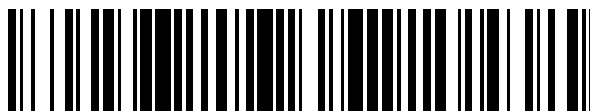


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 691 738**

51 Int. Cl.:

**A61K 39/395** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 35/02** (2006.01)

**C07K 16/30** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.02.2011 PCT/JP2011/052414**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.08.2011 WO11096535**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2011 E 11739883 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018 EP 2532367**

54 Título: **Agente farmacéutico para el tratamiento y/o la prevención de cáncer**

30 Prioridad:

**04.02.2010 JP 2010023455**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**28.11.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**IDO TAKAYOSHI;  
OKANO FUMIYOSHI y  
NARITA YOSHINORI**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 691 738 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Agente farmacéutico para el tratamiento y/o la prevención de cáncer

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un medicamento para el tratamiento y/o prevención de un cáncer, caracterizado por la combinación de un anticuerpo o un fragmento del mismo que tiene reactividad inmunológica con una proteína CAPRIN-1 con un agente antitumoral, y al uso del mismo.

10

**Antecedentes en la técnica**

El cáncer es la causa principal de muerte. Las terapias actuales para el cáncer comprenden combinaciones de terapia quirúrgica principal con terapia de radiación y quimioterapia. Asimismo, las terapias actuales comprenden la aplicación de una terapia similar a todos los pacientes que tienen el mismo tipo y el mismo estadio de cáncer. En al menos un 40 % de los pacientes, la terapia primaria fracasa y por tanto son sometidos a una serie de otras terapias. Si vuelven a fracasar dichas terapias en estos pacientes, tiene lugar la metástasis del cáncer, lo cual tiene como resultado finalmente un aumento de la posibilidad de muerte. Por lo tanto, la terapia de radiación y quimioterapia actuales no pueden combatir diferentes tipos de cánceres ni sirven para pacientes de cáncer individuales y la terapia quirúrgica en sí también resulta insuficiente hoy en día para curar completamente el cáncer prácticamente en todos los casos.

En todo el mundo han aparecido diversos fármacos de anticuerpo dirigidos a proteínas antígeno sobre células cancerosas para el tratamiento de cáncer como una técnica para superar los problemas descritos de las terapias contra el cáncer. Entre los ejemplos concretos se incluyen los siguientes. Se ha demostrado que HERCEPTIN (marca comercial) que comprende como principio activo un anticuerpo monoclonal que se une específicamente a Her2, cuyas sales fueron aprobadas en 1998 como agente terapéutico para pacientes con cáncer de mama recurrente y metastásico, tiene un efecto clínico tal que HERCEPTIN puede disminuir el índice de mortalidad de pacientes con cáncer de mama metastásico entre los pacientes con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de Her2. Asimismo se ha demostrado que HERCEPTIN no causa ningún efecto secundario grave aparte de toxicidad cardíaca en comparación con quimioterapéutica convencional. Cabe destacar también como característica los efectos terapéuticos del uso combinado de HERCEPTIN con quimioterapéuticos contra cáncer de mama que se han demostrado (Bibliografía de patentes 1-3). Sin embargo, la mayoría de las proteínas antigénicas sobre células cancerosas a las que se dirigen los fármacos de anticuerpo, como Her2, también se expresan en células normales, de manera que no solamente las células cancerosas sino también las células normales que expresan antígenos se dañan también citotóxicamente a través de la administración de anticuerpos. Los efectos secundarios resultantes pueden ser causa de preocupación.

La proteína citoplásmica y asociada a proliferación 1 (CAPRIN-1) se expresa cuando las células normales en la fase de reposo se activan o experimentan división celular y es una proteína intracelular conocida por formar gránulos de tensión intracelular con ARN dentro de las células, de manera que participa en el transporte de ARNm y la regulación de traducción. Al mismo tiempo, existen muchos otros nombres que representan CAPRIN-1, como proteína 1 de membrana anclada a GPI o proteína de marcador 1 de superficie de componente de membrana (M11S1), ya que se conocen dichas proteínas por ser proteínas de membrana de la célula. Estos nombres tienen su origen en un informe sobre que la secuencia de genes de CAPRIN-1 es una proteína de membrana que tiene una región de unión a GPI y se expresa en células de cáncer colorrectal (Bibliografía no patente 1). Sin embargo, más adelante se reveló que la secuencia de genes de CAPRIN-1 que proporciona dicho informe era errónea. Recientemente se ha notificado lo siguiente, es decir la supresión de un solo nucleótido en la secuencia de genes de CAPRIN-1 registrado en el GenBank o similar causa un desplazamiento de marco, de manera que se pierden 80 aminoácidos del término C, con el resultado de la generación de una aberración (74 aminoácidos) que corresponde a la porción de unión a GPI en el informe anterior y, adicionalmente, está presente otro error 5' de la secuencia de genes, de manera que se perdieron 53 aminoácidos del término-N (Bibliografía no patente 2). Se ha notificado también recientemente que la proteína codificada por la secuencia de genes de CAPRIN-1 registrada en el GenBank o similar no es una proteína de membrana celular (Bibliografía no de patente 2).

Por otra parte, sobre la base del informe de la bibliografía no de patente 1 en cuanto a que CAPRIN-1 es una proteína de membrana celular, las bibliografías de patente 4 y 5 describen que CAPRIN-1 (como una proteína de membrana celular) con el nombre M11S1 puede utilizarse como diana de una medicina de anticuerpo en la terapia contra el cáncer, aunque los ejemplos prácticos no describen ningún tratamiento en el que se utilice un anticuerpo contra la proteína. Sin embargo, tal como se notifica en la bibliografía no de patente 2, desde el momento en que se registró la bibliografía de patente 4 hasta la fecha, existe la creencia común de que CAPRIN-1 no se expresa en la superficie de una célula. El contenido de las bibliografías de patente 4 y 5 basado solamente en la información incorrecta de que CAPRIN-1 es una proteína de membrana celular no deberían entenderse claramente como un conocimiento general común entre las personas especializadas en la materia.

65

**Bibliografía de la técnica anterior**

## Bibliografía de patente

- 5 Bibliografía de patente 1 Publicación de patente japonesa (kokai) No. 2006-316040A  
 Bibliografía de patente 2 Patente estadounidense No. 7485302  
 Bibliografía de patente 3 Patente estadounidense No. 7449184  
 Bibliografía de patente 4 Publicación de patente estadounidense No. 2008/0075722  
 Bibliografía de patente 5 Publicación internacional WO2005/100998

10

## Bibliografía no de patente

- Bibliografía no de patente 1 J. Biol. Chem., 270: 20717-20723, 1995  
 Bibliografía no de patente 2 J. Immunol., 172: 2389-2400, 2004

15

**Sumario de la invención****Problema que se resuelve con la invención**

- 20 Los objetivos de la presente invención son identificar una proteína antígeno del cáncer expresada específicamente en la superficie de una célula cancerosa, para combinar un anticuerpo dirigido a la proteína antígeno del cáncer con un agente antitumor y proporcionar así su uso como medicamento para el tratamiento y/o prevención de un cáncer.

**Medios para resolver el problema**

25

Como resultado de un exhaustivo estudio, los autores de la presente invención han obtenido ahora un ADNc que codifica una proteína que se une a un anticuerpo que existe en el suero de los perros con cáncer de mama a través del método SEREX utilizando tanto genotecas de ADN preparadas de tejidos de testículo del perro como sueros de perros con cáncer de mama. Los autores de la presente invención han preparado además proteínas CAPRIN-1 que tienen secuencias de aminoácidos numeradas pares de SEQ ID NO: 2 a 30 y anticuerpos contra dichas proteínas CAPRIN-1 sobre la base del gen de perro obtenido y los correspondientes genes homólogos humano, de ganado, de caballo, de ratón y de pollo. Por tanto, los autores de la presente invención han observado ahora que las proteínas CAPRIN-1 se expresan específicamente en células de cánceres, tales como células de cáncer de mama, tumor cerebral, leucemia, linfoma, cáncer de pulmón, cáncer de cuello del útero, cáncer de vejiga, cáncer de esófago, cáncer colorrectal, cáncer gástrico y cáncer renal; y que una porción de la proteína CAPRIN-1 se expresa específicamente en la superficie de cada célula de cáncer. Los autores de la presente invención han observado por tanto que un anticuerpo o anticuerpos contra la porción de CAPRIN-1 expresada en la superficie de cada célula cancerosa se combina con un agente antitumoral específico, de manera que es posible obtener un significativo efecto terapéutico. Basándose en estos hallazgos, se ha completado la presente invención, tal como se describe a continuación.

35

El término "cáncer", tal como se utiliza en el presente documento se emplea indistintamente con tumor o carcinoma.

La invención proporciona medicamentos y anticuerpos anti-CAPRIN-1 para su uso en métodos de tratamiento y/o prevención del cáncer, todos tal como se define en las reivindicaciones.

45

**Efecto ventajoso de la invención**

- De acuerdo con la presente invención, se pueden obtener sorprendentes efectos sinérgicos de una reducción y regresión del cáncer considerable sin detectar efectos secundarios significativos.

50

**Breve descripción de los dibujos**

- Fig. 1 muestra los patrones de expresión de genes que codifican proteínas CAPRIN-1 en tejidos normales y líneas celulares de tumor. La Referencia No. 1 indica los patrones de expresión de genes que codifican proteínas CAPRIN-1 y la Referencia No. 2 indica los patrones de expresión de genes GAPDH.

55

Fig. 2 muestra la citotoxicidad presentada por anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN-1 (No.1 a No.11) que son reactivos con la superficie celular de la línea celular de cáncer de mama MDA-MB-157 que expresa CAPRIN-1. La Referencia No. 3 indica una actividad citotóxica presentada cuando se añadió el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 No.1. La Referencia No. 4 indica una actividad citotóxica presentada cuando se añadió el anticuerpo monoclonal anti- $\gamma$ CAPRIN-1 No. 2. La Referencia No. 5 indica una actividad citotóxica presentada cuando se añadió el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 No. 3. La Referencia No. 6 indica una actividad citotóxica presentada cuando se añadió el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 No. 4. La Referencia No. 7 indica una actividad citotóxica presentada cuando se añadió el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 No. 5. La Referencia No. 8 indica una actividad citotóxica presentada cuando se añadió el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 No. 6. La Referencia No. 9 indica una actividad citotóxica presentada cuando se añadió el anticuerpo monoclonal

60

65

anti-CAPRIN-1 No.7. La Referencia No. 10 indica una actividad citotóxica presentada cuando se añadió el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 No. 8. La Referencia No. 11 indica una actividad citotóxica presentada cuando se añadió el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 No. 9. La Referencia No. 12 indica una actividad citotóxica presentada cuando se añadió el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 No.10, La Referencia No. 13 indica una actividad citotóxica presentada cuando se añadió el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 No. 11. La Referencia No. 14 indica una actividad citotóxica presentada cuando se añadió un anticuerpo monoclonal que es reactivo con la propia proteína CAPRIN-1 pero no es reactivo con la superficie de la célula cancerosa. La Referencia No. 15 indica una actividad citotóxica presentada cuando se añadió PBS en lugar de los anticuerpos. Fig. 3 muestra el efecto anti-tumor obtenido cuando se utilizó ciclofosfamida, un agente antitumoral, en combinación con un anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 reactivo con la superficie de células cancerosas en ratones desnudos, en los que se había trasplantado una línea celular de cáncer de mama MCF-7 que expresa CAPRIN-1. La Referencia No. 16 indica el tamaño de tumor del ratón cuando se añadió PBS en lugar de anticuerpo. La Referencia No. 17 indica el tamaño de tumor del ratón cuando se administró ciclofosfamida. La Referencia No. 18 indica el tamaño de tumor del ratón cuando se administró el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 No. 2. La Referencia No. 19 indica el tamaño de tumor del ratón cuando se administraron ciclofosfamida y anticuerpo anti-Her2. La Referencia No. 20 indica el tamaño de tumor del ratón cuando se administraron ciclofosfamida y el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 No. 2. Fig. 4 muestra el efecto anti-tumor obtenido cuando se utilizó paclitaxel, un agente antitumoral en combinación con un anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 que es reactivo con la superficie de células cancerosas in ratones desnudos en los que se había trasplantado la línea celular de cáncer de mama MCF-7 que expresa CAPRIN-1. La Referencia No. 21 indica el tamaño de tumor del ratón cuando se administró PBS en lugar del anticuerpo. La Referencia No. 22 indica el tamaño de tumor del ratón cuando se administró paclitaxel. La Referencia No. 23 indica el tamaño de tumor del ratón cuando se administró el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 No. 2. La Referencia No. 24 indica el tamaño de tumor del ratón cuando se administraron paclitaxel y anticuerpo anti-Her2. La Referencia No. 25 indica el tamaño de tumor del ratón cuando se administraron paclitaxel y el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 No. 2. Fig. 5 muestra el efecto anti-tumoral obtenido cuando se utilizó docetaxel, un agente antitumoral, en combinación con un anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 reactivo con la superficie de células cancerosas en ratones desnudos, en los que se había trasplantado la línea celular de cáncer de mama MCF-7 que expresa CAPRIN-1. La Referencia No. 26 indica el tamaño de tumor del ratón cuando se administró PBS en lugar del anticuerpo. La Referencia No. 27 indica el tamaño de tumor del ratón cuando se administró docetaxel. La Referencia No. 28 indica el tamaño de tumor del ratón cuando se administró el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 No.2. La Referencia No. 29 indica el tamaño de tumor del ratón cuando se administraron docetaxel y anticuerpo anti-Her2. La Referencia No. 30 indica el tamaño de tumor del ratón cuando se administraron docetaxel y el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 No.2. Fig. 6 muestra el efecto anti-tumoral obtenido cuando se utilizó vinorelbina, un agente antitumoral, en combinación con un anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 reactivo con la superficie de células cancerosas en ratones desnudos, en los que se había trasplantado la línea celular de cáncer de mama MCF-7 que expresa CAPRIN-1. La Referencia No. 31 indica el tamaño de tumor del ratón cuando se añadió PBS en lugar de un anticuerpo. La Referencia No. 32 indica el tamaño de tumor del ratón cuando se administró vinorelbina. La Referencia No. 33 indica el tamaño de tumor del ratón cuando se administró el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 No. 2. La Referencia No. 34 indica el tamaño de tumor del ratón cuando se administraron vinorelbina y anticuerpo anti-Her2. La Referencia No. 35 indica el tamaño de tumor del ratón cuando se administraron vinorelbina y el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-I No. 2. Fig. 7 muestra el efecto anti-tumoral obtenido cuando se utilizó ciclofosfamida, un agente antitumoral, en combinación con un anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 reactivo con la superficie de células cancerosas en ratones desnudos, en los que se había trasplantado la línea celular de cáncer de mama MCF-7 que expresa CAPRIN-1. La Referencia No. 36 indica el tamaño de tumor el ratón cuando se administró PBS en lugar de un anticuerpo. La Referencia No. 37 indica el tamaño de tumor el ratón cuando se administró ciclofosfamida. La Referencia No. 38 indica el tamaño de tumor el ratón cuando se administró el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 No. 9. La Referencia No. 39 indica el tamaño de tumor el ratón cuando se administró ciclofosfamida y anticuerpo anti-Her2. La Referencia No. 40 indica el tamaño de tumor del ratón cuando se administraron ciclofosfamida y el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 No. 9. Fig. 8 muestra el efecto anti-tumoral obtenido cuando se utilizó paclitaxel, un agente antitumoral, en combinación con un anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 reactivo con la superficie de células cancerosas en ratones desnudos, en los que se había trasplantado la línea celular de cáncer de mama MCF-7 que expresa CAPRIN-1. La Referencia No. 41 indica el tamaño de tumor del ratón cuando se administró PBS en lugar de un anticuerpo. La Referencia No. 42 indica el tamaño de tumor del ratón cuando se administró paclitaxel. La Referencia No. 43 indica el tamaño de tumor del ratón cuando se administró el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 No. 9. La Referencia No. 44 indica el tamaño de tumor del ratón cuando se administraron paclitaxel y anticuerpo anti-Her2. La Referencia No. 45 indica el tamaño de tumor del ratón cuando se administraron paclitaxel y el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 No. 9. Fig. 9 muestra el efecto anti-tumoral obtenido cuando se utilizó docetaxel, un agente antitumoral, en combinación con un anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 reactivo con la superficie de células cancerosas en ratones desnudos, en los que se había trasplantado la línea celular de cáncer de mama MCF-7 que expresa CAPRIN-1. La Referencia No. 46 indica el tamaño de tumor del ratón cuando se administró PBS en lugar del anticuerpo. La

Referencia No. 47 indica el tamaño de tumor del ratón cuando se administró docetaxel. La Referencia No. 48 indica el tamaño de tumor del ratón cuando se administró el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 No. 9. La Referencia No. 49 indica el tamaño de tumor del ratón cuando se administraron docetaxel y anticuerpo anti-Her2. La Referencia No. 50 indica el tamaño de tumor del ratón cuando se administraron docetaxel y el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 No. 9.

Fig. 10 muestra el efecto anti-tumoral obtenido cuando se utilizó vinorelbina, un agente antitumoral, en combinación con un anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 reactivo con la superficie de células cancerosas en ratones desnudos, en los que se había trasplantado la línea celular de cáncer de mama MCF-7 MCF-7 que expresa CAPRIN-1. La Referencia No. 51 indica el tamaño de tumor del ratón cuando se administró PBS en lugar del anticuerpo. La Referencia No. 52 indica el tamaño de tumor del ratón cuando se administró vinorelbina. La Referencia No. 53 indica el tamaño de tumor del ratón cuando se administró el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 No. 9. La Referencia No. 54 indica el tamaño de tumor del ratón cuando se administraron vinorelbina y anticuerpo anti-Her2. La Referencia No. 55 indica el tamaño de tumor del ratón cuando se administraron vinorelbina y el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 No. 9.

