorales HLA-A0201-positivas que expresan PDS5A, y si células CD8-positivas estimuladas con los polipéptidos pueden dañar o no células tumorales HLA-A0201-positivas que expresan PDS5A.

Se recogieron en un tubo de centrifuga de 50 ml,  $10^5$  células de la línea celular de tumor cerebral maligno T98G, cuya expresión de PDS5A había sido confirmada (Stein GH et al., J. Cell Physiol., 99: 43-54 (1979), adquiridas de ATCC), y se añadieron  $100\ \mu\text{Ci}$  de cromo 51 al tubo, seguido de la incubación a  $37^\circ\text{C}$  durante 2 horas. A continuación, se lavaron las células 3 veces con medio AIM-V suplementado con suero AB humano al  $10\%$ , y se colocaron en una placa de fondo en V de 96 pocillos en una cantidad de  $10^3$  células por pocillo seguido de una posterior adición a cada pocillo de  $10^5$ ,  $5 \times 10^4$ ,  $2,5 \times 10^4$  o  $1,25 \times 10^4$  linfocitos T CD8-positivos HLA-A0201-positivos suspendidos en medio AIM-V suplementado con suero AB humano al  $10\%$ , estimulándose las células con los correspondientes polipéptidos presentados en las SEQ ID NO: 27 a 35. Después se cultivaron las células a  $37^\circ\text{C}$  a  $5\%$  de  $\text{CO}_2$  durante 4 horas. A continuación, se midió la cantidad de cromo 51 liberada desde las células de tumor dañadas en el sobrenadante de cultivo y, en virtud de ello, se calculó la actividad citotóxica de los linfocitos T CD8-positivos estimulados con cada uno de los polipéptidos presentados en las SEQ ID NO: 27 a 35.

Como resultado, se puso de manifiesto que los linfocitos CD8-positivos HLA-A0201-positivos estimulados con los correspondientes polipéptidos presentados en las SEQ ID NO: 27 a 35 tienen actividad citotóxica contra T98G (Fig. 13). Por consiguiente, queda claro que los polipéptidos presentados en las SEQ ID NO: 27 a 35, que son los polipéptidos para su uso en la presente invención, se presentan en moléculas HLA-A0201 en células tumorales HLA-A0201-positivas que expresan PDS5A, y que estos polipéptidos tienen capacidad para inducir linfocitos citotóxicos CD8-positivos que pueden dañar dichas células tumorales. Por otra parte, en el caso de añadir el polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos presentada en la SEQ ID NO: 36, que está fuera del alcance de la presente invención, para realizar el tratamiento descrito, no se pudo observar ninguna actividad citotóxica (Fig. 13).

Se determinó la actividad citotóxica, tal como se ha descrito mezclando  $10^5$  linfocitos CD8-positivos estimulados e inducidos con cada uno de los péptidos de la presente invención y  $10^3$  células de línea celular de tumor cerebral maligno T98G en el que se incorporó cromo 51, cultivando el resultado durante 4 horas; midiendo la cantidad de cromo 51 liberado al medio de cultivo tras el cultivo; y calculando la actividad citotóxica de los linfocitos T CD8-positivos contra T98G de acuerdo con la siguiente ecuación.\*

\* Ecuación: actividad citotóxica (%) = (Cantidad de cromo 51 liberado desde T98G al añadir linfocitos T CD8-positivos) / Cantidad de cromo 51 liberada de las células diana a la que se añade ácido clorhídrico 1N) x 100

5 Ejemplo 5: Preparación y evaluación del efecto farmacológico de la proteína PDS5A recombinante; detección de cáncer y diagnóstico de cáncer

(1) Preparación de proteína PDS5A recombinante

10 Sobre la base del gen de SEQ ID NO: 1 obtenido en el Ejemplo 1, se preparó una proteína recombinante a través del siguiente método. Se mezclaron los reactivos y el tampón adjunto para que estuviera contenido 1 µl del vector obtenido en el Ejemplo 1 que se preparó a partir de la solución de flagémido y que se sometió a análisis de secuencia, 0,4 µM de cada uno de los dos tipos de cebadores que tenían sitios de restricción *NotI* y *XhoI* (presentados en las SEQ ID NO: 3 7 y 38), 0,2 mM dNTP y 1,25 U PrimeSTAR HS polimerasa (fabricada por Takara Shuzo Co., Ltd.) en un volumen total de 50 µl, y se llevó a cabo la PCR repitiendo 30 veces el ciclo de 98 °C durante 10 segundos, 55 °C durante 15 segundos y 72 °C durante 4 minutos utilizando un termociclador (fabricado por BIO RAD). Los dos tipos de cebadores descritos fueron los cebadores para la amplificación de la región que codifica la longitud completa de la secuencia de aminoácidos presentada en SEQ ID NO: 2. Tras la PCR, se sometió el ADN amplificado a electroforesis utilizando gel de agarosa a 1 % y se purificó un fragmento de ADN de aproximadamente 20 4000 pb utilizando un kit de extracción de gel QIAquick (fabricado por QIAGEN).

Se ligó el fragmento de ADN purificado en un vector de clonación pCR-Blunt (fabricado por Invitrogen). Se transformó *E. coli* con el producto de ligación resultante y se recuperó el plásmido. Se confirmó por secuenciación que el fragmento del gen amplificado tenía la misma secuencia que la de interés. Se trató el plásmido que tenía la misma secuencia que la de interés con enzimas de restricción *NotI* y *XhoI*, y se purificó utilizando un kit de extracción con gel QIAquick, seguido de la inserción de la secuencia del gen de interés en un vector de expresión para *E. coli*, pET30a (fabricado por Novagen) que había sido tratado con enzimas de restricción *NotI* y *XhoI*. El uso de este vector permite la producción de proteína recombinante fusionada con etiqueta His. Se transformó *E. coli* para expresión, BL21 (DE3), con este plásmido y se indujo expresión con 1 mM IPTG, para permitir la expresión de la proteína de interés en *E. coli*.

Asimismo, sobre la base del gen de SEQ ID NO: 43, se preparó una proteína recombinante de PDS5A humana a través del siguiente método. Se mezclaron los reactivos y el tampón adjunto para que estuviera contenido 1 µl del ADN preparado en el Ejemplo 1 cuya expresión pudo confirmarse con ADNsc de varios tejidos y células por método RT-PCR, 0,4 µM de cada uno de los dos tipos de cebadores que tenían sitios de restricción *NotI* y *XhoI* (presentados en las SEQ ID NO: 39 y 40), 0,2 mM dNTP y 1,25 U PrimeSTAR HS polimerasa (fabricada por Takara Shuzo Co., Ltd.) en un volumen total de 50 µl, y se llevó a cabo la PCR repitiendo 30 veces el ciclo de 98 °C durante 10 segundos, 55 °C durante 15 segundos y 72 °C durante 4 minutos utilizando un termociclador (fabricado por BIO RAD). Los dos tipos de cebadores descritos fueron los cebadores para la amplificación de la región que codifica la longitud completa de la secuencia de aminoácidos presentada en SEQ ID NO: 44. Tras la PCR, se sometió el ADN amplificado a electroforesis utilizando gel de agarosa a 1 % y se purificó un fragmento de ADN de aproximadamente 4000 pb utilizando un kit de extracción de gel QIAquick (fabricado por QIAGEN).

Se ligó el fragmento de ADN purificado en un vector de clonación pCR-Blunt (fabricado por Invitrogen). Se transformó *E. coli* con el producto de ligación resultante y se recuperó el plásmido. Se confirmó por secuenciación que el fragmento del gen amplificado tenía la misma secuencia que la de interés. Se trató el plásmido que tenía la misma secuencia que la de interés con enzimas de restricción *NotI* y *XhoI*, y se purificó utilizando un kit de extracción con gel QIAquick, seguido de la inserción de la secuencia del gen de interés en un vector de expresión para *E. coli*, pET30a (fabricado por Novagen) que había sido tratado con enzimas de restricción *NotI* y *XhoI*. El uso de este vector permite la producción de proteína recombinante fusionada con etiqueta His. Se transformó *E. coli* para expresión, BL21 (DE3), con este plásmido y se indujo expresión con 1 mM IPTG, para permitir la expresión de la proteína de interés en *E. coli*.

Asimismo, sobre la base del gen de SEQ ID NO: 5, se preparó una proteína recombinante de PDS5A murina a través del siguiente método. Se mezclaron los reactivos y el tampón adjunto para que estuviera contenido 1 µl del ADN preparado en el Ejemplo 1 cuya expresión pudo confirmarse con ADNsc de varios tejidos y células por método RT-PCR, 0,4 µM de cada uno de los dos tipos de cebadores que tenían sitios de restricción *NotI* y *XhoI* (presentados en las SEQ ID NO: 41 y 41), 0,2 mM dNTP y 1,25 U PrimeSTAR HS polimerasa (fabricada por Takara Shuzo Co., Ltd.) en un volumen total de 50 µl, y se llevó a cabo la PCR repitiendo 30 veces el ciclo de 98 °C durante 10 segundos, 55 °C durante 15 segundos y 72 °C durante 4 minutos utilizando un termociclador (fabricado por BIO RAD). Los dos tipos de cebadores descritos fueron los cebadores para la amplificación de la región que codifica la longitud completa de la secuencia de aminoácidos presentada en SEQ ID NO: 6. Tras la PCR, se sometió el ADN amplificado a electroforesis utilizando gel de agarosa a 1 % y se purificó un fragmento de ADN de aproximadamente 4000 pb utilizando un kit de extracción de gel QIAquick (fabricado por QIAGEN).

65

Se ligó el fragmento de ADN purificado en un vector de clonación pCR-Blunt (fabricado por Invitrogen). Se transformó *E. coli* con el producto de ligación resultante y se recuperó el plásmido. Se confirmó por secuenciación que el fragmento del gen amplificado tenía la misma secuencia que la de interés. Se trató el plásmido que tenía la misma secuencia que la de interés con enzimas de restricción *NotI* y *XhoI*, y se purificó utilizando un kit de extracción con gel QIAquick, seguido de la inserción de la secuencia del gen de interés en un vector de expresión para *E. coli*, pET30a (fabricado por Novagen) que había sido tratado con enzimas de restricción *NotI* y *XhoI*. El uso de este vector permite la producción de proteína recombinante fusionada con etiqueta His. Se transformó *E. coli* para expresión, BL21 (DE3), con este plásmido y se indujo expresión con 1 mM IPTG, para permitir la expresión de la proteína de interés en *E. coli*.

## (2) Purificación de proteína PDS5A

Se cultivó cada uno de los *E. coli* recombinante que expresa las SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 44 o SEQ ID NO: 6 en medio LB suplementado con 100 µg/ml ampicilina a 37 °C hasta que la absorbancia a 600 nm alcanzó aproximadamente 0,7, y después se añadió isopropil-β-D-1-tiogalactopiranosida hasta una concentración final de 1 mM, seguido de posterior cultivo del *E. coli* recombinante a 37 °C durante 4 horas. A continuación, se recogieron las células bacterianas por centrifugación a 4.800 rpm durante 10 minutos. Se suspendió el aglomerado de células en solución salina tamponada con fosfato y se sometió también a centrifugación a 4.800 rpm durante 10 minutos para lavar las células bacterianas.

Se suspendieron las células bacterianas en tampón 50 mM Tris-HCl (pH 8,0) y se sometieron a sonicación sobre hielo. Se centrifugó el líquido obtenido por sonicación de *E. coli* a 6000 rpm durante 20 minutos para obtener el sobrenadante como una fracción soluble y el precipitado como la fracción insoluble.

Se suspendió la fracción insoluble en tampón 50 mM Tris-HCl (pH 8,0) y se centrifugó a 6000 rpm durante 15 minutos. Se repitió esta operación dos veces para llevar a cabo una operación de eliminación de proteasas.

Se suspendió el residuo en tampón 50 mM Tris-HCl (pH 8,0) suplementado con clorhidrato de guanidina 6 M y cloruro sódico 0,15 M y se dejó en reposo a 4 °C durante 20 horas para desnaturalizar las proteínas. A continuación, se centrifugó la suspensión a 6000 rpm durante 30 minutos, y se colocó la fracción soluble obtenida en una columna de quelato de níquel preparada a través de un método convencional (vehículo: sefarsa quelante (nombre comercial) Fast Flow (GE Health Care); volumen de columna: 5 ml; tampón de equilibrio: tampón 50 mM Tris-HCl (pH 8,0) suplementado con clorhidrato de guanidina 6M y cloruro sódico 0,15 M), seguido de reposo del producto resultante a 4 °C durante toda la noche para permitir la absorción de las proteínas en el vehículo quelado con níquel. Se centrifugó este vehículo de columna a 1500 rpm durante 5 minutos y después se recuperó el sobrenadante. Se suspendió el vehículo de columna en solución salina tamponada con fosfato y se volvió a cargar en la columna.

Se lavó la fracción no absorbida en la columna con 10 volúmenes de columna de tampón acetato 0,1 M (pH 4,0) suplementado con cloruro sódico 0,5 M e, inmediatamente después, se eluyeron las proteínas con tampón acetato 0,1 M (pH 3,0) suplementado con cloruro sódico 0,5 M para obtener una fracción purificada que se utilizó después como material para una prueba de administración. Se confirmó la proteína de interés en cada fracción eluída por manchado con Coomassie que se llevó a cabo de acuerdo con un método convencional.

Se reemplazó el tampón de la preparación purificada obtenida a través de este método por tampón de reacción (50 mM Tris-HCl, 100 mM NaCl, 5 mM CaCl<sub>2</sub> (pH 8,0)) y se sometió la muestra resultante a escisión de etiqueta His con factor Xa proteasa y purificación de la proteína de interés utilizando el kit Factor Xa Cleavage Capture Kit (fabricado por Novagen) de acuerdo con el protocolo que se adjunta en el kit. A continuación, se reemplazó el tampón de 12 ml de la preparación purificada obtenida según el método anterior por tampón fosfato fisiológico (fabricado por Nissui Pharmaceutical) utilizando ultrafiltración NANOSEP 10K OMEGA (fabricado por PALL), y se sometió la muestra resultante a filtración aséptica a través de HT Tuffryn Acrodisc 0,22 mm (fabricado por PALL) y se utilizó en el experimento.

## (3) Efecto anti-tumor de proteína PDS5A murina recombinante en ratón portador de tumor

Se trasplantó por vía subcutánea una línea celular de neuroblastoma murino N2a a ratones A/J (7 semanas de vida, macho, adquiridos de Japan SLC) en una cantidad de  $1 \times 10^6$  células. Cuando el volumen de tumor alcanzó un promedio de 50 a 100 mm<sup>3</sup> (normalmente 7 días después de la inoculación del tumor), se dividió a los ratones de forma aleatoria en grupos de 10 individuos cada uno y se los sometió a evaluación del efecto anti-tumor de la proteína PDS5A murina recombinante (modelo terapéutico). Con 100 µg (0,5 ml) de la proteína PDS5A murina recombinante purificada tal como se ha descrito, se mezclaron 50 µg de poli I:C para preparar un agente terapéutico contra el cáncer, y se administró por vía subcutánea dicho agente terapéutico a ratones portadores de tumor un total de 3 veces a intervalos de 1 semana. Como resultado, el Día 31 después de la administración del agente terapéutico contra el cáncer se había conseguido una completa regresión del tumor. Por otra parte, en el grupo de control negativo, al que se administró PBS(-) y el grupo al que se administró solamente poli I:C (50 µg), el volumen de tumor medio el Día 31 tras la administración fue 1657 mm<sup>3</sup> y 932 mm<sup>3</sup>, respectivamente.

Por otra parte, se preparó un agente terapéutico contra el cáncer en el que se mezclaron 100 µg (0,5 ml) de la proteína PDS5A murina recombinante y 50 µg poli I:C y se administró por vía subcutánea a ratones A/J un total de 3 veces a intervalos de 1 semana, seguido del trasplante de  $1 \times 10^6$  células N2a a los ratones y la evaluación del efecto anti-tumor (modelo profiláctico). Se incluyeron 10 individuos en cada grupo y, como controles con fines comparativos, se proporcionó un grupo de control negativo al que se le administró PBS(-) y un grupo al que se le administró poli I:C solamente (50 µg). Como resultado, en el grupo al que se le administró el agente terapéutico contra el cáncer, no se observó ningún desarrollo del tumor ni siquiera en el Día 40 tras la administración del agente terapéutico contra el cáncer. En cambio, en el grupo de control negativo, al que se le administró PBS(-) y en el grupo al que se administró poli I:C solamente (50 µg), el volumen de tumor medios el día 40 tras la administración fue 1989 mm<sup>3</sup> y 1843 mm<sup>3</sup>, respectivamente.

Se llevó a cabo el mismo experimento también para un modelo de cáncer de colon. Se trasplantó por vía subcutánea la línea celular de cáncer de colon CT26 a ratones Balb/c (7 semanas de vida, macho, adquiridos de Japan SLC) en una cantidad de  $1 \times 10^6$  células. Cuando el volumen de tumor alcanzó un promedio de 50 a 100 mm<sup>3</sup> (normalmente 7 días después de la inoculación del tumor), se dividió a los ratones de forma aleatoria en grupos de 10 individuos cada uno y se los sometió a evaluación del efecto anti-tumor de la proteína PDS5A murina recombinante (modelo terapéutico). Con 100 µg (0,5 ml) de la proteína PDS5A murina recombinante purificada tal como se ha descrito, se mezclaron 50 µg de poli I:C para preparar un agente terapéutico contra el cáncer, y se administró por vía subcutánea dicho agente terapéutico a ratones portadores de tumor un total de 3 veces a intervalos de 1 semana. Como resultado, el Día 24 después de la administración del agente terapéutico contra el cáncer se había conseguido una completa regresión del tumor. Por otra parte, en el grupo de control negativo, al que se administró PBS(-) y el grupo al que se administró solamente poli I:C (50 µg), el volumen de tumor medio el Día 24 tras la administración fue 1449 mm<sup>3</sup> y 835 mm<sup>3</sup>, respectivamente.

Por otra parte, se preparó un agente terapéutico contra el cáncer en el que se mezclaron 100 µg (0,5 ml) de la proteína PDS5A murina recombinante y 50 µg poli I:C y se administró por vía subcutánea a ratones Balb/c un total de 3 veces a intervalos de 1 semana, seguido del trasplante de  $1 \times 10^6$  células CT26 a los ratones y la evaluación del efecto anti-tumor (modelo profiláctico). Se incluyeron 10 individuos en cada grupo y, como controles con fines comparativos, se proporcionó un grupo de control negativo al que se le administró PBS(-) y un grupo al que se le administró poli I:C solamente (50 µg). Como resultado, en el grupo al que se le administró el agente terapéutico contra el cáncer, no se observó ningún desarrollo del tumor ni siquiera en el Día 31 tras la administración del agente terapéutico contra el cáncer. En cambio, en el grupo de control negativo, al que se le administró PBS(-) y en el grupo al que se administró poli I:C solamente (50 µg), el volumen de tumor medios el Día 31 tras la administración fue 1781 mm<sup>3</sup> y 1675 mm<sup>3</sup>, respectivamente.

A partir de estos resultados, se concluyó que la proteína PDS5A recombinante es eficaz para terapia y profilaxis contra el cáncer.

#### (4) Efecto anti-tumor de proteína PDS5A recombinante en perro portador de tumor

Se evaluó el efecto anti-tumor de la proteína recombinante descrita en el Ejemplo 5 a continuación en 3 individuos de perros pacientes portadores de tumor (3 individuos que tenían tumor de la glándula mamaria) que tenían una masa tumoral en la epidermis. Antes de la administración, se midió el título de anticuerpo contra proteína recombinante en el suero de cada perro paciente a través del método descrito en el Ejemplo 5 (3) y, como resultado, se detectó un título de anticuerpo mayor que el de un perro sano. A partir de estos resultados, se pudo deducir que la proteína que tenía la secuencia de aminoácidos presentada en SEQ ID NO: 2 estaba expresada como antígeno de cáncer en el tejido con tumor en el organismo vivo de estos perros pacientes portadores de tumor.

Se mezcló con 500 µg (2,5 ml) de cada proteína PDS5A recombinante (derivada de perro y derivada de ser humano) purificada tal como se ha descrito, la misma cantidad de adyuvante incompleto de Freund (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) para preparar 2 tipos de agentes terapéuticos contra el cáncer, administrándose cada uno de ellos en un ganglio linfático regional en la proximidad del tumor un total de 3 veces a intervalos de una semana. Como resultado, se consiguió una completa regresión del tumor que tenía un tamaño de aproximadamente 500 mm<sup>3</sup> o 1000 mm<sup>3</sup> en el momento de la administración de cada uno de los agentes terapéuticos contra el cáncer, el Día 13 o el Día 21, respectivamente. Por otra parte, en el grupo de control negativo al que se le administró PBS(-), el volumen de tumor, que había sido de aproximadamente 800 mm<sup>3</sup> en el momento de la administración de PBS, llegó a ser 1625 mm<sup>3</sup> el Día 21 tras la administración.

Se mezcló con 500 µg (2,5 ml) de la proteína PDS5A recombinante canina purificada tal como se describe en el Ejemplo 5, a continuación, la misma cantidad de adyuvante incompleto de Freund (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) para preparar un agente terapéutico contra el cáncer, y se administró dicho agente terapéutico por vía subcutánea en la proximidad del tumor a cada uno de los individuos pacientes perros que padecían de adenocarcinoma perinatal y carcinoma celular escamoso epidérmico un total de 4 veces a intervalos de una semana. Como resultado, se consiguió una completa regresión del tumor que había tenido un tamaño de aproximadamente 370 mm<sup>3</sup> o 280 mm<sup>3</sup>, respectivamente en el momento de la administración del agente terapéutico contra el cáncer, el Día 35 o el Día 42, respectivamente.



## (5) Detección de cáncer utilizando proteína PDS5A recombinante

Se recogió sangre de 112 pacientes perros en los que se había detectado un tumor maligno y 30 perros sanos y se les extrajo suero. Utilizando la proteína PDS5A canina (SEQ ID NO: 2) preparada en (2) antes descrito, se midió el título de anticuerpos específicamente reactivos con la proteína en cada uno de los sueros por método ELISA. Se llevó a cabo la inmovilización de la proteína preparada colocando 100 µl / pocillo de la solución de proteína recombinante diluida a 5 µg/ml con solución salina tamponada con fosfato en una placa Immobilizer Amino de 96 pocillos (fabricada por Nunc), seguido de reposo de la placa a 4º C durante toda la noche. Se llevó a cabo el bloqueo añadiendo 100 µl de tampón bicarbonato sódico 50 mM (pH 8,4) suplementado con 3 % BSA (albumina de suero bovino, fabricado por Sigma-Aldrich Co.) (en lo sucesivo denominada solución bloqueante) a cada uno de los pocillos y agitando la placa a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyeron los sueros 1000 veces con la solución bloqueante y se añadieron a los pocillos en una cantidad de 100 µl/pocillo y se agitó la placa a temperatura ambiente durante 3 horas para dar lugar a que prosiguiera la reacción. Se lavaron los pocillos 3 veces con solución salina tamponada con fosfato suplementada con 0,05 % Tween 20 (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) (en lo sucesivo denominada PBS-T), y se añadieron 100 µl/pocillo de anticuerpo IgG anti-perro modificado con HRP (cabra anti perro conjugado con IgG-h+I HRP: fabricado por BETHYL Laboratories) diluido 3000-veces con la solución bloqueante, seguido de agitación de la placa a temperatura ambiente durante 1 hora para dejar que prosiguiera la reacción. Después del lavado de los pocillos 3 veces con PBS-T, se añadieron 100 µl/pocillo de un sustrato HRP TMB (TMB Turbo 1-etapa (tetrametilbencidina), PIERCE) y se dejó que prosiguiera la reacción del sustrato de enzima a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se añadieron 100 µl/pocillo de solución de ácido sulfúrico 0,5 M (fabricado por Sigma-Aldrich Japón) a los pocillos para determinar la reacción y se midió la absorbancia a 450 nm utilizando un lector de microplaca. Para preparar controles con fines comparativos, se llevaron a cabo experimentos de la misma manera que se ha descrito salvo que no se inmovilizó la proteína recombinante preparada o salvo que no se hizo reaccionar el suero de perro portador de tumor.

Las 112 muestras utilizadas en el diagnóstico de cáncer que se ha descrito fueron aquellas que se habían diagnosticado definitivamente como malignos según el diagnóstico patológico utilizando tejidos tumorales extirpados.

Concretamente, las muestras fueron aquellas diagnosticadas como cánceres, como por ejemplo melanoma maligno, tumor mixto maligno, carcinoma hepatocelular, carcinoma de célula basal, tumor intraoral, adenocarcinoma perinatal, tumor del saco anal, carcinoma apocrino del saco anal, tumor de célula Sertoli, cáncer de vulva, adenocarcinoma sebáceo, epiteloma sebáceo, adenoma sebáceo, carcinoma de glándula sudorípara, adenocarcinoma intranasal, adenocarcinoma nasal, cáncer de tiroides, cáncer de colon, adenocarcinoma bronquial, adenocarcinoma, carcinoma ductal, adenocarcinoma mamario, adenocarcinoma mamario combinado, tumor mixto maligno de la glándula mamaria, adenocarcinoma papilar intraductal, fibrosarcoma, hemangiopericitoma, osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma del tejido blando, sarcoma histiocítico, mixosarcoma, sarcoma indiferenciado, cáncer del pulmón, mastocitoma, leiomioma cutáneo, leiomioma intra-abdominal, leiomioma, carcinoma de célula escamosa, leucemia linfocítica crónica, linfoma, linfoma gastrointestinal, linfoma de órgano digestivo, linfoma de célula media o célula pequeña, tumor adrenomedular, tumor de célula granulosa o feocromocitoma.

Los sueros de estos perros portadores de cáncer presentaron títulos de anticuerpo significativamente más altos contra la proteína recombinante que los de los perros sanos. Esto puso de manifiesto que, al diagnosticar una muestra que presenta un valor de al menos el doble del valor promedio en perros sanos como maligno, pudieron ser diagnosticadas con éxito como malignas 94 muestras, que corresponden a un 83,9 % de los casos. Los tipos de cánceres en estas 94 muestras se describen a continuación. Debe advertirse que, si bien una parte de las muestras sufrían una pluralidad de tipos de cánceres, cada valor presentado a continuación es el total acumulativo para cada tipo de cáncer.

Melanoma maligno, 5 casos; linfoma 10 casos; tumor de célula granulosa, 1 caso; carcinoma hepatocelular, 3 casos; tumor testicular maligno, 3 casos; tumor intraoral, 3 casos; adenocarcinoma perinatal, 5 casos; sarcoma 9 casos; adenocarcinoma mamario, 35 casos; cáncer de pulmón, 1 caso; carcinoma ductal, 4 casos; adenocarcinoma sebáceo, 2 casos; mastocitoma, 5 casos, leiomiomasarcoma, 1 caso; sarcoma de célula escamosa, 4 casos; tumor mixto maligno, 2 casos y hematopericitoma, 1 caso.

Cuando se llevó a cabo el diagnóstico de cáncer de la misma manera que se ha descrito, utilizando la proteína PDS5A humana (SEQ ID NO: 44) preparada tal como se ha descrito en (2), se obtuvo un resultado similar.

A partir de estos resultados, se puso de manifiesto que al utilizar la proteína PDS5A para medir el título de anticuerpos específicamente reactivos con la proteína en el suero, es posible la detección y el diagnóstico del cáncer.

**Susceptibilidad de aplicación industrial**

El agente inductor de respuesta inmune de la presente invención que comprende un polipéptido que ejerce una actividad anti-tumor contra varios tipos de cánceres es útil para terapia y/o profilaxis contra el cáncer y/o detección del cáncer.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> TORAY INDUSTRIES, INC.

5 <120> Composición farmacéutica para tratamiento y prevención de cánceres

<130> CMD/FP6810386

10 <140> 10813755.5  
<141> 02-09-2010

<150> PCT/JP2010/064993  
<151> 02-09-2010

15 <150> JP 20090203489  
<151> 03-09-2009

<160> 44

20 <170> PatentIn versión 3.1

<210> 1  
<211> 4396  
<212> ADN

25 <213> *Canis familiaris*

<220>  
<221> CDS  
<222> (116)..(4129)

30 <223>

<400> 1

ES 2 662 325 T3

ccgacgaggg gcggcggcac aaccaccaga caaaggcccc ggcgctcgat gcaacctccg	60
ccccatgagg aggaggagcc ggtagaggac tgtgaaagaa aagttgtccc ccagg atg	118
	Met
	1
gac ttc acc gcg cag ccc aag cct gcc act gcc ctc tgt ggc gtc gtg	166
Asp Phe Thr Ala Gln Pro Lys Pro Ala Thr Ala Leu Cys Gly Val Val	
	5
	10
	15
agt gca gac ggg aag atc gct tac cct ccg ggg gta aag gag atc acc	214
Ser Ala Asp Gly Lys Ile Ala Tyr Pro Pro Gly Val Lys Glu Ile Thr	
	20
	25
	30
gac aag atc acc acc gat gaa atg atc aag cga ctg aag atg gta gta	262
Asp Lys Ile Thr Thr Asp Glu Met Ile Lys Arg Leu Lys Met Val Val	
	35
	40
	45
aaa act ttt atg gat atg gat cag gac tca gaa gat gaa aaa cag cag	310
Lys Thr Phe Met Asp Met Asp Gln Asp Ser Glu Asp Glu Lys Gln Gln	
	50
	55
	60
	65
tat ctc cca cta gcc ttg cat ctt gca tct gaa ttt ttc ctc agg aat	358
Tyr Leu Pro Leu Ala Leu His Leu Ala Ser Glu Phe Phe Leu Arg Asn	
	70
	75
	80
ccc aat aaa gat gtg cgt ctc ctt gta gca tgt tgt ttg gcc gac att	406
Pro Asn Lys Asp Val Arg Leu Leu Val Ala Cys Cys Leu Ala Asp Ile	
	85
	90
	95
ttt cga atc tat gcc cca gaa gct cca tat act tcc cat gat aaa ctt	454
Phe Arg Ile Tyr Ala Pro Glu Ala Pro Tyr Thr Ser His Asp Lys Leu	
	100
	105
	110

ES 2 662 325 T3

aag gac ata ttt ttg ttt att acc aga caa tta aaa ggt ttg gag gat	502
Lys Asp Ile Phe Leu Phe Ile Thr Arg Gln Leu Lys Gly Leu Glu Asp	
115 120 125	
aca aag agt cca cag ttt aat aga tac ttt tat tta tta gag aac tta	550
Thr Lys Ser Pro Gln Phe Asn Arg Tyr Phe Tyr Leu Leu Glu Asn Leu	
130 135 140 145	
gct tgg gtt aaa tcc tat aac atc tgc ttc gaa ttg gaa gat tgc aat	598
Ala Trp Val Lys Ser Tyr Asn Ile Cys Phe Glu Leu Glu Asp Cys Asn	
150 155 160	
gaa att ttt att cag ctt ttt agg act ctc ttc tca gtg atc aac aat	646
Glu Ile Phe Ile Gln Leu Phe Arg Thr Leu Phe Ser Val Ile Asn Asn	
165 170 175	
agc cac aat aag aag gta caa atg cac atg tta gac ttg atg agt tct	694
Ser His Asn Lys Lys Val Gln Met His Met Leu Asp Leu Met Ser Ser	
180 185 190	
atc atc atg gaa ggt gat gga gtt act caa gaa tta ctg gac tcc att	742
Ile Ile Met Glu Gly Asp Gly Val Thr Gln Glu Leu Leu Asp Ser Ile	
195 200 205	
ctt att aac ctc att cct gca cat aag aac tta aat aaa cag tcc ttt	790
Leu Ile Asn Leu Ile Pro Ala His Lys Asn Leu Asn Lys Gln Ser Phe	
210 215 220 225	
gac ctt gca aaa gtc tta ttg aaa agg aca gtc cag acc att gag gca	838
Asp Leu Ala Lys Val Leu Leu Lys Arg Thr Val Gln Thr Ile Glu Ala	
230 235 240	
tgc att gcc aat ttt ttc aat caa gtc ctg gtg ctg gga aga tcg tcc	886
Cys Ile Ala Asn Phe Phe Asn Gln Val Leu Val Leu Gly Arg Ser Ser	
245 250 255	
gta agt gat ttg tca gaa cat gta ttt gat ctg att cag gaa ctt ttt	934
Val Ser Asp Leu Ser Glu His Val Phe Asp Leu Ile Gln Glu Leu Phe	
260 265 270	
gca ata gat cct cat tta tta ttg tct gtc atg ccg cag ctt gaa ttc	982
Ala Ile Asp Pro His Leu Leu Leu Ser Val Met Pro Gln Leu Glu Phe	
275 280 285	
aaa cta aag agc aat gat gga gaa gag cga tta gct gtt gtt cga ctt	1030
Lys Leu Lys Ser Asn Asp Gly Glu Glu Arg Leu Ala Val Val Arg Leu	
290 295 300 305	
tta gct aaa ttg ttt ggt tct aaa gat tct gat ttg gca aca cag aat	1078
Leu Ala Lys Leu Phe Gly Ser Lys Asp Ser Asp Leu Ala Thr Gln Asn	
310 315 320	
cgt cct ctt tgg cag tgt ttt ctt gga cga ttt aat gac att cat gtt	1126
Arg Pro Leu Trp Gln Cys Phe Leu Gly Arg Phe Asn Asp Ile His Val	
325 330 335	
cct gtg aga tta gaa agt gtg aaa ttt gcc agt cac tgt tta atg aat	1174
Pro Val Arg Leu Glu Ser Val Lys Phe Ala Ser His Cys Leu Met Asn	
340 345 350	
cac cca gat tta gca aag gat ctc aca gaa tat ttg aaa gtt aga tcc	1222
His Pro Asp Leu Ala Lys Asp Leu Thr Glu Tyr Leu Lys Val Arg Ser	
355 360 365	

ES 2 662 325 T3

cat gat ccc gaa gag gct att cgt cat gat gtc att gtt act ata ata	1270
His Asp Pro Glu Glu Ala Ile Arg His Asp Val Ile Val Thr Ile Ile	
370 375 380 385	
aca gct gcc aaa aga gac ctt gcc tta gta aat gat caa cta ctt ggc	1318
Thr Ala Ala Lys Arg Asp Leu Ala Leu Val Asn Asp Gln Leu Leu Gly	
390 395 400	
ttt gta aga gaa aga aca ctg gat aaa cgg tgg cga gta aga aaa gaa	1366
Phe Val Arg Glu Arg Thr Leu Asp Lys Arg Trp Arg Val Arg Lys Glu	
405 410 415	
gct atg atg ggt ctg gct cag ctc tat aag aaa tac tgt ctt cat ggt	1414
Ala Met Met Gly Leu Ala Gln Leu Tyr Lys Lys Tyr Cys Leu His Gly	
420 425 430	
gaa gca gga aag gaa gct gca gag aaa gtc agc tgg ata aag gac aaa	1462
Glu Ala Gly Lys Glu Ala Ala Glu Lys Val Ser Trp Ile Lys Asp Lys	
435 440 445	
ctt ttg cat att tat tat caa aat agc atc gat gac aaa ctg ttg gta	1510
Leu Leu His Ile Tyr Tyr Gln Asn Ser Ile Asp Asp Lys Leu Leu Val	
450 455 460 465	
gag aaa atc ttt gct cag tat ctt gtc ccc cac aac ctg gaa aca gaa	1558
Glu Lys Ile Phe Ala Gln Tyr Leu Val Pro His Asn Leu Glu Thr Glu	
470 475 480	
gag aga atg aaa tgc ttg tat tat tta tac gct agt ttg gat cca aat	1606
Glu Arg Met Lys Cys Leu Tyr Tyr Leu Tyr Ala Ser Leu Asp Pro Asn	
485 490 495	
gct gtc aaa gct ctc aat gaa atg tgg aaa tgt cag aac atg ctt cga	1654
Ala Val Lys Ala Leu Asn Glu Met Trp Lys Cys Gln Asn Met Leu Arg	
500 505 510	
agt cat gta cga gaa ctc ttg gat ttg cac aag caa cct aca tca gag	1702
Ser His Val Arg Glu Leu Asp Leu His Lys Gln Pro Thr Ser Glu	
515 520 525	
gct aac tgt tct gcc atg ttt gga aaa ctg atg acc ata gca aag aat	1750
Ala Asn Cys Ser Ala Met Phe Gly Lys Leu Met Thr Ile Ala Lys Asn	
530 535 540 545	
ttg cct gac cct ggg aaa gca caa gat ttt gtg aag aaa ttt aac cag	1798
Leu Pro Asp Pro Gly Lys Ala Gln Asp Phe Val Lys Lys Phe Asn Gln	
550 555 560	
gtc ctt ggt gat gat gag aaa ttg cgg tct cag ctg gag tta cta atc	1846
Val Leu Gly Asp Asp Glu Lys Leu Arg Ser Gln Leu Glu Leu Leu Ile	
565 570 575	
agc cca acc tgt tca tgc aaa caa gca gat gtt tgt gtg aga gaa ata	1894
Ser Pro Thr Cys Ser Cys Lys Gln Ala Asp Val Cys Val Arg Glu Ile	
580 585 590	
gct cga aaa ctt gca aat cct aag cag cca aca aat cct ttt cta gag	1942
Ala Arg Lys Leu Ala Asn Pro Lys Gln Pro Thr Asn Pro Phe Leu Glu	
595 600 605	
atg gtc aaa ttt ctg ttg gaa aga att gca cct gtg cac att gat tca	1990
Met Val Lys Phe Leu Leu Glu Arg Ile Ala Pro Val His Ile Asp Ser	
610 615 620 625	
gaa gcc ata agt gca ctg gta aaa ctg atg aat aaa tca ata gaa ggg	2038