### Mejor modo de realización de la invención

Se puede evaluar la actividad anti-tumoral de un anticuerpo contra un polipéptido representado por cualquiera de las secuencias numeradas pares de SEQ ID NO: 2 a 30 utilizadas en la presente invención examinando la supresión *in vivo* la supresión del crecimiento de tumor en animales con cáncer o examinando si el anticuerpo presenta o no citotoxicidad a través de inmunocitos o complementos para células de tumor que expresan el polipéptido *in vitro*, tal como se describe más adelante.

En el contexto, las secuencias de nucleótido de polinucleótidos que codifican proteínas que comprenden las secuencias de aminoácidos numeradas pares (es decir, SEQ ID NO: 2, 4, 6... 28, 30) de SEQ ID NO: 2 a 30 se representan por las secuencias numeradas impares (es decir SEQ ID NO: 1, 3, 5... 27, 29) de SEQ ID NO: 1 a 29.

Las secuencias de aminoácidos que están representadas por SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12, y 14 en el Listado de Secuencias divulgado en el presente documento son las secuencias de aminoácidos de CAPRIN-1 aisladas como polipéptidos, que se unen a anticuerpos que existen específicamente en el suero de un perro con cáncer, a través del método SEREX utilizando una genoteca de ADNc del tejido de los testículos del perro y el suero de un perro con cáncer de mama. Las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NO: 2 y 4 son las secuencias de aminoácidos of CAPRIN-1 aisladas como homólogos humanos. La secuencia de aminoácidos representada por SEQ ID NO: 16 es la secuencia de aminoácidos de CAPRIN-1 aislada como homólogo de ganado. La secuencia de aminoácidos representada por SEQ ID NO: 18 es la secuencia de aminoácido de CAPRIN-1 aislada como un homólogo de caballo. Las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NO: 20 a 28 son las secuencias de aminoácidos de CAPRIN-1 aisladas como homólogos de ratón. La secuencia de aminoácido representada por SEQ ID NO: 30 es la secuencia de aminoácido de CAPRIN-1 aislada como un homólogo de pollo (véase Ejemplo 1 descrito más adelante). Se sabe que CAPRIN-1 se expresa cuando se activan o dan lugar a la división celular células normales en estado de reposo.

Se pensaba que CAPRIN-1 no se expresa en la superficie de células; sin embargo, el estudio realizado por los autores de la invención ha revelado ahora que una porción de las proteínas CAPRIN-1 se expresa en la superficie de varias células cancerosas. En la presente invención, se utilizan los anticuerpos que se unen a la porción de proteína CAPRIN-1 que se va a expresar en la superficie de células cancerosas. Un ejemplo de un péptido parcial de la proteína CAPRIN-1, que se expresa en la superficie de células cancerosas es un polipéptido que consiste en una secuencia de 7 o más restos de aminoácido continuos dentro de la región de restos de aminoácido Nos. (aa) 50-98 o 233-305 en las secuencias de aminoácidos representadas por las secuencias numeradas pares de SEQ ID NO: 2 a 30 en el listado de secuencias excluyendo SEQ ID NO: 6 y 18. Entre los ejemplos concretos se incluyen las secuencias de aminoácido representadas por SEQ ID NO: 37. Entre los ejemplos de un anticuerpo para su uso en la presente invención, se incluyen todos los anticuerpos que se unen (específicamente) a estos péptidos (o que reconocen (específicamente) estos péptidos o que tienen reactividad inmunológica con estos péptidos) y que presentan actividad anti-tumoral.

El anticuerpo anti-CAPRIN-1 descrito utilizado en la presente invención puede ser de cualquier tipo de anticuerpo siempre y cuando presente actividad anti-tumoral. Entre los ejemplos de dichos anticuerpos se incluyen anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, anticuerpos recombinantes, como anticuerpos sintéticos, anticuerpos multiespecíficos, anticuerpos humanizados, anticuerpos quiméricos y anticuerpos monocatenarios (scFv), anticuerpos humanos y fragmentos de los mismos como Fab, f(ab')<sub>2</sub> y Fv. Estos anticuerpos y fragmentos de los mismos pueden prepararse a través de métodos conocidos entre las personas especializadas en la técnica. En la presente invención, son deseables los anticuerpos capaces de unirse específicamente a proteína CAPRIN-1. Preferentemente, son anticuerpos monoclonales. Los anticuerpos policlonales también pueden utilizarse siempre y cuando se puedan producir establemente anticuerpos homogéneos. Asimismo, cuando un sujeto es un ser humano, son deseables anticuerpos humanos o anticuerpos humanizados para evitar o suprimir el rechazo.

La expresión "que se une específicamente a proteína CAPRIN-1", tal como se utiliza en el presente documento se refiere a que se une específicamente a una proteína CAPRIN-1, pero no se une sustancialmente a otras proteínas distintas a proteína CAPRIN-1.

5 La actividad anti-tumoral de un anticuerpo que puede utilizarse en la presente invención puede evaluarse tal como se describe más adelante examinando *in vivo* la supresión del crecimiento de tumor en animales con cáncer o examinando si presentan o no *in vitro* una actividad de citotoxicidad, que está mediada por inmunocitos o complementos, para células tumorales que expresan el polipéptido.

10 Otros ejemplos más de sujetos para el tratamiento y/o prevención del cáncer en la presente invención incluyen mamíferos, como seres humanos, animales de compañía, animales domésticos y animales de competición. Un sujeto preferente es un ser humano.

15 A continuación se describe la preparación de antígenos y anticuerpos medicamentos y similares relativos a la presente invención.

<Preparación de antígenos para la preparación de anticuerpos>

20 Las proteínas o fragmentos de las mismas para su uso como antígenos de sensibilización para obtener anticuerpos anti-CAPRIN-1 utilizados en la presente invención pueden derivarse de cualquier especie animal sin limitación en particular, como por ejemplo seres humanos, perros, ganado, caballos, ratones, ratas y pollos. Sin embargo, las proteínas o fragmentos de las mismas se seleccionan preferentemente considerando la compatibilidad de las células parentales utilizadas para la fusión celular. En general, las proteínas derivadas de mamíferos son preferentes y, en particular, es preferente una proteína derivada de ser humano. Por ejemplo, cuando CAPRIN-1 es humana, es posible utilizar la proteína CAPRIN-1 humana, un péptido parcial de la misma, o las células que expresan CAPRIN-1 humana.

25 Las secuencias de nucleótidos y las secuencias de aminoácidos de CAPRIN-1 humana y sus homólogos pueden obtenerse por acceso al GenBank (NCBI, EE.UU.) y aplicando un algoritmo como BLAST o FASTA (Karlin y Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 90: 5873-5877, 1993; Altschul et al., Nucleic Acids Res. 25: 3389-3402, 1997).

30 En la presente divulgación, sobre la base de la secuencia de nucleótidos (SEQ ID NO: 1 o 3) o las secuencias de aminoácido (SEQ ID NO: 2 o 4) de CAPRIN-1 humana, un ácido nucleico diana o proteína diana comprende una secuencia que tiene de 70 % a 100 %, preferentemente de 80 % a 100 %, más preferentemente de 90 % a 100 %, incluso más preferentemente de 95 % a 100 % (p.ej., 97 % a 100 %, 98 % a 100 %, 99 % a 100 %, o 99,5 % a 100 %) de identidad de secuencia con la secuencia de nucleótidos o la secuencia de aminoácidos del ORF o la porción madura de CAPRIN-1 humana. Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "% de identidad de secuencia" se refiere al porcentaje (%) de aminoácidos (o nucleótidos) idénticos en relación con el número total de aminoácidos (o nucleótidos), cuando se alinean dos secuencias para conseguir la máxima similitud con o sin la introducción de huecos.

35 La longitud de un fragmento de proteína CAPRIN-1 oscila entre la longitud del aminoácido de un epítipo (determinante antigénico), que es la unidad mínima reconocida por un anticuerpo, y una longitud inferior a la longitud completa de la proteína. El término "epítipo" se refiere a un fragmento de polipéptido que tiene antigenicidad o inmunogenicidad en mamíferos, preferentemente, en seres humanos y la unidad mínima del epítipo consiste en aproximadamente 7 a 12 aminoácidos (continuos) por ejemplo de 8 a 11 aminoácidos (continuos). Entre los ejemplos de secuencia parcial de proteína CAPRIN-1 que se une específicamente a un anticuerpo se incluye una secuencia parcial que comprende al menos aproximadamente 7 a 12 aminoácidos en las secuencias de aminoácido representadas por la SEQ ID NO: 37.

40 Los polipéptidos que comprenden la proteína CAPRIN-1 humana mencionada o péptidos parciales de la proteína, puede sintetizarse a través de un método de síntesis química, como por ejemplo el método Fmoc (método fluorenilmetiloxycarbonilo) o el método tBoc (método t-butiloxycarbonilo) (Editado por la Japanese Biochemical Society, Seikagaku Jikken Koza (Biochemical Experimental Lecture Series) 1, Protein Chemistry IV, Chemical Modification y Peptide Synthesis, TOKYO KAGAKU DOZIN (Japón), 1981). Alternativamente, se pueden sintetizar también los polipéptidos mencionados a través de métodos convencionales utilizando diversos sintetizadores de péptidos disponibles en el mercado. Asimismo, aplicando técnicas de ingeniería genética conocidas (p.ej. Sambrook et al., Molecular Cloning, 2ª Edición, Current Protocols in Molecular Biology (1989), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Ausubel et al., Short Protocols in Molecular Biology, 3ª Edición, A compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology (1995), John Wiley & Sons), se prepara un polinucleótido que codifica el polipéptido mencionado y después se incorpora en un vector de expresión, que se introduce posteriormente en una célula hospedadora para producir un polipéptido de interés en la célula hospedadora y después recuperarlo.

45 Los polinucleótidos que codifican los polipéptidos anteriores se pueden preparar fácilmente a través de técnicas de ingeniería genética conocidas o técnicas convencionales utilizando un sintetizador de ácidos nucleicos disponible en el mercado. Por ejemplo, puede prepararse ADN que comprende la secuencia de nucleótidos SEQ ID NO: 1 por

PCR utilizando una genoteca de ADNc o ADN cromosómico humano, como matriz y un par de cebadores diseñados para ser capaces de ampliar la secuencia de nucleótidos representada por la SEQ ID NO: 1. Las condiciones de PCR pueden determinarse apropiadamente. Por ejemplo, las condiciones de PCR comprenden llevar a cabo 30 ciclos de ciclos de reacción de desnaturalización a 94°C durante 30 segundos; recocido a 55°C durante 30 segundos a 1 minuto; y extensión a 72°C durante 2 minutos, utilizando una ADN polimerasa termoestable (p.ej., Taq polimerasa o similar) y tampón para PCR con contenido de Mg<sup>2+</sup>, seguido de reacción a 72°C durante 7 minutos. Sin embargo, las condiciones de PCR no están limitadas a los ejemplos anteriores. Las técnicas, condiciones de PCR y similares, se describen en Ausubel et al., Short Protocols in Molecular Biology, 3ª edición, A compendium of Methods from Current Protocols 1995), John Wiley & Sons (en particular, el capítulo 15).

Asimismo, sobre la base de la información de la secuencia de nucleótidos y la secuencia de aminoácidos representada por SEQ ID NO: 1 a 30 en el Listado de Secuencias descrita en el presente documento, se preparan sondas y cebadores apropiados y, a continuación, se rastrea una genoteca de ADNc de un ser humano o similar utilizándolos, de manera que se puede aislar el ADN deseado. Preferentemente, se construye una genoteca de ADNc a partir de células, órganos o tejidos que expresan proteínas que tienen secuencias numeradas pares de SEQ ID NO: 2 a 30. Entre los ejemplos de dichas células o tejidos se incluyen células o tejidos derivados de testículos y cánceres o tumores como leucemia, cáncer de mama, linfoma, tumor cerebral, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal y similares. Los procedimientos como la preparación de sondas o cebadores, construcción de una genoteca de ADNc, rastreo de una genoteca de ADNc y clonación de genes diana son conocidos entre las personas especializadas en la materia y se pueden llevar a cabo a través de los métodos descritos en Sambrook et al., Molecular Cloning, 2ª edición, Current Protocols in Molecular Biology (1989), Ausubel et al., (anterior), y similares. Se puede obtener de esta forma ADN que codifica proteína CAPRIN-1 humana o un péptido parcial de la misma a partir del ADN obtenido de esta forma.

Las células hospedadoras pueden ser cualquier célula, siempre y cuando puedan expresar el polipéptido mencionado. Entre los ejemplos de células procariontas se incluyen, pero sin limitarse a ellas, *Escherichia coli* y similares. Entre los ejemplos de células eucariotas se incluyen, pero sin limitarse a ellas, células de mamífero, como células de riñón de mono (COS1) y células de ovario de hámster chino (CHO), línea celular de riñón fetal humano (HEK293), línea celular de piel de ratón fetal (NIH3T3), células de levadura, como levadura en gemación y levadura de fisión, células de gusano de seda y *Xenopus oocyte*.

Cuando se utilizan células procariontas como células hospedadoras, un vector de expresión utilizado en el presente documento contiene un origen replicable dentro de células procariontas, un promotor, un sitio de unión a ribosoma, un sitio de clonación múltiple, un terminador, un gen de resistencia a fármaco, un gen complementario auxotrófico, y similares. Entre los ejemplos de vector de expresión de *Escherichia coli* se incluyen vector a base de pUC, pBluescript II, un sistema de expresión pET, un sistema de expresión pGEX. Se incorpora el ADN que codifica el polipéptido mencionado en dicho vector de expresión, se transforman células hospedadoras procariontas con el vector y se cultivan las células transformadas así obtenidas, y de esta forma, se puede expresar el polipéptido codificado por el ADN en células hospedadoras procariontas. En ese momento, se puede expresar también el polipéptido en una proteína de fusión con otra proteína.

Cuando se utilizan células eucariotas como células hospedadoras, un vector de expresión utilizado en el presente documento es un vector de expresión para células eucariotas, que contiene un promotor, una región de corte y empalme, un sitio de adición poli(A), y similares. Entre los ejemplos de dicho vector de expresión se incluyen pKA1, pCDM8, pSVK3, pMSG, pSVL, pBK-CMV, pBK-RSV, vector EBV, pRS, pcDNA3 y pYES2. De manera similar, se incorpora el ADN que codifica el polipéptido mencionado en dicho vector de expresión, se transforman células hospedadoras eucariotas con el vector, se cultivan las células transformadas así obtenidas y de esta forma, se puede expresar el polipéptido codificado por ADN en células hospedadoras eucariotas. Cuando se utiliza pIND/V5-His, pFLAG-CMV-2, pEGFP-N1, pEGFP-C1, o similar como vector de expresión, se puede expresar el polipéptido mencionado como proteína de fusión a la que se ha añadido una etiqueta entre varias etiquetas como etiqueta His (p.ej., (His)6-(His)10), una etiqueta FLAG, una etiqueta myc, una etiqueta HA y GFP.

Para introducir un vector de expresión en células hospedadoras, se puede emplear un método conocido, como electroporación, método de fosfato cálcico, un método de liposoma, un método de DEAE dextrano, microinyección, infección viral, lipofección y unión a un péptido permeable a la membrana celular.

Se puede aislar el polipéptido de interés y purificarse desde las células hospedadoras combinando procedimientos de separación conocidos. Entre los ejemplos de dichos procedimientos se incluyen, pero sin limitarse a ellos, tratamiento con un agente de desnaturalización, como urea o un tensioactivo, ultrasonificación, digestión enzimática, precipitación de proteínas con sal o fraccionamiento y precipitación con disolvente, diálisis, centrifugación, ultrafiltración, filtración con gel, SDS-PAGE, isoelectroenfoque, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía hidrófoba, cromatografía de afinidad y cromatografía de fase inversa.

<Estructura de anticuerpo>

Un anticuerpo es una glucoproteína heteromultímera que contiene generalmente al menos dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras. Los anticuerpos distintos a IgM, un anticuerpo, son glucoproteínas heterotetrámeras de 150 kDa compuestas de dos cadenas ligeras idénticas (L) y dos cadenas pesadas idénticas (H). Normalmente, cada cadena ligera está conectada a una cadena pesada a través de un enlace covalente disulfuro, sin embargo, el número de enlaces disulfuro entre cadenas pesadas de varios isotipos de inmunoglobulina es variado. Cada cadena pesada o cada cadena ligera también tiene un enlace disulfuro entre una cadena y otra. Cada cadena pesada tiene un dominio variable (región VH) en un extremo seguido de varias regiones constantes. Cada cadena ligera tiene un dominio variable (región VL) y tiene una región constante en un extremo opuesto al otro extremo. La región constante de una cadena ligera se alinea con una región constante de una cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera se alinea con un dominio variable de cadena pesada. Una región específica de un dominio variable de anticuerpo presenta una variabilidad específica que se denomina región determinante de complementariedad (CDR), de manera que imparte especificidad de unión al anticuerpo. Una porción de la región variable, que se conserva relativamente, se denomina región marco (FR). Los dominios variables de cadena pesada y cadena ligera completos contienen por separado cuatro FR ligados a través de tres CDR. Las tres CDR de una cadena pesada se denominan CDRH1, CDRH2, y CDRH3 en este orden desde el término N. De manera similar, en el caso de una cadena ligera, las CDRL se denominan CDRL1, CDRL2, y CDRL3. CDRH3 es sobre todo importante para la especificidad de unión de un anticuerpo a un antígeno. Asimismo, las CDR de cada cadena se retienen juntas en un estado en el que están adyacentes unas a otras debido a las regiones FR, que contribuyen a la formación del sitio de unión a antígeno del anticuerpo en cooperación con las CDR de la otra cadena. La región constante no contribuye directamente a la unión de un anticuerpo a un antígeno sino que presenta varias funciones efectoras, como su implicación en citotoxicidad mediada por célula dependiente de anticuerpo (ADCC), fagocitosis a través del receptor Fcγ, la velocidad de semivida/aclaramiento a través de un receptor de Fc neonato (FcRn) y toxicidad dependiente de complemento (CDC) a través de un constituyente C1q de la cascada del complemento.