ES 2 662 325 T3

Glu	Ala	Ile	Ser	Ala	Leu	Val	Lys	Leu	Met	Asn	Lys	Ser	Ile	Glu	Gly		
				630					635					640			
aca	gca	gat	gat	gaa	gag	gag	ggt	gta	agt	cca	gat	aca	gct	att	cgt	2086	
Thr	Ala	Asp	Asp	Glu	Glu	Glu	Gly	Val	Ser	Pro	Asp	Thr	Ala	Ile	Arg		
			645					650					655				
tcg	gga	ctt	gaa	ctt	ctt	aag	ggt	ctg	tct	ttc	aca	cat	cct	acc	tcg	2134	
Ser	Gly	Leu	Glu	Leu	Leu	Lys	Val	Leu	Ser	Phe	Thr	His	Pro	Thr	Ser		
		660					665					670					
ttc	cac	tct	gca	gag	aca	tat	gag	tcc	ctg	tta	cag	tgc	ctc	aga	atg	2182	
Phe	His	Ser	Ala	Glu	Thr	Tyr	Glu	Ser	Leu	Leu	Gln	Cys	Leu	Arg	Met		
	675					680					685						
gaa	gat	gac	aag	gta	gca	gaa	gct	gct	ata	caa	att	ttt	aga	aat	aca	2230	
Glu	Asp	Asp	Lys	Val	Ala	Glu	Ala	Ala	Ile	Gln	Ile	Phe	Arg	Asn	Thr		
690				695					700					705			
ggc	cac	aaa	ata	gaa	aca	gac	cta	ccc	cag	ata	cga	tcg	acc	tta	att	2278	
Gly	His	Lys	Ile	Glu	Thr	Asp	Leu	Pro	Gln	Ile	Arg	Ser	Thr	Leu	Ile		
			710					715					720				
ccc	att	tta	cat	cag	aaa	gca	aag	aga	ggt	act	cca	cat	caa	gca	aaa	2326	
Pro	Ile	Leu	His	Gln	Lys	Ala	Lys	Arg	Gly	Thr	Pro	His	Gln	Ala	Lys		
			725					730					735				
cag	gct	ggt	cac	tgt	ata	cat	gcc	ata	ttc	aca	aat	aaa	gaa	gtc	cag	2374	
Gln	Ala	Val	His	Cys	Ile	His	Ala	Ile	Phe	Thr	Asn	Lys	Glu	Val	Gln		
		740					745					750					
ctt	gca	cag	att	ttt	gag	cca	ctc	agt	agg	agt	ctg	aat	gct	gat	gta	2422	
Leu	Ala	Gln	Ile	Phe	Glu	Pro	Leu	Ser	Arg	Ser	Leu	Asn	Ala	Asp	Val		
	755				760						765						
cca	gaa	caa	ctt	att	act	ccg	tta	ggt	tca	ttg	ggc	cac	att	tct	atg	2470	
Pro	Glu	Gln	Leu	Ile	Thr	Pro	Leu	Val	Ser	Leu	Gly	His	Ile	Ser	Met		
770					775				780						785		
tta	gcc	cca	gat	caa	ttt	gct	tcc	cca	atg	aaa	tcc	gta	gta	gca	aat	2518	
Leu	Ala	Pro	Asp	Gln	Phe	Ala	Ser	Pro	Met	Lys	Ser	Val	Val	Ala	Asn		
				790					795					800			
ttt	att	gtg	aaa	gat	ctg	cta	atg	aat	gac	agg	tca	aca	ggt	gag	aag	2566	
Phe	Ile	Val	Lys	Asp	Leu	Leu	Met	Asn	Asp	Arg	Ser	Thr	Gly	Glu	Lys		
			805					810					815				
aat	gga	aaa	tta	tgg	tct	cca	gat	gaa	gag	ggt	tcc	ccc	gaa	gta	cta	2614	
Asn	Gly	Lys	Leu	Trp	Ser	Pro	Asp	Glu	Glu	Val	Ser	Pro	Glu	Val	Leu		
		820					825					830					
gca	aag	gta	cag	gca	att	aaa	ctt	ctg	gta	agg	tgg	ctg	ttg	ggt	atg	2662	
Ala	Lys	Val	Gln	Ala	Ile	Lys	Leu	Leu	Val	Arg	Trp	Leu	Leu	Gly	Met		
	835					840					845						
aaa	aac	aac	cag	tct	aaa	tct	gcc	aat	tca	act	ctt	cga	tta	tta	tca	2710	
Lys	Asn	Asn	Gln	Ser	Lys	Ser	Ala	Asn	Ser	Thr	Leu	Arg	Leu	Leu	Ser		
850					855					860					865		
gcg	atg	ttg	ggt	agt	gag	ggt	gac	ctg	aca	gag	caa	aag	agg	atc	agt	2758	
Ala	Met	Leu	Val	Ser	Glu	Gly	Asp	Leu	Thr	Glu	Gln	Lys	Arg	Ile	Ser		
			870					875						880			
aaa	tct	gat	atg	tct	cgc	ttg	cga	tta	gct	gct	ggt	agt	gcc	ata	atg	2806	
Lys	Ser	Asp	Met	Ser	Arg	Leu	Arg	Leu	Ala	Ala	Gly	Ser	Ala	Ile	Met		

ES 2 662 325 T3

885	890	895	
aag ctt gct cag gaa cct tgt tac cat gaa att ata act cca gaa cag Lys Leu Ala Gln Glu Pro Cys Tyr His Glu Ile Ile Thr Pro Glu Gln 900 905 910			2854
ttt cag ctc tgt gca ctt gtt att aac gat gag tgc tac caa gta agg Phe Gln Leu Cys Ala Leu Val Ile Asn Asp Glu Cys Tyr Gln Val Arg 915 920 925			2902
cag ata ttt gcc cag aag ttg cat aaa gct ctc gtg aag tta ctg ctg Gln Ile Phe Ala Gln Lys Leu His Lys Ala Leu Val Lys Leu Leu Leu 930 935 940 945			2950
cca ttg gaa tat atg gcg atc ttt gcc ttg tgt gcc aaa gat cct gtg Pro Leu Glu Tyr Met Ala Ile Phe Ala Leu Cys Ala Lys Asp Pro Val 950 955 960			2998
aag gag aga aga gca cat gca cga cag tgt tta cta aaa aat atc agt Lys Glu Arg Arg Ala His Ala Arg Gln Cys Leu Leu Lys Asn Ile Ser 965 970 975			3046
ata cgc agg gag tac att aaa cag aac ccc atg gct act gag aaa tta Ile Arg Arg Glu Tyr Ile Lys Gln Asn Pro Met Ala Thr Glu Lys Leu 980 985 990			3094
cta tca ctg ttg cct gaa tat gta gtt cca tac atg att cac ctg cta Leu Ser Leu Leu Pro Glu Tyr Val Val Pro Tyr Met Ile His Leu Leu 995 1000 1005			3142
gcc cat gat cca gat ttt aca aga tca caa gat gtt gat cag ctt Ala His Asp Pro Asp Phe Thr Arg Ser Gln Asp Val Asp Gln Leu 1010 1015 1020			3187
cgt gat att aaa gag tgc cta tgg ttc atg ctt gaa gtt tta atg Arg Asp Ile Lys Glu Cys Leu Trp Phe Met Leu Glu Val Leu Met 1025 1030 1035			3232
aca aag aat gaa aac aat agc cat gca ttt atg aag aag atg gca Thr Lys Asn Glu Asn Asn Ser His Ala Phe Met Lys Lys Met Ala 1040 1045 1050			3277
gag aac atc aag tta aca aaa gat gcc cag tct cca gat gaa tcc Glu Asn Ile Lys Leu Thr Lys Asp Ala Gln Ser Pro Asp Glu Ser 1055 1060 1065			3322
aag atg aat gaa aaa ctt tat aca gta tgt gat gtg gct ctg tgt Lys Met Asn Glu Lys Leu Tyr Thr Val Cys Asp Val Ala Leu Cys 1070 1075 1080			3367
gtt ata aat agt aaa agt gct ttg tgc aat gca gat tca cca aag Val Ile Asn Ser Lys Ser Ala Leu Cys Asn Ala Asp Ser Pro Lys 1085 1090 1095			3412
gat cca gtc ctt cca atg aaa ttt ttt aca caa cct gaa aag gat Asp Pro Val Leu Pro Met Lys Phe Phe Thr Gln Pro Glu Lys Asp 1100 1105 1110			3457
ttc tgt aat gac aag agt tat att tca gaa gag acc aga gta ctt Phe Cys Asn Asp Lys Ser Tyr Ile Ser Glu Glu Thr Arg Val Leu 1115 1120 1125			3502
ctg tta aca gga aag cca aaa cct gct gga gta cta ggt gca gta Leu Leu Thr Gly Lys Pro Lys Pro Ala Gly Val Leu Gly Ala Val 1130 1135 1140			3547

ES 2 662 325 T3

aac Asn 1145	aag Lys	cct Pro	tta Leu	tca Ser	gca Ala 1150	aca Thr	gga Gly	aga Arg	aaa Lys	cca Pro 1155	tat Tyr	gta Val	aga Arg	agc Ser	3592
act Thr 1160	gga Gly	gct Ala	gag Glu	act Thr	gga Gly 1165	agc Ser	aat Asn	att Ile	aat Asn	gta Val 1170	aat Asn	tca Ser	gag Glu	ctg Leu	3637
aac Asn 1175	cct Pro	tca Ser	acc Thr	gga Gly	aat Asn 1180	cga Arg	tca Ser	agg Arg	gaa Glu	caa Gln 1185	agt Ser	tca Ser	gag Glu	gca Ala	3682
gta Val 1190	gaa Glu	act Thr	gga Gly	ggt Val	agt Ser 1195	gaa Glu	aat Asn	gaa Glu	gag Glu	aac Asn 1200	cct Pro	gtg Val	aga Arg	att Ile	3727
att Ile 1205	tct Ser	gtc Val	aca Thr	cct Pro	gta Val 1210	aaa Lys	aat Asn	att Ile	gac Asp	cca Pro 1215	gta Val	aag Lys	aat Asn	aag Lys	3772
gag Glu 1220	att Ile	aat Asn	tct Ser	gat Asp	cag Gln 1225	act Thr	acc Thr	cag Gln	ggc Gly	aac Asn 1230	atc Ile	agc Ser	agt Ser	gac Asp	3817
cga Arg 1235	gga Gly	aag Lys	aag Lys	aga Arg	agt Ser 1240	gta Val	gca Ala	gca Ala	gct Ala	ggt Gly 1245	aca Thr	gag Glu	aac Asn	atc Ile	3862
caa Gln 1250	caa Gln	aaa Lys	aca Thr	gat Asp	gag Glu 1255	aaa Lys	gta Val	gac Asp	gaa Glu	tca Ser 1260	gga Gly	cca Pro	cct Pro	gcc Ala	3907
cct Pro 1265	tca Ser	aaa Lys	ccc Pro	agg Arg	aga Arg 1270	gga Gly	cgc Arg	cga Arg	ccc Pro	aag Lys 1275	tct Ser	gaa Glu	tct Ser	cag Gln	3952
ggc Gly 1280	aat Asn	gca Ala	acc Thr	aaa Lys	aat Asn 1285	gat Asp	gac Asp	ata Ile	aac Asn	aaa Lys 1290	cct Pro	ctt Leu	ggc Gly	aag Lys	3997
gga Gly 1295	aga Arg	aag Lys	aga Arg	gct Ala	gcg Ala 1300	gtc Val	agt Ser	cag Gln	gaa Glu	agc Ser 1305	cct Pro	ggg Gly	ggt Gly	ctg Leu	4042
gaa Glu 1310	gca Ala	ggt Gly	aat Asn	gcc Ala	aaa Lys 1315	gca Ala	ccc Pro	aaa Lys	ctg Leu	caa Gln 1320	gat Asp	gta Val	gcc Ala	aaa Lys	4087
aag Lys 1325	gca Ala	gta Val	cca Pro	gca Ala	gag Glu 1330	aga Arg	cag Gln	att Ile	gac Asp	tta Leu 1335	caa Gln	agg Arg	taa Arg		4129
aaagaaaact	catttgcaaa	gggaaaaaat	gaaggccaaa	cagaagcaca	gactccagct										4189
tctgcaaaaa	cttgattca	caatgtccct	gaacagaaaa	tgaagttaac	ttcagaacac										4249
actttctgcc	ttgaaaactg	aaagaaacta	ttacttctct	ttcacatgac	cacaagtcct										4309
ttgatggaaa	tgtacagaga	aactcttgag	agagagagag	agagagagag	agagagagag										4369
agaggctaaa	agcaactota	ttctatc													4396

<210> 2  
<211> 1337  
<212> PRT



ES 2 662 325 T3

<213> *Canis familiaris*

<400> 2

Met Asp Phe Thr Ala Gln Pro Lys Pro Ala Thr Ala Leu Cys Gly Val  
 1 5 10 15

Val Ser Ala Asp Gly Lys Ile Ala Tyr Pro Pro Gly Val Lys Glu Ile  
 20 25 30

Thr Asp Lys Ile Thr Thr Asp Glu Met Ile Lys Arg Leu Lys Met Val  
 35 40 45

Val Lys Thr Phe Met Asp Met Asp Gln Asp Ser Glu Asp Glu Lys Gln  
 50 55 60

Gln Tyr Leu Pro Leu Ala Leu His Leu Ala Ser Glu Phe Phe Leu Arg  
 65 70 75 80

Asn Pro Asn Lys Asp Val Arg Leu Leu Val Ala Cys Cys Leu Ala Asp  
 85 90 95

Ile Phe Arg Ile Tyr Ala Pro Glu Ala Pro Tyr Thr Ser His Asp Lys  
 100 105 110

Leu Lys Asp Ile Phe Leu Phe Ile Thr Arg Gln Leu Lys Gly Leu Glu  
 115 120 125

Asp Thr Lys Ser Pro Gln Phe Asn Arg Tyr Phe Tyr Leu Leu Glu Asn  
 130 135 140

Leu Ala Trp Val Lys Ser Tyr Asn Ile Cys Phe Glu Leu Glu Asp Cys  
 145 150 155 160

Asn Glu Ile Phe Ile Gln Leu Phe Arg Thr Leu Phe Ser Val Ile Asn  
 165 170 175

Asn Ser His Asn Lys Lys Val Gln Met His Met Leu Asp Leu Met Ser  
 180 185 190

Ser Ile Ile Met Glu Gly Asp Gly Val Thr Gln Glu Leu Leu Asp Ser  
 195 200 205

Ile Leu Ile Asn Leu Ile Pro Ala His Lys Asn Leu Asn Lys Gln Ser  
 210 215 220

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

ES 2 662 325 T3

Ala Cys Ile Ala Asn Phe Phe Asn Gln Val Leu Val Leu Gly Arg Ser  
 245 250 255

Ser Val Ser Asp Leu Ser Glu His Val Phe Asp Leu Ile Gln Glu Leu  
 260 265 270

Phe Ala Ile Asp Pro His Leu Leu Leu Ser Val Met Pro Gln Leu Glu  
 275 280 285

Phe Lys Leu Lys Ser Asn Asp Gly Glu Glu Arg Leu Ala Val Val Arg  
 290 295 300

Leu Leu Ala Lys Leu Phe Gly Ser Lys Asp Ser Asp Leu Ala Thr Gln  
 305 310 315 320

Asn Arg Pro Leu Trp Gln Cys Phe Leu Gly Arg Phe Asn Asp Ile His  
 325 330 335

Val Pro Val Arg Leu Glu Ser Val Lys Phe Ala Ser His Cys Leu Met  
 340 345 350

Asn His Pro Asp Leu Ala Lys Asp Leu Thr Glu Tyr Leu Lys Val Arg  
 355 360 365

Ser His Asp Pro Glu Glu Ala Ile Arg His Asp Val Ile Val Thr Ile  
 370 375 380

Ile Thr Ala Ala Lys Arg Asp Leu Ala Leu Val Asn Asp Gln Leu Leu  
 385 390 395 400

Gly Phe Val Arg Glu Arg Thr Leu Asp Lys Arg Trp Arg Val Arg Lys  
 405 410 415

Glu Ala Met Met Gly Leu Ala Gln Leu Tyr Lys Lys Tyr Cys Leu His  
 420 425 430

Gly Glu Ala Gly Lys Glu Ala Ala Glu Lys Val Ser Trp Ile Lys Asp  
 435 440 445

Lys Leu Leu His Ile Tyr Tyr Gln Asn Ser Ile Asp Asp Lys Leu Leu  
 450 455 460

Val Glu Lys Ile Phe Ala Gln Tyr Leu Val Pro His Asn Leu Glu Thr  
 465 470 475 480

Glu Glu Arg Met Lys Cys Leu Tyr Tyr Leu Tyr Ala Ser Leu Asp Pro  
 485 490 495

ES 2 662 325 T3

Asn Ala Val Lys Ala Leu Asn Glu Met Trp Lys Cys Gln Asn Met Leu  
 500 505 510

Arg Ser His Val Arg Glu Leu Leu Asp Leu His Lys Gln Pro Thr Ser  
 515 520 525

Glu Ala Asn Cys Ser Ala Met Phe Gly Lys Leu Met Thr Ile Ala Lys  
 530 535 540

Asn Leu Pro Asp Pro Gly Lys Ala Gln Asp Phe Val Lys Lys Phe Asn  
 545 550 555 560

Gln Val Leu Gly Asp Asp Glu Lys Leu Arg Ser Gln Leu Glu Leu Leu  
 565 570 575

Ile Ser Pro Thr Cys Ser Cys Lys Gln Ala Asp Val Cys Val Arg Glu  
 580 585 590

Ile Ala Arg Lys Leu Ala Asn Pro Lys Gln Pro Thr Asn Pro Phe Leu  
 595 600 605

Glu Met Val Lys Phe Leu Leu Glu Arg Ile Ala Pro Val His Ile Asp  
 610 615 620

Ser Glu Ala Ile Ser Ala Leu Val Lys Leu Met Asn Lys Ser Ile Glu  
 625 630 635 640

Gly Thr Ala Asp Asp Glu Glu Glu Gly Val Ser Pro Asp Thr Ala Ile  
 645 650 655

Arg Ser Gly Leu Glu Leu Leu Lys Val Leu Ser Phe Thr His Pro Thr  
 660 665 670

Ser Phe His Ser Ala Glu Thr Tyr Glu Ser Leu Leu Gln Cys Leu Arg  
 675 680 685

Met Glu Asp Asp Lys Val Ala Glu Ala Ala Ile Gln Ile Phe Arg Asn  
 690 695 700

Thr Gly His Lys Ile Glu Thr Asp Leu Pro Gln Ile Arg Ser Thr Leu  
 705 710 715 720

Ile Pro Ile Leu His Gln Lys Ala Lys Arg Gly Thr Pro His Gln Ala  
 725 730 735

Lys Gln Ala Val His Cys Ile His Ala Ile Phe Thr Asn Lys Glu Val  
 740 745 750

Gln Leu Ala Gln Ile Phe Glu Pro Leu Ser Arg Ser Leu Asn Ala Asp

ES 2 662 325 T3

	755					760						765			
Val	Pro	Glu	Gln	Leu	Ile	Thr	Pro	Leu	Val	Ser	Leu	Gly	His	Ile	Ser
	770					775					780				
Met	Leu	Ala	Pro	Asp	Gln	Phe	Ala	Ser	Pro	Met	Lys	Ser	Val	Val	Ala
785					790					795					800
Asn	Phe	Ile	Val	Lys	Asp	Leu	Leu	Met	Asn	Asp	Arg	Ser	Thr	Gly	Glu
				805					810					815	
Lys	Asn	Gly	Lys	Leu	Trp	Ser	Pro	Asp	Glu	Glu	Val	Ser	Pro	Glu	Val
			820					825					830		
Leu	Ala	Lys	Val	Gln	Ala	Ile	Lys	Leu	Leu	Val	Arg	Trp	Leu	Leu	Gly
		835					840					845			
Met	Lys	Asn	Asn	Gln	Ser	Lys	Ser	Ala	Asn	Ser	Thr	Leu	Arg	Leu	Leu
	850					855					860				
Ser	Ala	Met	Leu	Val	Ser	Glu	Gly	Asp	Leu	Thr	Glu	Gln	Lys	Arg	Ile
865					870					875					880
Ser	Lys	Ser	Asp	Met	Ser	Arg	Leu	Arg	Leu	Ala	Ala	Gly	Ser	Ala	Ile
				885					890					895	
Met	Lys	Leu	Ala	Gln	Glu	Pro	Cys	Tyr	His	Glu	Ile	Ile	Thr	Pro	Glu
			900					905					910		
Gln	Phe	Gln	Leu	Cys	Ala	Leu	Val	Ile	Asn	Asp	Glu	Cys	Tyr	Gln	Val
		915					920					925			
Arg	Gln	Ile	Phe	Ala	Gln	Lys	Leu	His	Lys	Ala	Leu	Val	Lys	Leu	Leu
	930					935					940				
Leu	Pro	Leu	Glu	Tyr	Met	Ala	Ile	Phe	Ala	Leu	Cys	Ala	Lys	Asp	Pro
945					950					955					960
Val	Lys	Glu	Arg	Arg	Ala	His	Ala	Arg	Gln	Cys	Leu	Leu	Lys	Asn	Ile
				965					970					975	
Ser	Ile	Arg	Arg	Glu	Tyr	Ile	Lys	Gln	Asn	Pro	Met	Ala	Thr	Glu	Lys
			980					985					990		
Leu	Leu	Ser	Leu	Leu	Pro	Glu	Tyr	Val	Val	Pro	Tyr	Met	Ile	His	Leu
		995					1000					1005			
Leu	Ala	His	Asp	Pro	Asp	Phe	Thr	Arg	Ser	Gln	Asp	Val	Asp	Gln	
	1010					1015					1020				

ES 2 662 325 T3

Leu Arg Asp Ile Lys Glu Cys Leu Trp Phe Met Leu Glu Val Leu  
 1025 1030 1035  
  
 Met Thr Lys Asn Glu Asn Asn Ser His Ala Phe Met Lys Lys Met  
 1040 1045 1050  
  
 Ala Glu Asn Ile Lys Leu Thr Lys Asp Ala Gln Ser Pro Asp Glu  
 1055 1060 1065  
  
 Ser Lys Met Asn Glu Lys Leu Tyr Thr Val Cys Asp Val Ala Leu  
 1070 1075 1080  
  
 Cys Val Ile Asn Ser Lys Ser Ala Leu Cys Asn Ala Asp Ser Pro  
 1085 1090 1095  
  
 Lys Asp Pro Val Leu Pro Met Lys Phe Phe Thr Gln Pro Glu Lys  
 1100 1105 1110  
  
 Asp Phe Cys Asn Asp Lys Ser Tyr Ile Ser Glu Glu Thr Arg Val  
 1115 1120 1125  
  
 Leu Leu Leu Thr Gly Lys Pro Lys Pro Ala Gly Val Leu Gly Ala  
 1130 1135 1140  
  
 Val Asn Lys Pro Leu Ser Ala Thr Gly Arg Lys Pro Tyr Val Arg  
 1145 1150 1155  
  
 Ser Thr Gly Ala Glu Thr Gly Ser Asn Ile Asn Val Asn Ser Glu  
 1160 1165 1170  
  
 Leu Asn Pro Ser Thr Gly Asn Arg Ser Arg Glu Gln Ser Ser Glu  
 1175 1180 1185  
  
 Ala Val Glu Thr Gly Val Ser Glu Asn Glu Glu Asn Pro Val Arg  
 1190 1195 1200  
  
 Ile Ile Ser Val Thr Pro Val Lys Asn Ile Asp Pro Val Lys Asn  
 1205 1210 1215  
  
 Lys Glu Ile Asn Ser Asp Gln Thr Thr Gln Gly Asn Ile Ser Ser  
 1220 1225 1230  
  
 Asp Arg Gly Lys Lys Arg Ser Val Ala Ala Ala Gly Thr Glu Asn  
 1235 1240 1245  
  
 Ile Gln Gln Lys Thr Asp Glu Lys Val Asp Glu Ser Gly Pro Pro  
 1250 1255 1260

ES 2 662 325 T3

Ala Pro Ser Lys Pro Arg Arg Gly Arg Arg Pro Lys Ser Glu Ser  
 1265 1270 1275

Gln Gly Asn Ala Thr Lys Asn Asp Asp Ile Asn Lys Pro Leu Gly  
 1280 1285 1290

Lys Gly Arg Lys Arg Ala Ala Val Ser Gln Glu Ser Pro Gly Gly  
 1295 1300 1305

Leu Glu Ala Gly Asn Ala Lys Ala Pro Lys Leu Gln Asp Val Ala  
 1310 1315 1320

Lys Lys Ala Val Pro Ala Glu Arg Gln Ile Asp Leu Gln Arg  
 1325 1330 1335

<210> 3  
 <211> 6726  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

5

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (197)..(4090)  
 <223>

10

<400> 3

ES 2 662 325 T3

ccggtccccg gggcacggac ggccggggcgc gcgcctctgc gaggggcgtc cgggtccgag	60
tgggcggtcc gggccggcgc gaggtgcgtg cgggcggggcc gcgggggtcc cggacggaca	120
caagcgcaca cactcccgga agatcgctta ccctccgggg gtaaaagaga tcaccgacaa	180
gatcaccacg gaagag atg atc aaa cgc ctg aag atg gta gtg aaa acc ttt	232
Met Ile Lys Arg Leu Lys Met Val Val Lys Thr Phe	
1 5 10	
atg gat atg gat cag gac tca gaa gat gaa aaa cag cag tat ctc cca	280
Met Asp Met Asp Gln Asp Ser Glu Asp Glu Lys Gln Gln Tyr Leu Pro	
15 20 25	
cta gcc ttg cat ctt gca tct gaa ttc ttc ctc agg aac ccc aat aaa	328
Leu Ala Leu His Leu Ala Ser Glu Phe Phe Leu Arg Asn Pro Asn Lys	
30 35 40	
gat gtg cgt ctc ctt gta gca tgt tgt ttg gct gat atc ttt cgt atc	376
Asp Val Arg Leu Leu Val Ala Cys Cys Leu Ala Asp Ile Phe Arg Ile	
45 50 55 60	
tat gcc cca gaa gct cca tat act tcc cat gat aaa ctt aag gac ata	424
Tyr Ala Pro Glu Ala Pro Tyr Thr Ser His Asp Lys Leu Lys Asp Ile	
65 70 75	
ttt ttg ttt att acc aga caa tta aaa ggt ttg gag gat aca aag agt	472
Phe Leu Phe Ile Thr Arg Gln Leu Lys Gly Leu Glu Asp Thr Lys Ser	
80 85 90	
cca cag ttt aat aga tac ttt tat tta tta gag aat tta gct tgg gtt	520
Pro Gln Phe Asn Arg Tyr Phe Tyr Leu Leu Glu Asn Leu Ala Trp Val	
95 100 105	

ES 2 662 325 T3

aaa tca tat aac atc tgc ttt gaa ttg gaa gat tgc aat gaa att ttt	568
Lys Ser Tyr Asn Ile Cys Phe Glu Leu Glu Asp Cys Asn Glu Ile Phe	
110 115 120	
att cag ctt ttt aga act ctc ttc tca gtg atc aac aat agc cac aat	616
Ile Gln Leu Phe Arg Thr Leu Phe Ser Val Ile Asn Asn Ser His Asn	
125 130 135 140	
aag aag gta caa atg cac atg cta gat ttg atg agt tct atc atc atg	664
Lys Lys Val Gln Met His Met Leu Asp Leu Met Ser Ser Ile Ile Met	
145 150 155	
gaa ggt gat gga gtt act caa gaa tta ttg gac tcc att ctt att aac	712
Glu Gly Asp Gly Val Thr Gln Glu Leu Leu Asp Ser Ile Leu Ile Asn	
160 165 170	
ctc att cct gca cat aag aac tta aat aaa cag tcc ttt gac ctt gca	760
Leu Ile Pro Ala His Lys Asn Leu Asn Lys Gln Ser Phe Asp Leu Ala	
175 180 185	
aaa gtg cta ttg aaa aga aca gtc cag act att gag gca tgc att gct	808
Lys Val Leu Leu Lys Arg Thr Val Gln Thr Ile Glu Ala Cys Ile Ala	
190 195 200	
aat ttt ttc aat caa gtc ctg gtg ctg gga aga tca tca gta agt gat	856
Asn Phe Phe Asn Gln Val Leu Val Leu Gly Arg Ser Ser Val Ser Asp	
205 210 215 220	
ttg tca gaa cat gta ttt gat ctg att cag gaa ctt ttt gct ata gat	904
Leu Ser Glu His Val Phe Asp Leu Ile Gln Glu Leu Phe Ala Ile Asp	
225 230 235	
cct cat tta tta tta tcc gtc atg cca cag ctt gaa ttc aaa cta aag	952
Pro His Leu Leu Leu Ser Val Met Pro Gln Leu Glu Phe Lys Leu Lys	
240 245 250	
agc aat gat gga gaa gag cga tta gct gtt gtt cga ctt cta gct aaa	1000
Ser Asn Asp Gly Glu Glu Arg Leu Ala Val Val Arg Leu Leu Ala Lys	
255 260 265	
ttg ttt ggc tcc aaa gat tct gat ttg gca aca cag aat cgt cct ctt	1048
Leu Phe Gly Ser Lys Asp Ser Asp Leu Ala Thr Gln Asn Arg Pro Leu	
270 275 280	
tgg caa tgt ttt ctt gga cga ttt aat gat att cat gtt cct gtg aga	1096
Trp Gln Cys Phe Leu Gly Arg Phe Asn Asp Ile His Val Pro Val Arg	
285 290 295 300	
tta gaa agt gtg aaa ttt gcc agt cat tgt tta atg aat cac cca gat	1144
Leu Glu Ser Val Lys Phe Ala Ser His Cys Leu Met Asn His Pro Asp	
305 310 315	
tta gcg aag gat ctc aca gaa tat tta aag gtt aga tca cat gat cca	1192
Leu Ala Lys Asp Leu Thr Glu Tyr Leu Lys Val Arg Ser His Asp Pro	
320 325 330	
gaa gaa gct att cgt cat gat gtc att gtt act ata ata aca gct gcc	1240
Glu Glu Ala Ile Arg His Asp Val Ile Val Thr Ile Ile Thr Ala Ala	
335 340 345	
aag agg gac ctg gcc tta gta aat gat cag ctg ctt ggc ttt gta agg	1288
Lys Arg Asp Leu Ala Leu Val Asn Asp Gln Leu Leu Gly Phe Val Arg	
350 355 360	



ES 2 662 325 T3

gaa aga aca ctg gat aaa cgg tgg cga gta aga aaa gaa gct atg atg Glu Arg Thr Leu Asp Lys Arg Trp Arg Val Arg Lys Glu Ala Met Met 365 370 375 380	1336
ggt ctg gct cag ctt tat aag aaa tac tgt ctt cat ggt gaa gca gga Gly Leu Ala Gln Leu Tyr Lys Lys Tyr Cys Leu His Gly Glu Ala Gly 385 390 395	1384
aag gaa gct gca gag aaa gtc agc tgg ata aag gac aaa ctt ctg cat Lys Glu Ala Ala Glu Lys Val Ser Trp Ile Lys Asp Lys Leu Leu His 400 405 410	1432
att tat tat cag aac agc att gac gac aaa ctg ttg gta gag aaa atc Ile Tyr Tyr Gln Asn Ser Ile Asp Asp Lys Leu Leu Val Glu Lys Ile 415 420 425	1480
ttt gct cag tat ctt gtc ccc cac aac ctg gaa aca gaa gag aga atg Phe Ala Gln Tyr Leu Val Pro His Asn Leu Glu Thr Glu Glu Arg Met 430 435 440	1528
aaa tgc tta tat tac tta tat gct agt ttg gat cca aat gct gta aaa Lys Cys Leu Tyr Tyr Leu Tyr Ala Ser Leu Asp Pro Asn Ala Val Lys 445 450 455 460	1576
gct ctc aac gaa atg tgg aag tgt cag aac atg ctt cgg agc cat gta Ala Leu Asn Glu Met Trp Lys Cys Gln Asn Met Leu Arg Ser His Val 465 470 475	1624
cgc gaa cta ttg gat ttg cac aag cag cct aca tca gag gct aac tgt Arg Glu Leu Leu Asp Leu His Lys Gln Pro Thr Ser Glu Ala Asn Cys 480 485 490	1672
tot gcc atg ttt gga aaa ctg atg acc ata gca aag aat ttg cct gac Ser Ala Met Phe Gly Lys Leu Met Thr Ile Ala Lys Asn Leu Pro Asp 495 500 505	1720
ccc ggg aaa gca caa gat ttt gtg aag aaa ttt aac cag gtt ctc ggc Pro Gly Lys Ala Gln Asp Phe Val Lys Lys Phe Asn Gln Val Leu Gly 510 515 520	1768
gat gat gag aaa ctt cgg tct cag ttg gag tta tta att agc cca acc Asp Asp Glu Lys Leu Arg Ser Gln Leu Glu Leu Leu Ile Ser Pro Thr 525 530 535 540	1816
tgt tct tgc aaa caa gca gat att tgt gtg aga gaa ata gcc cgg aaa Cys Ser Cys Lys Gln Ala Asp Ile Cys Val Arg Glu Ile Ala Arg Lys 545 550 555	1864
ctt gca aat cct aag caa cca aca aat cct ttt cta gag atg gtc aaa Leu Ala Asn Pro Lys Gln Pro Thr Asn Pro Phe Leu Glu Met Val Lys 560 565 570	1912
ttt ctg ttg gaa aga atc gca cct gtg cac att gat tca gaa gcc ata Phe Leu Leu Glu Arg Ile Ala Pro Val His Ile Asp Ser Glu Ala Ile 575 580 585	1960
agt gca cta gtg aaa ttg atg aat aag tca ata gag ggg aca gca gat Ser Ala Leu Val Lys Leu Met Asn Lys Ser Ile Glu Gly Thr Ala Asp 590 595 600	2008
gat gaa gag gag ggt gta agt cca gat aca gct atc cgt tca gga ctt Asp Glu Glu Glu Gly Val Ser Pro Asp Thr Ala Ile Arg Ser Gly Leu 605 610 615 620	2056
gaa ctt ctt aag gtt ctg tct ttt aca cat cct acc tog ttc cac tct	2104



ES 2 662 325 T3

880	885	890	
gct cag aag ctg cat aag gca ctt gtg aag tta ctg ctc cca ttg gag Ala Gln Lys Leu His Lys Ala Leu Val Lys Leu Leu Leu Pro Leu Glu 895 900 905			2920
tat atg gcg atc ttt gcc ttg tgt gcc aaa gat cct gtg aag gag aga Tyr Met Ala Ile Phe Ala Leu Cys Ala Lys Asp Pro Val Lys Glu Arg 910 915 920			2968
aga gca cac gca cga caa tgt tta ctg aaa aat atc agt ata cgc agg Arg Ala His Ala Arg Gln Cys Leu Leu Lys Asn Ile Ser Ile Arg Arg 925 930 935 940			3016
gaa tac att aag cag aat cct atg gct act gag aaa tta tta tca ctg Glu Tyr Ile Lys Gln Asn Pro Met Ala Thr Glu Lys Leu Leu Ser Leu 945 950 955			3064
ttg cct gaa tat gta gtt cca tac atg att cac ctg cta gcc cat gat Leu Pro Glu Tyr Val Pro Tyr Met Ile His Leu Leu Ala His Asp 960 965 970			3112
cca gat ttt aca aga tca caa gat gtt gat cag ctt cgt gat atc aaa Pro Asp Phe Thr Arg Ser Gln Asp Val Asp Gln Leu Arg Asp Ile Lys 975 980 985			3160
gag tgc cta tgg ttc atg ctt gaa gtt tta atg aca aag aat gaa aac Glu Cys Leu Trp Phe Met Leu Glu Val Leu Met Thr Lys Asn Glu Asn 990 995 1000			3208
aat agc cat gcc ttt atg aag aag atg gca gag aac atc aag tta Asn Ser His Ala Phe Met Lys Lys Met Ala Glu Asn Ile Lys Leu 1005 1010 1015			3253
acc aga gat gcc cag tct cca gat gaa tcc aag aca aat gaa aaa Thr Arg Asp Ala Gln Ser Pro Asp Glu Ser Lys Thr Asn Glu Lys 1020 1025 1030			3298
ctg tat aca gta tgt gat gtg gct ctc tgt gtt ata aat agt aaa Leu Tyr Thr Val Cys Asp Val Ala Leu Cys Val Ile Asn Ser Lys 1035 1040 1045			3343
agt gct ttg tgc aat gca gat tca cca aag gac cca gtc ctc cca Ser Ala Leu Cys Asn Ala Asp Ser Pro Lys Asp Pro Val Leu Pro 1050 1055 1060			3388
atg aaa ttt ttt aca caa cct gaa aag gac ttc tgt aac gat aag Met Lys Phe Phe Thr Gln Pro Glu Lys Asp Phe Cys Asn Asp Lys 1065 1070 1075			3433
agt tat att tca gaa gag aca aga gta ctt ctg tta aca gga aag Ser Tyr Ile Ser Glu Glu Thr Arg Val Leu Leu Leu Thr Gly Lys 1080 1085 1090			3478
cca aag cct gct gga gta cta ggt gca gta aat aag cct tta tca Pro Lys Pro Ala Gly Val Leu Gly Ala Val Asn Lys Pro Leu Ser 1095 1100 1105			3523
gca acg gga agg aaa ccc tat gtt aga agc act ggc act gag act Ala Thr Gly Arg Lys Pro Tyr Val Arg Ser Thr Gly Thr Glu Thr 1110 1115 1120			3568
gga agc aat att aat gta aat tca gag ctg aac cct tca acc gga Gly Ser Asn Ile Asn Val Asn Ser Glu Leu Asn Pro Ser Thr Gly 1125 1130 1135			3613