<Preparación de anticuerpo >

El término "anticuerpo anti-CAPRIN-1", tal como se utiliza en el presente documento se refiere a un anticuerpo que tiene reactividad inmunológica con una proteína CAPRIN-1 de longitud completa o un fragmento de la misma.

Tal como se utiliza en el presente documento "reactividad inmunológica" se refiere a la propiedad de un anticuerpo de unirse *in vivo* a un antígeno CAPRIN-1. A través de dicha unión *in vivo*, se presenta la función de dañar el tumor (p.ej., muerte supresión o degeneración). Específicamente, un anticuerpo utilizado en la presente invención puede ser cualquier tipo de anticuerpo, siempre y cuando se una a una proteína CAPRIN-1 para poder dañar citotóxicamente un tumor, como leucemia, linfoma, cáncer de mama, tumor cerebral, cáncer de pulmón, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer renal o cáncer colorrectal.

Entre los ejemplos de anticuerpo se incluyen un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo policlonal, un anticuerpo recombinante (p.ej., un anticuerpo sintético, un anticuerpo multiespecífico, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo quimérico, o un anticuerpo monocatenario), un anticuerpo humano y un fragmento de anticuerpo de los mismos (p.ej., Fab, F(ab')<sub>2</sub>, o Fv). Asimismo, un anticuerpo puede ser una molécula de inmunoglobulina de cualquier clase como IgG, IgE, IgM, IgA, IgD, o IgY, o cualquier subclase como IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, o IgA2. Cualquiera de estos anticuerpos o fragmentos de los mismos tiene reactividad inmunológica con una proteína CAPRIN-1 que existe en la superficie de células cancerosas y, preferentemente, a un polipéptido de la región extracelular de la misma (preferentemente, se une específicamente a la proteína o el polipéptido) y presenta una actividad citotóxica contra el cáncer.

El anticuerpo puede modificarse asimismo, además de a través de glicosilación, por acetilación, formilación, amidación, fosforilación, pegilación (PEG) o similares.

A continuación, se describen varios ejemplos de preparación de anticuerpo.

Cuando el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal, por ejemplo, se administra la línea celular de cáncer de mama SK-BR-3 que expresa CAPRIN-1 a un ratón para su inmunización, se extirpa el bazo del ratón, se separan células y a continuación se fusionan las células y las células de mieloma de ratón. A partir de las células de fusión así obtenidas (hibridomas), se selecciona un clon que produce un anticuerpo que tiene el efecto de suprimir la proliferación de células cancerosas. Se aísla un hibridoma que produce un anticuerpo monoclonal que tiene el efecto de suprimir la proliferación de células cancerosas, se cultiva el hibridoma y después se purifica un anticuerpo desde el sobrenadante de cultivo por purificación de afinidad en general de manera que se puede preparar el anticuerpo.

También se puede preparar el hibridoma que produce un anticuerpo monoclonal tal como se describe a continuación, por ejemplo. En primer lugar, se inmuniza a un animal con un antígeno de sensibilización de acuerdo con un método conocido. Se lleva a cabo un método general inyectando un antígeno de sensibilización a un mamífero intraperitonealmente o subcutáneamente. Concretamente, se diluye un antígeno de sensibilización con PBS (solución tamponada con fosfato), solución salina o similar a una cantidad apropiada, seguido de suspensión. A



continuación, se mezcla el producto resultante con una cantidad apropiada de un adyuvante general según sea necesario, como por ejemplo adyuvante completo de Freund. Tras la emulsificación, se administra la solución a un mamífero varias veces cada 4 a 21 días. Asimismo, se puede utilizar un vehículo apropiado tras la inmunización con un antígeno de sensibilización.

5 Se inmuniza a un mamífero tal como se ha descrito. Una vez confirmada una elevación del nivel de anticuerpo en suero deseado, se recogen células inmunizadas del mamífero y se someten a fusión celular. Las células inmunizadas preferentes son esplenocitos en particular.

10 Otras células utilizadas como células parentales para fusionarlas con células inmunizadas son células de mieloma de mamífero. Como células de mieloma, se utilizan preferentemente varias líneas celulares conocidas como P3U1 (P3-X63Ag8U1), P3 (P3x63Ag8. 653) (J. Immunol. (1979) 123, 1548-1550), P3x63Ag8U.1 (Current Topics in Microbiology y Immunology (1978) 81, 1-7), NS-1 (Kohler. G. y Milstein, C. Eur. J. Immunol. (1976) 6, 511-519), MPC-11 (Margulies. D. H. et al., Cell (1976) 8, 405-415), SP2/0 (Shulman, M. et al., Nature (1978) 276, 269-270), FO (deSt. Grot., S. F. et al., J. Immunol. Methods (1980) 35, 1-21), S194 (Trowbridge, I. S. J. Exp. Med. (1978) 148, 313-323) y R210 (Galfre, G. et al., Nature (1979) 277, 131-133).

20 Se puede llevar a cabo la fusión de las células inmunizadas y las células de mieloma de acuerdo con un método conocido básicamente, como por ejemplo técnica de Kohler y Milstein (Kohler, G. y Milstein, C. Methods Enzymol. (1981) 73, 3-46), por ejemplo.

25 Más específicamente, se lleva a cabo la fusión celular, por ejemplo, en presencia de un acelerador de fusión celular en un medio de cultivo nutriente habitual. Como dicho acelerador de fusión, se utiliza polietileno glicol (PEG), virus de Sendai (HVJ) o similares. Si se desea, es posible añadir y utilizar un agente auxiliar como dimetilsulfóxido para potenciar la eficacia de fusión.

30 La relación entre las células inmunizadas y las células de mieloma para su uso en el presente documento puede establecerse de manera arbitraria. Por ejemplo, el número de células inmunitarias que se utiliza preferentemente es de una a diez veces más el número de células de mieloma. Como medio de cultivo para su uso para la fusión celular mencionada, se puede utilizar un medio de cultivo RPMI1640 adecuado para la proliferación de la línea celular de mieloma mencionada, un medio de cultivo MEM y otros medios de cultivo utilizados habitualmente para cultivar este tipo de célula. Asimismo, puede utilizarse líquido que es suplemento para suero como suero bovino fetal (FCS) con ellos.

35 La fusión celular puede llevarse a cabo mezclando a fondo las cantidades predeterminadas de las células inmunizadas y las células de mieloma mencionadas en el medio de cultivo mencionado, y se añade una solución de PEG (por ejemplo que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 1000 a 6000) precalentado a aproximadamente 37 °C, normalmente a una concentración de 30 %-60 % (p/v) y se mezcla formando así un cultivo que contiene hibridomas de interés. A continuación, se añade sucesivamente un medio de cultivo adecuado, al cultivo así obtenido, que se centrifuga después para eliminar el sobrenadante y se repite este procedimiento para eliminar el agente de fusión celular o similar que no es preferente para el crecimiento de hibridomas.

40 Se cultivan los hibridomas así obtenidos para su selección en un medio de cultivo de selección habitual (p.ej. un medio de cultivo HAT que contiene hipoxantina, aminopterina y timidina). Se continúa el cultivo en este medio de cultivo HAT durante un período de tiempo suficiente (normalmente varios días a varias semanas) para que las células (células no fusionadas) distintas a los hibridomas diana mueran. A continuación, se llevan a cabo el rastreo y la clonación simple del hibridoma que produce un anticuerpo de interés utilizando el método de dilución limitante.

45 Se obtienen los hibridomas mencionados inmunizando a un animal no humano con un antígeno. Además de este método, pueden obtenerse los hibridomas que producen un anticuerpo humano que tienen la actividad deseada (p.ej., actividad de supresión de la proliferación celular) por sensibilización *in vitro* de linfocitos humanos, como por ejemplo, linfocitos humanos que han sido infectados con virus EB, con una proteína, una célula que expresa proteína, o un lisado de las mismas, seguido de fusión de los linfocitos sensibilizados de esta forma con células de mieloma derivadas de ser humano que tiene la capacidad de dividirse permanentemente, como U266 (No. De registro TIB 196).

55 Se puede pasar el hibridoma que produce un anticuerpo monoclonal de interés así preparado en un medio de cultivo general y se puede almacenar en nitrógeno líquido durante un período de tiempo prolongado.

60 Concretamente, se puede preparar un hibridoma por inmunización a través de un método de inmunización general utilizando, como antígeno de sensibilización un antígeno deseado o una célula que expresa el antígeno deseado, fusionando la célula inmunizada así obtenida con una célula parental conocida a través de un método de fusión celular general y, a continuación, rastreando una célula que produce anticuerpo monoclonal (es decir, un hibridoma) a través de un método de rastreo general.

65

Otros ejemplos de un anticuerpo que se puede utilizar en la presente invención es un anticuerpo policlonal. Se puede obtener un anticuerpo policlonal tal como se describe a continuación, por ejemplo.

Se inmuniza a un animal pequeño, como un ratón, un ratón que produce anticuerpo humano, o a un conejo, con una proteína CAPRIN-1 natural, una proteína CAPRIN-1 recombinante expresada en un microorganismo como *Escherichia coli* en forma de una proteína de fusión con GST o similar, o un péptido parcial de la misma y, a continuación, se obtiene suero. Se purifica el suero por precipitación con sulfato de amonio, columna de proteína A, columna de proteína G, cromatografía de intercambio iónico DEAE, columna de afinidad a la que se ha acoplado proteína CAPRIN-1 o un péptido sintético, o similares, para poder preparar así el anticuerpo policlonal. En los ejemplos descritos más adelante, se preparó un anticuerpo policlonal de conejo contra el péptido (representado por SEQ ID NO: 37) de una región parcial (en las secuencias de aminoácido de una proteína CAPRIN-1) que se expresa en la superficie de células cancerosas y se confirmó el efecto anti-tumoral.

En cuanto a los ratones que producen anticuerpo humano, se conocen un ratón (KM (Kirin Farma/Medarex) y un ratón Xenio (Amgen) (p.ej., publicaciones de patente internacional WO02/43478 y WO02/092812), por ejemplo. Cuando se inmuniza un ratón con una proteína CAPRIN-1 o un fragmento de la misma, se puede obtener un anticuerpo policlonal humano completo desde la sangre. Asimismo, se recogen esplenocitos del ratón inmunizado y a continuación, se puede preparar el anticuerpo monoclonal de tipo humano a través de un método para fusión con células de mieloma.

Se puede preparar un antígeno de acuerdo con un método utilizando células animales (publicación de patente japonesa (Kohyo) No. 2007-530068) o baculovirus (p.ej., publicación de patente internacional WO98/46777), por ejemplo. Cuando un antígeno tiene una baja inmunogenicidad, se puede unir el antígeno a una macromolécula que tiene inmunogenicidad, como albúmina y después se lleva a cabo la inmunización.

Asimismo, se clona un gen de anticuerpo desde dicho hibridoma y después se incorpora en un vector apropiado. A continuación, se introduce el vector en un huésped y después se puede utilizar el anticuerpo recombinado genéticamente producido aplicando técnicas de recombinación genética (p.ej., véase Carl, A. K. Borrebaeck, James, W. Larrick, THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTICUERPOS, publicado en el Reino Unido por MACMILLAN PUBLISHERS LTD, 1990). Concretamente, se sintetiza el ADNc de una región variable (región V) de un anticuerpo a partir del ARNm del hibridoma utilizando transcriptasa inversa. Cuando se puede obtener el ADN que codifica la región V de un anticuerpo de interés, se liga este ADN con el ADN que codifica la región constante (región C) de un anticuerpo deseado y, a continuación, se incorpora el producto de fusión resultante en un vector de expresión. Alternativamente, se puede incorporar el ADN que codifica la región V de un anticuerpo en un vector de expresión que contiene el ADN para la región C de un anticuerpo. En este momento, se puede incorporar el ADN en un vector de expresión de manera que se exprese bajo el control de regiones de control de expresión, como un potenciador y un promotor. A continuación, se transforman las células hospedadoras con el vector de expresión, de manera que se puede expresar el anticuerpo.

El anticuerpo CAPRIN-1 utilizado en la presente invención es preferentemente un anticuerpo monoclonal. Sin embargo, el anticuerpo anti-CAPRIN-1 de la presente invención puede ser también un anticuerpo policlonal o un anticuerpo recombinante o un anticuerpo genéticamente modificado (p.ej., un anticuerpo quimérico, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo monocatenario o un anticuerpo biespecífico), por ejemplo.

Entre los ejemplos del anticuerpo monoclonal se incluyen anticuerpos monoclonales humanos y anticuerpos monoclonales animales no humanos (p.ej., un anticuerpo monoclonal de ratón, un anticuerpo monoclonal de rata, un anticuerpo monoclonal de conejo y un anticuerpo monoclonal de pollo). El anticuerpo monoclonal puede prepararse cultivando el hibridoma obtenido por fusión celular de un esplenocito de un mamífero no humano (p.ej., un ratón o un ratón que produce anticuerpo humano) inmunizado con una proteína CAPRIN-1 con una célula de mieloma. En los ejemplos que se describen más adelante, se prepararon anticuerpos monoclonales de ratón y se confirmaron los efectos anti-tumorales.

Estos anticuerpos monoclonales comprenden una región variable de cadena pesada (VH) que comprende las secuencias de aminoácido de SEQ ID NO: 43, 73, 83, 93, 103, 113, o SEQ ID NO: 123 y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende las secuencias de aminoácido de SEQ ID NO: 47, 53, 58, 63, 68, 77, 87, 97, 107, 117, o 127, en donde: la región VH comprende CDR1 representadas por las secuencias de aminoácido de SEQ ID NO: 40, 70, 80, 90, 100, 110, o 120, CDR2 representadas por las secuencias de aminoácido de SEQ ID NO: 41, 71, 81, 91, 101, 111, o 121, y CDR3 representadas por las secuencias de aminoácido de SEQ ID NO: 42, 72, 82, 92, 102, 112, o 122; y la región VL comprende CDR1 representadas por las secuencias de aminoácido de SEQ ID NO: 44, 50, 55, 60, 65, 74, 84, 94, 104, 114, o 124, CDR2 representadas por las secuencias de aminoácido de SEQ ID NO: 45, 51, 56, 61, 66, 75, 85, 95, 105, 115, o 125 y CDR3 representadas por las secuencias de aminoácido de SEQ ID NO: 46, 52, 57, 62, 67, 76, 86, 96, 106, 116, o 126.

Se prepara el anticuerpo quimérico combinando las secuencias de diferentes animales. Por ejemplo, el anticuerpo quimérico comprende regiones variables de cadena ligera y cadena pesada de anticuerpo de ratón y regiones constantes de cadena ligera y cadena pesada de anticuerpo humano. Dicho anticuerpo quimérico se puede preparar

a través de métodos conocidos. Por ejemplo, se puede obtener el anticuerpo quimérico ligando ADN que codifica una región V de anticuerpo con ADN que codifica una región C de anticuerpo humano, incorporando el ligado resultante en un vector de expresión, introduciendo el vector en un huésped y haciendo que el huésped produzca el anticuerpo.

5 Entre los ejemplos de anticuerpo policlonal se incluye un anticuerpo obtenido por inmunización de un animal que produce anticuerpo humano (p.ej., un ratón) con una proteína CAPRIIN-1.

10 El anticuerpo humanizado es un anticuerpo modificado que se denomina también anticuerpo humano reconfigurado. El anticuerpo humanizado puede construirse trasplantando CDR de un anticuerpo desde un animal inmunizado en las regiones determinantes de complementariedad de un anticuerpo humano. Se conocen también técnicas de recombinación genética generales.

15 Concretamente, se sintetiza secuencias de ADN diseñadas para tener cada una de ellas las CDR de un anticuerpo de ratón ligado a cada una de las regiones marco (FR) de un anticuerpo humano por método de PCR a partir de varios oligonucleótidos, que se preparan para que tengan porciones solapadas en sus porciones terminales, por ejemplo. Se puede obtener un anticuerpo humanizado ligando el ADN así obtenido con un ADN que codifica la región constante de un anticuerpo humano, incorporando el producto de fusión resultante en un vector de expresión, introduciendo el vector en un huésped y causando así que el huésped produzca el producto génico (véase publicación de patente europea EP239400 y publicación de patente internacional WO96/02576). En cuanto a las FR de un anticuerpo humano, que se liga a través de CDR, se seleccionan FR que permiten la formación de un sitio de unión a antígeno con buenas regiones determinantes de complementariedad. Si es necesario, para la formación de un sitio de unión a antígeno que tiene las regiones determinantes de complementariedad apropiadas de un anticuerpo humano reconfigurado, pueden sustituirse los aminoácidos de las regiones marco de una región variable de anticuerpo (Sato, K. et al., Cancer Research, 1993, 53: 851-856). Asimismo, se pueden sustituir los aminoácidos de FR por las regiones marco de varios anticuerpos humanos (véase la publicación de patente internacional WO99/51743).

30 Como regiones marco (FR) de un anticuerpo humano que se ligan a través de CDR, se selecciona FR que permite la formación de un sitio de unión a antígeno con buenas regiones determinantes de complementariedad. Si es necesario, para la formación de un sitio de unión a antígeno que tiene las regiones determinantes de complementariedad apropiadas de un anticuerpo humano reconfigurado, se pueden sustituir los aminoácidos de las regiones marco de una región variable de anticuerpo (Sato K. et al., Cancer Research 1993, 53: 851-856).

35 Tras la preparación de un anticuerpo quimérico o un anticuerpo humanizado, se pueden sustituir los aminoácidos en una región variable (p.ej., FR) o una región constante por otros aminoácidos.

40 La sustitución de aminoácido es una sustitución por ejemplo de menos de 15, menos de 10, 8 o menos 7 o menos, de 6 o menos, 5 o menos, 4 o menos, 3 o menos, 2 o menos aminoácidos y es preferentemente una sustitución de 1 a 5 aminoácidos, y más preferentemente 1 o 2 aminoácidos. Un anticuerpo sustituido deberá ser funcionalmente equivalente a un anticuerpo sin sustituir. La sustitución es deseablemente una sustitución de aminoácido(s), conservador entre aminoácidos que tienen propiedades análogas como carga eléctrica, cadena lateral, polaridad y aromaticidad. Los aminoácidos que tienen propiedades análogas pueden clasificarse en aminoácidos básicos (arginina, lisina e histidina), aminoácidos ácidos (ácido aspártico y tirosina), aminoácidos polares sin carga (glicina, Asparagina, glutamina, serina, treonina, cisteína y tirosina), aminoácidos no polares (leucina, isoleucina, alanina, valina, prolina, fenilalanina, triptófano y metionina), aminoácidos de cadena ramificada (treonina, valina e isoleucina) y aminoácidos aromáticos (fenilalanina, tirosina, triptófano e histidina), por ejemplo.

50 Los anticuerpos se pueden modificar químicamente. Entre los ejemplos de dichos anticuerpos modificados se incluyen anticuerpos unidos a varias moléculas como polietileno glicol (PEG) y compuestos antitumorales (p.ej., agentes antitumorales, como se ilustrará más adelante). Las sustancias que se unen en el producto de anticuerpo modificado de la presente invención no están limitadas. Dicho producto de anticuerpo modificado puede obtenerse sometiendo el anticuerpo así obtenido a modificación química. Los métodos para ello ya han sido establecidos en la técnica.

55 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "equivalente funcionalmente" se refiere a que el anticuerpo objeto tiene una actividad biológica o bioquímica similar a la del anticuerpo de la presente invención y, específicamente, se refiere a que un anticuerpo objeto tiene la función de dañar un tumor sin causar esencialmente rechazo tras su aplicación a un ser humano, por ejemplo. Un ejemplo de dicha actividad incluye una actividad de suprimir la proliferación celular o la actividad de unión.

60 Como método muy conocido entre las personas especializadas en la materia para la preparación de un polipéptido funcionalmente equivalente a un polipéptido, se conoce un método para introducir una mutación en un polipéptido. Por ejemplo, las personas especializadas en la técnica pueden preparar un anticuerpo funcionalmente equivalente al anticuerpo de la presente invención introduciendo apropiadamente una mutación en el anticuerpo utilizando mutagénesis dirigida a sitio (Hashimoto-Gotoh, T. et al., (1995) Gene 152, 271-275; Zoller, MJ., y Smit., M. (1983)

Methods Enzymol. 100, 468-500; Kramer, W. et al., (1984) Nucleic Acids Res. 12, 9441-9456; Kramer, W. y Fritz, HJ., (1987) Methods Enzymol. 154, 350-367; Kunkel, TA., (1985) Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 82, 488-492; Kunkel (1988) Methods Enzymol. 85, 2763-2766), por ejemplo.

5 Un anticuerpo que reconoce un epítipo de una proteína CAPRIN-1 para ser reconocido por el anticuerpo anti-CAPRIN-1 mencionado, es decir, un anticuerpo que se une específicamente al epítipo, puede obtenerse a través de métodos conocidos entre las personas especializadas en la técnica. Por ejemplo, se puede obtener dicho anticuerpo a través de un método que implica determinar un epítipo de proteína CAPRIN-1 reconocido por un anticuerpo anti-CAPRIN-1, a través de un método general (p.ej., mapeado de epítipo) y a continuación, preparando un anticuerpo  
10 mediante el uso de un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos contenida en el epítipo como un inmunógeno, o un método que implica determinar un epítipo de dicho anticuerpo preparado a través de un método general y seleccionado después un anticuerpo que tiene el epítipo idéntico al de anticuerpo anti-CAPRIN-1. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "epítipo" se refiere, en un mamífero, preferentemente en un ser humano, a un fragmento de polipéptido que tiene antigenicidad o inmunogenicidad. La unidad de tamaño mínimo  
15 del mismo consiste en aproximadamente 7 a 12 aminoácidos, y preferentemente 8 a 11 aminoácidos.

La constante de afinidad  $K_a(K_{on}/K_{off})$  del anticuerpo utilizado en la presente invención es preferentemente al menos  $10^7 M^{-1}$ , al menos  $10^9 M^{-1}$ , al menos  $5 \times 10^8 M^{-1}$ , al menos  $10^9 M^{-1}$ , al menos  $5 \times 10^9 M^{-1}$ , al menos  $10^{10} M^{-1}$ , al menos  $5 \times 10^{10} M^{-1}$ , al menos  $10^{11} M^{-1}$ , al menos  $5 \times 10^{11} M^{-1}$ , al menos  $10^{12} M^{-1}$  o al menos  $10^{13} M^{-1}$ .  
20

El anticuerpo utilizado en la presente invención puede conjugarse con un agente antitumoral. La conjugación del anticuerpo con un agente antitumoral puede llevarse a cabo a través de un espaciador que tiene un grupo reactivo con un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo tiol o similar (p.ej., un grupo succinato de succinimidilo, un grupo formilo, un grupo 2-piridilditio, un grupo maleimidilo, un grupo alcoxi carbonilo y un grupo hidroxilo).  
25

Entre los ejemplos de agente antitumoral que se puede utilizar en la presente invención se incluyen los siguientes agentes antitumorales, según la bibliografía y similares, tales como paclitaxel, doxorubicina, daunorubicina, ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo, tiotepa, busulfano improsulfano pipsosulfano benzodopa, carboquona, meturedopa, uredopa, alretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida, trimetilolmelamina, bullatacina, bullatacinona, camptotecina, briostatina, callistatina, criptoficina1, criptoficina8, dolastatina, duocarmicina, eleuterobina, pancratistatina, sarcodictina, espongiatina, clorambucilo, clonafazina, ciclofosfamida, estramustina ifosfamida, mecloret, amina, mecloret, clorhidrato de óxido de amina, melfalan, novembicina, fenesterina, prednimustina trofosfamida, mostaza de uracilo, carmustina clorozotocina, fotemustina lomustina  
30 nimustina ranimustina caliqueamicina, dinemicina, clodronato, esperamicina, aclacinomicina, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicina, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicina, dactinomicina, detorbicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, adriamicina, epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinaC, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina, denopterin, pteropterina, trimetrexato, fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina, ancitabina, azacitidina, 6-azauridina (azauridina), carmofur, citarabina, dideoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina, andrógenos (p.ej., calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitioestano y testolactona), aminoglutet, imida, mitotano, trilostano, ácido frofínico, aceglatona, aldofosfamidaglicosida, ácido aminolaevulínico, eniluracilo, amsacrina, bestrabucilo, bisantreno, edatraxato, defofamina, demecolcina, diaziquona, elfornitina, acetato de  
45 elliptinio (elliptinium), epotilona, etoglucid, lentinano, lonidamina, maitansina, ansamitocina, mitoguazona, mitoxantrona, mopidanmol, nitraerina, pentostatina, fenamet, pirarubicina, losoxantrona, ácido podofilínico, 2-etil hidrazida, procarbazona, razoxano, rizoxina, esquizofilano, espirogermanio, ácido tenuazónico, triaziquona, roridina A, anguidina, uretano, vindesina, dacarbazina, mannomustina mitobronitol, mitolactol, pipobroman, gacitosina, docetaxel, clorambucilo, gemcitabina, 6-tioguanina, mercaptopurina, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, vinblastina etoposida, ifosfamida, mitoxantrona, vincristina vinorelbina, novantrona, teniposida, edatraxato, daunomicina, aminopterina, xeloda, ibandronato, irinotecano, inhibidor de topoisomerasa, difluorometilolnitina (DMFO), ácido retinoico, capecitabina y sales farmacéuticamente aceptables (conocidas) o derivados de las mismas (conocidos).  
50

Alternativamente, se puede unir al anticuerpo utilizado en la presente invención un radio isótopo conocido, según la bibliografía y similares, como  $^{211}\text{At}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{212}\text{Bi}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{175}\text{Lu}$  o  $^{176}\text{Lu}$ . Un radio isótopo deseado es eficaz para el tratamiento o diagnóstico de tumor.  
55

El anticuerpo utilizado en la presente invención es un anticuerpo que tiene reactividad inmunológica con CAPRIN-1, un anticuerpo que reconoce específicamente CAPRIN-1 o un anticuerpo que se une específicamente a CAPRIN-1, que presenta actividad citotóxica celular contra cánceres, p.ej., el efecto de supresión del crecimiento de tumor. El anticuerpo deberá tener una estructura tal que se evita prácticamente o completamente el rechazo en un animal sujeto al que se administra el anticuerpo. Entre los ejemplos de dicho anticuerpo se incluyen, cuando el animal sujeto es un ser humano, un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo quimérico (p.ej. un anticuerpo quimérico humano-ratón), un anticuerpo monocatenario y un anticuerpo biespecífico. Estos anticuerpos  
60 son anticuerpos recombinantes en los que las regiones variables de cadena ligera y cadena pesada son de un anticuerpo humano, anticuerpos recombinantes en los que las regiones variables de cadena pesada y cadena ligera

comprenden regiones determinantes de complementariedad (CDR1, CDR2 y CDR3) de un anticuerpo animal no humano, y regiones marco de un anticuerpo humano; o anticuerpos recombinantes en los que las regiones variables de cadena pesada y cadena ligera son de un anticuerpo animal no humano y las regiones constantes de cadena ligera y cadena pesada son de un anticuerpo humano. Preferentemente, los anticuerpos son los primeros dos anticuerpos.

Estos anticuerpos recombinantes se pueden preparar del siguiente modo por clonación de ADN que codifica un anticuerpo monoclonal de CAPRIN-1 anti-humano (p.ej., un anticuerpo monoclonal humano, un anticuerpo monoclonal de ratón, un anticuerpo monoclonal de rata, un anticuerpo monoclonal de conejo o un anticuerpo monoclonal de pollo) de una célula que produce anticuerpo como, por ejemplo, un hibridoma, preparando ADN que codifica una región variable de cadena ligera y una región variable de cadena pesada del anticuerpo según el método RT-PCR utilizándolo como matriz y determinando después la secuencia de cada región variable de cadena ligera y cadena pesada o cada secuencia de CDR1, CDR2 y CDR3 sobre la base del sistema de numeración EU de Kabat (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5ª Ed. Public Health, Service, National Institute of Health, Bethesda, Md. (1991)).

Asimismo, el ADN que codifica cada una de estas regiones variables o ADN que codifica cada CDR se prepara utilizando técnicas de recombinación genética (Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989)) o un sintetizador de ADN. En este caso, el hibridoma que produce anticuerpo monoclonal humano puede prepararse por inmunización de un animal que produce anticuerpo humano (p.ej., un ratón) con CAPRIN-1 humana y fusionando después esplenocitos extirpados del animal inmunizado contra células de mieloma. Alternativamente, se preparan ADN que codifican una región variable de cadena pesada o cadena ligera y una región constante de un anticuerpo humano según sea necesario aplicando técnicas de recombinación genética o un sintetizador de ADN.

En el caso de anticuerpo humanizado, se prepara ADN sustituyendo una secuencia codificante de CDR en un ADN que codifica una región variable de cadena ligera o cadena pesada derivada de un anticuerpo humano con una secuencia codificante de CDR que corresponde a la misma de un anticuerpo derivado de un animal no humano (p.ej., un ratón, una rata o un pollo) y ligando después el ADN así obtenido con ADN que codifica una región constante de cadena ligera o cadena pesada derivado de un anticuerpo humano. De esta forma, se puede preparar el ADN que codifica anticuerpo humanizado.

En el caso de un anticuerpo quimérico, se puede preparar el ADN que codifica un anticuerpo quimérico ligando el ADN que codifica una región variable de cadena pesada o cadena ligera de un anticuerpo de un animal no humano (p.ej., un ratón, una rata y un pollo) con un ADN que codifica una región constante de cadena pesada o cadena ligera de un anticuerpo humano.

En el caso de un anticuerpo monocatenario, este anticuerpo es un anticuerpo preparado ligando linealmente una región variable de cadena pesada con una región variable de cadena ligera a través de un engarce. De esta forma, se puede preparar el ADN que codifica un anticuerpo monocatenario uniendo el ADN que codifica una región variable de cadena pesada, un ADN que codifica un engarce y un ADN que codifica una región variable de cadena ligera. En este punto, tanto la región variable de cadena pesada como la región variable de cadena ligera son ambas de un anticuerpo humano o solamente se sustituyen CDR con CDR de un anticuerpo de un animal no humano (p.ej., un ratón, una rata y un pollo), aunque las otras regiones son de un anticuerpo humano. Asimismo, un engarce comprende de 12 a 19 aminoácidos, tales como (G<sub>4</sub>S)<sub>3</sub> de 15 aminoácidos (G<sub>4</sub>-B. Kim et al., Protein Engineering Design y Selection 2007, 20 (9): 425-432).

En el caso de un anticuerpo biespecífico (diacuerpo), dicho anticuerpo es capaz de unirse específicamente a dos epítopos diferentes. Por ejemplo, se puede preparar ADN que codifica un anticuerpo biespecífico uniendo ADN que codifica una región variable de cadena pesada A, ADN que codifica una región variable de cadena ligera B, ADN que codifica una región variable de cadena pesada B y ADN que codifica una región variable de cadena ligera A en este orden (en este punto, el ADN que codifica una región variable de cadena ligera B se une a ADN que codifica una región variable de cadena pesada B a través de ADN que codifica el engarce mencionado). En este punto, tanto una región variable de cadena pesada como una región variable de cadena ligera son de un anticuerpo humano o, solamente las CDR están sustituidas con CDR de un anticuerpo de un animal no humano (p.ej., un ratón, una rata o un pollo) aunque las otras regiones son de un anticuerpo humano.

Se incorpora el ADN recombinante preparado en una o en una pluralidad de vectores apropiados, se introducen en las células hospedadoras (p.ej., células de mamífero, células de levadura o células de insecto) y a continuación, se causa la (co)expresión para poder preparar el anticuerpo recombinante (P. J. Delves., ANTIBODY PRODUCTION ESSENTIAL TECHNIQUES., 1997 WILEY, P. Sheferd y C. Dean., Monoclonal Anticuerpos., 2000 OXFORD UNIVERSITY PRESS; J. W. Goding., Monoclonal Anticuerpos: principios y practice., 1993 ACADEMIC PRESS).

Entre los ejemplos del anticuerpo de la presente invención preparado a través del método mencionado se incluyen los siguientes anticuerpos (a) a (k):

- (a) un anticuerpo que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 de una región variable de cadena pesada que comprende las SEQ ID NO: 40, 41 y 42 y CDR1, CDR2 y CDR3 de una región variable de cadena ligera que comprende las SEQ ID NO: 44, 45 y 46 (preferentemente, un anticuerpo que comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 43 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 47);
- 5 (b) un anticuerpo que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 de una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 40, 41 y 42 y CDR1, CDR2 y CDR3 de una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 50, 51 y 52 (preferentemente, un anticuerpo que comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 43 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 53);
- 10 (c) un anticuerpo que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 de una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 40, 41 y 42 y CDR1, CDR2 y CDR3 de una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 55, 56 y 57 (preferentemente, un anticuerpo que comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 43 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 58);
- (d) un anticuerpo que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 de una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 40, 41 y 42 y CDR1, CDR2 y CDR3 de una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 60, 61 y 62 (preferentemente, un anticuerpo que comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 43 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 63);
- 15 (e) un anticuerpo que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 de una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 40, 41 y 42 como CDR1, CDR2 y CDR3 de una región variable de cadena pesada y CDR1, CDR2 y CDR3 de una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 65, 66 y 67 (preferentemente, un anticuerpo que comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 43 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 68);
- (f) un anticuerpo que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 de una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 70, 71 y 72 y CDR1, CDR2 y CDR3 de una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 74, 75 y 76 (preferentemente, un anticuerpo que comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 73 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 77);
- 25 (g) un anticuerpo que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 de una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 80, 81 y 82 y CDR1, CDR2 y CDR3 de una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 84, 85 y 86 (preferentemente, un anticuerpo que comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 83 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 87);
- 30 (h) un anticuerpo que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 de una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 90, 91 y 92 y CDR1, CDR2 y CDR3 de una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 94, 95 y 96 (por ejemplo, un anticuerpo que comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 93 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 97);
- (i) un anticuerpo que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 de una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 100, 101 y 102 y CDR1, CDR2 y CDR3 de una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 104, 105 y 106 (por ejemplo, un anticuerpo que comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 103 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 107);
- 35 (j) un anticuerpo que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 de una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 110, 111 y 112 y CDR1, CDR2 y CDR3 de una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 114, 115 y 116 (por ejemplo, un anticuerpo que comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 113 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 117); y
- 40 (k) un anticuerpo que comprende CDR1, CDR2 y CDR3 de una región variable de cadena pesada que comprende SEQ ID NO: 120, 121 y 122 y CDR1, CDR2 y CDR3 de una región variable de cadena ligera que comprende SEQ ID NO: 124, 125 y 126 (por ejemplo, un anticuerpo que comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 123 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 127).
- 45

En este punto, las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NO: 40, 41 y 42, SEQ ID NO: 70, 71 y 72, SEQ ID NO: 80, 81 y 82, SEQ ID NO: 90, 91 y 92, SEQ ID NO: 100, 101 y 102, SEQ ID NO: 110, 111, y 112, o SEQ ID NO: 120, 121 y 122 son CDR1, CDR2 y CDR3, respectivamente de una región variable de cadena pesada de anticuerpo de ratón. Las secuencias de aminoácidos representadas por SEQ ID NO: 44, 45 y 46, SEQ ID NO: 50, 51 y 52, SEQ ID NO: 55, 56 y 57, SEQ ID NO: 60, 61 y 62, SEQ ID NO: 65, 66 y 67, SEQ ID NO: 74, 75 y 76, SEQ ID NO: 84, 85 y 86, SEQ ID NO: 94, 95 y 96, SEQ ID NO: 104, 105 y 106, SEQ ID NO: 114, 115 y 116 o SEQ ID NO: 124, 125 y 126 son CDR1, CDR2 y CDR3, respectivamente de una región variable de cadena ligera de anticuerpo de ratón. Asimismo, el anticuerpo humanizado, el anticuerpo quimérico, el anticuerpo monocatenario o el anticuerpo biespecífico de la presente invención es el siguiente anticuerpo (ilustrado como "anticuerpo (a)"), por ejemplo:

50

- (i) un anticuerpo en donde la región variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 40, 41 y 42 y las secuencias de aminoácidos de regiones marco de un anticuerpo humano y la región variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 44, 45 y 46 y las secuencias de aminoácidos de regiones marco de un anticuerpo humano (p.ej., el anticuerpo en donde la región variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácido de SEQ ID NO: 43 y la región variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácido de SEQ ID NO: 47).
- 60 (ii) un anticuerpo en donde la región variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 40, 41 y 42 y las secuencias de aminoácidos de regiones marco de un anticuerpo humano y la región constante de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos de un anticuerpo humano y la región variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 44, 45 y 46 y las
- 65

secuencias de aminoácidos de regiones marco de un anticuerpo humano y la región constante de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos de un anticuerpo humano (p.ej., el anticuerpo en donde la región variable de cadena pesada comprende las secuencias de aminoácido de SEQ ID NO: 43 y la región constante de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos de un anticuerpo humano, así como la región variable de cadena ligera comprende las secuencias de aminoácido de SEQ ID NO: 47 y la región constante de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos de un anticuerpo humano).