ES 2 662 325 T3

aat cga tca agg gaa cag agt tca gag gca gca gaa act gga gtt Asn Arg Ser Arg Glu Gln Ser Ser Glu Ala Ala Glu Thr Gly Val 1140 1145 1150	3658
agt gaa aat gaa gag aac cct gtg agg att att tca gtc aca cct Ser Glu Asn Glu Glu Asn Pro Val Arg Ile Ile Ser Val Thr Pro 1155 1160 1165	3703
gta aag aat att gac cca gta aag aat aag gaa att aat tct gat Val Lys Asn Ile Asp Pro Val Lys Asn Lys Glu Ile Asn Ser Asp 1170 1175 1180	3748
cag gct acc cag ggc aac atc agc agt gac cga gga aag aaa aga Gln Ala Thr Gln Gly Asn Ile Ser Ser Asp Arg Gly Lys Lys Arg 1185 1190 1195	3793
aca gta aca gca gct ggt gca gag aat atc caa caa aaa aca gat Thr Val Thr Ala Ala Gly Ala Glu Asn Ile Gln Gln Lys Thr Asp 1200 1205 1210	3838
gag aaa gta gat gaa tcg gga cct ccc gcc cct tcc aaa ccc agg Glu Lys Val Asp Glu Ser Gly Pro Pro Ala Pro Ser Lys Pro Arg 1215 1220 1225	3883
aga gga cgt cga ccc aag tct gaa tct cag ggc aat gct acc aaa Arg Gly Arg Arg Pro Lys Ser Glu Ser Gln Gly Asn Ala Thr Lys 1230 1235 1240	3928
aat gat gat cta aat aaa cct att aac aag gga agg aag aga gct Asn Asp Asp Leu Asn Lys Pro Ile Asn Lys Gly Arg Lys Arg Ala 1245 1250 1255	3973
gca gtg ggt cag gag agc cct ggg ggt ttg gaa gca ggt aat gcc Ala Val Gly Gln Glu Ser Pro Gly Gly Leu Glu Ala Gly Asn Ala 1260 1265 1270	4018
aaa gca ccc aaa ctg caa gat tta gcc aaa aag gca gca cca gca Lys Ala Pro Lys Leu Gln Asp Leu Ala Lys Lys Ala Ala Pro Ala 1275 1280 1285	4063
gaa aga caa att gac tta caa agg taa aaatgcattt gcaaagggag Glu Arg Gln Ile Asp Leu Gln Arg 1290 1295	4110
aaaatgaagg ccaaacagaa gcaggctcca gcttctgcaa aaacttggat tcacaaatgt	4170
ccctgaacag aaaatgaagc tcacttcaga acacacactc tctgccttga aaactaaaga	4230
gactattact tccttttcac atgaccacaa gtctctgat ggaaatgtac agcagaaact	4290
cttgagagag aggetaaaaag caactctggt ctcccccttc ccttagaact ttcttacgaa	4350
aagtcaataa ttaagcaaat tgcttaacac ttggttocag ttctgccta tctggagttt	4410
aatgcgtaa tacaccatta atttccacgc tgcagttttt attttaaaga aagtaacaag	4470
atgtctttac actgacactg aaaattcacc catttttagag ccaggaatc ccatgttaca	4530
caggaaaaaa tagaagtcta ctgaattaat tttttaaaag aaaagagatc agattaaata	4590
tttctttggt ttctcttttg gaaactttta tgtataatc tttctgctg cctacttttc	4650
tgcaaaaatg agatgtacag atttcgggtc cctgctatga aaagtgatgt ggtagcaatt	4710

ES 2 662 325 T3

ttataaatgt tgctttctga tttttatcag agtgagaaaa ttaaaattat tgatttgcaa 4770  
 gtagtaaaaa gttcatatctt tgatttcccc tcatttttagt ttaatataat ttgcaataaa 4830  
 tgtacatatt gttgtttggt tcataaagca tatcacttta aaatggtttt tactcctgtg 4890  
 attatggttg aatatttgga attttaaagg agtaaagact gtccagcatt tggttttata 4950  
 atgtttgca ccagatctttt attaatgtaa aaaaaatcaa tttttaaaaa atagttggac 5010  
 tttggcagct ttttaaggaaa gttggaggtg ttttaggatt gctatcaatt ttcagcattg 5070  
 tgctatttgg aaataagtgt tttgcttttg tctgatggtc tgggctcatt tttatgttta 5130  
 ttttagaaaa ctgttgcatc aatatattat gtttcttggc attgttcagc ataggtaatg 5190  
 tgtgcacttt atgtgtacac ataatcatat ttaagttttt tgcataaaat aaatgcttct 5250  
 agatgtcatg gcagtctttt taatcttttt atcatatgct ttcttgtgaa ttttttcatg 5310  
 ttaaagagct aaagtcataa catgattaca gtcaactctc cattatctat ataaaatagt 5370  
 gactaagcct caggttttta attttgtgat acaaaaataa cgaaggcatg taagacctga 5430  
 ttctggagga acatgaaatt tgtcttttct catgtccaga gttctatcct gccccactg 5490  
 tccactgtag ggtcatccgc aaagccctag cagaatgtgc tcaactcatt tcottacacg 5550  
 tttctagcat gggtcagagg aaacaacatt tgtgttataa ctctgtcttg ataggctgta 5610  
 gtgtacatgg gatgtaaaac aaacaagtgt atcaaagggtg gatgattctg ttagagtgaa 5670  
 gtttgagagt aaatgtcact tacgtttctc atagataatc aagagttggc tgtgtattga 5730  
 ctgaaagatg ggttaattatt ttaaatatgc atttacacac atttaggtat cagaagatgc 5790  
 ttagggaaca atggatacca atgatagaaa atgatacctt tacaggggca gaaaaatccc 5850  
 cactcttctt tattgcctct tcagaaccct ttagaaagta taaaatattg cctccaacat 5910  
 gctgaaaaag agtatctatg cataagtatc agagaagtcc ctcaagcaat cagttaggtg 5970  
 gttctattta gagagagttt aaagttctct tagcatcaga caacttgatt cctaaggttt 6030  
 ccagtgtgtc accaacaataa agtgcattga tagggacctt tgtctcttcc tccctttgat 6090  
 taattgcccg gcatcacagt ttactagatt accaagtgtt acatcatatt aaataaaatg 6150  
 tagcagaacc atctgcatca atatatctct gtttagattt ttgcaggaga gaagttaaaa 6210  
 ggatttgctc cttgtatgat gtaagtggcc caccacaatt ttgtaacatg atgcaagtgt 6270  
 ctggcactaa gggaaagcaag agtaggggtg tggaaagacc aagctgatgg ggagggactt 6330  
 gtttacggga atttttttag ttttctttt caaaggaaaa cattaaaatc cottaggaat 6390  
 ttggtattca catctcagag aactacaaca caaaagtgca gacttatatt tgagaattaa 6450  
 tgttaaccct ttgtgtctag tttgaagctt cttgtatttg tctaaaacaa caagccagaa 6510  
 ttttgtatct cctttgataa aaagtgtgta taatgtaaag tagttttgca tattcttgtg 6570  
 ctgcacatgg gctgaatttt taaattttt ttaaaaactt gaagcagaac cttgtaattt 6630  
 gtgtaaatga caagtgtaaa atcctacat aaaaatgctaa aaatatgcac tgtttcaaat 6690  
 aaaaccaaga aatgcagcat taaaaaaaa aaaaaa 6726

5 <210> 4  
 <211> 1297  
 <212> PRT

ES 2 662 325 T3

<213> *Homo sapiens*

<400> 4

Met Ile Lys Arg Leu Lys Met Val Val Lys Thr Phe Met Asp Met Asp  
 1 5 10 15

Gln Asp Ser Glu Asp Glu Lys Gln Gln Tyr Leu Pro Leu Ala Leu His  
 20 25 30

Leu Ala Ser Glu Phe Phe Leu Arg Asn Pro Asn Lys Asp Val Arg Leu  
 35 40 45

Leu Val Ala Cys Cys Leu Ala Asp Ile Phe Arg Ile Tyr Ala Pro Glu  
 50 55 60

Ala Pro Tyr Thr Ser His Asp Lys Leu Lys Asp Ile Phe Leu Phe Ile  
 65 70 75 80

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

Arg Tyr Phe Tyr Leu Leu Glu Asn Leu Ala Trp Val Lys Ser Tyr Asn  
 100 105 110

Ile Cys Phe Glu Leu Glu Asp Cys Asn Glu Ile Phe Ile Gln Leu Phe  
 115 120 125

Arg Thr Leu Phe Ser Val Ile Asn Asn Ser His Asn Lys Lys Val Gln  
 130 135 140

Met His Met Leu Asp Leu Met Ser Ser Ile Ile Met Glu Gly Asp Gly  
 145 150 155 160

Val Thr Gln Glu Leu Leu Asp Ser Ile Leu Ile Asn Leu Ile Pro Ala  
 165 170 175

His Lys Asn Leu Asn Lys Gln Ser Phe Asp Leu Ala Lys Val Leu Leu  
 180 185 190

Lys Arg Thr Val Gln Thr Ile Glu Ala Cys Ile Ala Asn Phe Phe Asn  
 195 200 205

Gln Val Leu Val Leu Gly Arg Ser Ser Val Ser Asp Leu Ser Glu His  
 210 215 220

ES 2 662 325 T3

Val Phe Asp Leu Ile Gln Glu Leu Phe Ala Ile Asp Pro His Leu Leu  
 225 230 235 240

Leu Ser Val Met Pro Gln Leu Glu Phe Lys Leu Lys Ser Asn Asp Gly  
 245 250 255

Glu Glu Arg Leu Ala Val Val Arg Leu Leu Ala Lys Leu Phe Gly Ser  
 260 265 270

Lys Asp Ser Asp Leu Ala Thr Gln Asn Arg Pro Leu Trp Gln Cys Phe  
 275 280 285

Leu Gly Arg Phe Asn Asp Ile His Val Pro Val Arg Leu Glu Ser Val  
 290 295 300

Lys Phe Ala Ser His Cys Leu Met Asn His Pro Asp Leu Ala Lys Asp  
 305 310 315 320

Leu Thr Glu Tyr Leu Lys Val Arg Ser His Asp Pro Glu Glu Ala Ile  
 325 330 335

Arg His Asp Val Ile Val Thr Ile Ile Thr Ala Ala Lys Arg Asp Leu  
 340 345 350

Ala Leu Val Asn Asp Gln Leu Leu Gly Phe Val Arg Glu Arg Thr Leu  
 355 360 365

Asp Lys Arg Trp Arg Val Arg Lys Glu Ala Met Met Gly Leu Ala Gln  
 370 375 380

Leu Tyr Lys Lys Tyr Cys Leu His Gly Glu Ala Gly Lys Glu Ala Ala  
 385 390 395 400

Glu Lys Val Ser Trp Ile Lys Asp Lys Leu Leu His Ile Tyr Tyr Gln  
 405 410 415

Asn Ser Ile Asp Asp Lys Leu Leu Val Glu Lys Ile Phe Ala Gln Tyr  
 420 425 430

Leu Val Pro His Asn Leu Glu Thr Glu Glu Arg Met Lys Cys Leu Tyr  
 435 440 445

Tyr Leu Tyr Ala Ser Leu Asp Pro Asn Ala Val Lys Ala Leu Asn Glu  
 450 455 460

Met Trp Lys Cys Gln Asn Met Leu Arg Ser His Val Arg Glu Leu Leu  
 465 470 475 480

ES 2 662 325 T3

Asp Leu His Lys Gln Pro Thr Ser Glu Ala Asn Cys Ser Ala Met Phe  
 485 490 495  
 Gly Lys Leu Met Thr Ile Ala Lys Asn Leu Pro Asp Pro Gly Lys Ala  
 500 505 510  
 Gln Asp Phe Val Lys Lys Phe Asn Gln Val Leu Gly Asp Asp Glu Lys  
 515 520 525  
 Leu Arg Ser Gln Leu Glu Leu Leu Ile Ser Pro Thr Cys Ser Cys Lys  
 530 535 540  
 Gln Ala Asp Ile Cys Val Arg Glu Ile Ala Arg Lys Leu Ala Asn Pro  
 545 550 555 560  
 Lys Gln Pro Thr Asn Pro Phe Leu Glu Met Val Lys Phe Leu Leu Glu  
 565 570 575  
 Arg Ile Ala Pro Val His Ile Asp Ser Glu Ala Ile Ser Ala Leu Val  
 580 585 590  
 Lys Leu Met Asn Lys Ser Ile Glu Gly Thr Ala Asp Asp Glu Glu Glu  
 595 600 605  
 Gly Val Ser Pro Asp Thr Ala Ile Arg Ser Gly Leu Glu Leu Leu Lys  
 610 615 620  
 Val Leu Ser Phe Thr His Pro Thr Ser Phe His Ser Ala Glu Thr Tyr  
 625 630 635 640  
 Glu Ser Leu Leu Gln Cys Leu Arg Met Glu Asp Asp Lys Val Ala Glu  
 645 650 655  
 Ala Ala Ile Gln Ile Phe Arg Asn Thr Gly His Lys Ile Glu Thr Asp  
 660 665 670  
 Leu Pro Gln Ile Arg Ser Thr Leu Ile Pro Ile Leu His Gln Lys Ala  
 675 680 685  
 Lys Arg Gly Thr Pro His Gln Ala Lys Gln Ala Val His Cys Ile His  
 690 695 700  
 Ala Ile Phe Thr Asn Lys Glu Val Gln Leu Ala Gln Ile Phe Glu Pro  
 705 710 715 720  
 Leu Ser Arg Ser Leu Asn Ala Asp Val Pro Glu Gln Leu Ile Thr Pro  
 725 730 735



ES 2 662 325 T3

Leu Val Ser Leu Gly His Ile Ser Met Leu Ala Pro Asp Gln Phe Ala  
 740 745 750  
 Ser Pro Met Lys Ser Val Val Ala Asn Phe Ile Val Lys Asp Leu Leu  
 755 760 765  
 Met Asn Asp Arg Ser Thr Gly Glu Lys Asn Gly Lys Leu Trp Ser Pro  
 770 775 780  
 Asp Glu Glu Val Ser Pro Glu Val Leu Ala Lys Val Gln Ala Ile Lys  
 785 790 795 800  
 Leu Leu Val Arg Trp Leu Leu Gly Met Lys Asn Asn Gln Ser Lys Ser  
 805 810 815  
 Ala Asn Ser Thr Leu Arg Leu Leu Ser Ala Met Leu Val Ser Glu Gly  
 820 825 830  
 Asp Leu Thr Glu Gln Lys Arg Ile Ser Lys Ser Asp Met Ser Arg Leu  
 835 840 845  
 Arg Leu Ala Ala Gly Ser Ala Ile Met Lys Leu Ala Gln Glu Pro Cys  
 850 855 860  
 Tyr His Glu Ile Ile Thr Pro Glu Gln Phe Gln Leu Cys Ala Leu Val  
 865 870 875 880  
 Ile Asn Asp Glu Cys Tyr Gln Val Arg Gln Ile Phe Ala Gln Lys Leu  
 885 890 895  
 His Lys Ala Leu Val Lys Leu Leu Leu Pro Leu Glu Tyr Met Ala Ile  
 900 905 910  
 Phe Ala Leu Cys Ala Lys Asp Pro Val Lys Glu Arg Arg Ala His Ala  
 915 920 925  
 Arg Gln Cys Leu Leu Lys Asn Ile Ser Ile Arg Arg Glu Tyr Ile Lys  
 930 935 940  
 Gln Asn Pro Met Ala Thr Glu Lys Leu Leu Ser Leu Leu Pro Glu Tyr  
 945 950 955 960  
 Val Val Pro Tyr Met Ile His Leu Leu Ala His Asp Pro Asp Phe Thr  
 965 970 975  
 Arg Ser Gln Asp Val Asp Gln Leu Arg Asp Ile Lys Glu Cys Leu Trp  
 980 985 990  
 Phe Met Leu Glu Val Leu Met Thr Lys Asn Glu Asn Asn Ser His Ala

ES 2 662 325 T3

995				1000				1005						
Phe	Met	Lys	Lys	Met	Ala	Glu	Asn	Ile	Lys	Leu	Thr	Arg	Asp	Ala
	1010					1015					1020			
Gln	Ser	Pro	Asp	Glu	Ser	Lys	Thr	Asn	Glu	Lys	Leu	Tyr	Thr	Val
	1025					1030					1035			
Cys	Asp	Val	Ala	Leu	Cys	Val	Ile	Asn	Ser	Lys	Ser	Ala	Leu	Cys
	1040					1045					1050			
Asn	Ala	Asp	Ser	Pro	Lys	Asp	Pro	Val	Leu	Pro	Met	Lys	Phe	Phe
	1055					1060					1065			
Thr	Gln	Pro	Glu	Lys	Asp	Phe	Cys	Asn	Asp	Lys	Ser	Tyr	Ile	Ser
	1070					1075					1080			
Glu	Glu	Thr	Arg	Val	Leu	Leu	Leu	Thr	Gly	Lys	Pro	Lys	Pro	Ala
	1085					1090					1095			
Gly	Val	Leu	Gly	Ala	Val	Asn	Lys	Pro	Leu	Ser	Ala	Thr	Gly	Arg
	1100					1105					1110			
Lys	Pro	Tyr	Val	Arg	Ser	Thr	Gly	Thr	Glu	Thr	Gly	Ser	Asn	Ile
	1115					1120					1125			
Asn	Val	Asn	Ser	Glu	Leu	Asn	Pro	Ser	Thr	Gly	Asn	Arg	Ser	Arg
	1130					1135					1140			
Glu	Gln	Ser	Ser	Glu	Ala	Ala	Glu	Thr	Gly	Val	Ser	Glu	Asn	Glu
	1145					1150					1155			
Glu	Asn	Pro	Val	Arg	Ile	Ile	Ser	Val	Thr	Pro	Val	Lys	Asn	Ile
	1160					1165					1170			
Asp	Pro	Val	Lys	Asn	Lys	Glu	Ile	Asn	Ser	Asp	Gln	Ala	Thr	Gln
	1175					1180					1185			
Gly	Asn	Ile	Ser	Ser	Asp	Arg	Gly	Lys	Lys	Arg	Thr	Val	Thr	Ala
	1190					1195					1200			
Ala	Gly	Ala	Glu	Asn	Ile	Gln	Gln	Lys	Thr	Asp	Glu	Lys	Val	Asp
	1205					1210					1215			
Glu	Ser	Gly	Pro	Pro	Ala	Pro	Ser	Lys	Pro	Arg	Arg	Gly	Arg	Arg
	1220					1225					1230			
Pro	Lys	Ser	Glu	Ser	Gln	Gly	Asn	Ala	Thr	Lys	Asn	Asp	Asp	Leu
	1235					1240					1245			

ES 2 662 325 T3

Asn Lys Pro Ile Asn Lys Gly Arg Lys Arg Ala Ala Val Gly Gln  
 1250 1255 1260

Glu Ser Pro Gly Gly Leu Glu Ala Gly Asn Ala Lys Ala Pro Lys  
 1265 1270 1275

Leu Gln Asp Leu Ala Lys Lys Ala Ala Pro Ala Glu Arg Gln Ile  
 1280 1285 1290

Asp Leu Gln Arg  
 1295

<210> 5  
 <211> 4452  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (148)..(4146)  
 <223>

<400> 5

```

acggacggag cgcctttgtg tgcagcccga cgagggggcg cgggggcggc gcaaccacct      60
gacagaggcc cggcgctcgc tgcaccgtcc gcccgcatga ggaggagagg ccggtagagg      120
actgtgagag aaaagttatt ccccagg atg gac ttc acg cag ccg aag cct gcc      174
                               Met Asp Phe Thr Gln Pro Lys Pro Ala
                               1                               5

act gcc ctc tgt ggc gtc gtg agt gcg gac ggg aag atc gct tac cct      222
Thr Ala Leu Cys Gly Val Val Ser Ala Asp Gly Lys Ile Ala Tyr Pro
10                               15                               20                               25

ccg gga gta aaa gag atc acc gac aag atc acc acc gat gaa atg atc      270
Pro Gly Val Lys Glu Ile Thr Asp Lys Ile Thr Thr Asp Glu Met Ile
                               30                               35                               40

aaa cgt ctg aag atg gta gtg aaa act ttt atg gat atg gat cag gat      318
Lys Arg Leu Lys Met Val Val Lys Thr Phe Met Asp Met Asp Gln Asp
                               45                               50                               55

tca gaa gat gaa aag caa cag tat ctc cca cta gcc ttg cat ctc gca      366
Ser Glu Asp Glu Lys Gln Gln Tyr Leu Pro Leu Ala Leu His Leu Ala
                               60                               65                               70

tct gaa ttc ttt ctc agg aac cct aat aaa gat gtg cgc ctt ctc gta      414
Ser Glu Phe Phe Leu Arg Asn Pro Asn Lys Asp Val Arg Leu Leu Val
75                               80                               85

gca tgt tgt ttg gct gat ata ttt cga atc tat gcc cca gaa gct cca      462
Ala Cys Cys Leu Ala Asp Ile Phe Arg Ile Tyr Ala Pro Glu Ala Pro
90                               95                               100                               105

tat act tcc cat gat aaa ctt aag gac ata ttt ctc ttt att acc aga      510
Tyr Thr Ser His Asp Lys Leu Lys Asp Ile Phe Leu Phe Ile Thr Arg
                               110                               115                               120
    
```

5

10

15

ES 2 662 325 T3

cag tta aaa ggt ttg gag gat aca aag agt cca cag ttt aat aga tat	558
Gln Leu Lys Gly Leu Glu Asp Thr Lys Ser Pro Gln Phe Asn Arg Tyr	
125 130 135	
ttt tat tta tta gag aat tta gct tgg gtt aaa tca tat aac atc tgc	606
Phe Tyr Leu Leu Glu Asn Leu Ala Trp Val Lys Ser Tyr Asn Ile Cys	
140 145 150	
ttt gag ttg gaa gat tgc aat gaa att ttt att cag ctt ttt aga act	654
Phe Glu Leu Glu Asp Cys Asn Glu Ile Phe Ile Gln Leu Phe Arg Thr	
155 160 165	
ctc ttc tcg gta atc aac aat agc cac aat acg aaa gta caa atg cac	702
Leu Phe Ser Val Ile Asn Asn Ser His Asn Thr Lys Val Gln Met His	
170 175 180 185	
atg tta gac ttg atg agt tct atc atc atg gaa ggt gat gga gtt act	750
Met Leu Asp Leu Met Ser Ser Ile Ile Met Glu Gly Asp Gly Val Thr	
190 195 200	
caa gaa tta ttg gat tcc att ctt atc aac ctc atc cct gca cac aag	798
Gln Glu Leu Leu Asp Ser Ile Leu Ile Asn Leu Ile Pro Ala His Lys	
205 210 215	
aac tta aat aaa cag tcc ttc gac ctt gca aaa gtc cta ctg aaa agg	846
Asn Leu Asn Lys Gln Ser Phe Asp Leu Ala Lys Val Leu Leu Lys Arg	
220 225 230	
aca gtc cag act att gaa gca tgt att gcc aat ttt ttc aat caa gtc	894
Thr Val Gln Thr Ile Glu Ala Cys Ile Ala Asn Phe Phe Asn Gln Val	
235 240 245	
ctg gtg ctg ggc aga tca tca gtc agc gac ctg tct gaa cac gta ttt	942
Leu Val Leu Gly Arg Ser Ser Val Ser Asp Leu Ser Glu His Val Phe	
250 255 260 265	
gat ctg att cag gaa ctt ttt gct atc gat cct cag tta ctg tta tct	990
Asp Leu Ile Gln Glu Leu Phe Ala Ile Asp Pro Gln Leu Leu Leu Ser	
270 275 280	
gtc atg cca cag ctt gaa ttc aaa ctg aag agc aac gat ggt gaa gaa	1038
Val Met Pro Gln Leu Glu Phe Lys Leu Lys Ser Asn Asp Gly Glu Glu	
285 290 295	
cgc cta gct gtg gtt cga ctc ctc gca aaa ttg ttc ggc tct aaa gat	1086
Arg Leu Ala Val Val Arg Leu Leu Ala Lys Leu Phe Gly Ser Lys Asp	
300 305 310	
tca gat tta gca aca cag aat cgg cct ctc tgg cag tgc ttt ctt ggg	1134
Ser Asp Leu Ala Thr Gln Asn Arg Pro Leu Trp Gln Cys Phe Leu Gly	
315 320 325	
cga ttt aat gac att cat gtt cct gtg agg tta gaa agt gtg aag ttt	1182
Arg Phe Asn Asp Ile His Val Pro Val Arg Leu Glu Ser Val Lys Phe	
330 335 340 345	
gcc agc cac tgt ttg atg aat cac cca gac tta gcg aag gat ctg aca	1230
Ala Ser His Cys Leu Met Asn His Pro Asp Leu Ala Lys Asp Leu Thr	
350 355 360	
gaa tat ttg aaa gtt agg tca cat gat cca gaa gaa gcc att cgt cat	1278
Glu Tyr Leu Lys Val Arg Ser His Asp Pro Glu Glu Ala Ile Arg His	
365 370 375	
gat gtt att gtt act ata ata aca gct gcc aaa aga gac ctt gcc tta	1326

ES 2 662 325 T3

Asp	Val	Ile	Val	Thr	Ile	Ile	Thr	Ala	Ala	Lys	Arg	Asp	Leu	Ala	Leu		
		380					385					390					
gta	aat	gat	cag	ttg	ctt	ggc	ttt	gtc	agg	gaa	agg	aca	ctg	gat	aaa		1374
Val	Asn	Asp	Gln	Leu	Leu	Gly	Phe	Val	Arg	Glu	Arg	Thr	Leu	Asp	Lys		
		395				400					405						
cgg	tgg	cga	gta	aga	aaa	gaa	gcc	atg	atg	ggg	ctg	gct	cag	ctc	tat		1422
Arg	Trp	Arg	Val	Arg	Lys	Glu	Ala	Met	Met	Gly	Leu	Ala	Gln	Leu	Tyr		
		410			415					420					425		
aag	aaa	tac	tgt	ctt	cat	ggg	gaa	gca	gga	aag	gaa	gcc	gcg	gag	aaa		1470
Lys	Lys	Tyr	Cys	Leu	His	Gly	Glu	Ala	Gly	Lys	Glu	Ala	Ala	Glu	Lys		
				430					435					440			
gtc	agc	tgg	ata	aag	gac	aag	ctg	ctg	cat	atc	tac	tat	cag	aac	agc		1518
Val	Ser	Trp	Ile	Lys	Asp	Lys	Leu	Leu	His	Ile	Tyr	Tyr	Gln	Asn	Ser		
			445					450					455				
att	gat	gac	aaa	cta	ttg	gta	gag	aaa	atc	ttt	gct	cag	tat	ctt	gtt		1566
Ile	Asp	Asp	Lys	Leu	Leu	Val	Glu	Lys	Ile	Phe	Ala	Gln	Tyr	Leu	Val		
			460				465					470					
ccc	cac	aac	ctg	gaa	aca	gaa	gag	aga	atg	aaa	tgc	tta	tat	tat	tta		1614
Pro	His	Asn	Leu	Glu	Thr	Glu	Glu	Arg	Met	Lys	Cys	Leu	Tyr	Tyr	Leu		
			475			480					485						
tat	gct	agc	ttg	gat	cca	aat	gct	gta	aaa	gct	ctc	aat	gaa	atg	tgg		1662
Tyr	Ala	Ser	Leu	Asp	Pro	Asn	Ala	Val	Lys	Ala	Leu	Asn	Glu	Met	Trp		
					495				500						505		
aaa	tgt	cag	aac	atg	ctt	cga	agt	cat	gtg	cgt	gaa	cta	ttg	gac	tta		1710
Lys	Cys	Gln	Asn	Met	Leu	Arg	Ser	His	Val	Arg	Glu	Leu	Leu	Asp	Leu		
				510					515					520			
cac	aag	cag	cct	aca	tca	gaa	gcg	aac	tgt	tct	gcc	atg	ttt	ggg	aaa		1758
His	Lys	Gln	Pro	Thr	Ser	Glu	Ala	Asn	Cys	Ser	Ala	Met	Phe	Gly	Lys		
			525					530					535				
ctg	atg	acc	ata	gca	aag	aat	ttg	cct	gac	cct	gga	aaa	gca	caa	gat		1806
Leu	Met	Thr	Ile	Ala	Lys	Asn	Leu	Pro	Asp	Pro	Gly	Lys	Ala	Gln	Asp		
			540				545					550					
ttt	gta	aag	aaa	ttt	aac	cag	gtt	ctt	ggg	gat	gat	gag	aaa	ctg	agg		1854
Phe	Val	Lys	Lys	Phe	Asn	Gln	Val	Leu	Gly	Asp	Asp	Glu	Lys	Leu	Arg		
			555			560						565					
tct	cag	ttg	gaa	tta	tta	atc	agc	cca	acc	tgt	tca	tgc	aag	cag	gct		1902
Ser	Gln	Leu	Glu	Leu	Leu	Ile	Ser	Pro	Thr	Cys	Ser	Cys	Lys	Gln	Ala		
					575					580					585		
gac	gtt	tgt	gtg	agg	gaa	ata	gct	cgg	aaa	ctt	gca	aat	cct	aag	cag		1950
Asp	Val	Cys	Val	Arg	Glu	Ile	Ala	Arg	Lys	Leu	Ala	Asn	Pro	Lys	Gln		
				590				595					600				
cca	acc	aac	cct	ttt	cta	gag	atg	gtc	aaa	ttt	ctt	ttg	gaa	aga	att		1998
Pro	Thr	Asn	Pro	Phe	Leu	Glu	Met	Val	Lys	Phe	Leu	Leu	Glu	Arg	Ile		
			605					610					615				
gct	cct	gtg	cac	atc	gat	tca	gaa	gcc	ata	agt	gca	ctg	gta	aaa	ctg		2046
Ala	Pro	Val	His	Ile	Asp	Ser	Glu	Ala	Ile	Ser	Ala	Leu	Val	Lys	Leu		
			620				625					630					
atg	aat	aag	tca	atc	gaa	ggg	acg	gcc	gat	gat	gaa	gag	gag	ggg	gtc		2094
Met	Asn	Lys	Ser	Ile	Glu	Gly	Thr	Ala	Asp	Asp	Glu	Glu	Glu	Gly	Val		

ES 2 662 325 T3

635	640	645	
agt cca gac tca gcc atc cgc tca gga ctt gag ctt ctt aag gtt ctg Ser Pro Asp Ser Ala Ile Arg Ser Gly Leu Glu Leu Leu Lys Val Leu 650	655	660	2142
tct ttc aca cat cct acc tcg ttc cac tct gca gag aca tat gag tcc Ser Phe Thr His Pro Thr Ser Phe His Ser Ala Glu Thr Tyr Glu Ser 670	675	680	2190
ttg tta cag tgc cta aga atg gag gat gac aag gta gca gaa gct gca Leu Leu Gln Cys Leu Arg Met Glu Asp Asp Lys Val Ala Glu Ala Ala 685	690	695	2238
ata caa att ttt aga aac aca ggc cac aaa ata gaa act gac ctt ccc Ile Gln Ile Phe Arg Asn Thr Gly His Lys Ile Glu Thr Asp Leu Pro 700	705	710	2286
cag ata cgg tca acc ttg atc ccc att tta cat cag aaa gcc aag cgg Gln Ile Arg Ser Thr Leu Ile Pro Ile Leu His Gln Lys Ala Lys Arg 715	720	725	2334
ggc act cca cac caa gca aag cag gct gtt cac tgc atc cat gcc atc Gly Thr Pro His Gln Ala Lys Gln Ala Val His Cys Ile His Ala Ile 730	735	740	2382
ttc tca aac aag gag gtc cag ctg gca cag att ttt gag cca ctc agt Phe Ser Asn Lys Glu Val Gln Leu Ala Gln Ile Phe Glu Pro Leu Ser 750	755	760	2430
agg agt ctg aat gct gat gta cca gag caa ctt ata act cca tta gtt Arg Ser Leu Asn Ala Asp Val Pro Glu Gln Leu Ile Thr Pro Leu Val 765	770	775	2478
tca ctg ggc cac att tcc atg tta gca cca gat cag ttt gcc tcc ccg Ser Leu Gly His Ile Ser Met Leu Ala Pro Asp Gln Phe Ala Ser Pro 780	785	790	2526
atg aaa tct gta gtg gca aac ttt att gtt aaa gac ctt cta atg aac Met Lys Ser Val Val Ala Asn Phe Ile Val Lys Asp Leu Leu Met Asn 795	800	805	2574
gac agg tca aca ggt gag aag aat gga aaa tta tgg tct cca gat gag Asp Arg Ser Thr Gly Glu Lys Asn Gly Lys Leu Trp Ser Pro Asp Glu 810	815	820	2622
gaa gtt tct cct gaa gtt cta gca aag gta cag gca att aaa ctt ctg Glu Val Ser Pro Glu Val Leu Ala Lys Val Gln Ala Ile Lys Leu Leu 830	835	840	2670
gta agg tgg ctg ttg ggt atg aaa aac aac cag tct aaa tct gcc aac Val Arg Trp Leu Leu Gly Met Lys Asn Asn Gln Ser Lys Ser Ala Asn 845	850	855	2718
tca act ctt cgg tta tta tca gcc atg ctg gtt agt gag ggc gac ctg Ser Thr Leu Arg Leu Leu Ser Ala Met Leu Val Ser Glu Gly Asp Leu 860	865	870	2766
aca gag caa aag agg atc agt aaa tct gat atg tct cgc ttg cga tta Thr Glu Gln Lys Arg Ile Ser Lys Ser Asp Met Ser Arg Leu Arg Leu 875	880	885	2814
gct gct ggt agt gcc ata atg aag ctt gct cag gaa cct tgc tac cat Ala Ala Gly Ser Ala Ile Met Lys Leu Ala Gln Glu Pro Cys Tyr His 890	895	900	2862

ES 2 662 325 T3

gaa att att acc cca gaa cag ttt cag ctc tgt gca ctg gtt att aat	2910
Glu Ile Ile Thr Pro Glu Gln Phe Gln Leu Cys Ala Leu Val Ile Asn	
910 915 920	
gat gag tgc tac caa gta agg cag ata ttt gcc cag aag ctt cat aag	2958
Asp Glu Cys Tyr Gln Val Arg Gln Ile Phe Ala Gln Lys Leu His Lys	
925 930 935	
gca ctt gtg aag ttg ctt ctc cca ctg gag tat atg gcc atc ttt gct	3006
Ala Leu Val Lys Leu Leu Leu Pro Leu Glu Tyr Met Ala Ile Phe Ala	
940 945 950	
ttg tgt gcc aaa gac cct gtg aaa gaa agg aga gca cac gct cgg cag	3054
Leu Cys Ala Lys Asp Pro Val Lys Glu Arg Arg Ala His Ala Arg Gln	
955 960 965	
tgt ttg tta aag aac atc agc atc cgc agg gag tac atc aaa cag aac	3102
Cys Leu Leu Lys Asn Ile Ser Ile Arg Arg Glu Tyr Ile Lys Gln Asn	
970 975 980 985	
ccc atg gcc act gag aaa tta ttg tca ctg ctg cct gaa tat gtg gtt	3150
Pro Met Ala Thr Glu Lys Leu Leu Ser Leu Leu Pro Glu Tyr Val Val	
990 995 1000	
cca tac atg att cac ctc cta gcc cat gat cct gat ttc aca cgg	3195
Pro Tyr Met Ile His Leu Leu Ala His Asp Pro Asp Phe Thr Arg	
1005 1010 1015	
tca caa gat gtt gat caa ctt cgt gat ata aaa gag tgc ctg tgg	3240
Ser Gln Asp Val Asp Gln Leu Arg Asp Ile Lys Glu Cys Leu Trp	
1020 1025 1030	
ttt atg ctt gaa gtc tta atg aca aag aat gaa aac aac agc cat	3285
Phe Met Leu Glu Val Leu Met Thr Lys Asn Glu Asn Asn Ser His	
1035 1040 1045	
gca ttc atg aaa aag atg gca gag aat atc aag cta acc aga gac	3330
Ala Phe Met Lys Lys Met Ala Glu Asn Ile Lys Leu Thr Arg Asp	
1050 1055 1060	
gcc cag tct ccc gat gaa tcc aag aca aat gaa aaa ctt tat acg	3375
Ala Gln Ser Pro Asp Glu Ser Lys Thr Asn Glu Lys Leu Tyr Thr	
1065 1070 1075	
gtt tgt gac gtg gct ctg tgt gtt ata aat agt aaa agt gct ttg	3420
Val Cys Asp Val Ala Leu Cys Val Ile Asn Ser Lys Ser Ala Leu	
1080 1085 1090	
tgc aat gca gac tca cca aag gac cca gtc ctc cca atg aag ttc	3465
Cys Asn Ala Asp Ser Pro Lys Asp Pro Val Leu Pro Met Lys Phe	
1095 1100 1105	
ttt aca cag cct gaa aag gac ttc tgt aat gac aaa agc tat att	3510
Phe Thr Gln Pro Glu Lys Asp Phe Cys Asn Asp Lys Ser Tyr Ile	
1110 1115 1120	
tca gaa gag aca aga gtt ctt ctg tta aca gga aag cca aag cct	3555
Ser Glu Glu Thr Arg Val Leu Leu Leu Thr Gly Lys Pro Lys Pro	
1125 1130 1135	
act gga gta tta ggt aca gtg aac aag cct tta tca gca acg gga	3600
Thr Gly Val Leu Gly Thr Val Asn Lys Pro Leu Ser Ala Thr Gly	
1140 1145 1150	

ES 2 662 325 T3

agg aag cct tat gtt aga agc gcc ggc aca gag act gga agc aat	3645
Arg Lys Pro Tyr Val Arg Ser Ala Gly Thr Glu Thr Gly Ser Asn	
1155 1160 1165	
att aac gcc aat tca gag ctg agt cct tca gcc gga agt cgt tca	3690
Ile Asn Ala Asn Ser Glu Leu Ser Pro Ser Ala Gly Ser Arg Ser	
1170 1175 1180	
agg gaa cag agt tca gag gca tca gaa act gga gtt agt gaa aat	3735
Arg Glu Gln Ser Ser Glu Ala Ser Glu Thr Gly Val Ser Glu Asn	
1185 1190 1195	
gag gag aat cct gtg aga ata att tct gtc aca cct gta aag aat	3780
Glu Glu Asn Pro Val Arg Ile Ile Ser Val Thr Pro Val Lys Asn	
1200 1205 1210	
att gat act gta aag aat aag gaa att aat tct gat cag tct acc	3825
Ile Asp Thr Val Lys Asn Lys Glu Ile Asn Ser Asp Gln Ser Thr	
1215 1220 1225	
caa ggc aac atc agc agt gac aga gga aag aaa aga att gta aca	3870
Gln Gly Asn Ile Ser Ser Asp Arg Gly Lys Lys Arg Ile Val Thr	
1230 1235 1240	
gca gct ggt gca gag aat atc caa aag cca gac gag aaa gta gat	3915
Ala Ala Gly Ala Glu Asn Ile Gln Lys Pro Asp Glu Lys Val Asp	
1245 1250 1255	
gag tca gga ccg cct gcc cct tcc aaa ccc cgg aga gga cgt cgc	3960
Glu Ser Gly Pro Pro Ala Pro Ser Lys Pro Arg Arg Gly Arg Arg	
1260 1265 1270	
ccc aaa tct gaa tct cag ggc aat gca acc aaa aac gat gat cta	4005
Pro Lys Ser Glu Ser Gln Gly Asn Ala Thr Lys Asn Asp Asp Leu	
1275 1280 1285	
aat aaa cct gtt agc aag gga agg aaa aga gct gca ggc agc cag	4050
Asn Lys Pro Val Ser Lys Gly Arg Lys Arg Ala Ala Gly Ser Gln	
1290 1295 1300	
gag agt ctg gag gca ggg aat gcc aaa gcg ccc aag cta caa gat	4095
Glu Ser Leu Glu Ala Gly Asn Ala Lys Ala Pro Lys Leu Gln Asp	
1305 1310 1315	
gga gcc aaa aag gca gtt cca gca gag aga caa att gat tta caa	4140
Gly Ala Lys Lys Ala Val Pro Ala Glu Arg Gln Ile Asp Leu Gln	
1320 1325 1330	
agg taa tgtgacccca ctcatcctca ccttgctcagc agtgggaatg gctggcaata	4196
Arg	
gcagatactc agtgtaggat ggactctggc tctgacggag cgggcttccc cacattaccc	4256
attgtatggg aaatagaaag catcttcatt atgtgtactg ctatatatag taaatgtaaa	4316
aaatgagtgt gatggtgcac acgtgtaatc ccagcccttg gaggcagaaa gggggttatg	4376
agtttaaaac cacgctgggc tgtgtagtaa gactttgtct ttaaaaagtg gggagggagg	4436
gcaaggagggg tagaga	4452

<210> 6  
 <211> 1332  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 6



ES 2 662 325 T3

Met Asp Phe Thr Gln Pro Lys Pro Ala Thr Ala Leu Cys Gly Val Val  
1 5 10 15

Ser Ala Asp Gly Lys Ile Ala Tyr Pro Pro Gly Val Lys Glu Ile Thr  
20 25 30

Asp Lys Ile Thr Thr Asp Glu Met Ile Lys Arg Leu Lys Met Val Val  
35 40 45

Lys Thr Phe Met Asp Met Asp Gln Asp Ser Glu Asp Glu Lys Gln Gln  
50 55 60

Tyr Leu Pro Leu Ala Leu His Leu Ala Ser Glu Phe Phe Leu Arg Asn  
65 70 75 80

Pro Asn Lys Asp Val Arg Leu Leu Val Ala Cys Cys Leu Ala Asp Ile  
85 90 95

Phe Arg Ile Tyr Ala Pro Glu Ala Pro Tyr Thr Ser His Asp Lys Leu  
100 105 110

Lys Asp Ile Phe Leu Phe Ile Thr Arg Gln Leu Lys Gly Leu Glu Asp  
115 120 125

Thr Lys Ser Pro Gln Phe Asn Arg Tyr Phe Tyr Leu Leu Glu Asn Leu  
130 135 140

Ala Trp Val Lys Ser Tyr Asn Ile Cys Phe Glu Leu Glu Asp Cys Asn  
145 150 155 160

Glu Ile Phe Ile Gln Leu Phe Arg Thr Leu Phe Ser Val Ile Asn Asn  
165 170 175

Ser His Asn Thr Lys Val Gln Met His Met Leu Asp Leu Met Ser Ser  
180 185 190

Ile Ile Met Glu Gly Asp Gly Val Thr Gln Glu Leu Leu Asp Ser Ile  
195 200 205

Leu Ile Asn Leu Ile Pro Ala His Lys Asn Leu Asn Lys Gln Ser Phe  
210 215 220

Asp Leu Ala Lys Val Leu Leu Lys Arg Thr Val Gln Thr Ile Glu Ala  
225 230 235 240

ES 2 662 325 T3

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



ES 2 662 325 T3

Pro Glu Gln Leu Ile Thr Pro Leu Val Ser Leu Gly His Ile Ser Met  
 770 775 780  
 Leu Ala Pro Asp Gln Phe Ala Ser Pro Met Lys Ser Val Val Ala Asn  
 785 790 795 800  
 Phe Ile Val Lys Asp Leu Leu Met Asn Asp Arg Ser Thr Gly Glu Lys  
 805 810 815  
 Asn Gly Lys Leu Trp Ser Pro Asp Glu Glu Val Ser Pro Glu Val Leu  
 820 825 830  
 Ala Lys Val Gln Ala Ile Lys Leu Leu Val Arg Trp Leu Leu Gly Met  
 835 840 845  
 Lys Asn Asn Gln Ser Lys Ser Ala Asn Ser Thr Leu Arg Leu Leu Ser  
 850 855 860  
 Ala Met Leu Val Ser Glu Gly Asp Leu Thr Glu Gln Lys Arg Ile Ser  
 865 870 875 880  
 Lys Ser Asp Met Ser Arg Leu Arg Leu Ala Ala Gly Ser Ala Ile Met  
 885 890 895  
 Lys Leu Ala Gln Glu Pro Cys Tyr His Glu Ile Ile Thr Pro Glu Gln  
 900 905 910  
 Phe Gln Leu Cys Ala Leu Val Ile Asn Asp Glu Cys Tyr Gln Val Arg  
 915 920 925  
 Gln Ile Phe Ala Gln Lys Leu His Lys Ala Leu Val Lys Leu Leu Leu  
 930 935 940  
 Pro Leu Glu Tyr Met Ala Ile Phe Ala Leu Cys Ala Lys Asp Pro Val  
 945 950 955 960  
 Lys Glu Arg Arg Ala His Ala Arg Gln Cys Leu Leu Lys Asn Ile Ser  
 965 970 975  
 Ile Arg Arg Glu Tyr Ile Lys Gln Asn Pro Met Ala Thr Glu Lys Leu  
 980 985 990  
 Leu Ser Leu Leu Pro Glu Tyr Val Val Pro Tyr Met Ile His Leu Leu  
 995 1000 1005  
 Ala His Asp Pro Asp Phe Thr Arg Ser Gln Asp Val Asp Gln Leu  
 1010 1015 1020

Arg Asp Ile Lys Glu Cys Leu Trp Phe Met Leu Glu Val Leu Met  
 1025 1030 1035

Thr Lys Asn Glu Asn Asn Ser His Ala Phe Met Lys Lys Met Ala  
 1040 1045 1050

Glu Asn Ile Lys Leu Thr Arg Asp Ala Gln Ser Pro Asp Glu Ser  
 1055 1060 1065

Lys Thr Asn Glu Lys Leu Tyr Thr Val Cys Asp Val Ala Leu Cys  
 1070 1075 1080

Val Ile Asn Ser Lys Ser Ala Leu Cys Asn Ala Asp Ser Pro Lys  
 1085 1090 1095

Asp Pro Val Leu Pro Met Lys Phe Phe Thr Gln Pro Glu Lys Asp  
 1100 1105 1110

Phe Cys Asn Asp Lys Ser Tyr Ile Ser Glu Glu Thr Arg Val Leu  
 1115 1120 1125

Leu Leu Thr Gly Lys Pro Lys Pro Thr Gly Val Leu Gly Thr Val  
 1130 1135 1140

Asn Lys Pro Leu Ser Ala Thr Gly Arg Lys Pro Tyr Val Arg Ser  
 1145 1150 1155

Ala Gly Thr Glu Thr Gly Ser Asn Ile Asn Ala Asn Ser Glu Leu  
 1160 1165 1170

Ser Pro Ser Ala Gly Ser Arg Ser Arg Glu Gln Ser Ser Glu Ala  
 1175 1180 1185

Ser Glu Thr Gly Val Ser Glu Asn Glu Glu Asn Pro Val Arg Ile  
 1190 1195 1200

Ile Ser Val Thr Pro Val Lys Asn Ile Asp Thr Val Lys Asn Lys  
 1205 1210 1215

Glu Ile Asn Ser Asp Gln Ser Thr Gln Gly Asn Ile Ser Ser Asp  
 1220 1225 1230

Arg Gly Lys Lys Arg Ile Val Thr Ala Ala Gly Ala Glu Asn Ile  
 1235 1240 1245

Gln Lys Pro Asp Glu Lys Val Asp Glu Ser Gly Pro Pro Ala Pro  
 1250 1255 1260

ES 2 662 325 T3

Ser Lys Pro Arg Arg Gly Arg Arg Pro Lys Ser Glu Ser Gln Gly  
 1265 1270 1275

Asn Ala Thr Lys Asn Asp Asp Leu Asn Lys Pro Val Ser Lys Gly  
 1280 1285 1290

Arg Lys Arg Ala Ala Gly Ser Gln Glu Ser Leu Glu Ala Gly Asn  
 1295 1300 1305

Ala Lys Ala Pro Lys Leu Gln Asp Gly Ala Lys Lys Ala Val Pro  
 1310 1315 1320

Ala Glu Arg Gln Ile Asp Leu Gln Arg  
 1325 1330

5 <210> 7  
 <211> 6553  
 <212> ADN  
 <213> *Bos taurus*

10 <220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(3912)  
 <223>

<400> 7

ES 2 662 325 T3

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

ES 2 662 325 T3

130	135	140	
tta gca tgg gtt aaa tcg tat aac atc tgc ttt gaa ttg gaa gat tgc			480
Leu Ala Trp Val Lys Ser Tyr Asn Ile Cys Phe Glu Leu Glu Asp Cys			
145	150	155	160
aat gaa att ttt att cag ctt ttt agg act ctc ttc tca gtg atc aac			528
Asn Glu Ile Phe Ile Gln Leu Phe Arg Thr Leu Phe Ser Val Ile Asn			
	165	170	175
aat agc cac aat aag aag gta caa atg cac atg tta gac ttg atg agt			576
Asn Ser His Asn Lys Lys Val Gln Met His Met Leu Asp Leu Met Ser			
	180	185	190
tct atc atc atg gaa ggt gat gga gtt act caa gaa tta ttg gac tcc			624
Ser Ile Ile Met Glu Gly Asp Gly Val Thr Gln Glu Leu Leu Asp Ser			
	195	200	205
att ctt att aac ctc att cct gca cat aag aac tta aat aaa cag tcg			672
Ile Leu Ile Asn Leu Ile Pro Ala His Lys Asn Leu Asn Lys Gln Ser			
	210	215	220
ttt gac ctc gca aaa gtc cta ttg aaa agg aca gtc cag act att gaa			720
Phe Asp Leu Ala Lys Val Leu Leu Lys Arg Thr Val Gln Thr Ile Glu			
	225	230	240
gca tgc att gcc aat ttt ttc aat caa gta ctg gtg ctg gga aga tca			768
Ala Cys Ile Ala Asn Phe Phe Asn Gln Val Leu Val Leu Gly Arg Ser			
	245	250	255
tca gta agt gat ttg tca gaa cat gta ttt gat ctg att cag gaa ctt			816
Ser Val Ser Asp Leu Ser Glu His Val Phe Asp Leu Ile Gln Glu Leu			
	260	265	270
ttt gct ata gat ccc cat tta tta tta tct gtt atg ccg cag ctt gaa			864
Phe Ala Ile Asp Pro His Leu Leu Leu Ser Val Met Pro Gln Leu Glu			
	275	280	285
ttc aaa ctg aag agc aat gat gga gaa gaa cga tta gct gtt gtt cga			912
Phe Lys Leu Lys Ser Asn Asp Gly Glu Glu Arg Leu Ala Val Val Arg			
	290	295	300
ctt tta gct aaa ttg ttt ggc tct aaa gat tcc gat tta gca aca cag			960
Leu Leu Ala Lys Leu Phe Gly Ser Lys Asp Ser Asp Leu Ala Thr Gln			
	305	310	315
aat cgt cct ctg tgg cag tgt ttt ctt gga cga ttt aat gac att cat			1008
Asn Arg Pro Leu Trp Gln Cys Phe Leu Gly Arg Phe Asn Asp Ile His			
	325	330	335
gtt cct gtg aga tta gaa agt gtg aaa ttt gcc agt cac tgt tta atg			1056
Val Pro Val Arg Leu Glu Ser Val Lys Phe Ala Ser His Cys Leu Met			
	340	345	350
aat cac cca gat tta gca aag gat ctc aca ggt ttc act ctg gca ctg			1104
Asn His Pro Asp Leu Ala Lys Asp Leu Thr Gly Phe Thr Leu Ala Leu			
	355	360	365
ttt cag gtc tct aac agt cat gga cta tgg cga gta aga aaa gaa gct			1152
Phe Gln Val Ser Asn Ser His Gly Leu Trp Arg Val Arg Lys Glu Ala			
	370	375	380
atg atg ggt ctg gct cag ctt tat aag aaa tac tgt ctt cat ggt gaa			1200
Met Met Gly Leu Ala Gln Leu Tyr Lys Lys Tyr Cys Leu His Gly Glu			
	385	390	400



ES 2 662 325 T3

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

ES 2 662 325 T3

gat gac aag gta gca gaa gcc gcc ata cag att ttt aga aac aca ggc Asp Asp Lys Val Ala Glu Ala Ala Ile Gln Ile Phe Arg Asn Thr Gly 660 665 670	2016
cac aaa ata gaa aca gac cta ccc cag ata cgg tcg acc tta att ccc His Lys Ile Glu Thr Asp Leu Pro Gln Ile Arg Ser Thr Leu Ile Pro 675 680 685	2064
att tta cat cag aaa gca aag aga gga act cca cac caa gca aaa cag Ile Leu His Gln Lys Ala Lys Arg Gly Thr Pro His Gln Ala Lys Gln 690 695 700	2112
gct gtt cac tgt ata cat gcc ata ttc aca aat aaa gaa gtc cag ctt Ala Val His Cys Ile His Ala Ile Phe Thr Asn Lys Glu Val Gln Leu 705 710 715 720	2160
gca cag att ttt gag cca ctc agt agg agt ctg aat gct gac gta cca Ala Gln Ile Phe Glu Pro Leu Ser Arg Ser Leu Asn Ala Asp Val Pro 725 730 735	2208
gaa caa ctt ata act ccg tta gtt tca ttg ggc cac att tct atg tta Glu Gln Leu Ile Thr Pro Leu Val Ser Leu Gly His Ile Ser Met Leu 740 745 750	2256
gca cca gat cag ttt gct tcc cca atg aaa tct gta gta gca aat ttt Ala Pro Asp Gln Phe Ala Ser Pro Met Lys Ser Val Val Ala Asn Phe 755 760 765	2304
att gtt aaa gat cta cta atg aat gac agg tca aca ggt gag aag aat Ile Val Lys Asp Leu Leu Met Asn Asp Arg Ser Thr Gly Glu Lys Asn 770 775 780	2352
gga aaa tta tgg tct cca gat gaa gag gtt tcc cct gaa gta cta gca Gly Lys Leu Trp Ser Pro Asp Glu Glu Val Ser Pro Glu Val Leu Ala 785 790 795 800	2400
aag gta cag gca att aaa ctt ctg gta aga tgg ctg ttg ggt atg aaa Lys Val Gln Ala Ile Lys Leu Leu Val Arg Trp Leu Leu Gly Met Lys 805 810 815	2448
aac aac cag tct aaa tct gcc aat tca act ctt cgg tta tta tca gca Asn Asn Gln Ser Lys Ser Ala Asn Ser Thr Leu Arg Leu Leu Ser Ala 820 825 830	2496
atg ttg gtt agt gag ggt gac ctg aca gag cag aag agg atc agt aaa Met Leu Val Ser Glu Gly Asp Leu Thr Glu Gln Lys Arg Ile Ser Lys 835 840 845	2544
tct gat atg tct cgc ttg cga tta gct gct ggt agt gcc ata atg aag Ser Asp Met Ser Arg Leu Arg Leu Ala Ala Gly Ser Ala Ile Met Lys 850 855 860	2592
ctt gct cag gaa cct tgt tac cat gaa att ata acc cca gaa cag ttt Leu Ala Gln Glu Pro Cys Tyr His Glu Ile Ile Thr Pro Glu Gln Phe 865 870 875 880	2640
cag ctc tgt gca ctt gtt att aat gat gag tgc tat caa gta agg cag Gln Leu Cys Ala Leu Val Ile Asn Asp Glu Cys Tyr Gln Val Arg Gln 885 890 895	2688
ata ttt gct cag aag cta cac aag gca ctt gtg aag tta ctg ctc cca Ile Phe Ala Gln Lys Leu His Lys Ala Leu Val Lys Leu Leu Pro 900 905 910	2736
ttg gag tat atg gcc atc ttt gcc ttg tgt gcc aaa gat cct gtg aag	2784

ES 2 662 325 T3

Leu	Glu	Tyr	Met	Ala	Ile	Phe	Ala	Leu	Cys	Ala	Lys	Asp	Pro	Val	Lys		
		915					920					925					
gag	aga	aga	gca	cat	gca	cga	cag	tgt	tta	cta	aaa	aac	atc	agt	ata		2832
Glu	Arg	Arg	Ala	His	Ala	Arg	Gln	Cys	Leu	Leu	Lys	Asn	Ile	Ser	Ile		
	930					935					940						
cgc	agg	gag	tac	att	aaa	cag	aac	ccc	atg	gct	act	gag	aaa	cta	tta		2880
Arg	Arg	Glu	Tyr	Ile	Lys	Gln	Asn	Pro	Met	Ala	Thr	Glu	Lys	Leu	Leu		
	945				950					955					960		
tca	ctg	ttg	cct	gag	tat	gta	ggt	ccg	tat	atg	att	cac	ctg	cta	gct		2928
Ser	Leu	Leu	Pro	Glu	Tyr	Val	Val	Pro	Tyr	Met	Ile	His	Leu	Leu	Ala		
				965					970						975		
cat	gat	cca	gat	ttt	aca	aga	tca	caa	gat	ggt	gat	cag	ctt	cgt	gat		2976
His	Asp	Pro	Asp	Phe	Thr	Arg	Ser	Gln	Asp	Val	Asp	Gln	Leu	Arg	Asp		
			980					985							990		
att	aaa	gag	tgc	ctc	tgg	ttc	atg	ctt	gaa	ggt	tta	atg	aca	aaa	aat		3024
Ile	Lys	Glu	Cys	Leu	Trp	Phe	Met	Leu	Glu	Val	Leu	Met	Thr	Lys	Asn		
		995					1000								1005		
gaa	aat	aat	agc	cat	gcc	ttt	atg	aaa	aag	atg	gca	gag	aat	atc			3069
Glu	Asn	Asn	Ser	His	Ala	Phe	Met	Lys	Lys	Met	Ala	Glu	Asn	Ile			
		1010				1015						1020					
aag	cta	aca	aaa	gat	gcc	cag	tct	cca	gat	gaa	tcc	aag	aca	aat			3114
Lys	Leu	Thr	Lys	Asp	Ala	Gln	Ser	Pro	Asp	Glu	Ser	Lys	Thr	Asn			
	1025					1030						1035					
gaa	aaa	ctt	tat	aca	gtg	tgt	gat	gtg	gcc	ctg	tgc	gtg	ata	aat			3159
Glu	Lys	Leu	Tyr	Thr	Val	Cys	Asp	Val	Ala	Leu	Cys	Val	Ile	Asn			
	1040					1045						1050					
agt	aaa	agt	gct	ttg	tgc	aat	gca	gag	tca	cca	aag	gat	cca	gtc			3204
Ser	Lys	Ser	Ala	Leu	Cys	Asn	Ala	Glu	Ser	Pro	Lys	Asp	Pro	Val			
	1055					1060						1065					
ctg	cca	gtg	aaa	ttt	ttt	aca	caa	cct	gaa	aag	gac	ttc	tgt	aat			3249
Leu	Pro	Val	Lys	Phe	Phe	Thr	Gln	Pro	Glu	Lys	Asp	Phe	Cys	Asn			
	1070					1075						1080					
gac	aag	agt	tat	att	tca	gaa	gag	aca	aga	gta	ctt	ctg	tta	aca			3294
Asp	Lys	Ser	Tyr	Ile	Ser	Glu	Glu	Thr	Arg	Val	Leu	Leu	Leu	Thr			
	1085					1090						1095					
gga	aag	cca	aaa	cct	gct	gga	gta	cta	ggt	gct	gta	aac	aag	cct			3339
Gly	Lys	Pro	Lys	Pro	Ala	Gly	Val	Leu	Gly	Ala	Val	Asn	Lys	Pro			
	1100					1105						1110					
ttg	tca	gca	acg	gga	agg	aaa	cca	tat	ggt	aga	agc	act	gga	gct			3384
Leu	Ser	Ala	Thr	Gly	Arg	Lys	Pro	Tyr	Val	Arg	Ser	Thr	Gly	Ala			
	1115					1120						1125					
gag	acc	gga	agc	aat	att	aat	gta	aat	tca	gag	ctg	aac	cct	tcc			3429
Glu	Thr	Gly	Ser	Asn	Ile	Asn	Val	Asn	Ser	Glu	Leu	Asn	Pro	Ser			
	1130					1135						1140					
acc	gga	aat	cga	cca	agg	gaa	cag	agt	tca	gag	gca	gca	gaa	act			3474
Thr	Gly	Asn	Arg	Pro	Arg	Glu	Gln	Ser	Ser	Glu	Ala	Ala	Glu	Thr			
	1145					1150						1155					
ggt	ggt	agt	gaa	aat	gag	gag	aac	cct	gta	aga	att	att	tct	gtc			3519
Gly	Val	Ser	Glu	Asn	Glu	Glu	Asn	Pro	Val	Arg	Ile	Ile	Ser	Val			

ES 2 662 325 T3

1160	1165	1170	
aca cca gta aag aat att gac	cca gta aag aat aag	gaa att aat	3564
Thr Pro Val Lys Asn Ile Asp	Pro Val Lys Asn Lys	Glu Ile Asn	
1175	1180	1185	
tct gat cag tct gcc cag ggc	aac atc agc agt gac	cga gga aag	3609
Ser Asp Gln Ser Ala Gln Gly	Asn Ile Ser Ser Asp	Arg Gly Lys	
1190	1195	1200	
aaa aga aca gta aca gca gct	ggt gca gag aat atc	caa caa aaa	3654
Lys Arg Thr Val Thr Ala Ala	Gly Ala Glu Asn Ile	Gln Gln Lys	
1205	1210	1215	
aca gat gag aaa gca gat gaa	tca gga cca cct gcc	cct tca aaa	3699
Thr Asp Glu Lys Ala Asp Glu	Ser Gly Pro Pro Ala	Pro Ser Lys	
1220	1225	1230	
ccc agg aga gga cgt cga ccc	aaa tct gaa tct cag	ggc aat gca	3744
Pro Arg Arg Gly Arg Arg Pro	Lys Ser Glu Ser Gln	Gly Asn Ala	
1235	1240	1245	
acc aaa aat gat gat ata aat	aaa cct ctt agt aag	gga aga aag	3789
Thr Lys Asn Asp Asp Ile Asn	Lys Pro Leu Ser Lys	Gly Arg Lys	
1250	1255	1260	
aga gct gca gtc agt cag gag	agc cct gga ggt ctg	gaa gca ggt	3834
Arg Ala Ala Val Ser Gln Glu	Ser Pro Gly Gly Leu	Glu Ala Gly	
1265	1270	1275	
aat gcc aaa gca ccc aaa ctg	caa gac aca gcc aaa	aag gca gca	3879
Asn Ala Lys Ala Pro Lys Leu	Gln Asp Thr Ala Lys	Lys Ala Ala	
1280	1285	1290	
ccg aca gag aga cag att gac	ttg caa agg taa taaatttatt		3922
Pro Thr Glu Arg Gln Ile Asp	Leu Gln Arg		
1295	1300		
tgcaaaggga gaaaatgaag gccaaacaga	agcaggctct agcttctgca	aaaacttgga	3982
ttcagaatga tgttgaacag acaatgaagc	taacttcaga acacactttc	tgcttgaaa	4042
actgaaaaaa gctattactt ccttttttca	catgaccaca actcctttga	tggaatgta	4102
cagcagaaac tcttgagaga gaggctaaaa	gcaactcttt tccaccctcc	ccccagactt	4162
ttcttatgaa aagtcaataa ttaagcaaat	tgcttaacac ttggttcag	ttctgcata	4222
tctggagttt aacggcataa tacaccatta	atttccatgc tgcagtcttt	attttaaaga	4282
aagtaacagg atgtccttac actgacaatg	aaaattcatc aattttagag	ccaggaattt	4342
cccgtgttac acaagaaaaa atagaagtct	actgaattaa ttttttagaa	gaagagaaat	4402
cagattaaat gtcttttttt tttccttttg	gaaactttta tgtataatc	ttctgcctg	4462
cctacttttc tgcaaaatga gatgtacaga	tttcagttcc ctgctatgaa	aagtgatgtg	4522
gtggcaattt tataaatggt gctttctgat	ttttatcaga gtgagaaat	aattaaatt	4582
attattgatt tcatatcact tcatattttg	atttccctc cattttagtt	taatataatt	4642
tgcaataaat gtacatattg ttgtctggtt	cataaagcat atcactttaa	agtggttttt	4702
actcctgtga ttatgttgga atatttgaaa	ttttaaagga gtaaaaactg	tccagcattt	4762

ES 2 662 325 T3

ggttttataa tgtttgtcac cagattttta ttattgatgt aaaaaaagt caattctttt 4822  
 taaatagttg gactttggca gctttgtaag gaaagtggga ggtgcttagg attgctatca 4882  
 atttcagcat tgtgctggtg ggaataagtg ttttgctttt gtctgccagt ctgggctccg 4942  
 tttttatggt ttttttgaag acaactattg catcaatata ttgtttcttg gcattgttca 5002  
 gcataggtaa tgtgtgcact tttcgtgtac acatattcat atttaagttt tttgcataaa 5062  
 ataaatgctt ctagatgtca tatggtagtc ttttttaatc tttttatcac attatgtttt 5122  
 cctgtgcagt ttttatgtga aagggtctaa gttataaaga aacaacatga ttacagtcaa 5182  
 ctctccatta tctatacaaa acagtgacta tgcctcaggt tttggatttt gcataaaatc 5242  
 acgtaattaa tcataaaatt aaagtaacaa agcataccgt aagagctaatt tcaggaggaa 5302  
 ctcgagattg gtctcttctc acctgcccc actctccact taagcccttt ccccaaagcc 5362  
 ccatctgaat gtgctcagtg tccttgcgca cacctggcgt gggtttgagg acataaatgt 5422  
 ttgtgtgata acttggctct gacaggctgt aagtctacgt gagatgtaa gagtgaacat 5482  
 gacctgtgtc caaaaaggat gataatgta aatgtaaaat ttgttggtag taaatgtcac 5542  
 ttaatgttct cataggtaat caagagttgg ctgtatactg actgactgaa agatggataa 5602  
 ttctcttaaa tatgcatata cacacattta ggtattggat gatggctagg gaacaatgga 5662  
 taccagatat taccttttaa aagggcagaa aaagttctac tottcttat tgcctcttca 5722  
 taatccttta gaaagataag atattgcctc caacatgctg aaaaagaata tctatgcata 5782  
 agcatcagag aagtcctca agccatcagt gggcatgttc tgttttagatg ttgaagttct 5842  
 cttagcatca gacagcttga ttcttaagge caccaatttg ccaccaataa aaagcacact 5902  
 ggtagaggcc gcctctctct cgtctccttt taactgacca ttcagcatca tagctgacta 5962  
 gattacctag cgtgaagtca tagctaacgt agtgtagcag ccattcccat cagttatggc 6022  
 tgcttagatt tttgcaagag agaagttagc tcaaaggatc tggccatatt acaaaatgta 6082  
 aatggcccac cttggatttt ttttaatacg aagcaagtgt ctggcactaa gggatgggag 6142  
 agtaggactg agctgatggg gagggactta agggaaattt gtcatttttc ctttgaaaaa 6202  
 ggaaaaagta aaatctctta ggaatttggt attcacatct cagagaaata caacacaaag 6262  
 tgcagactta tatttgagaa ttaatgttaa ccctttgtgt ctagtgtgaa gcttcttcta 6322  
 tttgtctaaa actacaagcc agaattttgt atctcctttg ataaaaagtg tgtataatgt 6382  
 aaagtagttt tgcattttct tgtgctgcac atgggctgaa tttttaaaaa attttttaaa 6442  
 agacttgaag agaaccttgt aatttgtgta aatgacaagt gtaaaatcct accataaaat 6502  
 gctaaaaata tgcattgttt caaataaaac caagaaatgc agcattatat a 6553

<210> 8  
 <211> 1303  
 <212> PRT  
 <213> *Bos taurus*

5

ES 2 662 325 T3

<400> 8

Met Asp Phe Thr Ala Gln Pro Lys Pro Ala Thr Ala Leu Cys Gly Val  
1 5 10 15

Val Ser Ala Asp Gly Lys Ile Ala Tyr Pro Pro Gly Val Lys Glu Ile  
20 25 30

Thr Asp Lys Ile Thr Thr Asp Glu Met Ile Lys Arg Leu Lys Met Val  
35 40 45

Val Lys Thr Phe Met Asp Met Asp Gln Asp Ser Glu Asp Glu Lys Gln  
50 55 60

Gln Tyr Leu Pro Leu Ala Leu His Leu Ala Ser Glu Phe Phe Leu Arg  
65 70 75 80

Asn Pro Asn Lys Asp Val Arg Leu Leu Val Ala Cys Cys Leu Ala Asp  
85 90 95

Ile Phe Arg Ile Tyr Ala Pro Glu Ala Pro Tyr Thr Ser His Asp Lys  
100 105 110

Leu Lys Asp Ile Phe Leu Phe Ile Thr Arg Gln Leu Lys Gly Leu Glu  
115 120 125

Asp Thr Lys Ser Pro Gln Phe Asn Arg Tyr Phe Tyr Leu Leu Glu Asn  
130 135 140

Leu Ala Trp Val Lys Ser Tyr Asn Ile Cys Phe Glu Leu Glu Asp Cys  
145 150 155 160

Asn Glu Ile Phe Ile Gln Leu Phe Arg Thr Leu Phe Ser Val Ile Asn  
165 170 175

Asn Ser His Asn Lys Lys Val Gln Met His Met Leu Asp Leu Met Ser  
180 185 190

Ser Ile Ile Met Glu Gly Asp Gly Val Thr Gln Glu Leu Leu Asp Ser  
195 200 205

Ile Leu Ile Asn Leu Ile Pro Ala His Lys Asn Leu Asn Lys Gln Ser  
210 215 220

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

Ala Cys Ile Ala Asn Phe Phe Asn Gln Val Leu Val Leu Gly Arg Ser

ES 2 662 325 T3

				245						250					255
Ser	Val	Ser	Asp	Leu	Ser	Glu	His	Val	Phe	Asp	Leu	Ile	Gln	Glu	Leu
			260						265				270		
Phe	Ala	Ile	Asp	Pro	His	Leu	Leu	Leu	Ser	Val	Met	Pro	Gln	Leu	Glu
		275					280					285			
Phe	Lys	Leu	Lys	Ser	Asn	Asp	Gly	Glu	Glu	Arg	Leu	Ala	Val	Val	Arg
	290					295					300				
Leu	Leu	Ala	Lys	Leu	Phe	Gly	Ser	Lys	Asp	Ser	Asp	Leu	Ala	Thr	Gln
305					310					315					320
Asn	Arg	Pro	Leu	Trp	Gln	Cys	Phe	Leu	Gly	Arg	Phe	Asn	Asp	Ile	His
				325					330					335	
Val	Pro	Val	Arg	Leu	Glu	Ser	Val	Lys	Phe	Ala	Ser	His	Cys	Leu	Met
			340					345						350	
Asn	His	Pro	Asp	Leu	Ala	Lys	Asp	Leu	Thr	Gly	Phe	Thr	Leu	Ala	Leu
		355					360					365			
Phe	Gln	Val	Ser	Asn	Ser	His	Gly	Leu	Trp	Arg	Val	Arg	Lys	Glu	Ala
	370					375					380				
Met	Met	Gly	Leu	Ala	Gln	Leu	Tyr	Lys	Lys	Tyr	Cys	Leu	His	Gly	Glu
385					390					395					400
Ala	Gly	Lys	Glu	Ala	Ala	Glu	Lys	Val	Ser	Trp	Ile	Lys	Asp	Lys	Leu
				405					410					415	
Leu	His	Ile	Tyr	Tyr	Gln	Asn	Ser	Ile	Asp	Asp	Lys	Leu	Leu	Val	Glu
			420					425						430	
Lys	Ile	Phe	Ala	Gln	Tyr	Leu	Val	Pro	His	Asn	Leu	Glu	Thr	Glu	Glu
		435					440					445			
Arg	Met	Lys	Cys	Leu	Tyr	Tyr	Leu	Tyr	Ala	Ser	Leu	Asp	Pro	Asn	Ala
	450					455						460			
Val	Lys	Ala	Leu	Asn	Glu	Met	Trp	Lys	Cys	Gln	Asn	Met	Leu	Arg	Ser
465					470					475					480
His	Val	Arg	Glu	Leu	Leu	Asp	Leu	His	Lys	Gln	Pro	Thr	Ser	Glu	Ala
				485					490					495	
Asn	Cys	Ser	Ala	Met	Phe	Gly	Lys	Leu	Met	Thr	Ile	Ala	Lys	Asn	Leu
			500					505						510	