En este contexto, las secuencias de regiones constantes y las regiones variables de cadena ligera y cadena pesada de anticuerpo humano se pueden obtener del NCBI (p.ej., EE.UU: GenBank, UniGene), por ejemplo. Por ejemplo, puede hacerse referencia a la secuencia de N° de registro J00228 como región constante de cadena pesada de IgG humana, puede hacerse referencia a la secuencia de registro No. J00230 como región constante de cadena pesada de IgG2 humana, puede hacerse referencia a la secuencia de No. de registro X03604 como región constante de cadena pesada IgG3 humana, puede hacerse referencia a la secuencia de No. de registro K01316 como una región constante de cadena pesada IgG4 humana, puede hacerse referencia a las secuencias de registro No. V00557, X64135, X64133 y similares como regiones de constante  $\kappa$  de cadena ligera humanas y puede hacerse referencia a las secuencias de No. de registro X64132, X64134 y similares como regiones de constante  $\lambda$  de cadena ligera humana.

Los anticuerpos mencionados tienen preferentemente actividad citotóxica celular y por tanto pueden presentar efectos anti-tumorales.

Asimismo, las secuencias específicas de las regiones variables de cadena ligera y cadena pesada o CDR en los anticuerpos mencionados se dan simplemente con fines ilustrativos y por tanto, claramente, no se limitan a dichas secuencias específicas. Se prepara un hibridoma capaz de producir otro anticuerpo humano o anticuerpo animal no humano (p.ej., un anticuerpo de ratón) contra CAPRIN-1 humana, se recoge un anticuerpo monoclonal producido por el hibridoma y a continuación, se determina si es o no un anticuerpo diana según las propiedades de unión inmunológica con CAPRIN-1 humana y la actividad citotóxica celular como indicadores. Tras la identificación de un hibridoma que produce el anticuerpo monoclonal diana de esta manera, se prepara el ADN que codifica las regiones variables de cadena ligera y cadena pesada del anticuerpo diana a partir del hibridoma, tal como se ha descrito, se lleva a cabo la secuenciación y a continuación, se utiliza el ADN para la preparación de otro anticuerpo.

Asimismo, en lo que respecta al anticuerpo mencionado de la presente invención, la secuencia de cada uno de los anticuerpos mencionados (i) a (iv), en particular, la secuencia de la región marco y/o la secuencia de la región constante de cada uno de los anticuerpos puede tener una sustitución, una supresión o una adición de uno o varios (preferentemente 1 o 2) aminoácidos, siempre y cuando tenga especificidad para el reconocimiento específico de CAPRIN-1. En este punto, el término "varios" hace referencia a 2 a 15 y preferentemente 2 o 3.

Los anticuerpos utilizados en la presente invención también pueden producirse por técnicas de recombinación genética utilizando ADN que codifica el anticuerpo mencionado de la presente invención o ADN que codifica la cadena ligera o cadena pesada del anticuerpo mencionado o ADN que codifica la región variable de cadena ligera o cadena pesada del anticuerpo mencionado. Entre los ejemplos de dicho ADN se incluyen, en el caso del anticuerpo (a), ADN que codifica una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de nucleótidos que codifican las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 40, 41 y 42 y ADN que codifica una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de nucleótidos que codifica las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 44, 45 y 46.

Las regiones determinantes de complementariedad (CDR) codificadas por las secuencias de ADN son regiones para determinar la especificidad de un anticuerpo. Por tanto, las secuencias que codifican regiones de un anticuerpo distinto a las CDR (específicamente, una región constante y una región marco) pueden ser de otros anticuerpos. En este punto, entre los ejemplos de dichos "otros anticuerpos" se incluyen anticuerpos de organismos no humanos y son preferentemente de un ser humano con vistas a la reducción de los efectos secundarios. Por lo tanto, en el caso del ADN mencionado, las regiones que codifican cada una de las regiones marco y cada región de contacto de cadenas pesadas y cadenas ligeras comprenden preferentemente secuencias de nucleótidos que corresponden a la secuencia de aminoácidos de un anticuerpo humano.

Otros ejemplos alternativos de ADN que codifica el anticuerpo utilizado en la presente invención incluyen, en el caso del anticuerpo (a), ADN que codifica una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de nucleótidos que codifica las secuencias de aminoácido de SEQ ID NO: 43 y ADN que codifica a región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de nucleótidos que codifica las secuencias de aminoácido de SEQ ID NO: 47. En este caso, un ejemplo de la secuencia de nucleótidos que codifica las secuencias de aminoácido de SEQ ID NO: 43 es la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 48. Asimismo, un ejemplo de la secuencia de nucleótidos que codifica las secuencias de aminoácido de SEQ ID NO: 47 es la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 49. En estos ADN, las regiones que codifican cada una de las regiones constantes de cadenas pesadas y cadenas ligeras comprenden preferentemente secuencias de nucleótidos que codifican la correspondiente secuencia de aminoácidos a partir de un anticuerpo humano.

El ADN de la presente invención puede obtenerse a través de los métodos mencionados o el siguiente método, por ejemplo. En primer lugar, se prepara ARN total a partir de un hibridoma relacionado con el anticuerpo de la presente invención utilizando un kit de extracción de ARN disponible en el mercado y a continuación se sintetiza ADNc con transcriptasa inversa utilizando cebadores aleatorios y similares. Posteriormente, se amplifica ADNc que codifica un anticuerpo según un método de PCR utilizando como cebadores los oligonucleótidos de secuencias conservadas en cada región variable de genes de cadena pesada y cadena ligera de anticuerpo de ratón conocidos. La secuencia que codifica una región constante puede obtenerse por amplificación de una secuencia conocida a través de un método de PCR. La secuencia de nucleótidos de ADN se puede determinar a través de un método convencional como inserción en un plásmido o un fago para secuenciación.

Como ejemplos de ADN relacionado con los anticuerpos mencionados (a) a (k) se mencionan los siguientes:

(i) Como ADN que codifica a polipéptido que comprende las secuencias de aminoácido de SEQ ID NO: 43, 73, 83, 93, 103, 113, 123, 133, 143 o 153, ADN que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 48, 78, 88, 98, 108, 118, o 128.

(ii) Como ADN que codifica a polipéptido que comprende las secuencias de aminoácido de SEQ ID NO: 47, 53, 58, 63, 68, 77, 87, 97, 107, 117, 127, 137, 147 o 157, ADN que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 49, 54, 59, 64, 69, 79, 89, 99, 109, 119 o 129.

Se considera que los anticuerpos anti-CAPRIN-1 utilizados en la presente invención presentan el efecto anti-tumoral contra células cancerosas que expresan CAPRIN-1 a través del siguiente mecanismo: la citotoxicidad dependiente de anticuerpo de célula efectora (ADCC) de células que expresan CAPRIN-1; y la citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) de células que expresan CAPRIN-1.

Por lo tanto, la actividad de un anticuerpo anti-CAPRIN-1 para su utilización en la presente invención puede evaluarse midiendo *ex vivo*, la actividad ADCC o la actividad CDC mencionadas contra células cancerosas que expresan proteína CAPRIN-1, tal como se describe específicamente en los ejemplos a continuación.

Se puede medir la actividad ADCC utilizando un kit disponible en el mercado para medir la actividad citotóxica, como un kit de Detección de Citotoxicidad (Roche). De acuerdo con dicho método, se puede medir la actividad de ADCC a través de procedimientos que comprenden la reacción de una célula cancerosa diana con un anticuerpo anti-CAPRIN-1 sobre hielo, el cultivo de la célula con una célula efectora (p.ej., PBMC) durante 4 horas y a continuación, la medición de la actividad de la enzima de lactato dehidrogenasa (LDH) o la radioactividad de Cr51 liberado en el medio en el sobrenadante de cultivo. Asimismo, se puede medir la actividad CDC a través de procedimientos que comprenden la reacción de una célula cancerosa diana con un anticuerpo anti-CAPRIN-1 sobre hielo, el cultivo de la célula con una solución que contiene complementos (p.ej., suero) durante 4 horas y a continuación, la medición de la actividad de enzima o la radioactividad de manera similar a lo anterior, en el sobrenadante de cultivo.

Un anticuerpo anti-CAPRIN-1 utilizado en la presente invención se une a una proteína CAPRIN-1 en una célula cancerosa y presenta efectos anti-tumorales como consecuencia de la actividad mencionada y por tanto es útil para el tratamiento o prevención del cáncer. Cuando se utiliza el anticuerpo anti-CAPRIN-1 para su administración a un organismo humano (terapia de anticuerpo) es preferentemente un anticuerpo humano o un anticuerpo humanizado para disminuir la inmunogenicidad.

Por otra parte, cuanto más alta es la afinidad de unión entre un anticuerpo anti-CAPRIN-1 y una proteína CAPRIN-1 sobre las superficies de células cancerosas, más fuerte es la actividad anti-tumoral del anticuerpo anti-CAPRIN-1 que puede obtenerse. Por lo tanto, cuando puede adquirirse un anticuerpo anti-CAPRIN-1 que tiene una mayor afinidad de unión con una proteína CAPRIN-1 es posible esperar efectos anti-tumorales más fuertes y dicha aplicación de anticuerpo como composición farmacéutica con el fin de tratar y/o prevenir el cáncer es posible. Dicha alta afinidad de unión es deseable del siguiente modo. Tal como se ha descrito, la constante de unión (constante de afinidad  $K_a$  ( $k_{on}/k_{off}$ )) es preferentemente al menos  $10^7 M^{-1}$ , al menos  $10^8 M^{-1}$ , al menos  $5 \times 10^8 M^{-1}$ , al menos  $10^9 M^{-1}$ , al menos  $5 \times 10^9 M^{-1}$ , al menos  $10^{10} M^{-1}$ , al menos  $5 \times 10^{10} M^{-1}$ , al menos  $10^{11} M^{-1}$ , al menos  $5 \times 10^{11} M^{-1}$ , al menos  $10^{12} M^{-1}$  o al menos  $10^{13} M^{-1}$ .

<Unión a célula que expresa antígeno>

Se puede determinar la capacidad de un anticuerpo de unirse a una proteína CAPRIN-1 a través de un ensayo de unión, utilizando ELISA, un método de transferencia de Western, inmunofluorescencia y análisis de citometría de flujo o similar, tal como se describe en los Ejemplos.

<Tinción inmunohistoquímica>

Se puede analizar un anticuerpo que reconoce una proteína CAPRIN-1 en cuanto a la reactividad con CAPRIN-1 a través de un método conocido entre las personas especializadas en la técnica, sobre la base de inmunohistoquímica utilizando secciones congeladas fijadas en paraformaldehído o acetona o secciones de tejido incorporado en parafina y fijado en paraformaldehído (preparadas a partir de muestras de tejido obtenidas de un paciente durante la



cirugía o muestras de tejido obtenidas de un animal que tiene tejido de heterotrasplante inoculado con un sistema celular que expresa CAPRIN-1 de forma natural o tras la transfección).

5 Puede teñirse un anticuerpo reactivo con CAPRIN-1 a través de varios métodos para tinción inmunohistoquímica. Por ejemplo, se puede hacer reaccionar un anticuerpo anti-ratón de cabra o un anticuerpo anti-conejo de cabra, conjugado con peroxidasa de rábano rusticano, se puede visualizar el anticuerpo diana.

<Agente antitumoral>

10 La presente invención se caracteriza por la combinación de un anticuerpo anti-CAPRIN-1 con un agente antitumoral, tal como se ha ilustrado y se define en las reivindicaciones. Se administran un anticuerpo anti-CAPRIN-1 y un agente antitumoral que tienen actividad antitumoral cada uno de ellos en combinación, a un paciente con cáncer de manera que se pueda obtener un efecto antitumoral sinérgicamente significativo, concretamente, el efecto de causar una regresión del tumor prácticamente completa en un modelo de animal portador de cáncer, tal como se describe en los Ejemplos. Dicho efecto anti-tumoral especial se observa cuando se utilizan en combinación anticuerpo anti-CAPRIN-1 y un agente antitumoral, incluso cuando aumenta el crecimiento del tumor con el tiempo. Este efecto es completamente extraordinario.

20 En la presente invención, entre los ejemplos de agente antitumoral que se pueden utilizar en combinación con un anticuerpo anti-CAPRIN-1 se incluyen quimioterapéuticos que se utilizan, se han utilizado o que se van a utilizar para el tratamiento de diversos tipos de cánceres o tumores. Entre los ejemplos de dichos agentes antitumorales se incluyen un fármaco antimetabólico, un agente anticáncer antibiótico, un agente anticáncer a base de alcaloides vegetales, un inhibidor de topoisomerasa y un agente alquilante antitumoral. Por ejemplo, todos los agentes antitumorales (tal como se ha ilustrado) conocidos en las bibliografías y similares quedan incluidos en el presente documento. Entre los ejemplos de los mismos se incluyen, pero sin limitarse a ellos, agentes antitumorales que se utilizan en los ejemplos descritos más adelante, tales como agentes anticáncer (p.ej., ciclofosfamida, paclitaxel, docetaxel y vinorelbina), cuyo efecto antitumoral significativo ha sido confirmado. Por lo tanto, en la presente invención, se pueden utilizar uno o dos o más fármacos seleccionados entre ciclofosfamida, paclitaxel, docetaxel, vinorelbina y sales farmacológicamente aceptables o derivados de los mismos como agentes antitumorales.

30 <Medicamento para tratar y/o prevenir el cáncer>

La diana de la composición farmacéutica para tratar y/o prevenir el cáncer de la presente invención no está limitada en particular siempre y cuando sea una (célula) cancerosa que expresa un gen de CAPRIN-1.

35 El término "tumor" y "cáncer", tal como se utilizan en el presente documento se refieren a neoplasma maligno y se utilizan indistintamente.

40 El medicamento de la presente invención se caracteriza por que comprende una combinación de un anticuerpo o un fragmento del mismo que tiene reactividad inmunológica con una proteína CAPRIN-1 y uno o dos o más tipos de agentes antitumorales, en donde el anticuerpo o fragmento y los agentes antitumorales se combinan juntos o por separado. Concretamente, cuando se combinan estos principios activos juntos, se puede mezclar el anticuerpo o fragmento del mismo mencionado y el agente antitumoral mencionado en un vehículo (o un excipiente) para su formulación en forma de una composición farmacéutica. Por otra parte, cuando se combinan por separado estos principios activos, se formulan por separado una composición farmacéutica que contiene el anticuerpo o fragmento del mismo mencionado como principio activo y una composición farmacéutica que contiene los agentes antitumorales mencionados como principio activo de manera que se puede producir el medicamento en forma de un kit farmacéutico. Dicha composición farmacéutica y kit farmacéutico se describe más concretamente a continuación.

50 El cáncer objeto de la presente invención es un cáncer que expresa genes que codifican proteínas CAPRIN-1 que tienen secuencias de aminoácidos de secuencias numeradas pares SEQ ID NO: 2 a 30, Entre los ejemplos de dichos cánceres se incluyen preferentemente cáncer de mama, tumor cerebral, leucemia, cáncer de pulmón, linfoma, mastocitoma, cáncer renal, cáncer de cuello del útero, cáncer de vejiga, cáncer esofágico, cáncer gástrico y cáncer colorrectal.

55 Entre los ejemplos de dichos cánceres específicos se incluyen, pero sin limitarse a ellos, adenocarcinoma de mama, adenocarcinoma de mama de tipo compuesto, tumor mixto maligno de glándula mamaria, adenocarcinoma papilar intraductal, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de célula escamosa, un carcinoma de célula pequeña, carcinomas de célula grande, glioma, que es tumor de tejido epitelial de esófago neural, ependinoma, neurocitoma, tumor neuroectodérmico fetal, schwannoma, neurofibroma, meningioma, leucemia linfocítica crónica, linfoma gastrointestinal, linfoma digestivo, linfoma de célula pequeña célula media, cáncer de ciego, cáncer de colon ascendente, cáncer de colon descendente, cáncer de colon transversal, cáncer de colon sigmoide y cáncer rectal.

65 Por otra parte, los sujetos preferentes son mamíferos, incluyendo primates, animales de compañía, animales domésticos, animales para competición y similares y son particularmente preferentes seres humanos, perros y gatos.

## &lt;Composición farmacéutica&gt;

Se pueden formular los principios activos contenidos en el medicamento para tratar y/o prevenir un cáncer según la presente invención, es decir el anticuerpo o un fragmento del mismo mencionado y el agente antitumoral mencionado a través de un método conocido entre las personas especializadas en la técnica en forma de una composición farmacéutica preparada mezclándolos o en forma de composición farmacéuticas individuales de los mismos.

Por ejemplo, se puede utilizar la composición farmacéutica parenteralmente en la forma de una preparación para inyección, como una solución aséptica preparada con agua o una solución farmacológicamente aceptable distinta a agua o una suspensión. Por ejemplo, se puede formular mezclando en una forma de dosis unitaria requerida según la práctica farmacéutica generalmente aceptada en combinación apropiada con un vehículo o medio farmacológicamente aceptable, específicamente, agua estéril o solución salina, aceite vegetal, un emulsionante, una suspensión, un agente tensioactivo, un estabilizante, un compuesto aromatizante, un excipiente, un vehículo, un antiséptico, un aglutinante y similar. Asimismo, la composición farmacéutica de la presente invención puede contener una sal farmacológicamente aceptable. Como sal farmacológicamente aceptable, puede utilizarse por ejemplo un ácido inorgánico como ácido clorhídrico o ácido fosfórico o un ácido orgánico, como ácido acético, ácido tartárico o ácido mandélico. Asimismo, se puede utilizar una sal formada con un grupo carboxilo libre. Por ejemplo, puede inducirse dicha sal de una base inorgánica como por ejemplo sodio, potasio, amonio, calcio, hidróxido de hierro (I) y similar, o una base orgánica como isopropilamina, trimetilamina, 2-etil-aminoetanol, histidina o procaína.

Puede prescribirse una composición aséptica para inyección de acuerdo con la práctica farmacéutica general utilizando un vehículo como agua destilada para inyección.

Entre los ejemplos de una solución acuosa para inyección se incluyen solución salina, una solución isotónica que contiene dextrosa u otros adyuvantes, como D-sorbito, D-manosa, D-manitol y cloruro sódico. Estos ejemplos pueden utilizarse en combinación con un agente solubilizante apropiado como alcohol, específicamente etanol y polialcohol (p.ej., propilen glicol y polietilen glicol) y un tensioactivo no iónico (p.ej. polisorbato 80 TM y HCO-60).

Entre los ejemplos de un fluido oleoso se incluyen aceite de sésamo y aceite de soja, que se pueden utilizar en combinación con un agente solubilizante como benzoato de bencilo o alcohol bencílico. Asimismo, se puede combinar también con un agente de tampón como tampón fosfato o tampón acetato sódico, un agente lenitivo como clorhidrato de procaína, un estabilizante como alcohol bencílico o fenol y un antioxidante. Generalmente, se puede cargar una ampolla apropiada con la solución para inyección así preparada.

La administración es administración oral o parenteral. Entre los ejemplos de administración parenteral se incluyen administración transnasal, administración pulmonar y administración transdérmica. Entre los ejemplos de inyección se incluyen inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal e inyección subcutánea, de manera que sea posible la administración sistémica o local. Asimismo, en el caso de la administración parenteral, es posible la administración por infusión, que se realiza de forma gradual o lenta requiriendo mucho tiempo. Los métodos de administración se pueden seleccionar apropiadamente dependiendo de la edad, el peso corporal, el sexo y los síntomas del paciente, y similares. La composición farmacéutica que comprende un anticuerpo se administra preferentemente por vía parenteral. Por otra parte, en el caso de una composición farmacéutica que comprende un agente antitumoral, se selecciona o bien la administración oral o bien la administración parenteral dependiendo de los tipos de agentes antitumorales y las indicaciones.

En el caso de la composición farmacéutica para tratar y/o prevenir un cáncer de la presente invención, la dosis del anticuerpo mencionado puede seleccionarse dentro del intervalo comprendido entre 0,0001 mg y 1000 mg por kg de peso corporal, por ejemplo. Alternativamente, por ejemplo, se puede seleccionar la dosis dentro del intervalo comprendido entre 0,001 mg/cuerpo de un paciente y 100000 mg/cuerpo de un paciente; sin embargo, el intervalo de dosis no siempre se limita a estos valores numéricos. Asimismo, la dosis del agente antitumoral mencionado puede seleccionarse del intervalo comprendido entre 1 y 1000 mg/cuerpo de un paciente y preferentemente entre 10 y 500 mg/cuerpo de un paciente, por ejemplo; sin embargo, el intervalo de dosis no siempre se limita a estos valores numéricos. Por otra parte, la dosis y el método de administración varían dependiendo del peso corporal del paciente, la edad, el sexo, los síntomas y similares, pero la persona especializada en la materia lo puede seleccionar apropiadamente.

## &lt;Método de administración&gt;

El tratamiento y/o prevención del cáncer utilizando el agente para tratar y/o prevenir un cáncer de la presente invención implica diversas formas además de la administración del agente como la composición farmacéutica mencionada. Por ejemplo, es posible administrar los principios activos del agente para tratar y/o prevenir un cáncer de la presente invención de forma simultánea o por separado, en orden. En un ejemplo concreto, se pueden administrar los principios activos a intervalos de hasta aproximadamente 3 semanas, es decir, durante aproximadamente 3 semanas tras la administración del primer principio activo, se puede administrar el segundo principio activo. En este momento, dicha administración puede realizarse después de un tratamiento quirúrgico, o se

puede realizar también un tratamiento quirúrgico entre la administración del primer agente y la administración del segundo agente. Asimismo, se puede administrar el agente para el tratamiento y/o prevención de un cáncer de la presente invención de acuerdo con diversos ciclos de administración. Por ejemplo, cuando se realiza la administración simultánea de los principios activos del agente para el tratamiento y/o prevención del cáncer de la presente invención, se administra la composición farmacéutica que comprende ambos principios activos con un ciclo de aproximadamente 2 días a aproximadamente 3 semanas. Posteriormente, cuando sea necesario, se puede repetir el ciclo terapéutico también de acuerdo con el criterio del facultativo. De manera similar, cuando se pauta la formulación para administrar los principios activos en orden, los períodos de administración de los agentes individuales se ajustan para que sean el mismo período. Un intervalo entre ciclos puede oscilar entre 0 y 2 meses. La dosificación de cada principio activo del agente para el tratamiento y/o prevención de un cáncer de la presente invención puede establecerse de manera similar a la dosificación utilizada para la administración de cada uno de los principios activos de la composición farmacéutica.

<Kit farmacéutico>

El medicamento para el tratamiento y/o la prevención de un cáncer de la presente invención puede encontrarse en forma de un kit farmacéutico. El término "kit farmacéutico", tal como se utiliza en el presente documento se refiere a un método para tratar o prevenir un cáncer, un envase para el uso del anticuerpo anti-CAPRIN-1 mencionado o fragmento del mismo y el agente antitumoral mencionado, que son los principios activos en forma de composiciones farmacéuticas individuales. El envase incluye instrucciones para la administración de cada uno de los principios activos. Cada uno de los principios activos de la composición farmacéutica mencionada para tratar y/o prevenir un cáncer, contenida en el kit farmacéutico puede encontrarse en forma de una composición farmacéutica que ha sido formulada tal como se ha descrito, de manera que los principios activos se puedan administrar juntos o por separado. Asimismo, un kit farmacéutico contiene las cantidades de principios activos suficientes para dosis unitarias o dosis múltiples, de manera que se pueda administrar el principio activo de acuerdo con el método de administración.

Sobre la base del contenido descrito concretamente, la presente divulgación proporciona además un método para tratar y/o prevenir un cáncer que comprende la administración del medicamento de la presente invención mencionado a un sujeto del que se sospecha que tiene cáncer (incluyendo un sujeto con cáncer). En una realización, se administra un anticuerpo o un fragmento del mismo y un agente antitumoral, contenidos en el medicamento mencionado, de forma simultánea o por separado al sujeto mencionado.

## Ejemplos

La presente invención se describirá más concretamente sobre la base de los Ejemplos, si bien el alcance de la presente invención no queda limitado con dichos ejemplos específicos.

Ejemplo 1 Identificación de nueva proteína antígeno contra el cáncer por método SEREX

(1) Preparación de genoteca de ADNc

Se extrajo ARN total de un tejido de testículo de un perro sano por el método guanidinio-fenol-cloroformo ácido. Se purificó ARN Poli(A) de acuerdo con los protocolos adjuntados al kit de purificación de ARNm Oligotex-dT30 (Takara Shuzo Co., Ltd.) utilizando el kit.

Se sintetizó una genoteca de fagos de ADN de testículo de perro utilizando el ARNm así obtenido (5 µg). Para la preparación de la genoteca de fagos de ADNc, se utilizó un kit de síntesis de ADNc, un kit de síntesis de ZAP-ADNc y un kit de clonación ZAP-ADNc gigapack III Gold (STRATAGENE) y se preparó la genoteca de acuerdo con los protocolos adjuntados al kit. El tamaño de la genoteca de fagos de ADNc preparada fue de  $7,73 \times 10^5$  ufp/ml.

(2) Rastreo de genoteca de ADNc utilizando suero

Se llevó a cabo el inmunorastreo utilizando la genoteca de fagos de ADN de testículos de perro antes preparada. Concretamente, se infectó *Escherichia coli* (XL1-Blue MRF<sup>+</sup>) hospedador con el fago de manera que estaban presentes 2210 clones en la placa de agarosa NZY de  $\phi 90 \times 5$  mm. Se cultivaron las células a 42 °C durante 3 a 4 horas, para causar la formación de placa. Se cubrió la placa con una membrana de nitrocelulosa (Hybond C Extra: GE HealthCare Bio-Sciences) impregnada con IPTG (isopropil- $\beta$ -D-tiogalactosida) a 37 °C durante 4 horas. Se indujeron las proteínas, se expresaron y se transfirieron a la membrana. Posteriormente, se recuperó la membrana, se sumergió y se agitó en TBS (10 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl pH 7,5) que contenía 0,5 % de leche desnatada en polvo a 4 °C durante toda la noche, para suprimir la reacción no específica. Se hizo reaccionar el filtro con sueros de perro con cáncer 500 veces diluidos a temperatura ambiente durante 2 a 3 horas.

Como suero de los perros con cáncer, se utilizaron los sueros recogidos de los perros con cáncer de mama. Se almacenaron los sueros a -80 °C y después se sometieron a pretratamiento inmediatamente antes de su uso. Se llevó a cabo el pretratamiento de los sueros siguiendo el siguiente método. Concretamente, se infectó *Escherichia*

*coli* (XL1-Blue MRF') hospedador con fago que expresa  $\lambda$  ZAP en el que no se había insertado ningún gen extraño y a continuación se cultivó en un medio de placa NZY a 37 °C durante toda la noche. Posteriormente, se añadió un tampón 0,2 M NaHCO<sub>3</sub> (pH 8,3) que contenía 0,5 M NaCl a la placa y después se dejó en reposo la placa a 4 °C durante 15 horas. Se recogieron los sobrenadantes como extractos de *Escherichia coli*/fago. A continuación, se pasó el extracto de *Escherichia coli*/fago recogido a través de una columna NHS (GE HealthCare Bio-Sciences), para inmovilizar la proteína derivada de *Escherichia coli*-fago. Se pasó el suero de un perro con cáncer a través de la columna en la que se había inmovilizado la proteína para reacción, eliminado así *Escherichia coli* y los anticuerpos adsorbidos en el fago desde el suero. Se diluyó cada una de las fracciones de suero que habían sido pasadas a través de la columna 500 veces con TBS que contenía 0,5 % de leche desnatada en polvo y se utilizó el producto resultante como material para inmunorastreo.

Se lavó una membrana a la que se había transferido el suero así tratado y la proteína de fusión 4 veces con TBS-T (0,05 % Tween20/TBS). Se hizo reaccionar la membrana con IgG anti-perro de cabra (IgG H+I HRP de perro anti cabra conjugado: BETHYL Laboratories) diluido 5000 veces como anticuerpo secundario con TBS que contenía 0,5 % leche en polvo desnatada a temperatura ambiente durante 1 hora. Se llevó a cabo la detección por reacción de color de enzima utilizando una solución de reacción de NBT/BCIP (Roche). Se recogieron las colonias correspondientes al sitio positivo de reacción de color desde la placa de agarosa NZY de  $\phi$  90 x 15 mm y después se disolvió en 500  $\mu$ l de tampón SM (100 mM NaCl, 10 mM MgClSO<sub>4</sub>, 50 mM Tris-HCl, 0,01 % gelatina, pH 7,5). Hasta la unificación de las colonias positivas para la reacción de color, se repitió el rastreo secundario y el rastreo terciario a través de un método similar al mencionado. Por lo tanto, se rastrearon 30940 clones de fago que habían reaccionado con IgG de suero para aislar 5 clones positivos.

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

Se llevó a cabo un procedimiento para la conversión de vectores de fago en vectores de plásmido para los 5 clones positivos aislados a través del método mencionado para someter los clones a análisis de secuencia de nucleótidos. Concretamente, se mezclaron 200  $\mu$ l de una solución de *Escherichia coli* (XL1-Blue MRF') hospedador preparada para dar una absorbancia de DO<sub>600</sub> de 1,0, 250  $\mu$ l de una solución de fago purificada y 1  $\mu$ l de fago auxiliar ExAssits (STRATAGENE) y se dejaron reaccionar a 37 °C durante 15 minutos. Después, se añadieron 3 ml de medio LB, se cultivaron las células a 37 °C durante 2,5 a 3 horas y después, se colocó inmediatamente el producto resultante en un baño de agua a 70 °C para incubación durante 20 minutos. Se llevó a cabo la centrifugación 1000 x g a 4 °C durante 15 minutos y después se recogió el sobrenadante como una solución de fagémido. Posteriormente, se mezclaron 200  $\mu$ l de una solución preparada a partir del *Escherichia coli* SOLR hospedador de fagémido para dar una absorbancia DO<sub>600</sub> de 1,0 y se mezclaron 10  $\mu$ l de la solución de fago purificada, seguido de 15 minutos de reacción a 37 °C. Se colocaron en placa 50  $\mu$ l del producto resultante en un medio agar LB que contenía ampicilina (a una concentración final de 50  $\mu$ g/ml) y después se cultivó durante toda la noche a 37 °C. Se recogió una sola colonia de SOLR transformada y después se cultivó en medio LB que contenía ampicilina (a una concentración final de 50  $\mu$ g/ml) a 37 °C. Después del cultivo, se purificó ADN de plásmido que llevaba un inserto de interés utilizando un kit Miniprep de plásmido Qiagen (QIAGEN).

Se sometió el plásmido purificado al análisis de toda la secuencia del inserto por método de cebador en avance utilizando el cebador T3 de SEQ ID NO: 31 y el cebador T7 de SEQ ID NO: 32. Se obtuvieron las secuencias génicas de SEQ ID NO: 5, 7, 9, 11 y 13 por análisis de secuencia. Mediante el uso de la secuencia de nucleótidos de los genes y las secuencias de aminoácidos de los mismos (SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12 y 14), se llevó a cabo la búsqueda con el programa de búsqueda de homología BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>) para buscar la homología con genes conocidos. Como resultado, se reveló que los cinco genes obtenidos eran genes que codifican CAPRIN-1. Las identidades de secuencia entre los cinco genes fueron 100 % a nivel de secuencia de nucleótidos y 99 % a nivel de secuencia de aminoácidos en las regiones que se iban a traducir en proteínas. Las identidades de secuencia de estos genes y el gen que codifica homólogo humano fueron 94 % a nivel de secuencia de nucleótido y 98 % a nivel de secuencia de aminoácido en las regiones para traducirse en proteínas. Las secuencias de nucleótido de homólogos humanos se representan por las SEQ ID NO: 1 y 3 y las secuencias de aminoácidos del mismo se representan por SEQ ID NO: 2 y 4. Asimismo, las identidades de secuencia de los genes de perro obtenidos y el gen que codifica homólogo de ganado fueron 94 % a nivel de secuencia de nucleótidos y 97 % al nivel de la secuencia de aminoácidos en las regiones para su traducción en proteínas. La secuencia de nucleótidos del homólogo de ganado está representada por SEQ ID NO: 15 y las secuencias de aminoácido del mismo están representadas por SEQ ID NO: 16. Por otra parte, las identidades de secuencia de los genes que codifican homólogo humano y el gen que codifica homólogo de ganado fueron 94 % a nivel de secuencia de nucleótidos y 93 % a 97 % al nivel de la secuencia de aminoácidos en las regiones para su traducción en proteínas. Asimismo, las identidades de secuencia de los genes de perro obtenidos y el gen que codifica homólogo de caballo fueron 93 % a nivel de secuencia de nucleótidos y 97 % al nivel de la secuencia de aminoácidos en las regiones para su traducción en proteínas. La secuencia de nucleótidos del homólogo de caballo está representada por SEQ ID NO: 17 y las secuencias de aminoácido de la misma está representada por SEQ ID NO: 18. Por otra parte, las identidades de secuencia de los genes que codifican homólogo humano y el gen que codifica homólogo de caballo fueron 93 % a nivel de secuencia de nucleótidos y 96 % al nivel de la secuencia de aminoácidos en las regiones para su traducción en proteínas. Asimismo, las identidades de secuencia de los genes de perro obtenidas y los genes que codifican homólogo de ratón fueron 87 % a 89 % a nivel de secuencia de nucleótidos y 95 % a 97 % al nivel de la secuencia de

aminoácidos en las regiones para su traducción en proteínas. La secuencia de nucleótidos de homólogos de ratón están representadas por SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25 y 27 y las secuencias de aminoácidos de las mismas están representadas por SEQ ID NO: 20, 22, 24, 26 y 28. Por otra parte, las identidades de secuencia de los genes que codifican homólogo humano y los genes que codifican homólogo de ratón fueron 89 % a 91 % a nivel de secuencia de nucleótidos y fueron 95 % a 96 % al nivel de la secuencia de aminoácidos en las regiones para su traducción en proteínas. Asimismo, las identidades de secuencia de los genes de perro obtenidas y el gen que codifica homólogo de pollo fueron 82 % a nivel de secuencia de nucleótidos y 87 % al nivel de la secuencia de aminoácidos en las regiones para su traducción en proteínas. La secuencia de nucleótidos del homólogo de pollo está representada por SEQ ID NO: 29 y las secuencias de aminoácido de la misma está representadas por SEQ ID NO: 30. Por otra parte, las identidades de secuencia de los genes que codifican homólogo humano y el gen que codifica homólogo de pollo fueron 81 % a 82 % a nivel de secuencia de nucleótidos y 86 % al nivel de la secuencia de aminoácidos en las regiones para su traducción en proteínas.