ES 2 662 325 T3

Pro Asp Pro Gly Lys Ala Gln Asp Phe Val Lys Lys Phe Asn Gln Val  
 515 520 525

Leu Gly Asp Asp Glu Lys Leu Arg Ser Gln Leu Glu Leu Leu Ile Ser  
 530 535 540

Pro Thr Cys Ser Cys Lys Gln Ala Asp Val Cys Val Arg Glu Ile Ala  
 545 550 555 560

Arg Lys Leu Ala Asn Pro Lys Gln Pro Thr Asn Pro Phe Leu Glu Met  
 565 570 575

Val Lys Phe Leu Leu Glu Arg Ile Ala Pro Val His Ile Asp Ser Glu  
 580 585 590

Ala Ile Ser Ala Leu Val Lys Leu Met Asn Lys Ser Ile Glu Gly Thr  
 595 600 605

Ala Asp Asp Glu Glu Glu Gly Val Ser Pro Asp Thr Ala Ile Arg Ser  
 610 615 620

Gly Leu Glu Leu Leu Lys Val Leu Ser Phe Thr His Pro Thr Ser Phe  
 625 630 635 640

His Ser Ala Glu Thr Tyr Glu Ser Leu Leu Gln Cys Leu Arg Met Glu  
 645 650 655

Asp Asp Lys Val Ala Glu Ala Ala Ile Gln Ile Phe Arg Asn Thr Gly  
 660 665 670

His Lys Ile Glu Thr Asp Leu Pro Gln Ile Arg Ser Thr Leu Ile Pro  
 675 680 685

Ile Leu His Gln Lys Ala Lys Arg Gly Thr Pro His Gln Ala Lys Gln  
 690 695 700

Ala Val His Cys Ile His Ala Ile Phe Thr Asn Lys Glu Val Gln Leu  
 705 710 715 720

Ala Gln Ile Phe Glu Pro Leu Ser Arg Ser Leu Asn Ala Asp Val Pro  
 725 730 735

Glu Gln Leu Ile Thr Pro Leu Val Ser Leu Gly His Ile Ser Met Leu  
 740 745 750

Ala Pro Asp Gln Phe Ala Ser Pro Met Lys Ser Val Val Ala Asn Phe  
 755 760 765



ES 2 662 325 T3

Ile Val Lys Asp Leu Leu Met Asn Asp Arg Ser Thr Gly Glu Lys Asn  
770 775 780

Gly Lys Leu Trp Ser Pro Asp Glu Glu Val Ser Pro Glu Val Leu Ala  
785 790 795 800

Lys Val Gln Ala Ile Lys Leu Leu Val Arg Trp Leu Leu Gly Met Lys  
805 810 815

Asn Asn Gln Ser Lys Ser Ala Asn Ser Thr Leu Arg Leu Leu Ser Ala  
820 825 830

Met Leu Val Ser Glu Gly Asp Leu Thr Glu Gln Lys Arg Ile Ser Lys  
835 840 845

Ser Asp Met Ser Arg Leu Arg Leu Ala Ala Gly Ser Ala Ile Met Lys  
850 855 860

Leu Ala Gln Glu Pro Cys Tyr His Glu Ile Ile Thr Pro Glu Gln Phe  
865 870 875 880

Gln Leu Cys Ala Leu Val Ile Asn Asp Glu Cys Tyr Gln Val Arg Gln  
885 890 895

Ile Phe Ala Gln Lys Leu His Lys Ala Leu Val Lys Leu Leu Leu Pro  
900 905 910

Leu Glu Tyr Met Ala Ile Phe Ala Leu Cys Ala Lys Asp Pro Val Lys  
915 920 925

Glu Arg Arg Ala His Ala Arg Gln Cys Leu Leu Lys Asn Ile Ser Ile  
930 935 940

Arg Arg Glu Tyr Ile Lys Gln Asn Pro Met Ala Thr Glu Lys Leu Leu  
945 950 955 960

Ser Leu Leu Pro Glu Tyr Val Val Pro Tyr Met Ile His Leu Leu Ala  
965 970 975

His Asp Pro Asp Phe Thr Arg Ser Gln Asp Val Asp Gln Leu Arg Asp  
980 985 990

Ile Lys Glu Cys Leu Trp Phe Met Leu Glu Val Leu Met Thr Lys Asn  
995 1000 1005

Glu Asn Asn Ser His Ala Phe Met Lys Lys Met Ala Glu Asn Ile  
1010 1015 1020

ES 2 662 325 T3

Lys Leu Thr Lys Asp Ala Gln Ser Pro Asp Glu Ser Lys Thr Asn  
 1025 1030 1035  
 Glu Lys Leu Tyr Thr Val Cys Asp Val Ala Leu Cys Val Ile Asn  
 1040 1045 1050  
 Ser Lys Ser Ala Leu Cys Asn Ala Glu Ser Pro Lys Asp Pro Val  
 1055 1060 1065  
 Leu Pro Val Lys Phe Phe Thr Gln Pro Glu Lys Asp Phe Cys Asn  
 1070 1075 1080  
 Asp Lys Ser Tyr Ile Ser Glu Glu Thr Arg Val Leu Leu Leu Thr  
 1085 1090 1095  
 Gly Lys Pro Lys Pro Ala Gly Val Leu Gly Ala Val Asn Lys Pro  
 1100 1105 1110  
 Leu Ser Ala Thr Gly Arg Lys Pro Tyr Val Arg Ser Thr Gly Ala  
 1115 1120 1125  
 Glu Thr Gly Ser Asn Ile Asn Val Asn Ser Glu Leu Asn Pro Ser  
 1130 1135 1140  
 Thr Gly Asn Arg Pro Arg Glu Gln Ser Ser Glu Ala Ala Glu Thr  
 1145 1150 1155  
 Gly Val Ser Glu Asn Glu Glu Asn Pro Val Arg Ile Ile Ser Val  
 1160 1165 1170  
 Thr Pro Val Lys Asn Ile Asp Pro Val Lys Asn Lys Glu Ile Asn  
 1175 1180 1185  
 Ser Asp Gln Ser Ala Gln Gly Asn Ile Ser Ser Asp Arg Gly Lys  
 1190 1195 1200  
 Lys Arg Thr Val Thr Ala Ala Gly Ala Glu Asn Ile Gln Gln Lys  
 1205 1210 1215  
 Thr Asp Glu Lys Ala Asp Glu Ser Gly Pro Pro Ala Pro Ser Lys  
 1220 1225 1230  
 Pro Arg Arg Gly Arg Arg Pro Lys Ser Glu Ser Gln Gly Asn Ala  
 1235 1240 1245  
 Thr Lys Asn Asp Asp Ile Asn Lys Pro Leu Ser Lys Gly Arg Lys  
 1250 1255 1260  
 Arg Ala Ala Val Ser Gln Glu Ser Pro Gly Gly Leu Glu Ala Gly

ES 2 662 325 T3

1265

1270

1275

Asn Ala Lys Ala Pro Lys Leu Gln Asp Thr Ala Lys Lys Ala Ala  
 1280 1285 1290

Pro Thr Glu Arg Gln Ile Asp Leu Gln Arg  
 1295 1300

<210> 9  
 <211> 6680  
 <212> ADN  
 <213> *Equus caballus*

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(4014)  
 <223>

<400> 9

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

5

10

15

ES 2 662 325 T3

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

ES 2 662 325 T3

ggt gaa gca gga aag gaa gct gca gag aaa gtc agt tgg ata aag gac	1344
Gly Glu Ala Gly Lys Glu Ala Ala Glu Lys Val Ser Trp Ile Lys Asp	
435 440 445	
aaa ctt ttg cat att tat tat cag aat agc atc gat gac aaa ctg ttg	1392
Lys Leu Leu His Ile Tyr Tyr Gln Asn Ser Ile Asp Asp Lys Leu Leu	
450 455 460	
gta gag aaa atc ttt gct cag tat ctt gtt ccc cac aac ctg gaa aca	1440
Val Glu Lys Ile Phe Ala Gln Tyr Leu Val Pro His Asn Leu Glu Thr	
465 470 475 480	
gaa gag aga atg aaa tgc tta tat tat tta tat gct agt ttg gat cca	1488
Glu Glu Arg Met Lys Cys Leu Tyr Tyr Leu Tyr Ala Ser Leu Asp Pro	
485 490 495	
aat gct gtc aaa gct ctc aat gaa atg tgg aag tgt cag aac atg ctt	1536
Asn Ala Val Lys Ala Leu Asn Glu Met Trp Lys Cys Gln Asn Met Leu	
500 505 510	
aga agt cat gta cga gaa tta ctg gat ttg cat aag cag cct aca tca	1584
Arg Ser His Val Arg Glu Leu Leu Asp Leu His Lys Gln Pro Thr Ser	
515 520 525	
gag gct aac tgt tct gct atg ttt gga aaa ctg atg acc ata gca aag	1632
Glu Ala Asn Cys Ser Ala Met Phe Gly Lys Leu Met Thr Ile Ala Lys	
530 535 540	
aat ttg cct gac cct ggg aaa gca caa gat ttt gtg aag aaa ttt aac	1680
Asn Leu Pro Asp Pro Gly Lys Ala Gln Asp Phe Val Lys Lys Phe Asn	
545 550 555 560	
cag gtt ctc ggt gat gat gag aaa cta cgg tct cag ttg gag tta tta	1728
Gln Val Leu Gly Asp Asp Glu Lys Leu Arg Ser Gln Leu Glu Leu Leu	
565 570 575	
atc agc cca acc tgt tca tgc aaa cag gca gat gtt tgt gtg aga gaa	1776
Ile Ser Pro Thr Cys Ser Cys Lys Gln Ala Asp Val Cys Val Arg Glu	
580 585 590	
ata gct cgg aaa ctt gca aat cct aag caa cca aca aat cct ttt cta	1824
Ile Ala Arg Lys Leu Ala Asn Pro Lys Gln Pro Thr Asn Pro Phe Leu	
595 600 605	
gag atg gtc aaa ttt ctg ttg gaa aga att gca cct gtg cac att gat	1872
Glu Met Val Lys Phe Leu Leu Glu Arg Ile Ala Pro Val His Ile Asp	
610 615 620	
tcg gaa gcc ata agt gca ctg gta aaa ttg atg aat aaa tcc ata gag	1920
Ser Glu Ala Ile Ser Ala Leu Val Lys Leu Met Asn Lys Ser Ile Glu	
625 630 635 640	
ggg aca gca gat gat gaa gag gag ggt gta agt cca gat aca gcg att	1968
Gly Thr Ala Asp Asp Glu Glu Glu Gly Val Ser Pro Asp Thr Ala Ile	
645 650 655	
cggt tca gga ctt gaa ctt ctt aag gtt ctg tct ttc aca cat cct acc	2016
Arg Ser Gly Leu Glu Leu Leu Lys Val Leu Ser Phe Thr His Pro Thr	
660 665 670	
tcg ttc cac tct gca gag acg tat gag tcc ctg tta cag tgc ctc aga	2064
Ser Phe His Ser Ala Glu Thr Tyr Glu Ser Leu Leu Gln Cys Leu Arg	
675 680 685	
atg gaa gat gac aag gta gca gaa gct gct ata caa att ttt aga aat	2112

ES 2 662 325 T3

Met	Glu	Asp	Asp	Lys	Val	Ala	Glu	Ala	Ala	Ile	Gln	Ile	Phe	Arg	Asn		
	690					695					700						
aca	ggc	cac	aaa	att	gaa	aca	gac	ctg	ccc	cag	ata	cga	tcg	acc	tta	2160	
Thr	Gly	His	Lys	Ile	Glu	Thr	Asp	Leu	Pro	Gln	Ile	Arg	Ser	Thr	Leu		
	705				710					715					720		
att	ccc	att	tta	cat	cag	aaa	gca	aag	aga	ggg	act	cca	cac	caa	gca	2208	
Ile	Pro	Ile	Leu	His	Gln	Lys	Ala	Lys	Arg	Gly	Thr	Pro	His	Gln	Ala		
				725					730					735			
aaa	cag	gct	ggt	cac	tgt	ata	cat	gcc	ata	ttc	aca	aat	aaa	gaa	gtc	2256	
Lys	Gln	Ala	Val	His	Cys	Ile	His	Ala	Ile	Phe	Thr	Asn	Lys	Glu	Val		
			740					745						750			
cag	ctt	gca	cag	att	ttt	gag	cca	ctc	agt	agg	agt	ctg	aat	gct	gat	2304	
Gln	Leu	Ala	Gln	Ile	Phe	Glu	Pro	Leu	Ser	Arg	Ser	Leu	Asn	Ala	Asp		
		755					760						765				
gta	cca	gaa	caa	ctt	ata	act	cca	tta	ggt	tca	ttg	ggc	cac	ata	tct	2352	
Val	Pro	Glu	Gln	Leu	Ile	Thr	Pro	Leu	Val	Ser	Leu	Gly	His	Ile	Ser		
	770					775						780					
atg	tta	gca	cca	gat	cag	ttt	gct	tct	cca	atg	aaa	tct	gta	gta	gca	2400	
Met	Leu	Ala	Pro	Asp	Gln	Phe	Ala	Ser	Pro	Met	Lys	Ser	Val	Val	Ala		
	785				790					795					800		
aat	ttt	att	gtg	aaa	gat	ctc	cta	atg	aat	gac	agg	tca	aca	ggg	gag	2448	
Asn	Phe	Ile	Val	Lys	Asp	Leu	Leu	Met	Asn	Asp	Arg	Ser	Thr	Gly	Glu		
				805					810					815			
aag	aat	gga	aaa	tta	tgg	tct	cca	gat	gaa	gaa	ggt	tct	cct	gaa	gta	2496	
Lys	Asn	Gly	Lys	Leu	Trp	Ser	Pro	Asp	Glu	Glu	Val	Ser	Pro	Glu	Val		
			820					825					830				
tta	gca	aag	gta	cag	gca	att	aaa	ctt	ctg	gta	agg	tgg	ctg	ttg	ggg	2544	
Leu	Ala	Lys	Val	Gln	Ala	Ile	Lys	Leu	Leu	Val	Arg	Trp	Leu	Leu	Gly		
		835					840					845					
atg	aaa	aac	aac	cag	tct	aaa	tct	gcc	aat	tca	act	ctt	cgg	tta	tta	2592	
Met	Lys	Asn	Asn	Gln	Ser	Lys	Ser	Ala	Asn	Ser	Thr	Leu	Arg	Leu	Leu		
	850					855						860					
tca	gcg	atg	ttg	ggt	agt	gag	ggg	gac	ctg	aca	gag	caa	aag	agg	atc	2640	
Ser	Ala	Met	Leu	Val	Ser	Glu	Gly	Asp	Leu	Thr	Glu	Gln	Lys	Arg	Ile		
	865				870					875					880		
agt	aaa	tct	gat	atg	tct	cgc	ttg	cga	tta	gct	gct	ggg	agt	gcc	ata	2688	
Ser	Lys	Ser	Asp	Met	Ser	Arg	Leu	Arg	Leu	Ala	Ala	Gly	Ser	Ala	Ile		
				885					890					895			
atg	aag	ctt	gct	cag	gaa	cct	tgt	tac	cat	gaa	att	ata	acc	cca	gaa	2736	
Met	Lys	Leu	Ala	Gln	Glu	Pro	Cys	Tyr	His	Glu	Ile	Ile	Thr	Pro	Glu		
			900					905						910			
cag	ttt	cag	ctc	tgt	gca	ctt	ggt	att	aat	gat	gag	tgc	tac	caa	gta	2784	
Gln	Phe	Gln	Leu	Cys	Ala	Leu	Val	Ile	Asn	Asp	Glu	Cys	Tyr	Gln	Val		
		915					920					925					
agg	cag	ata	ttt	gct	cag	aag	ctg	cat	aag	gcg	ctt	gta	aag	ttg	ctg	2832	
Arg	Gln	Ile	Phe	Ala	Gln	Lys	Leu	His	Lys	Ala	Leu	Val	Lys	Leu	Leu		
	930					935					940						
ctc	ccg	ttg	gag	tat	atg	gcg	atc	ttt	gcc	ttg	tgt	gcc	aaa	gat	cct	2880	
Leu	Pro	Leu	Glu	Tyr	Met	Ala	Ile	Phe	Ala	Leu	Cys	Ala	Lys	Asp	Pro		

ES 2 662 325 T3

945	950	955	960	
gtg aag gaa aga aga gca cat gca cgg cag tgt tta cta aaa aat atc				2928
Val Lys Glu Arg Arg Ala His Ala Arg Gln Cys Leu Leu Lys Asn Ile	965	970	975	
agt ata cgc agg gag tac att aaa cag aac ccc atg gct act gag aaa				2976
Ser Ile Arg Arg Glu Tyr Ile Lys Gln Asn Pro Met Ala Thr Glu Lys	980	985	990	
tta tta tca ctg ttg cct gaa tat gta gtt cca tat atg att cac cta				3024
Leu Leu Ser Leu Leu Pro Glu Tyr Val Val Pro Tyr Met Ile His Leu	995	1000	1005	
tta gcc cat gat cca gat ttt aca aga tca caa gat gtt gat caa				3069
Leu Ala His Asp Pro Asp Phe Thr Arg Ser Gln Asp Val Asp Gln	1010	1015	1020	
ctt cgt gat att aaa gag tgc cta tgg ttc atg ctt gaa gtt tta				3114
Leu Arg Asp Ile Lys Glu Cys Leu Trp Phe Met Leu Glu Val Leu	1025	1030	1035	
atg aca aag aat gaa aac aat agc cat gcc ttt atg aag aag atg				3159
Met Thr Lys Asn Glu Asn Asn Ser His Ala Phe Met Lys Lys Met	1040	1045	1050	
gca gaa aac atc aag tta aca aaa gat gcc cag tct cca gat gaa				3204
Ala Glu Asn Ile Lys Leu Thr Lys Asp Ala Gln Ser Pro Asp Glu	1055	1060	1065	
tcc aag aca aat gaa aaa ctt tat aca gtg tgt gat gtg gct ctg				3249
Ser Lys Thr Asn Glu Lys Leu Tyr Thr Val Cys Asp Val Ala Leu	1070	1075	1080	
tgt gtt ata aac agt aaa agt gct ttg tgc aat gca gat tca cca				3294
Cys Val Ile Asn Ser Lys Ser Ala Leu Cys Asn Ala Asp Ser Pro	1085	1090	1095	
aag gat cca gtc ctt cca atg aaa ttt ttt aca caa cct gaa aag				3339
Lys Asp Pro Val Leu Pro Met Lys Phe Phe Thr Gln Pro Glu Lys	1100	1105	1110	
gac ttc tgt aat gac aag agt tat att tca gaa gag aca aga gta				3384
Asp Phe Cys Asn Asp Lys Ser Tyr Ile Ser Glu Glu Thr Arg Val	1115	1120	1125	
ctt ctg tta aca gga aag cca aaa cct gct gga gta ctt ggt gca				3429
Leu Leu Leu Thr Gly Lys Pro Lys Pro Ala Gly Val Leu Gly Ala	1130	1135	1140	
gta aac aag cct tta tgc gca acg gga agg aaa cca tat gtt aga				3474
Val Asn Lys Pro Leu Ser Ala Thr Gly Arg Lys Pro Tyr Val Arg	1145	1150	1155	
agc act gga act gag act gga agc act att aat gtc aat tca gag				3519
Ser Thr Gly Thr Glu Thr Gly Ser Thr Ile Asn Val Asn Ser Glu	1160	1165	1170	
ctg aac cct tca act gga agt cga tca aga gaa cag agt tca gag				3564
Leu Asn Pro Ser Thr Gly Ser Arg Ser Arg Glu Gln Ser Ser Glu	1175	1180	1185	
gca gca gaa act gga gtt agt gaa aat gaa gag aac cct gtg aga				3609
Ala Ala Glu Thr Gly Val Ser Glu Asn Glu Glu Asn Pro Val Arg	1190	1195	1200	

ES 2 662 325 T3

att att tct gtc acg cct gta aag aat att gac ccg gta aag aat	3654
Ile Ile Ser Val Thr Pro Val Lys Asn Ile Asp Pro Val Lys Asn	
1205 1210 1215	
aag gag att aat tct gat cag gct acc cag ggc aac atc agc agt	3699
Lys Glu Ile Asn Ser Asp Gln Ala Thr Gln Gly Asn Ile Ser Ser	
1220 1225 1230	
gac cga gga aag aaa aga aca gta aca gca gct ggt aca gag aat	3744
Asp Arg Gly Lys Lys Arg Thr Val Thr Ala Ala Gly Thr Glu Asn	
1235 1240 1245	
atc caa caa aaa aca gat gag aaa gtg gat gaa tca gga cca cct	3789
Ile Gln Gln Lys Thr Asp Glu Lys Val Asp Glu Ser Gly Pro Pro	
1250 1255 1260	
gcc cct tca aaa ccc agg aga gga cgt cga ccc aag tct gaa tct	3834
Ala Pro Ser Lys Pro Arg Arg Gly Arg Arg Pro Lys Ser Glu Ser	
1265 1270 1275	
cag ggc aat gca acc aaa aat gat gat ata aat aaa cct ctt agc	3879
Gln Gly Asn Ala Thr Lys Asn Asp Asp Ile Asn Lys Pro Leu Ser	
1280 1285 1290	
aag gga aga aag aga gcc gcg gtc agt cag gaa agc cct ggg ggt	3924
Lys Gly Arg Lys Arg Ala Ala Val Ser Gln Glu Ser Pro Gly Gly	
1295 1300 1305	
ttg gaa gca ggt aat gcc aaa gca ccc aaa ctg caa gac ata gcc	3969
Leu Glu Ala Gly Asn Ala Lys Ala Pro Lys Leu Gln Asp Ile Ala	
1310 1315 1320	
aaa aag gca gca cca gca gag aga cag att gac cta caa agg taa	4014
Lys Lys Ala Ala Pro Ala Glu Arg Gln Ile Asp Leu Gln Arg	
1325 1330 1335	
taaaactcgt ttgcaaaggg agaaaatgaa ggccaaacag aagcaggctc cagcttctgt	4074
aaaacttggg ttcaaaatgt ccctgaagag aatgaagt aagttcagaa cacacacttt	4134
ctgccttgaa aactgaaaga aaccattact ttcttttcac atgaccacaa gtctttgatg	4194
gaaatgtaca gcagaaactc ttgagagagg ctaaaagcaa ctctattcta cccttcccc	4254
cagacttttc ttatgaaaag tcaataatta agcaaattgc ttaacacttg gttccagttc	4314
ctgcatatct ggagtttaaa ggcatagtac accattaatt tccatgctgc agtttttatt	4374
ttaagaaaag taacaggatg tccttacact gacactgaaa attcatcaat tttagagcca	4434
ggaattcccg ttgttacaca agaaaaaat agaagtctac tgaattaatt ttttagaaga	4494
aaaaagatca gattaaatat ttctttgttt ttcttttgg aaacttttat gtataattct	4554
ttctgcctgc ctacttttct gcaaaaatga gatgtacaga tttcagttcc ctgctatgaa	4614
aagtgatgtg gtggcaatth tataaatgth gctttctgat ttttatcaga gtgagaaaat	4674
aattaaatt attattgatt tcatatcact tcatattttg atttcccctc cattttagtt	4734
taatataatt tgcaataaat gtacatattg ttgtttgttt cataaagcat atcactttaa	4794
agtggttttt actcctgtga ttatgttggg atatttgtaa ttttaaagga gtaaagactg	4854



ES 2 662 325 T3

tccagcattt ggttttataa tgtttgcac cagattttta ttattgatgt aaaaaaacia 4914  
 agtcaatttt ttaaaatagt tggacttttg cagctttgta aggaaagtg gaagtgttta 4974  
 ggattgctat caatttcagc attgtgctat tgggaaataa gtgttttgct tttgtctgcc 5034  
 gatctgggct cagtttttat gtttatttta gaagacaact gttgcatcaa tatattgctt 5094  
 cttggcattg ttcagcatag gtaatgtgtg cacttttgtg tacacatgct catatttaag 5154  
 ttttcgcata aaataaatgc ttctagatgt catatggtag tcttttttaa tctttttatc 5214  
 atatgtttgt aatttttttt atgtgaaagg gctaagtca ttaaacaag aacatgatta 5274  
 cagtcaactc tccattatct atataaaata gtgactgtgc ctcaggtttt gaattttgca 5334  
 gtaatcataa acttaaaata atgaaggcat actgcaggag ctaattcagg aggaacttga 5394  
 aatttgcctt ttctcagct cagagttatg gectgcccc attctccatt gtaggctctt 5454  
 tcccaaagcc ctagctgggt gttcttactc cattcccaca cacatgccta gcctgggtta 5514  
 gaggatgaa acgacgctt cattataact tggctctcat aggctgtagt ctacatggga 5574  
 tgtacaaaca gtgaatgtga gctgtgacaa aaaaggatgg ttatgttaat gcgaaaattt 5634  
 gctggtagta aatgtcactt atgttctcat agataatcaa gagttggctg tatattgact 5694  
 gagtgaaaaa tgggtagttc ttttaaatat gcatatacac acatttaggt atcatgatga 5754  
 ttagggaaca atggatacca gtgacagaaa acagtatctt ttgaaagggc agaaacagcc 5814  
 ctactcttcc ttattgcctc ttcctaacc cttagaagga aagtataaaa aaaacattgc 5874  
 ctccaacatg ctgaagaaga atatctatgc ataagcatct gagaagtcct tcaagcaatc 5934  
 agtgggcacg ttctatttag aaagatttta aagtccctt agcatcagac agcttggttc 5994  
 ttaaggccac caattggca ccaataagaa gcacacctgt agggaaactc tttctctctt 6054  
 aactcctttt gataattact cagcaccaca gctgagagat tacatagtgt tcagtcatat 6114  
 tcaacataat gtagcagaac catttgcac agtttatggc tgctgagatt attgcaggag 6174  
 aggagttagc tgaaaggatc tggtcogcat acacatgtaa ctggcccact catgatttta 6234  
 taacatgtct ggcactaagg gaaggagaa taggatgata ggaaagattg agctgatgtg 6294  
 gagggacttg ttaaggaa atttgtcatt tttcctttga aaaaggaaa agtaaatcc 6354  
 cttaggaatt tggattcgt atctcagaga aatacaacac aaagtgcaga cttatatttg 6414  
 agaattaatg ttaaccctt gtgtctagtt tgaagcttct tgtatttgc taaaactaca 6474  
 agccagaatt ttgtatctcc tttgataaaa agtgtgtata atgtaaagta gttttgcata 6534  
 ttgtgctgca catgggctga atttttaaa tttttttaaa gacttgaagc agaaccttgt 6594  
 aatttgtgta aatgacaagt gtaaaatcct accataaaat gctaaaaata tgcattgttt 6654  
 caataaaac caagaaatgc agcatt 6680

<210> 10  
 <211> 1337  
 <212> PRT  
 <213> *Equus caballus*

ES 2 662 325 T3

<400> 10

Met Asp Phe Thr Ala Gln Pro Lys Pro Ala Thr Ala Leu Cys Gly Val  
 1 5 10 15

Val Ser Ala Asp Gly Lys Ile Ala Tyr Pro Pro Gly Val Lys Glu Ile  
 20 25 30

Thr Asp Lys Ile Thr Thr Asp Glu Met Ile Lys Arg Leu Lys Met Val  
 35 40 45

Val Lys Thr Phe Met Asp Met Asp Gln Asp Ser Glu Asp Glu Lys Gln  
 50 55 60

Gln Tyr Leu Pro Leu Ala Leu His Leu Ala Ser Glu Phe Phe Leu Arg  
 65 70 75 80

Asn Pro Asn Lys Asp Val Arg Leu Leu Val Ala Cys Cys Leu Ala Asp  
 85 90 95

Ile Phe Arg Ile Tyr Ala Pro Glu Ala Pro Tyr Thr Ser His Asp Lys  
 100 105 110

Leu Lys Asp Ile Phe Leu Phe Ile Thr Arg Gln Leu Lys Gly Leu Glu  
 115 120 125

Asp Thr Lys Ser Pro Gln Phe Asn Arg Tyr Phe Tyr Leu Leu Glu Asn  
 130 135 140

Leu Ala Trp Val Lys Ser Tyr Asn Ile Cys Phe Glu Leu Glu Asp Cys  
 145 150 155 160

Asn Glu Ile Phe Ile Gln Leu Phe Arg Thr Leu Phe Ser Val Ile Asn  
 165 170 175

Asn Ser His Asn Lys Lys Val Gln Met His Met Leu Asp Leu Met Ser  
 180 185 190

Ser Ile Ile Met Glu Gly Asp Gly Val Thr Gln Glu Leu Leu Asp Ser  
 195 200 205

Ile Leu Ile Asn Leu Ile Pro Ala His Lys Asn Leu Asn Lys Gln Ser  
 210 215 220

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

ES 2 662 325 T3

Ala Cys Ile Ala Asn Phe Phe Asn Gln Val Leu Val Leu Gly Arg Ser  
 245 250 255

Ser Val Ser Asp Leu Ser Glu His Val Phe Asp Leu Ile Gln Glu Leu  
 260 265 270

Phe Ala Ile Asp Pro His Leu Leu Leu Ser Val Met Pro Gln Leu Glu  
 275 280 285

Phe Lys Leu Lys Ser Asn Asp Gly Glu Glu Arg Leu Ala Val Val Arg  
 290 295 300

Leu Leu Ala Lys Leu Phe Gly Ser Lys Asp Ser Asp Leu Ala Thr Gln  
 305 310 315 320

Asn Arg Pro Leu Trp Gln Cys Phe Leu Gly Arg Phe Asn Asp Ile His  
 325 330 335

Val Pro Val Arg Leu Glu Ser Val Lys Phe Ala Ser His Cys Leu Met  
 340 345 350

Asn His Pro Asp Leu Ala Lys Asp Leu Thr Glu Tyr Leu Lys Val Arg  
 355 360 365

Ser His Asp Pro Glu Glu Ala Ile Arg His Asp Val Ile Val Thr Ile  
 370 375 380

Ile Thr Ala Ala Lys Arg Asp Leu Ala Leu Val Asn Asp Gln Leu Leu  
 385 390 395 400

Gly Phe Val Arg Glu Arg Thr Leu Asp Lys Arg Trp Arg Val Arg Lys  
 405 410 415

Glu Ala Met Met Gly Leu Ala Gln Leu Tyr Lys Lys Tyr Cys Leu His  
 420 425 430

Gly Glu Ala Gly Lys Glu Ala Ala Glu Lys Val Ser Trp Ile Lys Asp  
 435 440 445

Lys Leu Leu His Ile Tyr Tyr Gln Asn Ser Ile Asp Asp Lys Leu Leu  
 450 455 460

Val Glu Lys Ile Phe Ala Gln Tyr Leu Val Pro His Asn Leu Glu Thr  
 465 470 475 480

Glu Glu Arg Met Lys Cys Leu Tyr Tyr Leu Tyr Ala Ser Leu Asp Pro  
 485 490 495

Asn Ala Val Lys Ala Leu Asn Glu Met Trp Lys Cys Gln Asn Met Leu

ES 2 662 325 T3

			500						505						510		
Arg	Ser	His	Val	Arg	Glu	Leu	Leu	Asp	Leu	His	Lys	Gln	Pro	Thr	Ser		
		515					520					525					
Glu	Ala	Asn	Cys	Ser	Ala	Met	Phe	Gly	Lys	Leu	Met	Thr	Ile	Ala	Lys		
	530					535					540						
Asn	Leu	Pro	Asp	Pro	Gly	Lys	Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Lys	Lys	Phe	Asn		
545					550					555					560		
Gln	Val	Leu	Gly	Asp	Asp	Glu	Lys	Leu	Arg	Ser	Gln	Leu	Glu	Leu	Leu		
				565					570						575		
Ile	Ser	Pro	Thr	Cys	Ser	Cys	Lys	Gln	Ala	Asp	Val	Cys	Val	Arg	Glu		
			580					585						590			
Ile	Ala	Arg	Lys	Leu	Ala	Asn	Pro	Lys	Gln	Pro	Thr	Asn	Pro	Phe	Leu		
		595					600						605				
Glu	Met	Val	Lys	Phe	Leu	Leu	Glu	Arg	Ile	Ala	Pro	Val	His	Ile	Asp		
	610					615					620						
Ser	Glu	Ala	Ile	Ser	Ala	Leu	Val	Lys	Leu	Met	Asn	Lys	Ser	Ile	Glu		
625					630					635					640		
Gly	Thr	Ala	Asp	Asp	Glu	Glu	Glu	Gly	Val	Ser	Pro	Asp	Thr	Ala	Ile		
				645					650						655		
Arg	Ser	Gly	Leu	Glu	Leu	Leu	Lys	Val	Leu	Ser	Phe	Thr	His	Pro	Thr		
			660					665						670			
Ser	Phe	His	Ser	Ala	Glu	Thr	Tyr	Glu	Ser	Leu	Leu	Gln	Cys	Leu	Arg		
		675					680					685					
Met	Glu	Asp	Asp	Lys	Val	Ala	Glu	Ala	Ala	Ile	Gln	Ile	Phe	Arg	Asn		
	690					695					700						
Thr	Gly	His	Lys	Ile	Glu	Thr	Asp	Leu	Pro	Gln	Ile	Arg	Ser	Thr	Leu		
705					710					715					720		
Ile	Pro	Ile	Leu	His	Gln	Lys	Ala	Lys	Arg	Gly	Thr	Pro	His	Gln	Ala		
				725					730					735			
Lys	Gln	Ala	Val	His	Cys	Ile	His	Ala	Ile	Phe	Thr	Asn	Lys	Glu	Val		
			740					745						750			
Gln	Leu	Ala	Gln	Ile	Phe	Glu	Pro	Leu	Ser	Arg	Ser	Leu	Asn	Ala	Asp		
		755					760							765			

ES 2 662 325 T3

Val Pro Glu Gln Leu Ile Thr Pro Leu Val Ser Leu Gly His Ile Ser  
770 775 780

Met Leu Ala Pro Asp Gln Phe Ala Ser Pro Met Lys Ser Val Val Ala  
785 790 795 800

Asn Phe Ile Val Lys Asp Leu Leu Met Asn Asp Arg Ser Thr Gly Glu  
805 810 815

Lys Asn Gly Lys Leu Trp Ser Pro Asp Glu Glu Val Ser Pro Glu Val  
820 825 830

Leu Ala Lys Val Gln Ala Ile Lys Leu Leu Val Arg Trp Leu Leu Gly  
835 840 845

Met Lys Asn Asn Gln Ser Lys Ser Ala Asn Ser Thr Leu Arg Leu Leu  
850 855 860

Ser Ala Met Leu Val Ser Glu Gly Asp Leu Thr Glu Gln Lys Arg Ile  
865 870 875 880

Ser Lys Ser Asp Met Ser Arg Leu Arg Leu Ala Ala Gly Ser Ala Ile  
885 890 895

Met Lys Leu Ala Gln Glu Pro Cys Tyr His Glu Ile Ile Thr Pro Glu  
900 905 910

Gln Phe Gln Leu Cys Ala Leu Val Ile Asn Asp Glu Cys Tyr Gln Val  
915 920 925

Arg Gln Ile Phe Ala Gln Lys Leu His Lys Ala Leu Val Lys Leu Leu  
930 935 940

Leu Pro Leu Glu Tyr Met Ala Ile Phe Ala Leu Cys Ala Lys Asp Pro  
945 950 955 960

Val Lys Glu Arg Arg Ala His Ala Arg Gln Cys Leu Leu Lys Asn Ile  
965 970 975

Ser Ile Arg Arg Glu Tyr Ile Lys Gln Asn Pro Met Ala Thr Glu Lys  
980 985 990

Leu Leu Ser Leu Leu Pro Glu Tyr Val Val Pro Tyr Met Ile His Leu  
995 1000 1005

Leu Ala His Asp Pro Asp Phe Thr Arg Ser Gln Asp Val Asp Gln  
1010 1015 1020

ES 2 662 325 T3

Leu Arg Asp Ile Lys Glu Cys Leu Trp Phe Met Leu Glu Val Leu  
 1025 1030 1035

Met Thr Lys Asn Glu Asn Asn Ser His Ala Phe Met Lys Lys Met  
 1040 1045 1050

Ala Glu Asn Ile Lys Leu Thr Lys Asp Ala Gln Ser Pro Asp Glu  
 1055 1060 1065

Ser Lys Thr Asn Glu Lys Leu Tyr Thr Val Cys Asp Val Ala Leu  
 1070 1075 1080

Cys Val Ile Asn Ser Lys Ser Ala Leu Cys Asn Ala Asp Ser Pro  
 1085 1090 1095

Lys Asp Pro Val Leu Pro Met Lys Phe Phe Thr Gln Pro Glu Lys  
 1100 1105 1110

Asp Phe Cys Asn Asp Lys Ser Tyr Ile Ser Glu Glu Thr Arg Val  
 1115 1120 1125

Leu Leu Leu Thr Gly Lys Pro Lys Pro Ala Gly Val Leu Gly Ala  
 1130 1135 1140

Val Asn Lys Pro Leu Ser Ala Thr Gly Arg Lys Pro Tyr Val Arg  
 1145 1150 1155

Ser Thr Gly Thr Glu Thr Gly Ser Thr Ile Asn Val Asn Ser Glu  
 1160 1165 1170

Leu Asn Pro Ser Thr Gly Ser Arg Ser Arg Glu Gln Ser Ser Glu  
 1175 1180 1185

Ala Ala Glu Thr Gly Val Ser Glu Asn Glu Glu Asn Pro Val Arg  
 1190 1195 1200

Ile Ile Ser Val Thr Pro Val Lys Asn Ile Asp Pro Val Lys Asn  
 1205 1210 1215

Lys Glu Ile Asn Ser Asp Gln Ala Thr Gln Gly Asn Ile Ser Ser  
 1220 1225 1230

Asp Arg Gly Lys Lys Arg Thr Val Thr Ala Ala Gly Thr Glu Asn  
 1235 1240 1245

Ile Gln Gln Lys Thr Asp Glu Lys Val Asp Glu Ser Gly Pro Pro  
 1250 1255 1260

ES 2 662 325 T3

Ala Pro Ser Lys Pro Arg Arg Gly Arg Arg Pro Lys Ser Glu Ser  
1265 1270 1275

Gln Gly Asn Ala Thr Lys Asn Asp Asp Ile Asn Lys Pro Leu Ser  
1280 1285 1290

Lys Gly Arg Lys Arg Ala Ala Val Ser Gln Glu Ser Pro Gly Gly  
1295 1300 1305

Leu Glu Ala Gly Asn Ala Lys Ala Pro Lys Leu Gln Asp Ile Ala  
1310 1315 1320

Lys Lys Ala Ala Pro Ala Glu Arg Gln Ile Asp Leu Gln Arg  
1325 1330 1335

<210> 11  
<211> 4809  
5 <212> ADN  
<213> *Gallus gallus*

<220>  
10 <221> CDS  
<222> (231)..(4301)  
<223>

<400> 11

```

ggctgttctt ccccgcccg acggagagcg gcaactgtgtc ccccgccggc gcgctcggcg      60
gagcctcccc ctctccgctg ctgccgccgc cgccaccgag cagctcccc tcccccttcc      120
gagcagagcc gccgcaccgc cgcgcaggga ggaggcggcg ggagcggggc ggcagcggcc      180
ggcggggcgg cggcgggagcg gcgaggagcg gccggcgcgg aggccgctcc atg ctg      236
                                     Met Leu
                                     1
cac ett ccg gag ctg cgt gag agg ccg gta gag gac tgt gca gaa gga      284
His Leu Pro Glu Leu Arg Glu Arg Pro Val Glu Asp Cys Ala Glu Gly
5 10 15
aag ttt ctg agc agc ggc acc agg atg gac ttc ccg gct gcc caa cca      332
Lys Phe Leu Ser Ser Gly Thr Arg Met Asp Phe Pro Ala Ala Gln Pro
20 25 30
aaa ccc gcc gcc gat ggt aaa atc atc tac tac ccg ccc gga gtg aag      380
Lys Pro Ala Ala Asp Gly Lys Ile Ile Tyr Tyr Pro Pro Gly Val Lys
35 40 45 50
gag acc acc gac aaa att acc aac gat gag gtg gtg aaa cgg tta aag      428
Glu Thr Thr Asp Lys Ile Thr Asn Asp Glu Val Val Lys Arg Leu Lys
55 60 65
atg gtg gta aaa acg ttc atg gat atg gac cag gac tca gaa gac gag      476
Met Val Val Lys Thr Phe Met Asp Met Asp Gln Asp Ser Glu Asp Glu
70 75 80
aaa cag cag tat ctc cca tta gcc ttg cac ctt gca tct gaa ttc ttc      524
Lys Gln Gln Tyr Leu Pro Leu Ala Leu His Leu Ala Ser Glu Phe Phe
85 90 95

```

15

ES 2 662 325 T3

ctc agg aat ccc aat aaa gat gtg cgc ctc ctt gta gca tgt tgc ttg Leu Arg Asn Pro Asn Lys Asp Val Arg Leu Leu Val Ala Cys Cys Leu 100 105 110	572
gct gat atc ttt cgt atc tat gct cct gaa gct cca tat act tcc cat Ala Asp Ile Phe Arg Ile Tyr Ala Pro Glu Ala Pro Tyr Thr Ser His 115 120 125 130	620
gac aaa ctt aag gac ata ttc ttg ttt att aca aga caa tta aaa ggc Asp Lys Leu Lys Asp Ile Phe Leu Phe Ile Thr Arg Gln Leu Lys Gly 135 140 145	668
ttg gag gac aca aag agc cct cag ttt aac aga tac ttt tac ttg tta Leu Glu Asp Thr Lys Ser Pro Gln Phe Asn Arg Tyr Phe Tyr Leu Leu 150 155 160	716
gag aat tta gct tgg gtt aaa tct tac aac atc tgc ttt gag ttg gaa Glu Asn Leu Ala Trp Val Lys Ser Tyr Asn Ile Cys Phe Glu Leu Glu 165 170 175	764
gat tgc aat gaa att ttt att cag ctt ttt agg act ctt ttt tca gtt Asp Cys Asn Glu Ile Phe Ile Gln Leu Phe Arg Thr Leu Phe Ser Val 180 185 190	812
atc aat aat agc cac aac cag aag gta caa atg cat atg ctg gat ttg Ile Asn Asn Ser His Asn Gln Lys Val Gln Met His Met Leu Asp Leu 195 200 205 210	860
atg agt tct atc atc atg gaa ggc gat gga gta act cag gag ctg ctg Met Ser Ser Ile Ile Met Glu Gly Asp Gly Val Thr Gln Glu Leu Leu 215 220 225	908
gac tcc att ttg att aac ctc att cct gca cac aag aac ctt aat aag Asp Ser Ile Leu Ile Asn Leu Ile Pro Ala His Lys Asn Leu Asn Lys 230 235 240	956
caa gca ttt gat ctt gca aaa gtc ctg ctg aaa agg act gtc cag acc Gln Ala Phe Asp Leu Ala Lys Val Leu Leu Lys Arg Thr Val Gln Thr 245 250 255	1004
att gaa cgg tgc att gcc aat ttt ttt aac cag gtt ctg gta ctg gga Ile Glu Pro Cys Ile Ala Asn Phe Phe Asn Gln Val Leu Val Leu Gly 260 265 270	1052
aag tct tca gta agt gac tta tca gaa cat gta ttt gac ttg ata cta Lys Ser Ser Val Ser Asp Leu Ser Glu His Val Phe Asp Leu Ile Leu 275 280 285 290	1100
gag ctt ttt gcc ata gat cct cac tta ctg ctg tct gtc atg ccc cag Glu Leu Phe Ala Ile Asp Pro His Leu Leu Ser Val Met Pro Gln 295 300 305	1148
ctt gaa ttc aaa ctg aag agc aat gat gga gaa gaa cgt ttg gct gtt Leu Glu Phe Lys Leu Lys Ser Asn Asp Gly Glu Glu Arg Leu Ala Val 310 315 320	1196
gtt cga ctt ttg gct aaa ctc ttt ggc tct aaa gat tct gat ctg gcc Val Arg Leu Leu Ala Lys Leu Phe Gly Ser Lys Asp Ser Asp Leu Ala 325 330 335	1244
aca caa aat cgt cct ctt tgg cag tgc ttt ctt ggg cgg ttc aat gat Thr Gln Asn Arg Pro Leu Trp Gln Cys Phe Leu Gly Arg Phe Asn Asp 340 345 350	1292
atc cat gtc cct gtg aga tta gag agt gtg aaa ttc gcc agt cat tgt	1340



ES 2 662 325 T3

Ile	His	Val	Pro	Val	Arg	Leu	Glu	Ser	Val	Lys	Phe	Ala	Ser	His	Cys	
355					360					365					370	
tta	atg	aac	cat	cca	gac	tta	gcg	aaa	gac	ctc	act	gaa	tat	ttg	aag	1388
Leu	Met	Asn	His	Pro	Asp	Leu	Ala	Lys	Asp	Leu	Thr	Glu	Tyr	Leu	Lys	
				375					380					385		
gtt	agg	tca	cat	gac	cca	gag	gaa	gct	att	cga	cac	gat	gtt	att	gtt	1436
Val	Arg	Ser	His	Asp	Pro	Glu	Glu	Ala	Ile	Arg	His	Asp	Val	Ile	Val	
			390					395					400			
aca	att	att	act	gcg	ggc	aag	aga	gat	ctt	tcc	tta	gtc	aat	gat	cag	1484
Thr	Ile	Ile	Thr	Ala	Gly	Lys	Arg	Asp	Leu	Ser	Leu	Val	Asn	Asp	Gln	
	405						410					415				
ctg	ctg	ggc	ttc	gta	agg	gaa	aga	aca	cta	gac	aaa	cga	tgg	cga	gta	1532
Leu	Leu	Gly	Phe	Val	Arg	Glu	Arg	Thr	Leu	Asp	Lys	Arg	Trp	Arg	Val	
	420					425					430					
aga	aaa	gaa	gct	atg	atg	ggt	ctt	gcc	cag	cta	tac	aag	aaa	tac	tgt	1580
Arg	Lys	Glu	Ala	Met	Met	Gly	Leu	Ala	Gln	Leu	Tyr	Lys	Lys	Tyr	Cys	
435					440					445					450	
ctt	cat	gcc	gag	gct	gga	aaa	gat	gct	gca	gag	aaa	gtg	agc	tgg	ata	1628
Leu	His	Ala	Glu	Ala	Gly	Lys	Asp	Ala	Ala	Glu	Lys	Val	Ser	Trp	Ile	
				455					460					465		
aag	gat	aaa	ctt	ttg	cac	ata	tat	tat	caa	aat	agc	att	gat	gac	aaa	1676
Lys	Asp	Lys	Leu	Leu	His	Ile	Tyr	Tyr	Gln	Asn	Ser	Ile	Asp	Asp	Lys	
			470					475					480			
tta	cta	gta	gag	aaa	atc	ttt	gct	cag	tat	ctt	gtt	cca	cac	aat	ttg	1724
Leu	Leu	Val	Glu	Lys	Ile	Phe	Ala	Gln	Tyr	Leu	Val	Pro	His	Asn	Leu	
		485					490					495				
gaa	aca	gaa	gag	cga	atg	aag	tgc	ttg	tat	tat	ttg	tat	gcc	agc	ttg	1772
Glu	Thr	Glu	Glu	Arg	Met	Lys	Cys	Leu	Tyr	Tyr	Leu	Tyr	Ala	Ser	Leu	
	500					505					510					
gat	cca	aat	gct	gtc	aaa	gca	ctg	aat	gag	atg	tgg	aag	tgc	cag	aac	1820
Asp	Pro	Asn	Ala	Val	Lys	Ala	Leu	Asn	Glu	Met	Trp	Lys	Cys	Gln	Asn	
515					520					525					530	
atg	ctg	agg	agt	cac	gta	cga	gaa	tta	cta	gac	ttg	cat	aag	cag	ccc	1868
Met	Leu	Arg	Ser	His	Val	Arg	Glu	Leu	Leu	Asp	Leu	His	Lys	Gln	Pro	
				535					540					545		
aca	tca	gaa	gca	aac	agt	gct	gcc	atg	ttt	ggg	aag	ctg	atg	acc	ata	1916
Thr	Ser	Glu	Ala	Asn	Ser	Ala	Ala	Met	Phe	Gly	Lys	Leu	Met	Thr	Ile	
			550					555					560			
gca	aaa	aac	ctt	cca	gat	cct	gga	aaa	gca	caa	gat	ttt	gtg	aag	aaa	1964
Ala	Lys	Asn	Leu	Pro	Asp	Pro	Gly	Lys	Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Lys	Lys	
		565					570					575				
ttc	aat	cag	gtt	cta	ggc	gat	gat	gaa	aag	ctt	cgg	tcc	cag	ctt	gaa	2012
Phe	Asn	Gln	Val	Leu	Gly	Asp	Asp	Glu	Lys	Leu	Arg	Ser	Gln	Leu	Glu	
	580					585					590					
ctg	tta	att	agc	cct	acg	tgt	tct	tgt	aaa	cag	gca	gat	gtc	tgt	gtg	2060
Leu	Leu	Ile	Ser	Pro	Thr	Cys	Ser	Cys	Lys	Gln	Ala	Asp	Val	Cys	Val	
					600					605					610	
aga	gag	ata	gcc	cgg	aaa	ctt	gca	aat	cct	aag	cag	cca	aca	aat	cct	2108
Arg	Glu	Ile	Ala	Arg	Lys	Leu	Ala	Asn	Pro	Lys	Gln	Pro	Thr	Asn	Pro	

ES 2 662 325 T3

615					620					625						
ttt	ctg	gaa	atg	gtc	aaa	ttt	ctt	ttg	gaa	aga	att	gct	cct	gta	cat	2156
Phe	Leu	Glu	Met	Val	Lys	Phe	Leu	Leu	Glu	Arg	Ile	Ala	Pro	Val	His	
			630					635					640			
att	gac	tca	gaa	gcc	att	agt	gca	cta	gta	aaa	ttg	atg	aat	aaa	tca	2204
Ile	Asp	Ser	Glu	Ala	Ile	Ser	Ala	Leu	Val	Lys	Leu	Met	Asn	Lys	Ser	
			645					650					655			
ata	gag	ggg	aca	gct	gat	gat	gaa	gag	gag	ggg	gta	agt	cct	gat	act	2252
Ile	Glu	Gly	Thr	Ala	Asp	Asp	Glu	Glu	Glu	Gly	Val	Ser	Pro	Asp	Thr	
			660					665					670			
gca	att	cgt	gca	gga	ctt	gaa	ctt	ctc	aag	ggt	ctg	tcc	ttt	aca	cat	2300
Ala	Ile	Arg	Ala	Gly	Leu	Glu	Leu	Leu	Lys	Val	Leu	Ser	Phe	Thr	His	
															690	
675																
cct	acc	tcg	ttt	cac	tct	gcg	gag	acc	tat	gag	tct	ctg	ctg	cag	tgc	2348
Pro	Thr	Ser	Phe	His	Ser	Ala	Glu	Thr	Tyr	Glu	Ser	Leu	Leu	Gln	Cys	
				695					700						705	
ctc	agg	atg	gaa	gat	gat	aag	gta	gct	gag	gca	gcc	ata	cag	att	ttc	2396
Leu	Arg	Met	Glu	Asp	Asp	Lys	Val	Ala	Glu	Ala	Ala	Ile	Gln	Ile	Phe	
				710					715						720	
aga	aac	acg	ggt	cac	aaa	ata	gaa	aca	gac	ctg	cca	cag	ata	aga	tca	2444
Arg	Asn	Thr	Gly	His	Lys	Ile	Glu	Thr	Asp	Leu	Pro	Gln	Ile	Arg	Ser	
				725					730						735	
aca	tta	att	cca	att	ttg	cat	cag	aaa	gca	aaa	aga	ggc	act	ccc	cat	2492
Thr	Leu	Ile	Pro	Ile	Leu	His	Gln	Lys	Ala	Lys	Arg	Gly	Thr	Pro	His	
				740					745						750	
cag	gca	aaa	caa	gcc	gtt	cac	tgt	ata	cat	gcc	ata	ttt	tca	aat	aaa	2540
Gln	Ala	Lys	Gln	Ala	Val	His	Cys	Ile	His	Ala	Ile	Phe	Ser	Asn	Lys	
															770	
755																
gaa	gtg	caa	ctt	gct	cag	atc	ttt	gag	cct	ctt	agt	aga	agt	ttg	aat	2588
Glu	Val	Gln	Leu	Ala	Gln	Ile	Phe	Glu	Pro	Leu	Ser	Arg	Ser	Leu	Asn	
				775					780						785	
gct	gat	gta	cca	gaa	caa	ctg	ata	act	cca	tta	gtc	tca	ctg	ggt	cac	2636
Ala	Asp	Val	Pro	Glu	Gln	Leu	Ile	Thr	Pro	Leu	Val	Ser	Leu	Gly	His	
				790					795						800	
att	tct	atg	ttg	gct	cca	gac	cag	ttt	gct	tct	cca	atg	aaa	tct	gtt	2684
Ile	Ser	Met	Leu	Ala	Pro	Asp	Gln	Phe	Ala	Ser	Pro	Met	Lys	Ser	Val	
				805					810						815	
gtt	gca	aat	ttc	gtt	gta	aaa	gat	ctt	cta	atg	aat	gac	agg	tca	aca	2732
Val	Ala	Asn	Phe	Val	Val	Lys	Asp	Leu	Leu	Met	Asn	Asp	Arg	Ser	Thr	
				820											830	
ggg	gag	aaa	aat	gga	aag	ttg	tgg	tct	cca	gat	gaa	gag	gtg	tct	cca	2780
Gly	Glu	Lys	Asn	Gly	Lys	Leu	Trp	Ser	Pro	Asp	Glu	Glu	Val	Ser	Pro	
															850	
835																
gaa	gta	cta	gca	aag	gtg	caa	gca	att	aaa	ctt	ttg	gta	cgc	tgg	ctg	2828
Glu	Val	Leu	Ala	Lys	Val	Gln	Ala	Ile	Lys	Leu	Leu	Val	Arg	Trp	Leu	
				855											865	
ctg	ggt	atg	aaa	aac	aac	cag	tca	aaa	tct	gca	aat	tcc	aca	ctc	cga	2876
Leu	Gly	Met	Lys	Asn	Asn	Gln	Ser	Lys	Ser	Ala	Asn	Ser	Thr	Leu	Arg	
				870					875						880	

ES 2 662 325 T3

ttg tta tca gct atg ctt gtc agt gaa gga gac ttg aca gaa cag aag Leu Leu Ser Ala Met Leu Val Ser Glu Gly Asp Leu Thr Glu Gln Lys 885 890 895	2924
cga atc agt aaa tcc gat atg tct cga cta cga tta gct gct ggc agt Arg Ile Ser Lys Ser Asp Met Ser Arg Leu Arg Leu Ala Ala Gly Ser 900 905 910	2972
gca ata atg aag ctt gca cag gaa cca tgt tac cat gaa ata att acc Ala Ile Met Lys Leu Ala Gln Glu Pro Cys Tyr His Glu Ile Ile Thr 915 920 925 930	3020
cca gaa cag ttc caa ctc tgt gcg ctc gtc att aat gat gag tgc tac Pro Glu Gln Phe Gln Leu Cys Ala Leu Val Ile Asn Asp Glu Cys Tyr 935 940 945	3068
caa gtg agg cag ata ttt gcc cag aaa ctg cat aaa gca ctt gtg aaa Gln Val Arg Gln Ile Phe Ala Gln Lys Leu His Lys Ala Leu Val Lys 950 955 960	3116
tta ctg ctc cct ttg gaa tat atg gca atc ttt gct ttg tgt gcc aaa Leu Leu Leu Pro Leu Glu Tyr Met Ala Ile Phe Ala Leu Cys Ala Lys 965 970 975	3164
gat cct gtg aaa gag aga aga gca cat gcc aga cag tgc ttg ctt aaa Asp Pro Val Lys Glu Arg Arg Ala His Ala Arg Gln Cys Leu Leu Lys 980 985 990	3212
aac atc agt ata cga aga gag tat att aag cag aat cct atg gct Asn Ile Ser Ile Arg Arg Glu Tyr Ile Lys Gln Asn Pro Met Ala 995 1000 1005	3257
aac gaa aaa ttg ctg tcc ttg ctg cct gaa tat gtg gta cca tat Asn Glu Lys Leu Leu Ser Leu Leu Pro Glu Tyr Val Val Pro Tyr 1010 1015 1020	3302
atg att cat tta ctg gca cat gat cca gat ttc aca aaa cct cag Met Ile His Leu Leu Ala His Asp Pro Asp Phe Thr Lys Pro Gln 1025 1030 1035	3347
gat gtt gat cag ctt cgt gat gtc aaa gag tgc ctg tgg ttc atg Asp Val Asp Gln Leu Arg Asp Val Lys Glu Cys Leu Trp Phe Met 1040 1045 1050	3392
ctt gaa gtt tta atg aca aag aat gag aac aat agc cat gcc ttc Leu Glu Val Leu Met Thr Lys Asn Glu Asn Asn Ser His Ala Phe 1055 1060 1065	3437
atg aaa aag atg gca gaa aac atc aag ctt aca cga gat gcc cag Met Lys Lys Met Ala Glu Asn Ile Lys Leu Thr Arg Asp Ala Gln 1070 1075 1080	3482
tct cct gat gag cca aag gcc aat gag aaa ctt tat aca gta tgt Ser Pro Asp Glu Pro Lys Ala Asn Glu Lys Leu Tyr Thr Val Cys 1085 1090 1095	3527
gat gta gca ctg tgt gta atc aac agc aaa agt gct tta tgc aat Asp Val Ala Leu Cys Val Ile Asn Ser Lys Ser Ala Leu Cys Asn 1100 1105 1110	3572
gca gat tca cca aag gac cct gta ttg cca acc aaa ttt ttt aca Ala Asp Ser Pro Lys Asp Pro Val Leu Pro Thr Lys Phe Phe Thr 1115 1120 1125	3617

ES 2 662 325 T3

caa	cct	gaa	aag	gat	ttt	tcc	aat	gac	cgg	aat	tac	att	tca	gaa	3662
Gln	Pro	Glu	Lys	Asp	Phe	Ser	Asn	Asp	Arg	Asn	Tyr	Ile	Ser	Glu	
1130					1135					1140					
gag	aca	aga	ggt	ctt	ctt	ttg	aca	gga	aag	cca	aaa	cca	act	ggt	3707
Glu	Thr	Arg	Val	Leu	Leu	Leu	Thr	Gly	Lys	Pro	Lys	Pro	Thr	Gly	
1145					1150					1155					
gtg	tta	gat	aca	gta	aac	aag	cca	ttg	tct	gca	act	gga	agg	aga	3752
Val	Leu	Asp	Thr	Val	Asn	Lys	Pro	Leu	Ser	Ala	Thr	Gly	Arg	Arg	
1160					1165					1170					
ccg	tat	att	aga	act	aca	gga	tca	gag	act	gga	agc	aat	atc	agt	3797
Pro	Tyr	Ile	Arg	Thr	Thr	Gly	Ser	Glu	Thr	Gly	Ser	Asn	Ile	Ser	
1175					1180					1185					
gta	aac	tct	gag	ctg	agc	tct	tct	gca	gga	aac	aga	tca	agg	gaa	3842
Val	Asn	Ser	Glu	Leu	Ser	Ser	Ser	Ala	Gly	Asn	Arg	Ser	Arg	Glu	
1190					1195					1200					
caa	agt	tca	gat	ata	tca	gaa	act	ggt	gtc	agt	gaa	aac	gat	gaa	3887
Gln	Ser	Ser	Asp	Ile	Ser	Glu	Thr	Gly	Val	Ser	Glu	Asn	Asp	Glu	
1205					1210					1215					
aac	cct	gtg	cga	att	att	tca	gtc	aca	cca	gca	aag	aca	gaa	cct	3932
Asn	Pro	Val	Arg	Ile	Ile	Ser	Val	Thr	Pro	Ala	Lys	Thr	Glu	Pro	
1220					1225					1230					
gtg	aaa	aat	aag	gaa	att	aat	tct	gac	cag	gct	acg	caa	gga	aac	3977
Val	Lys	Asn	Lys	Glu	Ile	Asn	Ser	Asp	Gln	Ala	Thr	Gln	Gly	Asn	
1235					1240					1245					
agt	act	gaa	cgt	ggg	aaa	aaa	aga	aca	gca	aca	gca	tct	gga	act	4022
Ser	Thr	Glu	Arg	Gly	Lys	Lys	Arg	Thr	Ala	Thr	Ala	Ser	Gly	Thr	
1250					1255					1260					
gag	aat	att	cat	cag	aaa	gca	gaa	gaa	aac	aat	gca	gat	gaa	aca	4067
Glu	Asn	Ile	His	Gln	Lys	Ala	Glu	Glu	Asn	Asn	Ala	Asp	Glu	Thr	
1265					1270					1275					
gga	cca	tcg	ctt	gca	gca	aaa	acc	agg	aga	ggg	cgt	cca	ccc	aaa	4112
Gly	Pro	Ser	Leu	Ala	Ala	Lys	Thr	Arg	Arg	Gly	Arg	Pro	Pro	Lys	
1280					1285					1290					
cct	gaa	cct	cag	ggt	acc	act	gca	aaa	aat	gag	gaa	aca	aat	aag	4157
Pro	Glu	Pro	Gln	Gly	Thr	Thr	Ala	Lys	Asn	Glu	Glu	Thr	Asn	Lys	
1295					1300					1305					
cca	cct	gtc	agg	gga	aga	aaa	agg	gca	gca	gcc	agt	caa	gaa	agt	4202
Pro	Pro	Val	Arg	Gly	Arg	Lys	Arg	Ala	Ala	Ala	Ser	Gln	Glu	Ser	
1310					1315					1320					
cca	ggg	agt	tta	gag	gca	ggt	aac	gcc	aaa	gca	cca	aaa	cag	caa	4247
Pro	Gly	Ser	Leu	Glu	Ala	Gly	Asn	Ala	Lys	Ala	Pro	Lys	Gln	Gln	
1325					1330					1335					
gac	aca	gca	aaa	aag	cca	gca	gca	gca	cag	aga	cag	atc	gat	cta	4292
Asp	Thr	Ala	Lys	Lys	Pro	Ala	Ala	Ala	Gln	Arg	Gln	Ile	Asp	Leu	
1340					1345					1350					
caa	agg	taa	aaagaaaact	cactcga	aaaa	gggagga	aat	gaaggcc	aaaa						4341
Gln	Arg														
1355															
taaaggcatg	ctccaagctt	ctgcaaaaaac	taggattcag	aaatttctg	tacaggaact										4401

ES 2 662 325 T3

gaaattgctt caaacacac agctttcagc tctgaaaaca gaaggaaaac tatgcttccc 4461  
 tttcacgtga aattaatcct totcaatgga aatgtaaagc agaaactctt gagaaagagg 4521  
 ctaaaagcat ctgtacttat ttccccagag acttttttta tgaaaagtca ataattaagc 4581  
 aaattgctta acacttgggt ccagttcctg cattctggag tttaaaagtg tatttacacc 4641  
 attaattttc atgctgcatt ttcttttttt ttttaaagga agtcagaggg aggtccttac 4701  
 actgacactg aaaattcgcg atcctagagc caggtattcc catgttccac agaaaaagta 4761  
 gaagtctact gaatggattt taaataagac tagaaaaaaa aaaaaaaaa 4809

<210> 12  
 <211> 1356  
 <212> PRT  
 <213> *Gallus gallus*

5

<400> 12

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

10

ES 2 662 325 T3

Leu Glu Asp Cys Asn Glu Ile Phe Ile Gln Leu Phe Arg Thr Leu Phe  
 180 185 190  
 Ser Val Ile Asn Asn Ser His Asn Gln Lys Val Gln Met His Met Leu  
 195 200 205  
 Asp Leu Met Ser Ser Ile Ile Met Glu Gly Asp Gly Val Thr Gln Glu  
 210 215 220  
 Leu Leu Asp Ser Ile Leu Ile Asn Leu Ile Pro Ala His Lys Asn Leu  
 225 230 235 240  
 Asn Lys Gln Ala Phe Asp Leu Ala Lys Val Leu Leu Lys Arg Thr Val  
 245 250 255  
 Gln Thr Ile Glu Pro Cys Ile Ala Asn Phe Phe Asn Gln Val Leu Val  
 260 265 270  
 Leu Gly Lys Ser Ser Val Ser Asp Leu Ser Glu His Val Phe Asp Leu  
 275 280 285  
 Ile Leu Glu Leu Phe Ala Ile Asp Pro His Leu Leu Leu Ser Val Met  
 290 295 300  
 Pro Gln Leu Glu Phe Lys Leu Lys Ser Asn Asp Gly Glu Glu Arg Leu  
 305 310 315 320  
 Ala Val Val Arg Leu Leu Ala Lys Leu Phe Gly Ser Lys Asp Ser Asp  
 325 330 335  
 Leu Ala Thr Gln Asn Arg Pro Leu Trp Gln Cys Phe Leu Gly Arg Phe  
 340 345 350  
 Asn Asp Ile His Val Pro Val Arg Leu Glu Ser Val Lys Phe Ala Ser  
 355 360 365  
 His Cys Leu Met Asn His Pro Asp Leu Ala Lys Asp Leu Thr Glu Tyr  
 370 375 380  
 Leu Lys Val Arg Ser His Asp Pro Glu Glu Ala Ile Arg His Asp Val  
 385 390 395 400  
 Ile Val Thr Ile Ile Thr Ala Gly Lys Arg Asp Leu Ser Leu Val Asn  
 405 410 415  
 Asp Gln Leu Leu Gly Phe Val Arg Glu Arg Thr Leu Asp Lys Arg Trp  
 420 425 430

ES 2 662 325 T3

Arg Val Arg Lys Glu Ala Met Met Gly Leu Ala Gln Leu Tyr Lys Lys  
435 440 445

Tyr Cys Leu His Ala Glu Ala Gly Lys Asp Ala Ala Glu Lys Val Ser  
450 455 460

Trp Ile Lys Asp Lys Leu Leu His Ile Tyr Tyr Gln Asn Ser Ile Asp  
465 470 475 480

Asp Lys Leu Leu Val Glu Lys Ile Phe Ala Gln Tyr Leu Val Pro His  
485 490 495

Asn Leu Glu Thr Glu Glu Arg Met Lys Cys Leu Tyr Tyr Leu Tyr Ala  
500 505 510

Ser Leu Asp Pro Asn Ala Val Lys Ala Leu Asn Glu Met Trp Lys Cys  
515 520 525

Gln Asn Met Leu Arg Ser His Val Arg Glu Leu Leu Asp Leu His Lys  
530 535 540

Gln Pro Thr Ser Glu Ala Asn Ser Ala Ala Met Phe Gly Lys Leu Met  
545 550 555 560

Thr Ile Ala Lys Asn Leu Pro Asp Pro Gly Lys Ala Gln Asp Phe Val  
565 570 575

Lys Lys Phe Asn Gln Val Leu Gly Asp Asp Glu Lys Leu Arg Ser Gln  
580 585 590

Leu Glu Leu Leu Ile Ser Pro Thr Cys Ser Cys Lys Gln Ala Asp Val  
595 600 605

Cys Val Arg Glu Ile Ala Arg Lys Leu Ala Asn Pro Lys Gln Pro Thr  
610 615 620

Asn Pro Phe Leu Glu Met Val Lys Phe Leu Leu Glu Arg Ile Ala Pro  
625 630 635 640

Val His Ile Asp Ser Glu Ala Ile Ser Ala Leu Val Lys Leu Met Asn  
645 650 655

Lys Ser Ile Glu Gly Thr Ala Asp Asp Glu Glu Glu Gly Val Ser Pro  
660 665 670

Asp Thr Ala Ile Arg Ala Gly Leu Glu Leu Leu Lys Val Leu Ser Phe  
675 680 685

ES 2 662 325 T3

Thr His Pro Thr Ser Phe His Ser Ala Glu Thr Tyr Glu Ser Leu Leu  
 690 695 700

Gln Cys Leu Arg Met Glu Asp Asp Lys Val Ala Glu Ala Ala Ile Gln  
 705 710 715 720

Ile Phe Arg Asn Thr Gly His Lys Ile Glu Thr Asp Leu Pro Gln Ile  
 725 730 735

Arg Ser Thr Leu Ile Pro Ile Leu His Gln Lys Ala Lys Arg Gly Thr  
 740 745 750

Pro His Gln Ala Lys Gln Ala Val His Cys Ile His Ala Ile Phe Ser  
 755 760 765

Asn Lys Glu Val Gln Leu Ala Gln Ile Phe Glu Pro Leu Ser Arg Ser  
 770 775 780

Leu Asn Ala Asp Val Pro Glu Gln Leu Ile Thr Pro Leu Val Ser Leu  
 785 790 795 800

Gly His Ile Ser Met Leu Ala Pro Asp Gln Phe Ala Ser Pro Met Lys  
 805 810 815

Ser Val Val Ala Asn Phe Val Val Lys Asp Leu Leu Met Asn Asp Arg  
 820 825 830

Ser Thr Gly Glu Lys Asn Gly Lys Leu Trp Ser Pro Asp Glu Glu Val  
 835 840 845

Ser Pro Glu Val Leu Ala Lys Val Gln Ala Ile Lys Leu Leu Val Arg  
 850 855 860

Trp Leu Leu Gly Met Lys Asn Asn Gln Ser Lys Ser Ala Asn Ser Thr  
 865 870 875 880

Leu Arg Leu Leu Ser Ala Met Leu Val Ser Glu Gly Asp Leu Thr Glu  
 885 890 895

Gln Lys Arg Ile Ser Lys Ser Asp Met Ser Arg Leu Arg Leu Ala Ala  
 900 905 910

Gly Ser Ala Ile Met Lys Leu Ala Gln Glu Pro Cys Tyr His Glu Ile  
 915 920 925

Ile Thr Pro Glu Gln Phe Gln Leu Cys Ala Leu Val Ile Asn Asp Glu  
 930 935 940

Cys Tyr Gln Val Arg Gln Ile Phe Ala Gln Lys Leu His Lys Ala Leu





ES 2 662 325 T3

Glu Gln Ser Ser Asp Ile Ser Glu Thr Gly Val Ser Glu Asn Asp  
 1205 1210 1215  
 Glu Asn Pro Val Arg Ile Ile Ser Val Thr Pro Ala Lys Thr Glu  
 1220 1225 1230  
 Pro Val Lys Asn Lys Glu Ile Asn Ser Asp Gln Ala Thr Gln Gly  
 1235 1240 1245  
 Asn Ser Thr Glu Arg Gly Lys Lys Arg Thr Ala Thr Ala Ser Gly  
 1250 1255 1260  
 Thr Glu Asn Ile His Gln Lys Ala Glu Glu Asn Asn Ala Asp Glu  
 1265 1270 1275  
 Thr Gly Pro Ser Leu Ala Ala Lys Thr Arg Arg Gly Arg Pro Pro  
 1280 1285 1290  
 Lys Pro Glu Pro Gln Gly Thr Thr Ala Lys Asn Glu Glu Thr Asn  
 1295 1300 1305  
 Lys Pro Pro Val Arg Gly Arg Lys Arg Ala Ala Ala Ser Gln Glu  
 1310 1315 1320  
 Ser Pro Gly Ser Leu Glu Ala Gly Asn Ala Lys Ala Pro Lys Gln  
 1325 1330 1335  
 Gln Asp Thr Ala Lys Lys Pro Ala Ala Ala Gln Arg Gln Ile Asp  
 1340 1345 1350  
 Leu Gln Arg  
 1355

5 <210> 13  
 <211> 20  
 <212> ADN  
 <213> Artificial

10 <220>  
 <223> Cebador T3

<400> 13  
 aattaaccct cactaaaggg 20

15 <210> 14  
 <211> 19  
 <212> ADN  
 <213> Artificial

20 <220>  
 <223> Cebador T7

<400> 14  
 taatacgact cactatagg 19

25 <210> 15  
 <211> 25

<212> ADN  
 <213> Artificial  
  
 <220>  
 5 <223> Cebador en sentido directo  
  
 <400> 15  
 aatagcatcg atgacaaact gttgg 25  
  
 10 <210> 16  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
  
 15 <220>  
 <223> Cebador en sentido inverso  
  
 <400> 16  
 20 ggtcaggcaa attcttgct atgg 24  
  
 <210> 17  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 25  
 <220>  
 <223> Cebador en sentido directo  
  
 <400> 17  
 30 gtaaggtagc tgggggat g 21  
  
 <210> 18  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 35 <213> Artificial  
  
 <220>  
 <223> Cebador en sentido inverso  
  
 <400> 18  
 40 ggctagcagg tgaatcatgt atgg 24  
  
 <210> 19  
 <211> 23  
 45 <212> ADN  
 <213> Artificial  
  
 <220>  
 <223> Cebador en sentido inverso  
 50  
 <400> 19  
 acttctggta aggtggctgt tgg 23  
  