#### (4) Análisis de expresión de gen en cada tejido

Se examinó la expresión de genes obtenidos a través del método mencionado en tejidos normales de perro y ser humano y varias líneas celulares por método de RT-PCR. Se llevó a cabo la reacción de transcripción inversa del siguiente modo. Concretamente, se extrajo ARN total de 5 mg de cada tejido o 5 a  $10 \times 10^6$  células de la línea celular utilizando un reactivo TRIZOL (Invitrogen) de acuerdo con los protocolos adjuntados. Se sintetizó ADNc con el ARN total utilizando un sistema de síntesis de primera cadena Superscript para RT-PCR (Invitrogen) de acuerdo con los protocolos adjuntados. Se llevó a cabo la PCR del siguiente modo, utilizando cebadores de SEQ ID NO: 33 y 34 específicos para los genes obtenidos. Concretamente, se añadieron reactivos y un tampón de acompañamiento a 0,25  $\mu$ l de la muestra preparada por reacción de transcripción inversa a un volumen total de 25  $\mu$ l para que el producto resultante tuviera contenido en los cebadores mencionados de 2  $\mu$ M cada uno de dNTPs de 0,2 mM cada uno y 0,65 U ExTaq polimerasa (Takara Shuzo Co., Ltd.). Se llevó a cabo la PCR repitiendo un ciclo de 94 °C durante 30 segundos, 60 °C durante 30 segundos y 72 °C durante 30 segundos 30 veces utilizando un ciclador térmico (BIO RAD). Los cebadores específicos de gen mencionados fueron capaces de amplificar la región comprendida entre los nucleótidos 206 y 632 en la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 5 (gen CAPRIN-1 de perro) y la región comprendida entre los nucleótidos 698 y 1124 en la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 1 (gen CAPRIN-1 humano). Como control, para fines comparativos, se utilizaron también cebadores específicos de GAPDH de SEQ ID NO: 35 y 36 simultáneamente. Como resultado, tal como se muestra en la Fig. 1, se observó una fuerte expresión en los testículos de tejidos de perro normales, al mismo tiempo que se observó la expresión en tejidos de cáncer de mama y adenocarcinoma de perro. Por otra parte, se llevó a cabo también la observación de la expresión de los homólogos humanos desde los genes obtenidos. Como resultado, de manera similar al caso del gen CAPRIN-1 de perro se pudo observar la expresión solamente en los tejidos normales de testículos. Sin embargo, en el caso de células cancerosas, se detectó la expresión en muchos tipos de líneas celulares de cáncer, incluyendo cáncer de mama, tumor cerebral, leucemia, cáncer de pulmón y cáncer de esófago. Se observó la expresión en particular en muchas líneas celulares de cáncer de mama. Se confirmó según los resultados que la expresión de CAPRIN-1 no se observaba en tejidos normales distintos a los testículos, mientras que CAPRIN-1 se expresó en muchas células cancerosas y, en particular, en líneas celulares de cáncer de mama.

En la Fig. 1, en referencia al número 1 en cada eje vertical se indican los parones de la expresión de los genes identificados y el número de referencia 2 indica los patrones de expresión del gen GAPDT como control.

#### (5) Tinción inmunohistoquímica

##### (5)-1 Expresión de CAPRIN-1 en tejidos normales de ratón y perro

Se desangraron ratones (Balb/c, hembra) y perros (sabuesos, hembra) con anestesia y anestesia con cetamina/isoflurano. Después de la laparotomía, se transfirió cada uno de los órganos (estómago, hígado, globo ocular, glándula del timo, músculo, médula ósea, útero, intestino delgado, esófago, corazón, riñón, glándula salivar, glándula mamaria del intestino grueso, cerebro, pulmón, piel, glándula suprarrenal, ovario, páncreas, bazo y vejiga) a un disco de 10 cm que contenía PBS. Se cortó para abrir cada uno de los órganos en PBS y a continuación, se sometió a fijación por perfusión durante toda la noche en tampón fosfato 0,1 M (pH 7,4) que contenía 4 % de paraformaldehído (PPFA). Se descartó la solución por perfusión, se aclaró la superficie de tejido de cada órgano con PBS, se añadió una solución de PBS que contenía 10 % de sacarosa a un tubo de centrifuga de 50 ml, se añadió cada uno de los tejidos al tubo y a continuación, se agitó el tubo utilizando un rotor a 4 °C durante 2 horas. Se reemplazó la solución por una solución de PBS que contenía 20 % de sacarosa y después se dejó en reposo a 4°C hasta que se hundió el tejido. Se reemplazó la solución por una solución de PBS que contenía 30 % de sacarosa y después se dejó en reposo a 4°C hasta que se hundió el tejido. Se separó el tejido y se extirparon las porciones necesarias con un bisturí quirúrgico. A continuación, se añadió un compuesto OCT (Tissue Tek) al tejido para aplicarlo a fondo en la superficie del tejido y después se colocó el tejido en un criomolde. Se colocó el criomolde en hielo seco para la congelación rápida. A continuación, se cortó el tejido en 10  $\mu$ m a 20  $\mu$ m utilizando un criostato (LEICA). Se secaron al aire los cortes en vidrios portaobjetos utilizando un secador de pelo durante 30 minutos para preparar tejido cortado montado en un vidrio portaobjetos. A continuación, se colocó cada una de las muestras en un bote de tinción relleno con PBS-T (solución salina que contenía 0,05 % Tween20) y después se sometió a

reemplazamiento con PBS-T repitiéndose tres veces cada 5 minutos. Se eliminó el exceso de agua en torno a las secciones con toallitas Kimwipes y después se circundaron las secciones utilizando un DAKOPEN (DAKO). Como soluciones de bloqueo, se superpuso un reactivo de bloqueo de IgG de ratón MOM (VECTASTAIN) y una solución de PBS-T que contenía 10 % FBS sobre tejido de ratón y tejido de perro, respectivamente y después se dejaron en reposo en una cámara de humedad a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se colocó encima una solución del anticuerpo monoclonal ant-CAPRIN-1 (anticuerpo monoclonal No. 6; preparado en el Ejemplo 3) de 10 µg/ml ajustado con una solución de bloqueo que reacciona con superficies de células de cáncer y comprende la región variable de la cadena pesada de SEQ ID NO: 73 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 77 y se dejó en reposo durante toda la noche en una cámara de humedad a 4 °C. Se llevaron a cabo lavados de 10 minutos con PBS-T tres veces y después se diluyó un anticuerpo anti-IgG marcado con biotina MOM (VECTASTAIN) diluido 250 veces con la solución de bloqueo y a continuación se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 1 hora en una cámara de humedad. Al cabo de diez (10) minutos de lavado con PBS-T tres veces, se colocó encima un reactivo ABC de avidina-biotina (VECTASTAIN) y se dejó en reposo la muestra en una cámara de humedad a temperatura ambiente durante 5 minutos. Al cabo de 10 minutos de lavado con PBST, realizado 3 veces, se colocó encima una solución de revelado de color DAB (DAB 10 mg + 30 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 10 µl/0,05 M Tris-HCl (pH 7,6) 50 ml) y después se dejó en reposo la muestra en una cámara de humedad a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de aclarar con agua destilada, se colocó encima un reactivo de hematoxilina (DAKO) y se dejó en reposo la muestra a temperatura ambiente durante 1 minuto y después se aclaró con agua destilada. Se sumergió el vidrio portaobjetos en 70 %, 80 %, 90 %, 95 % y después 100 % de soluciones de etanol en ese orden durante 1 minuto cada una y se dejó en reposo durante toda la noche en xileno. Se separó el vidrio portaobjetos, se selló en medio de montaje Glycergel (DAKO) y después se observó. Como resultado, se observó ligeramente la expresión de CAPRIN-1 en las células de cada uno de los tejidos de glándula salivar, riñón, colon y estómago, si bien la expresión de los mismos no se observó en las superficies de tejido. Por otra parte, no se observó ninguna expresión en tejidos de otros órganos. Por otra parte, se obtuvieron resultados similares en el caso del uso de anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 (anticuerpo monoclonal No. 9) que comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 103 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 107.

#### (5)-2 Expresión de CAPRIN-1 en tejido de cáncer de mama de perro

Se prepararon portaobjetos de sección congelada a través de un método similar al expuesto utilizando 108 muestras de tejido de cáncer de mama de perros patológicamente diagnosticados por tener cáncer de mama maligno y se llevó a cabo la tinción inmunohistoquímica utilizando el anticuerpo monoclonal No. 6 preparado en el Ejemplo 3. Como resultado, se observó la expresión de CAPRIN-1 en 100 de las 108 muestras (92,5 %) y se expresó CAPRIN-1 fuertemente en las superficies de las células cancerosas con un grado de atipismo particularmente alto. Por otra parte, se obtuvieron resultados similares en el caso del uso del anticuerpo monoclonal No. 9 preparado en el Ejemplo 3.

#### (5)-3 Expresión de CAPRIN-1 en tejido de cáncer de mama humano

Se llevó a cabo la tinción inmunohistoquímica utilizando 188 muestras de tejido de cáncer de mama en una matriz de tejido de cáncer de mama humano incorporado con parafina (BIOMAX). Al cabo de 3 horas de tratamiento de la matriz de tejido de cáncer de mama humano a 60 °C, se colocó la matriz en un bote de tinción relleno con xileno, seguido del reemplazamiento de xileno repitiéndose tres veces cada 5 minutos. A continuación, se realizó un procedimiento similar con etanol y PBS-T en lugar de xileno. Se colocó la matriz de tejido de cáncer de mama en un bote de tinción cargado con tampón citrato 10 mM (pH 6.0) que contenía 0,05 % Tween 20. Al cabo de 5 minutos de tratamiento a 125 °C, se dejó en reposo la matriz a temperatura ambiente durante 40 minutos o más. Se eliminó el exceso de agua alrededor de las secciones con toallitas Kimwipes, se rodearon con un círculo las secciones con un DAKOPEN y se añadió gota a gota peroxidasa en bloque (DAKO) en cantidades apropiadas. Después de dejarlo en reposo a temperatura ambiente durante 5 minutos, se colocó la matriz en un bote de tinción cargado con PBS-T seguido de PBS-T repitiéndose el reemplazamiento tres veces cada 5 minutos. Como solución de bloqueo, se colocó una solución de PBS-T que contenía FBS al 10 % en la matriz y a continuación, se dejó en reposo la matriz en una cámara de humedad a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se colocó encima una solución del anticuerpo monoclonal No. 6 (preparado en el Ejemplo 4) de 10 µg/ml ajustada con una solución de PBS-T que contenía FBS al 5 %, que reacciona con las superficies de células cancerosas y se dejó en reposo la matriz durante toda la noche en una cámara de humedad a 4 °C. Al cabo de diez (10) minutos de lavado con PBS-T, realizado 3 veces, se añadió gota a gota polímero conjugado marcado con peroxidasa (DAKO) en cantidades apropiadas y después se dejó en reposo la matriz en una cámara de humedad, a temperatura ambiente durante 30 minutos. Al cabo de (10) minutos de lavado con PBST, realizado 3 veces, se colocó encima una solución de color DAB (DAKO) y después se dejó en reposo a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos. Se descartó la solución colorante, se llevó el lavado de 10 minutos con PBS-T 3 veces y después se aclaró con agua destilada. Se sumergió el vidrio portaobjetos en 70 %, 80 %, 90 %, 95 % y después 100 % de soluciones de etanol en este orden durante 1 minuto cada una y se dejó en reposo durante toda la noche en xileno. Se separó el vidrio portaobjetos, se selló en medio de montaje Glycergel (DAKO) y después se observó. Como resultado, se observó la fuerte expresión de CAPRIN-1 en 138 de un total de 188 muestras de tejido de cáncer de mama (73 %). Por otra parte, se obtuvieron resultados similares en el caso de utilizar el anticuerpo monoclonal No. 2 o No. 9 preparado en el Ejemplo 3.

## (5)-4 Expresión de CAPRIN-1 en tumor cerebral maligno humano

Se llevó a cabo la tinción inmunohistoquímica de acuerdo con un método similar al utilizado en (5)-3 anterior con 247 muestras de tejido de tumor cerebral maligno en una matriz de tejido de tumor cerebral maligno humano incorporado en parafina (BIOMAX), utilizando el anticuerpo monoclonal No. 6 preparado en el Ejemplo 3. Como resultado, se observó la fuerte expresión de CAPRIN-1 en 227 de un total de 247 muestras de tejido de tumor cerebral maligno (92 %). Por otra parte, se obtuvieron resultados similares en el caso de utilizar el anticuerpo monoclonal No. 2 y No. 9 preparado en el Ejemplo 3.

## (5)-5 Expresión de CAPRIN-1 en ganglio linfático con metástasis de cáncer de mama humano

Se llevó a cabo la tinción inmunohistoquímica de acuerdo con un método similar al (5)-3 anterior con 150 muestras de tejido de ganglio linfático con metástasis de cáncer de mama en una matriz de tejido de ganglio linfático con metástasis de cáncer de mama humano incorporado en parafina (BIOMAX), utilizando el anticuerpo monoclonal No. 6 preparado en el Ejemplo 3. Como resultado, se observó la fuerte expresión de CAPRIN-1 en 136 de un total de 150 muestras de tejido de ganglio linfático con metástasis de cáncer de mama (90 %). Concretamente, se reveló que CAPRIN-1 se expresaba fuertemente también en tejido de cáncer con metástasis de cáncer de mama. Por otra parte, se obtuvieron resultados similares en el caso de utilizar el anticuerpo monoclonal No. 2 o No. 9 preparado en el Ejemplo 3.

## (5)-6 Expresión de CAPRIN-1 en diversos tejidos de cáncer humano

Se llevó a cabo la tinción inmunohistoquímica de acuerdo con un método similar al anterior con muestras en varias matrices de tejido de cáncer humano incorporadas en parafina (BIOMAX) utilizando el anticuerpo monoclonal No. 6 preparado en el Ejemplo 3. Como resultado, se observó la fuerte expresión de CAPRIN-1 en cáncer de esófago, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de pulmón, cáncer renal, cáncer de vejiga y cáncer de cuello del útero. Por otra parte, se obtuvieron resultados similares en el caso de utilizar el anticuerpo monoclonal No. 2 y No. 9.

## Ejemplo 2 Preparación de nueva proteína de antígeno de cáncer humano

## (1) Preparación de proteína recombinante

Sobre la base del gen de SEQ ID NO: 1, se preparó una proteína recombinante desde el gen homólogo humano a través del siguiente método. Se realizó la PCR en un volumen total de 50  $\mu$ l con 1  $\mu$ l de ADN (cuya expresión había sido confirmada a través de un método de RT-PCR para el ADNc utilizado en el presente documento entre tejido de cáncer de mama o ADNc derivado de célula), dos tipos de cebador (SEQ ID NO: 38 y 39 que comprende secuencias de escisión de enzima de restricción *Sac* I y *Xho* I) de 0,4  $\mu$ M cada una, 0,2 mM dNTP y 1,25 U PrimeSTAR HS polimerasa (Takara Shuzo Co., Ltd.), preparada por adición de los reactivos y un tampón asociado. Se llevó a cabo la PCR repitiendo un ciclo de 98 °C durante 10 segundos y 68 °C durante 2,5 minutos 30 veces utilizando un ciclador térmico (BIO RAD). Los dos cebadores mencionados son capaces de ampliar una región que codifica la secuencia de aminoácidos completa de SEQ ID NO: 2. Después de la PCR, se sometió el ADN así amplificado a electroforesis en 1 % de gel de agarosa y después se purificó un fragmento de aproximadamente 2,1 kbp ADN utilizando un kit de extracción de gel QIAquick (QIAGEN).

Se ligó el fragmento de ADN así purificado con un vector de clonación PCR-Blunt (Invitrogen). Después de la transformación de *Escherichia coli* con él, se recogió el plásmido. Se verificó por secuenciación que el fragmento de gen así amplificado tenía la secuencia de interés. Se trató el plásmido que tenía la secuencia pareada con la secuencia de interés con enzimas de restricción *Sac* I y *Xho* I y después se purificó con un kit de extracción de gel QIAquick. Se insertó la secuencia de gen de interés en un vector de expresión *Escherichia coli* pET30a (Novagen) tratado con enzimas de restricción *Sac* I y *Xho* I. Puede producirse una proteína recombinante fusionada con etiqueta His utilizando el vector. Se transformó el plásmido en *Escherichia coli* para expresión recombinante, BL21(DE3) y se indujo la expresión con 1 mM IPTG, de manera que se expresó la proteína de interés en *Escherichia coli*.