 <210> 20  
 55 <211> 25  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
  
 <220>  
 60 <223> Cebador en sentido inverso  
  
 <400> 20  
 ggctaggag gtgaatcatg tatgg 25

<210> 21  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 5  
 <220>  
 <223> Cebador GAPDH  
 <400> 21  
 10 gggctgcttt taactctg 18  
 <210> 22  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 15 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> Cebador GAPDH  
 20 <400> 22  
 ccaggaaatg agcttgac 18  
 <210> 23  
 <211> 20  
 25 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> Cebador GAPDH  
 30 <400> 23  
 cttcaccacc atggagaagg 20  
 <210> 24  
 <211> 20  
 35 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> Cebador GAPDH  
 40 <400> 24  
 tgaagtgcga ggagacaacc 20  
 <210> 25  
 <211> 33  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 50 <220>  
 <223> cebador sentido directo  
 <400> 25  
 atggacttca cgcagccgaa gcctgccact gcc 33  
 55 <210> 26  
 <211> 40  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 60 <220>  
 <223> Cebador en sentido inverso  
 <400> 26

ES 2 662 325 T3

ttaccfttgt aatcaattt gtcctctgc tggactgcc 40

5 <210> 27  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 27

**Asn Leu Ile Pro Ala His Lys Asn Leu**  
 1 5

10 <210> 28  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 15 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 28

**Lys Glu Cys Leu Trp Phe Met Leu Glu Val**  
 1 5 10

20 <210> 29  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 25 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 29

**Phe Leu Gly Arg Phe Asn Asp Ile His Val**  
 1 5 10

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

**Leu Leu Leu Pro Leu Glu Tyr Met Ala Ile**  
 1 5 10

40 <210> 31  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 45 <400> 31

**Ser Leu Asp Pro Asn Ala Val Lys Ala Leu**  
 1 5 10

50 <210> 32  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 <400> 32

**Lys Leu Lys Asp Ile Phe Leu Phe Ile**  
 1 5

55

ES 2 662 325 T3

<210> 33  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 5  
 <400> 33  
  
**Leu Leu Ser Leu Leu Pro Glu Tyr Val Val**  
**1 5 10**  
  
 10 <210> 34  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
  
 15 <400> 34  
  
**Lys Met Ala Glu Asn Ile Lys Leu Thr**  
**1 5**  
  
 20 <210> 35  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
  
 25 <400> 35  
  
**Gln Val Leu Val Leu Gly Arg Ser Ser Val**  
**1 5 10**  
  
 30 <210> 36  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
  
 <400> 36  
  
**Leu Gln Cys Cys Ser Ala Tyr Lys Leu**  
**1 5**  
 35  
  
 <210> 37  
 <211> 34  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 40  
  
 <220>  
 <223> Cebador en sentido directo  
 45  
 <400> 37  
 gcggccgcat ggacttcacc ggcagccca agcc 34  
  
 <210> 38  
 <211> 45  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 50  
  
 <220>  
 <223> Cebador en sentido inverso  
 55  
 <400> 38  
 ctcgagttac cttgtaagt caatctgtct cctgctggt actgc 45

<210> 39  
 <211> 29  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 5  
 <220>  
 <223> Cebador en sentido directo  
 <400> 39  
 10 ggggccgcat ggacttcacc ggcgagccc 29  
 <210> 40  
 <211> 29  
 <212> ADN  
 15 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> Cebador en sentido inverso  
 20 <400> 40  
 ctcgagttac ctttgtaagt caattgtc 29  
 <210> 41  
 <211> 31  
 25 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> Cebador en sentido directo  
 30 <400> 41  
 ggggccgcat ggacttcaag cagccgaagc c 31  
 <210> 42  
 <211> 27  
 35 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> Cebador en sentido inverso  
 40 <400> 42  
 ctcgagttac ctttgtaaat caattg 27  
 45 <210> 43  
 <211> 7190  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*  
 50 <220>  
 <221> CDS  
 <222> (541)..(4554)  
 <223>  
 55 <400> 43

ES 2 662 325 T3

ggccggcgga ggaaggggag ggagcgagga gcgcgcgctg ctctcgcgtg ctctcgcgcc 60  
 gctcgcgtga ccggccggtg tgtgcgcgag gccccggctc ccggggcacg gacggccggg 120  
 cgcgcgctc tgcgaggggc gtccgggtcc gagtcggcgg tccgggcccg cgcgaggtgc 180  
 gtgcggggcg gccgcggggg tcccggacgg acacaagcgc acacactccc ggaggagcct 240  
 tcgaggctgc tcttctcgg ccagacggag agcggcactg tctccccgcc cagcgtcac 300  
 tcgccccggg tctccccccg cggcggtgc tctctcgg caccgccagc cccagcggc 360  
 ctcccgggcg ggcggggcgg ggcggcgcg gcggcgggac ccgcgagcc gctttgtgtg 420  
 cagcccgact agggcgggcg gcgcaaccac ctgacagagg cccgggcgct cgatgcacct 480  
 tccgccgca tgaggaggag aggccgtag aggactgtga accaaaagt gtccccagg 540  
  
 atg gac ttc acc gcg cag ccc aag cct gcc act gcc ctc tgt ggc gtc 588  
 Met Asp Phe Thr Ala Gln Pro Lys Pro Ala Thr Ala Leu Cys Gly Val  
 1 5 10 15  
  
 gtg agt gcc gac ggg aag atc gct tac cct ccg ggg gta aaa gag atc 636  
 Val Ser Ala Asp Gly Lys Ile Ala Tyr Pro Pro Gly Val Lys Glu Ile  
 20 25 30  
  
 acc gac aag atc acc acg gac gag atg atc aaa cgc ctg aag atg gta 684  
 Thr Asp Lys Ile Thr Thr Asp Glu Met Ile Lys Arg Leu Lys Met Val  
 35 40 45  
  
 gtg aaa acc ttt atg gat atg gat cag gac tca gaa gat gaa aaa cag 732  
 Val Lys Thr Phe Met Asp Met Asp Gln Asp Ser Glu Asp Glu Lys Gln  
 50 55 60  
  
 cag tat ctc cca cta gcc ttg cat ctt gca tct gaa ttc ttc ctc agg 780  
 Gln Tyr Leu Pro Leu Ala Leu His Leu Ala Ser Glu Phe Phe Leu Arg  
 65 70 75 80  
  
 aac ccc aat aaa gat gtg cgt ctc ctt gta gca tgt tgt ttg gct gat 828  
 Asn Pro Asn Lys Asp Val Arg Leu Leu Val Ala Cys Cys Leu Ala Asp  
 85 90 95  
  
 atc ttt cgt atc tat gcc cca gaa gct cca tat act tcc cat gat aaa 876  
 Ile Phe Arg Ile Tyr Ala Pro Glu Ala Pro Tyr Thr Ser His Asp Lys  
 100 105 110  
  
 ctt aag gac ata ttt ttg ttt att acc aga caa tta aaa ggt ttg gag 924  
 Leu Lys Asp Ile Phe Leu Phe Ile Thr Arg Gln Leu Lys Gly Leu Glu



ES 2 662 325 T3

115			120			125										
gat	aca	aag	agt	cca	cag	ttt	aat	aga	tac	ttt	tat	tta	tta	gag	aat	972
Asp	Thr	Lys	Ser	Pro	Gln	Phe	Asn	Arg	Tyr	Phe	Tyr	Leu	Leu	Glu	Asn	
	130					135					140					
tta	gct	tgg	ggt	aaa	tca	tat	aac	atc	tgc	ttt	gaa	ttg	gaa	gat	tgc	1020
Leu	Ala	Trp	Val	Lys	Ser	Tyr	Asn	Ile	Cys	Phe	Glu	Leu	Glu	Asp	Cys	
145					150					155					160	
aat	gaa	att	ttt	att	cag	ctt	ttt	aga	act	ctc	ttc	tca	gtg	atc	aac	1068
Asn	Glu	Ile	Phe	Ile	Gln	Leu	Phe	Arg	Thr	Leu	Phe	Ser	Val	Ile	Asn	
			165						170					175		
aat	agc	cac	aat	aag	aag	gta	caa	atg	cac	atg	cta	gat	ttg	atg	agt	1116
Asn	Ser	His	Asn	Lys	Lys	Val	Gln	Met	His	Met	Leu	Asp	Leu	Met	Ser	
			180					185					190			
tct	atc	atc	atg	gaa	ggt	gat	gga	ggt	act	caa	gaa	tta	ttg	gac	tcc	1164
Ser	Ile	Ile	Met	Glu	Gly	Asp	Gly	Val	Thr	Gln	Glu	Leu	Leu	Asp	Ser	
	195						200					205				
att	ctt	att	aac	ctc	att	cct	gca	cat	aag	aac	tta	aat	aaa	cag	tcc	1212
Ile	Leu	Ile	Asn	Leu	Ile	Pro	Ala	His	Lys	Asn	Leu	Asn	Lys	Gln	Ser	
	210					215					220					
ttt	gac	ctt	gca	aaa	gtg	cta	ttg	aaa	aga	aca	gtc	cag	act	att	gag	1260
Phe	Asp	Leu	Ala	Lys	Val	Leu	Leu	Lys	Arg	Thr	Val	Gln	Thr	Ile	Glu	
225					230					235					240	
gca	tgc	att	gct	aat	ttt	ttc	aat	caa	gtc	ctg	gtg	ctg	gga	aga	tca	1308
Ala	Cys	Ile	Ala	Asn	Phe	Phe	Asn	Gln	Val	Leu	Val	Leu	Gly	Arg	Ser	
				245					250					255		
tca	gta	agt	gat	ttg	tca	gaa	cat	gta	ttt	gat	ctg	att	cag	gaa	ctt	1356
Ser	Val	Ser	Asp	Leu	Ser	Glu	His	Val	Phe	Asp	Leu	Ile	Gln	Glu	Leu	
			260					265					270			
ttt	gct	ata	gat	cct	cat	tta	tta	tta	tcc	gtc	atg	cca	cag	ctt	gaa	1404
Phe	Ala	Ile	Asp	Pro	His	Leu	Leu	Leu	Ser	Val	Met	Pro	Gln	Leu	Glu	
	275						280					285				
ttc	aaa	cta	aag	agc	aat	gat	gga	gaa	gag	cga	tta	gct	ggt	ggt	cga	1452
Phe	Lys	Leu	Lys	Ser	Asn	Asp	Gly	Glu	Glu	Arg	Leu	Ala	Val	Val	Arg	
	290					295					300					
ctt	cta	gct	aaa	ttg	ttt	ggc	tcc	aaa	gat	tct	gat	ttg	gca	aca	cag	1500
Leu	Leu	Ala	Lys	Leu	Phe	Gly	Ser	Lys	Asp	Ser	Asp	Leu	Ala	Thr	Gln	
305					310					315					320	
aat	cgt	cct	ctt	tgg	caa	tgt	ttt	ott	gga	cga	ttt	aat	gat	att	cat	1548
Asn	Arg	Pro	Leu	Trp	Gln	Cys	Phe	Leu	Gly	Arg	Phe	Asn	Asp	Ile	His	
				325					330					335		
ggt	cct	gtg	aga	tta	gaa	agt	gtg	aaa	ttt	gcc	agt	cat	tgt	tta	atg	1596
Val	Pro	Val	Arg	Leu	Glu	Ser	Val	Lys	Phe	Ala	Ser	His	Cys	Leu	Met	
			340					345					350			
aat	cac	cca	gat	tta	gcg	aag	gat	ctc	aca	gaa	tat	tta	aag	ggt	aga	1644
Asn	His	Pro	Asp	Leu	Ala	Lys	Asp	Leu	Thr	Glu	Tyr	Leu	Lys	Val	Arg	
		355					360					365				
tca	cat	gat	cca	gaa	gaa	gct	att	cgt	cat	gat	gtc	att	ggt	act	ata	1692
Ser	His	Asp	Pro	Glu	Glu	Ala	Ile	Arg	His	Asp	Val	Ile	Val	Thr	Ile	
	370					375					380					

ES 2 662 325 T3

ata	aca	gct	gcc	aag	agg	gac	ctg	gcc	tta	gta	aat	gat	cag	ctg	ctt	1740
Ile	Thr	Ala	Ala	Lys	Arg	Asp	Leu	Ala	Leu	Val	Asn	Asp	Gln	Leu	Leu	
385					390					395					400	
ggc	ttt	gta	agg	gaa	aga	aca	ctg	gat	aaa	cgg	tgg	cga	gta	aga	aaa	1788
Gly	Phe	Val	Arg	Glu	Arg	Thr	Leu	Asp	Lys	Arg	Trp	Arg	Val	Arg	Lys	
				405					410						415	
gaa	gct	atg	atg	ggt	ctg	gct	cag	ctt	tat	aag	aaa	tac	tgt	ctt	cat	1836
Glu	Ala	Met	Met	Gly	Leu	Ala	Gln	Leu	Tyr	Lys	Lys	Tyr	Cys	Leu	His	
			420					425					430			
ggt	gaa	gca	gga	aag	gaa	gct	gca	gag	aaa	gtc	agc	tgg	ata	aag	gac	1884
Gly	Glu	Ala	Gly	Lys	Glu	Ala	Ala	Glu	Lys	Val	Ser	Trp	Ile	Lys	Asp	
			435				440						445			
aaa	ctt	ctg	cat	att	tat	tat	cag	aac	agc	att	gac	gac	aaa	ctg	ttg	1932
Lys	Leu	Leu	His	Ile	Tyr	Tyr	Gln	Asn	Ser	Ile	Asp	Asp	Lys	Leu	Leu	
	450					455					460					
gta	gag	aaa	atc	ttt	gct	cag	tat	ctt	gtc	ccc	cac	aac	ctg	gaa	aca	1980
Val	Glu	Lys	Ile	Phe	Ala	Gln	Tyr	Leu	Val	Pro	His	Asn	Leu	Glu	Thr	
465					470					475					480	
gaa	gag	aga	atg	aaa	tgc	tta	tat	tac	tta	tat	gct	agt	ttg	gat	cca	2028
Glu	Glu	Arg	Met	Lys	Cys	Leu	Tyr	Tyr	Leu	Tyr	Ala	Ser	Leu	Asp	Pro	
				485					490						495	
aat	gct	gta	aaa	gct	ctc	aac	gaa	atg	tgg	aag	tgt	cag	aac	atg	ctt	2076
Asn	Ala	Val	Lys	Ala	Leu	Asn	Glu	Met	Trp	Lys	Cys	Gln	Asn	Met	Leu	
			500					505						510		
cgg	agc	cat	gta	cgc	gaa	cta	ttg	gat	ttg	cac	aag	cag	cct	aca	tca	2124
Arg	Ser	His	Val	Arg	Glu	Leu	Leu	Asp	Leu	His	Lys	Gln	Pro	Thr	Ser	
			515				520						525			
gag	gct	aac	tgt	tct	gcc	atg	ttt	gga	aaa	ctg	atg	acc	ata	gca	aag	2172
Glu	Ala	Asn	Cys	Ser	Ala	Met	Phe	Gly	Lys	Leu	Met	Thr	Ile	Ala	Lys	
		530				535					540					
aat	ttg	cct	gac	ccc	ggg	aaa	gca	caa	gat	ttt	gtg	aag	aaa	ttt	aac	2220
Asn	Leu	Pro	Asp	Pro	Gly	Lys	Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Lys	Lys	Phe	Asn	
545						550				555					560	
cag	gtt	ctc	ggc	gat	gat	gag	aaa	ctt	cgg	tct	cag	ttg	gag	tta	tta	2268
Gln	Val	Leu	Gly	Asp	Asp	Glu	Lys	Leu	Arg	Ser	Gln	Leu	Glu	Leu	Leu	
				565					570					575		
att	agc	cca	acc	tgt	tct	tgc	aaa	caa	gca	gat	att	tgt	gtg	aga	gaa	2316
Ile	Ser	Pro	Thr	Cys	Ser	Cys	Lys	Gln	Ala	Asp	Ile	Cys	Val	Arg	Glu	
			580					585					590			
ata	gcc	cgg	aaa	ctt	gca	aat	cct	aag	caa	cca	aca	aat	cct	ttt	cta	2364
Ile	Ala	Arg	Lys	Leu	Ala	Asn	Pro	Lys	Gln	Pro	Thr	Asn	Pro	Phe	Leu	
			595				600						605			
gag	atg	gtc	aaa	ttt	ctg	ttg	gaa	aga	atc	gca	cct	gtg	cac	att	gat	2412
Glu	Met	Val	Lys	Phe	Leu	Leu	Glu	Arg	Ile	Ala	Pro	Val	His	Ile	Asp	
			610				615					620				
tca	gaa	gcc	ata	agt	gca	cta	gtg	aaa	ttg	atg	aat	aag	tca	ata	gag	2460
Ser	Glu	Ala	Ile	Ser	Ala	Leu	Val	Lys	Leu	Met	Asn	Lys	Ser	Ile	Glu	
						630				635					640	

ES 2 662 325 T3

ggg aca gca gat gat gaa gag gag ggt gta agt cca gat aca gct atc	2508
Gly Thr Ala Asp Asp Glu Glu Glu Gly Val Ser Pro Asp Thr Ala Ile	
645 650 655	
cgt tca gga ctt gaa ctt ctt aag gtt ctg tct ttt aca cat cct acc	2556
Arg Ser Gly Leu Glu Leu Leu Lys Val Leu Ser Phe Thr His Pro Thr	
660 665 670	
tcg ttc cac tct gca gag aca tat gag tcc ttg tta cag tgc cta aga	2604
Ser Phe His Ser Ala Glu Thr Tyr Glu Ser Leu Leu Gln Cys Leu Arg	
675 680 685	
atg gag gat gac aag gta gca gaa gct gct att caa att ttt aga aat	2652
Met Glu Asp Asp Lys Val Ala Glu Ala Ala Ile Gln Ile Phe Arg Asn	
690 695 700	
aca ggt cac aaa ata gaa aca gac ctt ccc cag ata cga tcg acc tta	2700
Thr Gly His Lys Ile Glu Thr Asp Leu Pro Gln Ile Arg Ser Thr Leu	
705 710 715 720	
att ccc att tta cat caa aaa gca aag agg ggt act cca cac caa gca	2748
Ile Pro Ile Leu His Gln Lys Ala Lys Arg Gly Thr Pro His Gln Ala	
725 730 735	
aaa cag gct gtg cac tgt ata cac gcc ata ttc aca aat aaa gaa gtc	2796
Lys Gln Ala Val His Cys Ile His Ala Ile Phe Thr Asn Lys Glu Val	
740 745 750	
cag ctt gca cag att ttt gag cca ctc agt agg agt ctg aat gct gat	2844
Gln Leu Ala Gln Ile Phe Glu Pro Leu Ser Arg Ser Leu Asn Ala Asp	
755 760 765	
gtg cca gaa caa ctt ata act cca tta gtt tca ttg ggc cac att tct	2892
Val Pro Glu Gln Leu Ile Thr Pro Leu Val Ser Leu Gly His Ile Ser	
770 775 780	
atg tta gca cca gat cag ttt gct tcc cca atg aaa tct gta gta gca	2940
Met Leu Ala Pro Asp Gln Phe Ala Ser Pro Met Lys Ser Val Val Ala	
785 790 795 800	
aat ttt att gtg aaa gat ctg cta atg aat gac agg tca aca ggt gaa	2988
Asn Phe Ile Val Lys Asp Leu Leu Met Asn Asp Arg Ser Thr Gly Glu	
805 810 815	
aag aat gga aaa ctg tgg tct cca gat gaa gag gtt tcc cct gaa gta	3036
Lys Asn Gly Lys Leu Trp Ser Pro Asp Glu Glu Val Ser Pro Glu Val	
820 825 830	
cta gca aag gta cag gca att aaa ctt ctg gta agg tgg ctg ttg ggt	3084
Leu Ala Lys Val Gln Ala Ile Lys Leu Leu Val Arg Trp Leu Leu Gly	
835 840 845	
atg aaa aac aac cag tct aaa tct gcc aat tca acc ctt cgg tta tta	3132
Met Lys Asn Asn Gln Ser Lys Ser Ala Asn Ser Thr Leu Arg Leu Leu	
850 855 860	
tca gcg atg ttg gtt agt gag ggt gac ctg aca gag caa aag agg atc	3180
Ser Ala Met Leu Val Ser Glu Gly Asp Leu Thr Glu Gln Lys Arg Ile	
865 870 875 880	
agt aaa tct gat atg tct cgc ttg cga tta gct gct ggt agt gcc ata	3228
Ser Lys Ser Asp Met Ser Arg Leu Arg Leu Ala Ala Gly Ser Ala Ile	
885 890 895	
atg aag ctt gct cag gaa cct tgt tac cat gaa att att acc cca gaa	3276

ES 2 662 325 T3

Met	Lys	Leu	Ala	Gln	Glu	Pro	Cys	Tyr	His	Glu	Ile	Ile	Thr	Pro	Glu		
			900					905					910				
cag	ttt	cag	ctc	tgt	gca	ctt	gtt	att	aat	gat	gag	tgt	tac	caa	gta	3324	
Gln	Phe	Gln	Leu	Cys	Ala	Leu	Val	Ile	Asn	Asp	Glu	Cys	Tyr	Gln	Val		
		915					920					925					
agg	cag	ata	ttt	gct	cag	aag	ctg	cat	aag	gca	ctt	gtg	aag	tta	ctg	3372	
Arg	Gln	Ile	Phe	Ala	Gln	Lys	Leu	His	Lys	Ala	Leu	Val	Lys	Leu	Leu		
	930					935					940						
ctc	cca	ttg	gag	tat	atg	gcg	atc	ttt	gcc	ttg	tgt	gcc	aaa	gat	cct	3420	
Leu	Pro	Leu	Glu	Tyr	Met	Ala	Ile	Phe	Ala	Leu	Cys	Ala	Lys	Asp	Pro		
945					950				955					960			
gtg	aag	gag	aga	aga	gca	cac	gca	cga	caa	tgt	tta	ctg	aaa	aat	atc	3468	
Val	Lys	Glu	Arg	Arg	Ala	His	Ala	Arg	Gln	Cys	Leu	Leu	Lys	Asn	Ile		
			965				970						975				
agt	ata	cgc	agg	gaa	tac	att	aag	cag	aat	cct	atg	gct	act	gag	aaa	3516	
Ser	Ile	Arg	Arg	Glu	Tyr	Ile	Lys	Gln	Asn	Pro	Met	Ala	Thr	Glu	Lys		
		980					985					990					
tta	tta	tca	ctg	ttg	cct	gaa	tat	gta	gtt	cca	tac	atg	att	cac	ctg	3564	
Leu	Leu	Ser	Leu	Leu	Pro	Glu	Tyr	Val	Val	Pro	Tyr	Met	Ile	His	Leu		
		995				1000						1005					
cta	gcc	cat	gat	cca	gat	ttt	aca	aga	tca	caa	gat	gtt	gat	cag		3609	
Leu	Ala	His	Asp	Pro	Asp	Phe	Thr	Arg	Ser	Gln	Asp	Val	Asp	Gln			
	1010					1015					1020						
ctt	cgt	gat	atc	aaa	gag	tgc	cta	tgg	ttc	atg	ctt	gaa	gtt	tta	3654		
Leu	Arg	Asp	Ile	Lys	Glu	Cys	Leu	Trp	Phe	Met	Leu	Glu	Val	Leu			
	1025					1030					1035						
atg	aca	aag	aat	gaa	aac	aat	agc	cat	gcc	ttt	atg	aag	aag	atg	3699		
Met	Thr	Lys	Asn	Glu	Asn	Asn	Ser	His	Ala	Phe	Met	Lys	Lys	Met			
	1040					1045					1050						
gca	gag	aac	atc	aag	tta	acc	aga	gat	gcc	cag	tct	cca	gat	gaa	3744		
Ala	Glu	Asn	Ile	Lys	Leu	Thr	Arg	Asp	Ala	Gln	Ser	Pro	Asp	Glu			
	1055					1060					1065						
tcc	aag	aca	aat	gaa	aaa	ctg	tat	aca	gta	tgt	gat	gtg	gct	ctc	3789		
Ser	Lys	Thr	Asn	Glu	Lys	Leu	Tyr	Thr	Val	Cys	Asp	Val	Ala	Leu			
	1070					1075					1080						
tgt	ggt	ata	aat	agt	aaa	agt	gct	ttg	tgc	aat	gca	gat	tca	cca	3834		
Cys	Val	Ile	Asn	Ser	Lys	Ser	Ala	Leu	Cys	Asn	Ala	Asp	Ser	Pro			
	1085					1090					1095						
aag	gac	cca	gtc	ctc	cca	atg	aaa	ttt	ttt	aca	caa	cct	gaa	aag	3879		
Lys	Asp	Pro	Val	Leu	Pro	Met	Lys	Phe	Phe	Thr	Gln	Pro	Glu	Lys			
	1100					1105					1110						
gac	ttc	tgt	aac	gat	aag	agt	tat	att	tca	gaa	gag	aca	aga	gta	3924		
Asp	Phe	Cys	Asn	Asp	Lys	Ser	Tyr	Ile	Ser	Glu	Glu	Thr	Arg	Val			
	1115					1120					1125						
ctt	ctg	tta	aca	gga	aag	cca	aag	cct	gct	gga	gta	cta	ggt	gca	3969		
Leu	Leu	Leu	Thr	Gly	Lys	Pro	Lys	Pro	Ala	Gly	Val	Leu	Gly	Ala			
	1130					1135					1140						
gta	aat	aag	cct	tta	tca	gca	acg	gga	agg	aaa	ccc	tat	ggt	aga	4014		
Val	Asn	Lys	Pro	Leu	Ser	Ala	Thr	Gly	Arg	Lys	Pro	Tyr	Val	Arg			

ES 2 662 325 T3

1145	1150	1155	
agc act ggc act gag act gga	agc aat att aat gta	aat tca gag	4059
Ser Thr Gly Thr Glu Thr Gly	Ser Asn Ile Asn Val	Asn Ser Glu	
1160	1165	1170	
ctg aac cct tca acc gga aat	cga tca agg gaa cag	agt tca gag	4104
Leu Asn Pro Ser Thr Gly Asn	Arg Ser Arg Glu Gln	Ser Ser Glu	
1175	1180	1185	
gca gca gaa act gga gtt agt	gaa aat gaa gag aac	cct gtg agg	4149
Ala Ala Glu Thr Gly Val Ser	Glu Asn Glu Glu Asn	Pro Val Arg	
1190	1195	1200	
att att tca gtc aca cct gta	aag aat att gac cca	gta aag aat	4194
Ile Ile Ser Val Thr Pro Val	Lys Asn Ile Asp Pro	Val Lys Asn	
1205	1210	1215	
aag gaa att aat tct gat cag	gct acc cag ggc aac	atc agc agt	4239
Lys Glu Ile Asn Ser Asp Gln	Ala Thr Gln Gly Asn	Ile Ser Ser	
1220	1225	1230	
gac cga gga aag aaa aga aca	gta aca gca gct ggt	gca gag aat	4284
Asp Arg Gly Lys Lys Arg Thr	Val Thr Ala Ala Gly	Ala Glu Asn	
1235	1240	1245	
atc caa caa aaa aca gat gag	aaa gta gat gaa tcg	gga cct ccc	4329
Ile Gln Gln Lys Thr Asp Glu	Lys Val Asp Glu Ser	Gly Pro Pro	
1250	1255	1260	
gcc cct tcc aaa ccc agg aga	gga cgt cga ccc aag	tct gaa tct	4374
Ala Pro Ser Lys Pro Arg Arg	Gly Arg Arg Pro Lys	Ser Glu Ser	
1265	1270	1275	
cag ggc aat gct acc aaa aat	gat gat cta aat aaa	cct att aac	4419
Gln Gly Asn Ala Thr Lys Asn	Asp Asp Leu Asn Lys	Pro Ile Asn	
1280	1285	1290	
aag gga agg aag aga gct gca	gtg ggt cag gag agc	cct ggg ggt	4464
Lys Gly Arg Lys Arg Ala Ala	Val Gly Gln Glu Ser	Pro Gly Gly	
1295	1300	1305	
ttg gaa gca ggt aat gcc aaa	gca ccc aaa ctg caa	gat tta gcc	4509
Leu Glu Ala Gly Asn Ala Lys	Ala Pro Lys Leu Gln	Asp Leu Ala	
1310	1315	1320	
aaa aag gca gca cca gca gaa	aga caa att gac tta	caa agg taa	4554
Lys Lys Ala Ala Pro Ala Glu	Arg Gln Ile Asp Leu	Gln Arg	
1325	1330	1335	
aaatgcattt gcaaaggag aaaatgaagg	ccaaacagaa gcaggctcca	gcttctgcaa	4614
aaacttgat tcacaaatgt ccctgaacag	aaaatgaagc tcacttcaga	acacacactc	4674
tctgccttga aaactaaga gactattact	tccttttcac atgaccacaa	gtcctctgat	4734
ggaaatgtac agcagaaact cttgagagag	aggctaaaag caactctggt	ctcccccttc	4794
ccctagactt ttottacgaa aagtcaataa	ttaagcaaat tgettaacac	ttggttccag	4854
ttcctgccta tctggagttt aaatgcgtaa	tacaccatta atttocacgc	tgcagttttt	4914
attttaaaga aagtaacaag atgtctttac	actgacactg aaaattcatc	catttttagag	4974
ccaggaattc ccatgttaca caggaaaaaa	tagaagtcta ctgaattaat	tttttaaag	5034

ES 2 662 325 T3

aaaagagatc agattaaata tttctttggt tttccttttg gaaactttta tgtataattc 5094  
 tttctgcctg cctacttttc tgcaaaaatg agatgtacag atttcgggtc cctgctatga 5154  
 aaagtgatgt ggtagcaatt ttataaatgt tgctttctga tttttatcag agtgagaaaa 5214  
 ttaaaattat tgatttgcaa gtagtaaaca gttcatatth tgatttcccc tcatttttagt 5274  
 ttaatataat ttgcaataaa tgtacatatt gttgtttggg tcataaagca tatcacttta 5334  
 aaatggtttt tactcctgtg attatggttg aatatttggg attttaaagg agtaaagact 5394  
 gtcacagcatt tgggtttata atgtttgtca ccagattttt attaatgtaa aaaaaatcaa 5454  
 tttttaaaaa atagttggac tttggcagct ttttaaggaaa gttggagggtg ttttaggatt 5514  
 gctatcaatt ttcagcattg tgctatttgg aaataagtgt tttgcttttg tctgatgggc 5574  
 tgggctcatt tttatgttta ttttagaaaa ctgttgcatc aatatattat gtttcttggc 5634  
 attgttcagc ataggtaatg tgtgcacttt atgtgtacac ataatcatat ttaagttttt 5694  
 tgcataaaat aaatgcttct agatgtcatg gcagcttttt taatcttttt atcatatgct 5754  
 ttcttgtgaa ttttttcatg ttaaagagct aaagtcataa catgattaca gtcaactctc 5814  
 cattatctat ataaaatagt gactaagcct cagggtttta attttgtgat aacaaaataa 5874  
 cgaaggcatg taagacctga ttctggagga acatgaaatt tgtcttttct catgtccaga 5934  
 gttctatect gccccactg tccactgtag ggctatcogc aaagccctag cagaatgtgc 5994  
 tcactocatt tcttacacg tttctagcat gggtcagagg aaacaacatt tgtgttataa 6054  
 ctctgtcttg ataggctgta gtgtacatgg gatgtaaaac aaacaagtgt atcaaagggtg 6114  
 gatgattctg ttagagtgaa gtttgagagt aaatgtcact tacgtttctc atagataatc 6174  
 aagagttggc tgtgtattga ctgaaagatg ggtaattatt ttaaaratgc atttacacac 6234  
 atttaggtat cagaagatgc ttagggaaca atggatacca atgatagaaa atgatacctt 6294  
 tacaggggca gaaaaatccc cactcttctt tattgcctct tcagaaccct ttagaaaagta 6354  
 taaaatattg cctccaacat gctgaaaaag agtatctatg cataagtatc agagaagtcc 6414  
 ctcaagcaat cagtaggtgt gttctattta gagagagttt aaagttctct tagcatcaga 6474  
 caacttgatt cctaaggttt ccagtgtgtc accaacaataa agtgcattga tagggacctt 6534  
 tgtctcttcc tccctttgat taattgcccg gcatcacagt ttactagatt accaagtgtt 6594  
 acatcatatt aaataaatg tagcagaacc atctgcatca atatattcct gtttagattt 6654  
 ttgcaggaga gaagttaaaa ggatttgctc cttgtatgat gtaagtggcc caccocaatt 6714  
 ttgtaacatg atgcaagtgt ctggcactaa ggggaagcaag agtaggggtg tggaaagacc 6774  
 aagctgatgg ggagggactt gtttacggga attttttttag ttttctttt caaaggaaaa 6834  
 cattaaaatc ccttaggaat ttggtattca catctcagag aactacaaca caaagtgca 6894  
 gacttatatt tgagaattaa tgtaaccctt ttgtgtctag tttgaagctt cttgtatttg 6954

ES 2 662 325 T3

tctaaaacaa caagccagaa ttttgtatct cctttgataa aaagtgtgta taatgtaaag 7014  
tagttttgca tattcttgtg ctgcacatgg gctgaatfff taaatfffft ttaaaaactt 7074  
gaagcagaac cttgtaatff gtgtaaatga caagtgtaaa atcctaccat aaaatgctaa 7134  
aaatatgcac tgtttcaaat aaaaccaaga aatgcagcat taaaaaaaaa aaaaaa 7190

5 <210> 44  
<211> 1337  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*  
  
<400> 44

ES 2 662 325 T3

Met Asp Phe Thr Ala Gln Pro Lys Pro Ala Thr Ala Leu Cys Gly Val  
 1 5 10 15

Val Ser Ala Asp Gly Lys Ile Ala Tyr Pro Pro Gly Val Lys Glu Ile  
 20 25 30

Thr Asp Lys Ile Thr Thr Asp Glu Met Ile Lys Arg Leu Lys Met Val  
 35 40 45

Val Lys Thr Phe Met Asp Met Asp Gln Asp Ser Glu Asp Glu Lys Gln  
 50 55 60

Gln Tyr Leu Pro Leu Ala Leu His Leu Ala Ser Glu Phe Phe Leu Arg  
 65 70 75 80

Asn Pro Asn Lys Asp Val Arg Leu Leu Val Ala Cys Cys Leu Ala Asp  
 85 90 95

Ile Phe Arg Ile Tyr Ala Pro Glu Ala Pro Tyr Thr Ser His Asp Lys  
 100 105 110

Leu Lys Asp Ile Phe Leu Phe Ile Thr Arg Gln Leu Lys Gly Leu Glu  
 115 120 125

Asp Thr Lys Ser Pro Gln Phe Asn Arg Tyr Phe Tyr Leu Leu Glu Asn  
 130 135 140

Leu Ala Trp Val Lys Ser Tyr Asn Ile Cys Phe Glu Leu Glu Asp Cys  
 145 150 155 160

Asn Glu Ile Phe Ile Gln Leu Phe Arg Thr Leu Phe Ser Val Ile Asn  
 165 170 175

Asn Ser His Asn Lys Lys Val Gln Met His Met Leu Asp Leu Met Ser  
 180 185 190

Ser Ile Ile Met Glu Gly Asp Gly Val Thr Gln Glu Leu Leu Asp Ser





ES 2 662 325 T3

Val Glu Lys Ile Phe Ala Gln Tyr Leu Val Pro His Asn Leu Glu Thr  
465 470 475 480

Glu Glu Arg Met Lys Cys Leu Tyr Tyr Leu Tyr Ala Ser Leu Asp Pro  
485 490 495

Asn Ala Val Lys Ala Leu Asn Glu Met Trp Lys Cys Gln Asn Met Leu  
500 505 510

Arg Ser His Val Arg Glu Leu Leu Asp Leu His Lys Gln Pro Thr Ser  
515 520 525

Glu Ala Asn Cys Ser Ala Met Phe Gly Lys Leu Met Thr Ile Ala Lys  
530 535 540

Asn Leu Pro Asp Pro Gly Lys Ala Gln Asp Phe Val Lys Lys Phe Asn  
545 550 555 560

Gln Val Leu Gly Asp Asp Glu Lys Leu Arg Ser Gln Leu Glu Leu Leu  
565 570 575

Ile Ser Pro Thr Cys Ser Cys Lys Gln Ala Asp Ile Cys Val Arg Glu  
580 585 590

Ile Ala Arg Lys Leu Ala Asn Pro Lys Gln Pro Thr Asn Pro Phe Leu  
595 600 605

Glu Met Val Lys Phe Leu Leu Glu Arg Ile Ala Pro Val His Ile Asp  
610 615 620

Ser Glu Ala Ile Ser Ala Leu Val Lys Leu Met Asn Lys Ser Ile Glu  
625 630 635 640

Gly Thr Ala Asp Asp Glu Glu Glu Gly Val Ser Pro Asp Thr Ala Ile  
645 650 655

Arg Ser Gly Leu Glu Leu Leu Lys Val Leu Ser Phe Thr His Pro Thr  
660 665 670

Ser Phe His Ser Ala Glu Thr Tyr Glu Ser Leu Leu Gln Cys Leu Arg  
675 680 685

Met Glu Asp Asp Lys Val Ala Glu Ala Ala Ile Gln Ile Phe Arg Asn  
690 695 700

Thr Gly His Lys Ile Glu Thr Asp Leu Pro Gln Ile Arg Ser Thr Leu  
705 710 715 720

ES 2 662 325 T3

Ile Pro Ile Leu His Gln Lys Ala Lys Arg Gly Thr Pro His Gln Ala  
725 730 735

Lys Gln Ala Val His Cys Ile His Ala Ile Phe Thr Asn Lys Glu Val  
740 745 750

Gln Leu Ala Gln Ile Phe Glu Pro Leu Ser Arg Ser Leu Asn Ala Asp  
755 760 765

Val Pro Glu Gln Leu Ile Thr Pro Leu Val Ser Leu Gly His Ile Ser  
770 775 780

Met Leu Ala Pro Asp Gln Phe Ala Ser Pro Met Lys Ser Val Val Ala  
785 790 795 800

Asn Phe Ile Val Lys Asp Leu Leu Met Asn Asp Arg Ser Thr Gly Glu  
805 810 815

Lys Asn Gly Lys Leu Trp Ser Pro Asp Glu Glu Val Ser Pro Glu Val  
820 825 830

Leu Ala Lys Val Gln Ala Ile Lys Leu Leu Val Arg Trp Leu Leu Gly  
835 840 845

Met Lys Asn Asn Gln Ser Lys Ser Ala Asn Ser Thr Leu Arg Leu Leu  
850 855 860

Ser Ala Met Leu Val Ser Glu Gly Asp Leu Thr Glu Gln Lys Arg Ile  
865 870 875 880

Ser Lys Ser Asp Met Ser Arg Leu Arg Leu Ala Ala Gly Ser Ala Ile  
885 890 895

Met Lys Leu Ala Gln Glu Pro Cys Tyr His Glu Ile Ile Thr Pro Glu  
900 905 910

Gln Phe Gln Leu Cys Ala Leu Val Ile Asn Asp Glu Cys Tyr Gln Val  
915 920 925

Arg Gln Ile Phe Ala Gln Lys Leu His Lys Ala Leu Val Lys Leu Leu  
930 935 940

Leu Pro Leu Glu Tyr Met Ala Ile Phe Ala Leu Cys Ala Lys Asp Pro  
945 950 955 960

Val Lys Glu Arg Arg Ala His Ala Arg Gln Cys Leu Leu Lys Asn Ile  
965 970 975

ES 2 662 325 T3

Ser Ile Arg Arg Glu Tyr Ile Lys Gln Asn Pro Met Ala Thr Glu Lys  
 980 985 990

Leu Leu Ser Leu Leu Pro Glu Tyr Val Val Pro Tyr Met Ile His Leu  
 995 1000 1005

Leu Ala His Asp Pro Asp Phe Thr Arg Ser Gln Asp Val Asp Gln  
 1010 1015 1020

Leu Arg Asp Ile Lys Glu Cys Leu Trp Phe Met Leu Glu Val Leu  
 1025 1030 1035

Met Thr Lys Asn Glu Asn Asn Ser His Ala Phe Met Lys Lys Met  
 1040 1045 1050

Ala Glu Asn Ile Lys Leu Thr Arg Asp Ala Gln Ser Pro Asp Glu  
 1055 1060 1065

Ser Lys Thr Asn Glu Lys Leu Tyr Thr Val Cys Asp Val Ala Leu  
 1070 1075 1080

Cys Val Ile Asn Ser Lys Ser Ala Leu Cys Asn Ala Asp Ser Pro  
 1085 1090 1095

Lys Asp Pro Val Leu Pro Met Lys Phe Phe Thr Gln Pro Glu Lys  
 1100 1105 1110

Asp Phe Cys Asn Asp Lys Ser Tyr Ile Ser Glu Glu Thr Arg Val  
 1115 1120 1125

Leu Leu Leu Thr Gly Lys Pro Lys Pro Ala Gly Val Leu Gly Ala  
 1130 1135 1140

Val Asn Lys Pro Leu Ser Ala Thr Gly Arg Lys Pro Tyr Val Arg  
 1145 1150 1155

Ser Thr Gly Thr Glu Thr Gly Ser Asn Ile Asn Val Asn Ser Glu  
 1160 1165 1170

Leu Asn Pro Ser Thr Gly Asn Arg Ser Arg Glu Gln Ser Ser Glu  
 1175 1180 1185

Ala Ala Glu Thr Gly Val Ser Glu Asn Glu Glu Asn Pro Val Arg  
 1190 1195 1200

Ile Ile Ser Val Thr Pro Val Lys Asn Ile Asp Pro Val Lys Asn  
 1205 1210 1215

Lys Glu Ile Asn Ser Asp Gln Ala Thr Gln Gly Asn Ile Ser Ser

ES 2 662 325 T3

1220						1225						1230			
Asp	Arg	Gly	Lys	Lys	Arg	Thr	Val	Thr	Ala	Ala	Gly	Ala	Glu	Asn	
1235						1240					1245				
Ile	Gln	Gln	Lys	Thr	Asp	Glu	Lys	Val	Asp	Glu	Ser	Gly	Pro	Pro	
1250						1255					1260				
Ala	Pro	Ser	Lys	Pro	Arg	Arg	Gly	Arg	Arg	Pro	Lys	Ser	Glu	Ser	
1265						1270					1275				
Gln	Gly	Asn	Ala	Thr	Lys	Asn	Asp	Asp	Leu	Asn	Lys	Pro	Ile	Asn	
1280						1285					1290				
Lys	Gly	Arg	Lys	Arg	Ala	Ala	Val	Gly	Gln	Glu	Ser	Pro	Gly	Gly	
1295						1300					1305				
Leu	Glu	Ala	Gly	Asn	Ala	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Gln	Asp	Leu	Ala	
1310						1315					1320				
Lys	Lys	Ala	Ala	Pro	Ala	Glu	Arg	Gln	Ile	Asp	Leu	Gln	Arg		
1325						1330					1335				

## REIVINDICACIONES

1. Un agente para su uso en un método de profilaxis o terapia contra un cáncer, comprendiendo dicho agente como ingrediente(s) eficaz/eficaces al menos un polipéptido seleccionado entre los polipéptidos (a) a (c) a continuación, teniendo dicho(s) polipéptido(s) actividad/actividades de inducción de respuesta inmune, o como ingrediente(s) eficaz/eficaces, un/unos vector(es) recombinante(s) que comprende(n) un/unos polinucleótido(s) que codifica(n) dicho(s) polipéptido(s) y es/son capaz/capaces de expresar dicho polipéptido(s) *in vivo*:
- (a) un polipéptido que consiste en al menos 7 aminoácidos consecutivos en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos presentadas en las SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 44;
- (b) un polipéptido que tiene una identidad de secuencia de al menos el 90 % con dicho polipéptido (a) y que consiste en al menos 7 aminoácidos; y
- (c) un polipéptido que comprende dichos polipéptidos (a) o (b) como una secuencia parcial del mismo.
2. El agente para su uso de acuerdo la reivindicación 1, en el que dicho polipéptido (b) tiene una identidad de secuencia de al menos el 95 % con dicho polipéptido (a).
3. El agente para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada uno de dicho(s) polipéptido(s) que tiene(n) actividad/actividades de inducción de respuesta inmune es un polipéptido que consiste en al menos 7 aminoácidos consecutivos en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos presentadas en las SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 44, o un polipéptido que comprende dicho polipéptido como una secuencia parcial del mismo; o un polipéptido que tiene la misma secuencia de aminoácidos que un polipéptido que consiste en al menos 7 aminoácidos consecutivos en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos presentadas en las SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 44 salvo que se supriman, sustituyan y/o añadan uno o varios aminoácidos, o un polipéptido que comprende dicho polipéptido como una secuencia parcial del mismo.
4. El agente para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que cada uno de dicho(s) polipéptido(s) que tiene(n) actividad/actividades de inducción de respuesta inmune es un polipéptido que tiene una cualquiera de las secuencias de aminoácidos presentadas en las SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 44.
5. El agente para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que cada uno de dicho(s) polipéptido(s) que tiene(n) actividad/actividades de inducción de respuesta inmune es un polipéptido que consiste en al menos 7 aminoácidos consecutivos en la región de aa111-140, aa211-240, aa248-278, aa327-357, aa459-522, aa909-972, aa959-1022, aa994-1057 o aa1018-1080 en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos presentadas en las SEQ ID NO: 2, 6, 8, 10, 12 y 44, o un polipéptido que comprende dicho polipéptido como una secuencia parcial del mismo; o un polipéptido que tiene la misma secuencia de aminoácidos que un polipéptido que consiste en al menos 7 aminoácidos consecutivos en la región de aa111-140, aa211-240, aa248-278, aa327-357, aa459-522, aa909-972, aa959-1022, aa994-1057 o aa1018-1080 en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos presentadas en las SEQ ID NO: 2, 6, 8, 10, 12 y 44 salvo que se supriman, sustituyan y/o añadan uno o varios aminoácidos, o un polipéptido que comprende dicho polipéptido como una secuencia parcial del mismo.
6. El agente para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que cada uno de dicho(s) polipéptido(s) que tiene(n) actividad/actividades de inducción de respuesta inmune es un polipéptido que tiene una cualquiera de las secuencias de aminoácidos presentadas en las SEQ ID NO: 27 a 35, o un polipéptido que comprende dicho polipéptido como una secuencia parcial del mismo y que tiene de 10 a 12 restos de aminoácido; o un polipéptido que tiene la misma secuencia de aminoácidos que un polipéptido que tiene una cualquiera de las secuencias de aminoácidos presentadas en las SEQ ID NO: 27 a 35 salvo que se supriman, sustituyan y/o añadan uno o varios aminoácidos, o un polipéptido que comprende dicho polipéptido como una secuencia parcial del mismo y que tiene de 10 a 12 restos de aminoácido.
7. El agente para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el cáncer es un cáncer que expresa PDS5A.
8. El agente para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el cáncer es cáncer de mama, tumor cerebral, cáncer de esófago, cáncer de pulmón, cáncer renal, cáncer de colon, adenocarcinoma perinatal, neuroblastoma o leucemia.
9. El agente para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende además un inmunopotenciador.
10. Un polipéptido que tiene una cualquiera de las secuencias de aminoácidos presentadas en las SEQ ID NO: 27, 28 y 30 a 35, o un polipéptido que comprende dicho polipéptido como una secuencia parcial del mismo y que tiene de 10 a 12 restos de aminoácido; o un polipéptido que tiene la misma secuencia de aminoácidos que un polipéptido que tiene una cualquiera de las secuencias de aminoácidos presentadas en las SEQ ID NO: 27, 28 y 30 a 35, salvo que se supriman, sustituyan y/o añadan uno o varios aminoácidos, o un polipéptido que comprende el polipéptido como una secuencia parcial del mismo y que tiene de 10 a 12 restos de aminoácido, polipéptido que tiene actividad

de inducción de respuesta inmune.

- 5 11. Un método para detectar un cáncer, comprendiendo dicho método la medición por inmunoensayo de un anticuerpo contra un polipéptido que tiene una cualquiera de las secuencias de aminoácidos presentadas en las SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 44, en una muestra de sangre, suero, plasma, ascitis o derrame pleural extraídos de un organismo vivo.

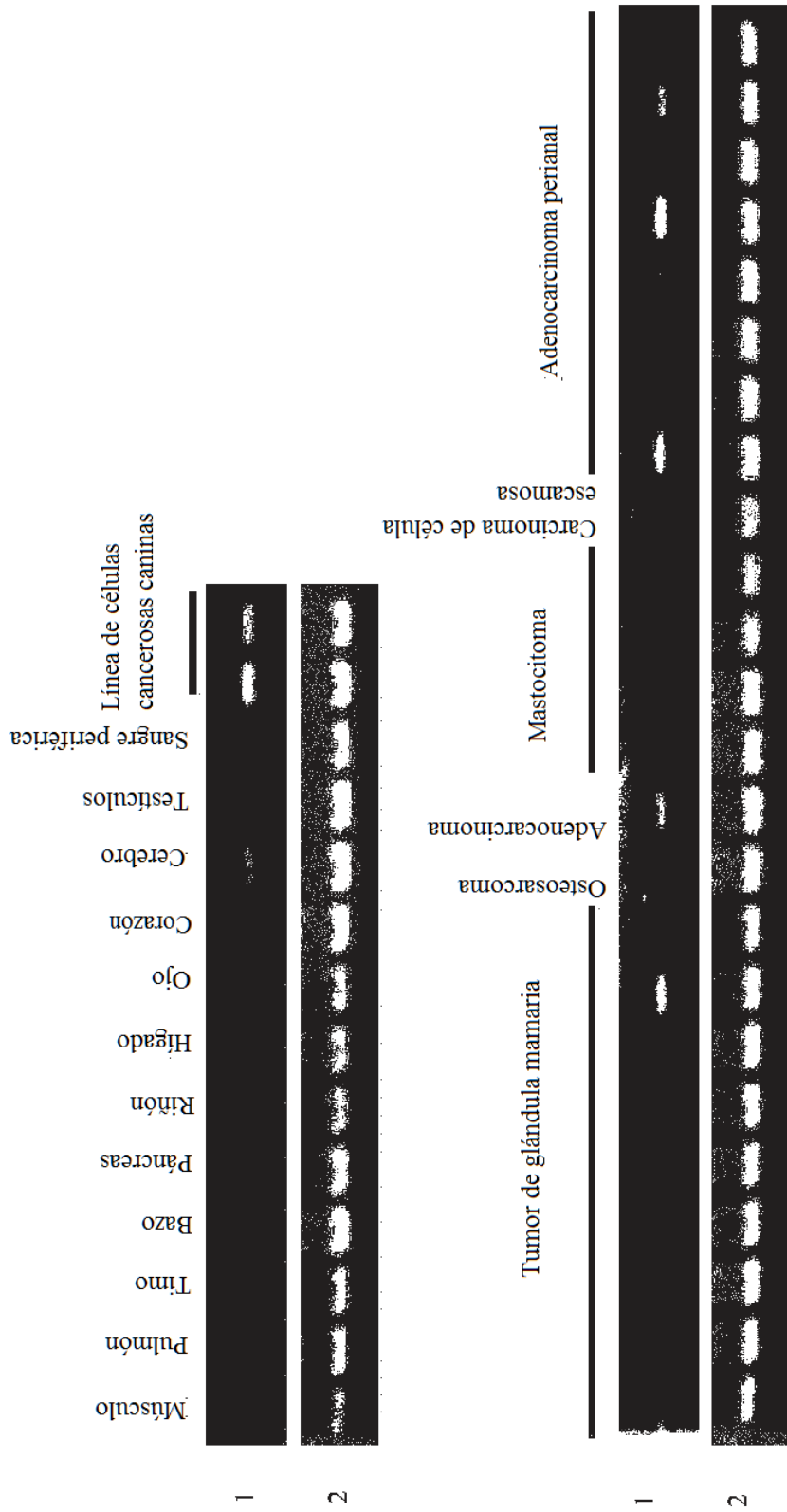


Fig.1



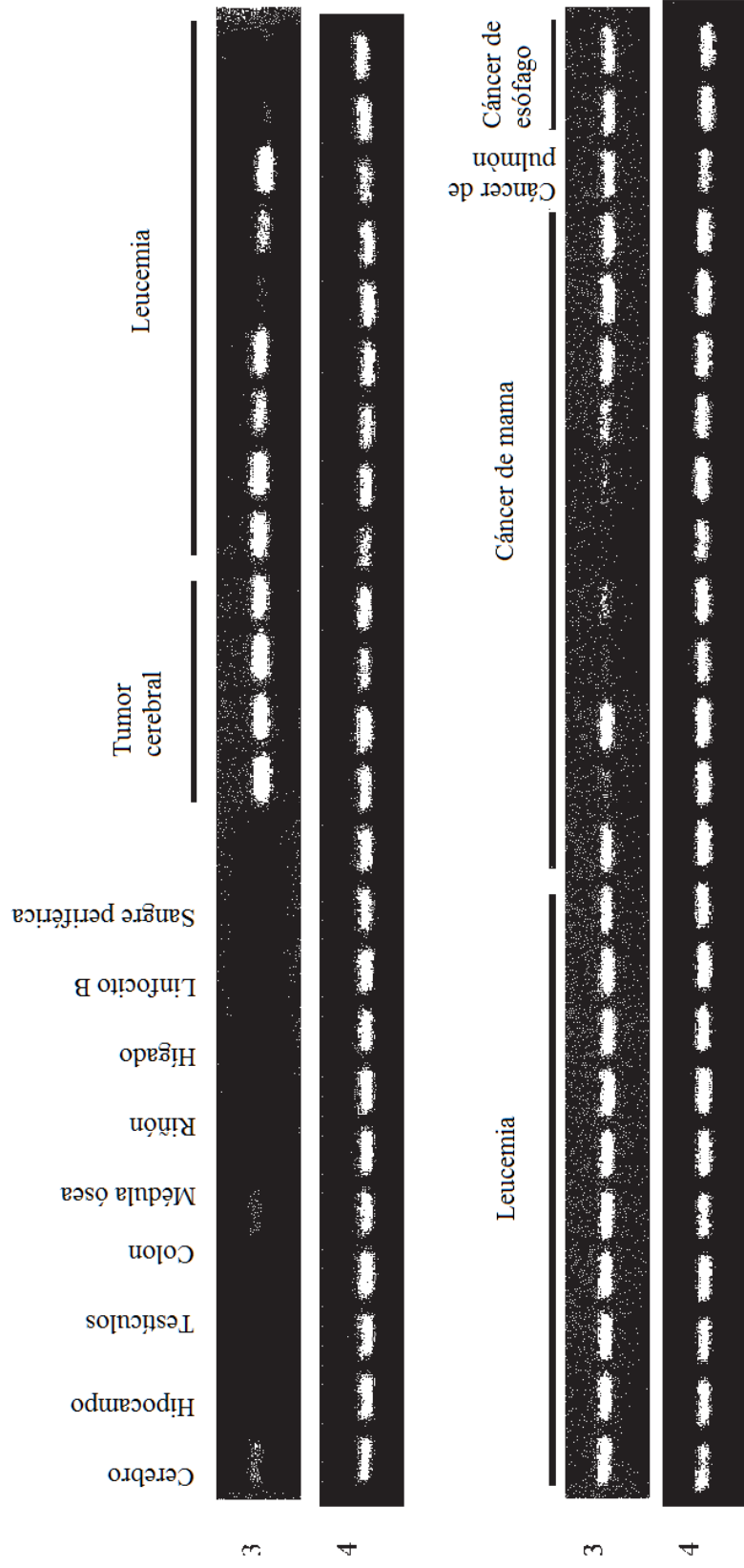


Fig.2

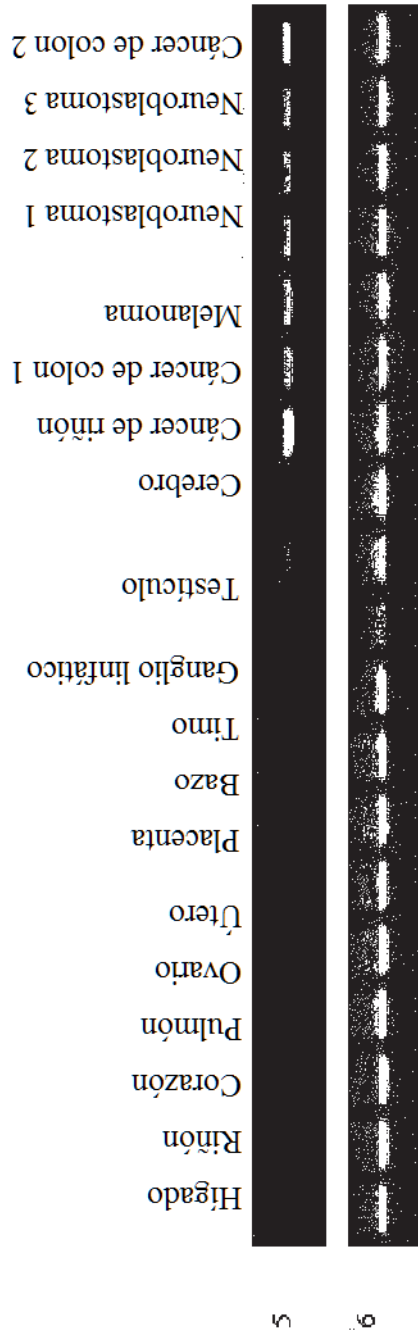
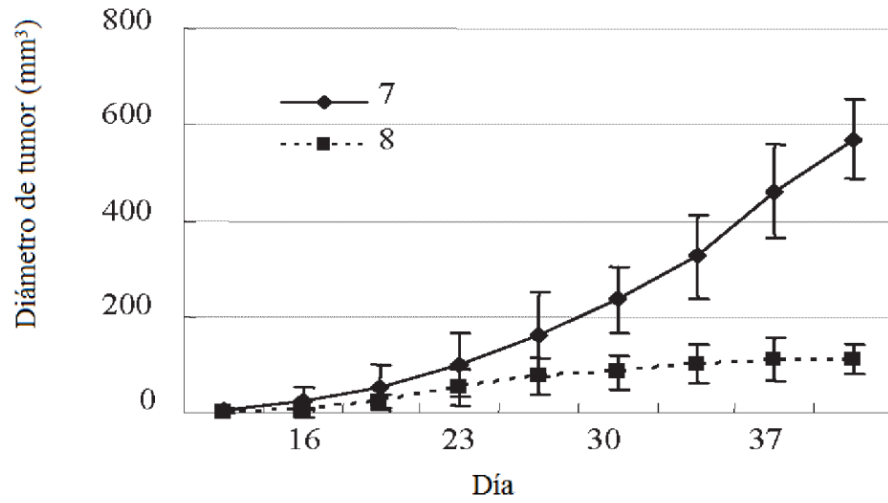


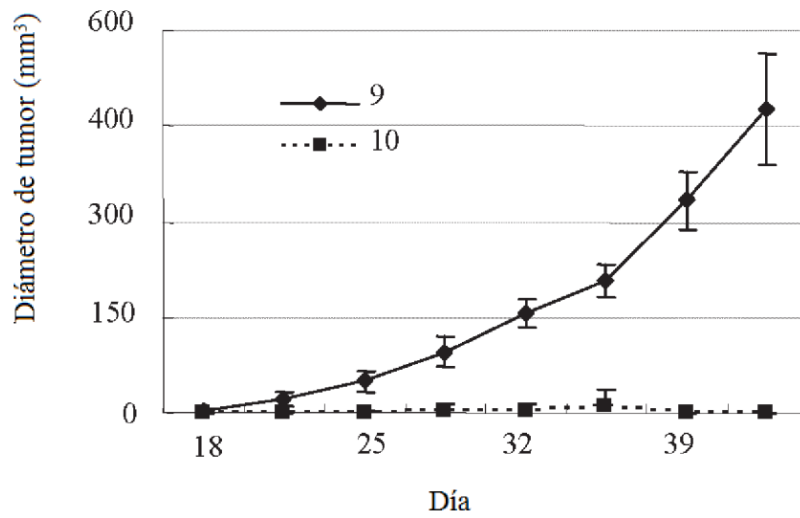
Fig.3

Efecto anti-tumor (modelo terapéutico – línea celular de neuroblastoma)



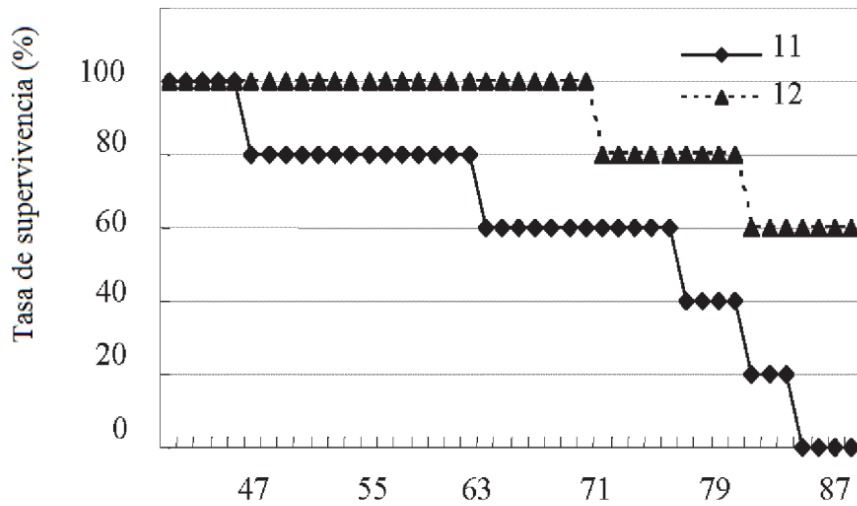
**Fig.4**

Efecto anti-tumor (modelo profiláctico – línea celular de neuroblastoma)



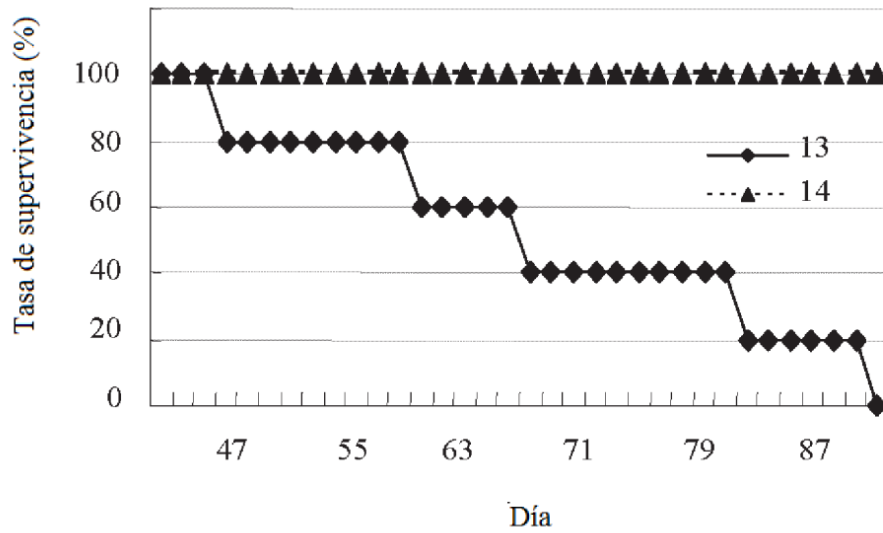
**Fig.5**

Tasa de supervivencia (modelo terapéutico – línea celular de neuroblastoma)



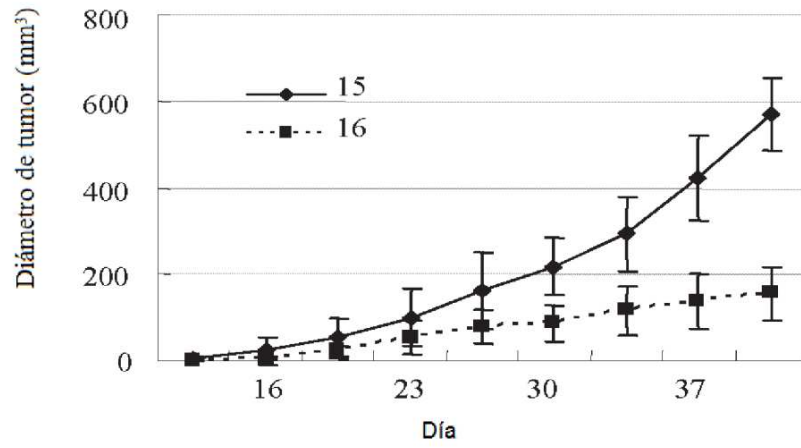
**Fig.6**

Tasa de supervivencia (modelo profiláctico – línea celular de neuroblastoma)



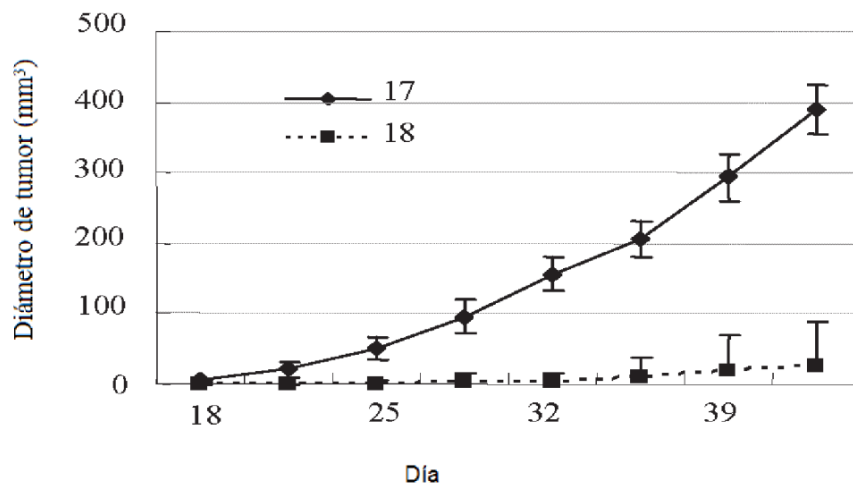
**Fig.7**

Efecto anti-tumor (modelo terapéutico – línea celular de cáncer de colon)



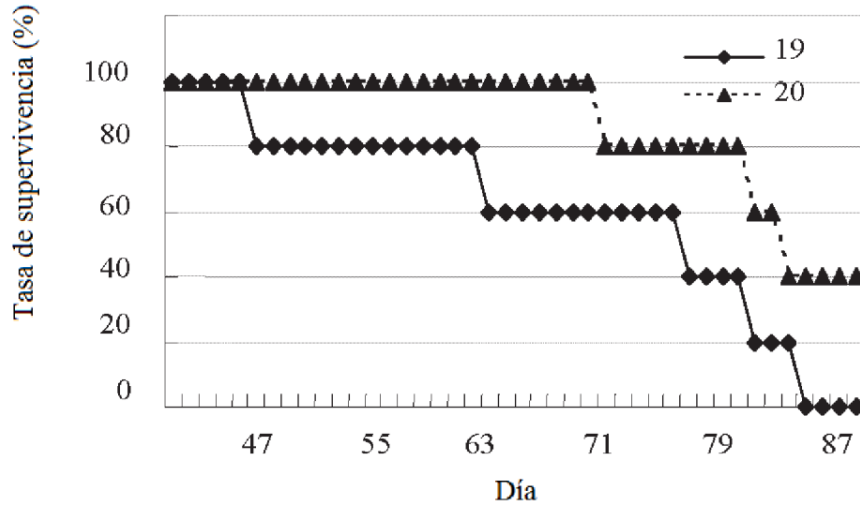
**Fig.8**

Efecto anti-tumor (modelo profiláctico – línea celular de cáncer de colon)



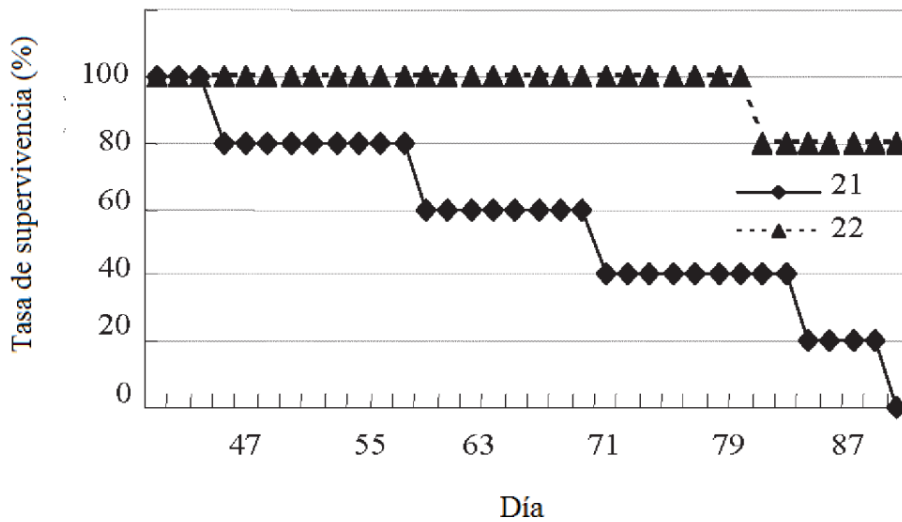
**Fig.9**

Tasa de supervivencia (modelo terapéutico – línea celular de cáncer de colon)



**Fig.10**

Tasa de supervivencia (modelo profiláctico – línea celular de cáncer de colon)



**Fig. 11**

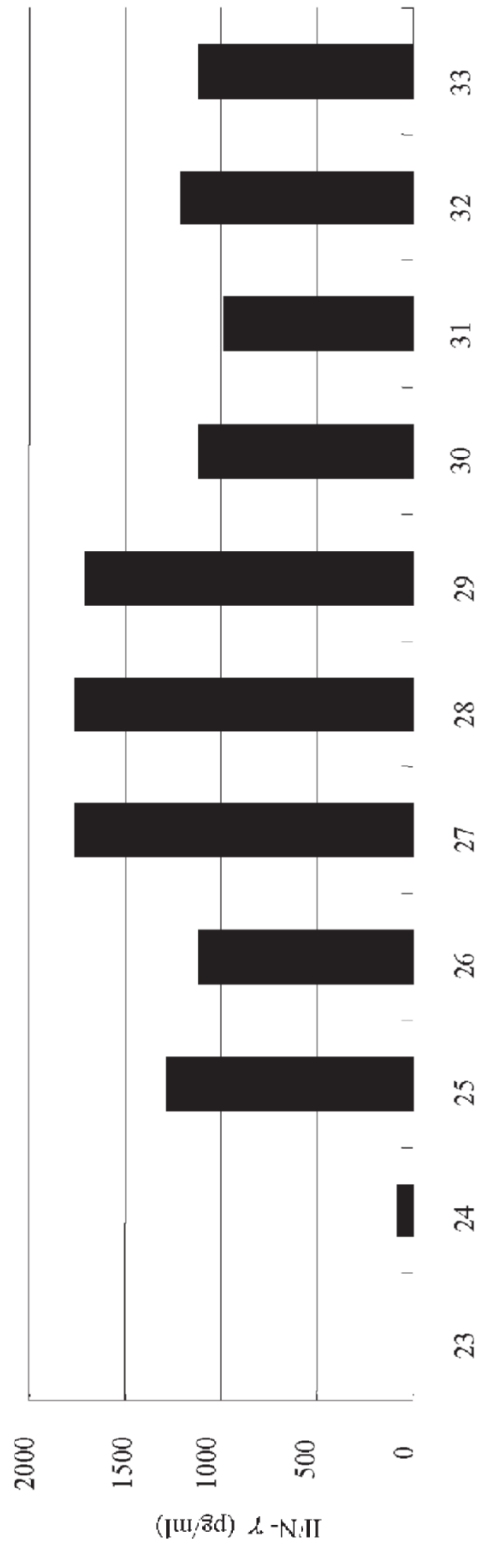


Fig.12

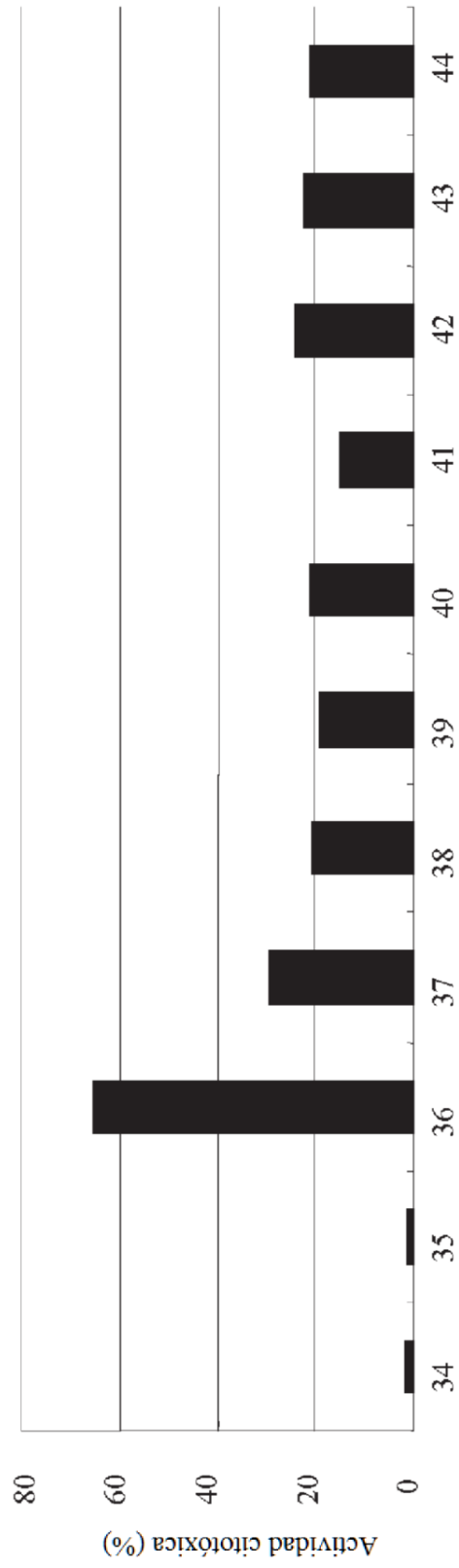


Fig.13