## (2) Purificación de proteína recombinante

Se cultivó *Escherichia coli* recombinante que expresa el gen de SEQ ID NO: 1 en medio LB que contenía 30  $\mu$ g/ml de canamicina a 37 °C hasta que alcanzó una absorbancia a 600 nm en torno a 0,7, se añadió isopropil- $\beta$ -D-1-tiogalactopiranosida a una concentración final de 1 mM y se cultivaron las células a 37 °C durante 4 horas. Posteriormente, se llevó a cabo la centrifugación a 4800 rpm durante 10 minutos y se recogieron las células. Se suspendió el aglomerado de células resultante en solución salina tamponada con fosfato y se centrifugó a 4800 rpm durante 10 minutos y se lavaron las células.

Se suspendieron las células en solución salina tamponada con fosfato y a continuación se interrumpieron por ultrasonificación sobre hielo. Se sometió a centrifugación el lisado resultante de *Escherichia coli* sometido a ultrasonificación a 6000 rpm durante 20 minutos y a continuación se consideró el sobrenadante resultante una

fracción soluble y se consideró el precipitado como una fracción insoluble.

Se añadió la fracción soluble a una columna de quelato de níquel ajustada de acuerdo con el método convencional (vehículo: Sefarosa™ quelante de flujo rápido (GE HealthCare); capacidad de columna de 5 ml; y tampón en equilibrio: 50 mM tampón clorhidrato (pH 8,0)). Se eliminaron por lavado las fracciones sin adsorber con tampón clorhidrato 50 mM (pH 8,0) en una cantidad de 10 veces más la capacidad de la columna y tampón fosfato 20 mM (pH 8,0) que contenía 20 mM de imidazol. Inmediatamente después del lavado, se eluyeron 6 lechos con tampón fosfato 20 mM (pH 8,0) que contenía 100 mM imidazol. Se confirmó la elución de la proteína de interés por tinción Coomassie en la fracción de elución con tampón fosfato 20 mM (pH 8,0) que contenía 100 imidazol y se añadió la fracción de elución a una columna de intercambio aniónico fuerte (vehículo: Q Sepharose™ de flujo rápido (GE HealthCare); capacidad de columna 5 ml; y tampón fosfato 20 mM fosfato (pH 8,0) como tampón de equilibrio). Se eliminó por lavado una fracción sin adsorber con tampón fosfato 20 mM (pH 7,0) en una cantidad 10 veces más la capacidad de la columna y tampón fosfato 20 mM (pH 7,0) que contenía cloruro sódico 200 mM. Inmediatamente después de lavado, se eluyeron 5 lechos con tampón fosfato 20 mM (pH 7,0) que contenía cloruro sódico 400 mM y se obtuvo la fracción purificada de la proteína que tenía las secuencias de aminoácido representadas por la SEQ ID NO: 2.

Se dispensaron 200 µl de cada una de las muestras purificadas obtenidas a través del método mencionado en 1 ml de tampón de reacción (20 mM Tris-HCl, 50 mM, NaCl, 2 mM CaCl<sub>2</sub> pH 7,4) seguido de la adición de 2 µl de enteroquinas (Novagen). Después, se dejó en reposo el producto resultante durante toda la noche a temperatura ambiente para su reacción, de manera que se escindió la etiqueta His y se llevó a cabo la purificación utilizando un kit de captura de escisión de enteroquinas (Novagen) de acuerdo con los protocolos adjuntados. A continuación, se sometieron 1,2 ml de la muestra purificada obtenida a través del método expuesto a reemplazamiento de tampón con tampón fosfato fisiológico (Nissui Pharmaceutical Co., Ltd.) utilizando ultrafiltración NANOSEP 10K OMEGA (PALL). Asimismo, se llevó a cabo la filtración estéril utilizando HT Tuffryn Acrodisc 0,22 µm (PALL) y a continuación, se utilizó el producto resultante para el siguiente experimento.

### Ejemplo 3 Preparación de anticuerpo monoclonal de pollo contra CAPRIN-1

Se mezclaron 100 µg de la proteína de antígeno (CAPRIN-1 humana) representada por SEQ ID NO: 2 preparada en el Ejemplo 2 con una cantidad equivalente de adyuvante MPL+TDM (Sigma) y a continuación se utilizó como una solución de antígeno por ratón. Se administró por vía intraperitoneal la solución de antígeno a ratones Balb/c de 6 semanas de vida (Japón SLC Inc.) y después se realizó la administración 3 veces cada semana (24 veces de administración en total) y se completa así la inmunización. Se extirpó cada uno de los bazo el día 3 después de la inmunización final y se intercaló entre dos vidrios portaobjetos esterilizados y después se trituró. Se lavó el producto resultante con PBS(-) (Nissui) y después se centrifugó a 1500 rpm durante 10 minutos para eliminar el sobrenadante. Se repitió este procedimiento 3 veces, de manera que se obtuvieron esplenocitos. Se mezclaron los esplenocitos así obtenidos y las células de mieloma de ratón SP2/0 (adquiridas de ATCC) en una relación de 10:1. Se añadió una solución de PEG preparada mezclando 200 µl de medio RPMI1640 que contenía 10 % de FBS calentado a 37 °C y 800 µl de PEG1500 (Boehringer) a la mezcla, se dejó en reposo 5 minutos para la fusión celular y a continuación se sometió a centrifugación a 1700 rpm durante 5 minutos. Después de eliminar el sobrenadante, se suspendieron las células en 150 ml de medio RPMI1640 que contenía 15 % de FBS, suplementado con una solución HAT (Gibco) (2 % equivalente) (medio selectivo HAT) y a, continuación, se sembró la suspensión celular sobre 15 placas de 96 pocillos (Nunc) a 100 µl por pocillo. Se cultivaron las células en condiciones de 7 días a 37 °C en presencia de 5 % CO<sub>2</sub>, de manera que se obtuvieron los hibridomas preparados por fusión de esplenocitos y células de mieloma.

Se seleccionaron hibridomas utilizando como marcador la afinidad de unión del anticuerpo producido por los hibridomas producidos para la proteína CAPRIN-1. Se añadió la solución de proteína CAPRIN-1 (1 µg/ml) preparada en el Ejemplo 1 a una placa de 96 pocillos a 100 µl por pocillo y, a continuación, se dejó en reposo a 4 °C durante 18 horas. Se lavó cada pocillo 3 veces con PBS-T, se añadieron 400 µl de una solución de albúmina de suero bovino (BSA) al 0,5 % (Sigma) por pocillo y después se dejó la placa en reposo a temperatura ambiente durante 3 horas. Se separó la solución y después se lavaron los pocillos tres veces con 400 µl de PBS-T por pocillo. Se añadió el sobrenadante de cultivo de los hibridomas obtenidos a 100 µl por pocillo y después se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de lavar cada pocillo tres veces con PBS-T, se diluyó el anticuerpo IgG (H+L) anti-ratón marcado con HRP (Invitrogen) 5000 veces con PBS a 100 µl por pocillo y se dejó en reposo el producto resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Después del lavado de los pocillos tres veces con PBS-T, se añadieron 100 µl de una solución de sustrato de TMB (Thermo) por pocillo y después se dejó en reposo durante 15 a 30 minutos para la reacción de revelado del color. Una vez revelado el color, se añadieron 100 µl de ácido sulfúrico 1N por pocillo para detener la reacción y a continuación, se midieron las absorbancias a 450 nm y 595 nm utilizando un espectrómetro de absorción. Como resultado, se seleccionaron varios hibridomas que producen anticuerpos con valores de absorbancia altos.

Se añadieron los hibridomas así seleccionados a una placa de 96 pocillos, a 0,5 células por pocillo y después se cultivaron. Al cabo de 1 semana, se observaron los hibridomas que habían formado colonias únicas en los pocillos. Se siguieron cultivando estas células en los pocillos y a continuación, se seleccionaron hibridomas utilizando como



marcador la afinidad de unión de los anticuerpos producidos por los hibridomas clonados con la proteína CAPRIN-1. Se añadió la solución de proteína CAPRIN-1 (1 µg/ml) preparada en los Ejemplos 1 a una placa de 96 pocillos a 100 µl por pocillo y después se dejó en reposo a 4 °C durante 18 horas. Se lavó cada pocillo con PBS-T tres veces, se añadieron 400 µl de una solución de BSA al 0,5 % por pocillo y después se dejó en reposo el producto resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. Se separó la solución y a continuación, se lavaron los pocillos tres veces con 400 µl de PBS-T por pocillo. Se añadieron 100 µl de cada sobrenadante de cultivo de los hibridomas obtenidos por pocillo y a continuación, se dejó en reposo la placa a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de lavar cada pocillo tres veces con PBS, se añadieron 100 µl de un anticuerpo IgG (H+L) anti-ratón marcado con HRP (Invitrogen) diluido 5000 veces con PBS por pocillo y después se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 1 hora. Después del lavado de los pocillos tres veces con PBS-T, se añadieron 100 µl de solución de sustrato de TMB (Thermo) por pocillo y después se dejó en reposo durante 15 a 30 minutos para la reacción de revelado del color. Tras el revelado del color, se añadieron 100 µl de ácido sulfúrico 1N por pocillo para detener la reacción y a continuación se midieron las absorbancias a 450 nm y 595 nm utilizando un espectrómetro de absorción. Como resultado, se obtuvieron 150 líneas celulares de hibridoma que producen anticuerpos monoclonales reactivos con la proteína CAPRIN-1.

A continuación, se seleccionaron los anticuerpos monoclonales, anticuerpos reactivos con la superficie celular de células de cáncer de mama que expresan CAPRIN-1. Concretamente, se sometieron 10<sup>6</sup> células de la línea celular de cáncer de mama humano MDA-MB-231V a centrifugación con un tubo de microcentrífuga de 1,5 ml y se añadieron 100 µl del sobrenadante de cultivo de cada uno de los hibridomas mencionados al tubo y a continuación, se dejó en reposo el tubo sobre hielo durante 1 hora. Después del lavado con PBS, se diluyó un anticuerpo IgG anti-ratón de cabra marcado con FITC (Invitrogen) 500 veces con PBS que contenía FBS al 0,1 y a continuación, se dejó el producto resultante en reposo sobre hielo durante 1 hora. Después de lavado con PBS, se midió la intensidad fluorescente utilizando un citómetro de flujo FACS Calibur (Becton, Dickinson y Company). Mientras tanto, se llevaron a cabo procedimientos similares a los realizados anteriores utilizando el suero (de un ratón Balb/c de 6 semanas de vida sin tratar con los anticuerpos) diluido 500 veces con medio para cultivar hibridomas, de manera que se preparó la muestra de control. Como resultado, se seleccionaron 11 anticuerpos monoclonales (No 1 a No. 11) que habían presentado una intensidad de fluorescencia más fuerte que la del control y, es decir, que reaccionaron con la superficie celular de células de cáncer de mama.

#### Ejemplo 4. Caracterización de anticuerpo seleccionado

##### (1) Clonación de gen de región variable de anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1

Se extrajo ARNm de cada línea celular de hibridoma produciendo cada uno de los 11 anticuerpos monoclonales de ratón seleccionados en el Ejemplo 3. Se obtuvieron los genes de las regiones variables (VH) de cadena pesada y las regiones variables (VL) de cadena ligera de todos los anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN-1 por un método de RT-PCR utilizando cebadores específicos para una secuencia derivada de FR1- de ratón y una secuencia derivada de FR4 de ratón. Para la determinación de secuencia, se clonaron estos genes en un vector pCR2.1 (Invitrogen). Asimismo, se extrajo ARNm de dos líneas celulares de hibridoma derivadas de ratón que producen anticuerpos monoclonales reactivos con la superficie de células de cáncer de mama que expresan CAPRIN-1. Se obtuvieron los genes de la región variable (VH) de cadena pesada y la región variable (VL) de cadena ligera de cada anticuerpo a través de un método de RT-PCR utilizando cebadores específicos para la secuencia FR1 derivada de ratón y la secuencia derivada de FR4 de ratón. Para la determinación de secuencia, se clonaron estos genes en un vector pCR2.1 (Invitrogen).

##### (1)-1 RT-PCR

Tras la extracción de ARN total de 10<sup>6</sup> pocillos de cada línea celular de hibridoma utilizando un kit de aislamiento de ARN puro superior (Roche), se sintetizó ADNc utilizando un kit de síntesis de ADNc de primera cadena PrimeScriptII (Takara). Se llevaron a cabo estos procedimientos de acuerdo con los protocolos adjuntados para cada kit.

Se amplificaron por separado el gen de la región variable de cadena pesada de anticuerpo de ratón y el gen de la región variable de cadena ligera de anticuerpo de ratón por un método de PCR de acuerdo con un método convencional utilizando el ADNc así sintetizado como matriz y KOD-Plus-DNA Polimerasa (TOYOBO).

Para obtener los genes de las regiones VH y VL de anticuerpo de ratón, se utilizaron un cebador (SEQ ID NO: 130) específico para la secuencia FR1 de cadena pesada de ratón, un cebador (SEQ ID NO: 131) específico para la secuencia FR4 de cadena pesada de ratón, un cebador (SEQ ID NO: 132) específico para la secuencia FR1 de cadena ligera de ratón, un cebador (SEQ ID NO: 133) específico para la secuencia FR4 de cadena ligera de ratón.

Se sometió cada uno de los productos de PCR obtenidos a electroforesis con gel de agarosa y se separaron bandas de ADN de la región VH y la región VL. Se purificaron fragmentos de ADN utilizando un kit de purificación de gel QIAquick (QIAGEN) de acuerdo con los protocolos adjuntados. Se clonó el ADN purificado en un vector pCR2.1 utilizando un kit de clonación TA (Invitrogen). Se transformó el vector ligado en células competentes DH5 (TOYOBO) de acuerdo con un método convencional. Se cultivaron 10 clones de cada transformante durante toda la noche en

medio (1000 µg/ml de ampicilina) a 37 °C y a continuación, se purificó el ADN de plásmido utilizando un kit Qiaspin Miniprep (QIAGEN).

(1)-2 Determinación de secuencia

Se analizaron las secuencias de genes de la región VH y la región VL de cada plásmido obtenido con un cebador directo M13 (SEQ ID NO: 134) y un cebador inverso M13 (SEQ ID NO: 135) sobre un secuenciador de fluorescencia (Secuencia ADN 3130XL; ABI), utilizando un kit de secuenciación por ciclos Big Dye Terminator Ver3.1 (ABI) de acuerdo con los protocolos adjuntos. Como resultado se determinó cada secuencia de genes. Las secuencias de genes fueron idénticas entre los 10 clones.

Las secuencias de genes de la región variable de cadena pesada de los anticuerpos monoclonales así obtenidos están representadas cada una de ellas por SEQ ID No: 48, 78, 88, 98, 108, 118 y 128 y las secuencias de aminoácido de las regiones variables de cadena pesada cada una de ellas representadas por las SEQ ID NO: 43, 73, 83, 93, 103, 113 y 123. Las secuencias de genes de las regiones variables de cadena ligera de los mismos anticuerpos monoclonales están representadas cada una de ellas por las SEQ ID NO: 49, 54, 59, 64, 69, 79, 89, 99, 109, 119 y 129 y las secuencias de aminoácidos de la región variable de cadena ligera están representadas cada una de ellas por SEQ ID NO: 47, 53, 58, 63, 68, 77, 87, 97, 107, 117 y 127.

Concretamente, el anticuerpo monoclonal No.1 comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 43 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 47, No. 2 comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 43 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 53, No. 3 comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 43 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 58, No. 4 comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 43 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 63, No. 5 comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 43 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 68, No. 6 comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 73 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 77, No. 7 comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 83 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 87, No. 8 comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 93 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 97, No. 9 comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 103 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 107, No.10 comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 113 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 117 y No. 11 comprende la región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 123 y la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 127.

(2) Expresión de CAPRIN-1 en la superficie de varias células cancerosas utilizando anticuerpos anti-CAPRIN-1 No.2 y No.9

A continuación, se examinaron 7 líneas celulares de cáncer de mama (MDA-MB-157, T47D, MRK-nu-1, MDA-MB-231V, BT20, SK-BR-3 y MDAMB-231T) para la que se había observado la expresión de gen de CAPRIN-1 y las otras 3 líneas de cáncer de mama (MDA-MB-231C, MCF-7 y ZR75-1), 5 líneas celulares de glioma (T98G, SNB19, U251, U87MG y U373), 4 líneas celulares de cáncer renal (Caki-1, Caki-2, A498 y ACHN), 2 líneas celulares de cáncer gástrico (MKN28 y MKN45), 5 líneas celulares de cáncer colorrectal (HT29, LoVo, Caco2, SW480 y HCT116), 3 líneas celulares de cáncer de pulmón (A549, QG56 y PC8), 4 líneas celulares de leucemia (AML5, Namalwa, BDCM, RPI1788), una (1) línea celular de linfoma (Ramos), una (1) línea celular de cáncer de cuello del útero (SW756), una (1) línea celular de cáncer de vejiga (T24) y una (1) línea celular de cáncer esofágico (KYSE180) en cuanto a la expresión de proteína CAPRIN-1 sobre la superficie celular de cada línea celular utilizando sobrenadantes de cultivo de hibridomas que producen No. 2 y No. 9 obtenidos en el Ejemplo 3. Se centrifugaron 10<sup>6</sup> células de cada línea celular utilizando un tubo de microcentrifuga de 1,5 ml. Se añadió cada uno de los sobrenadantes de cultivo (100 µl) de hibridomas que producen No. 2 y No. 9 obtenidos en el Ejemplo 3 y a continuación se dejó en reposo sobre hielo durante 1 hora. Después del lavado con PBS, se añadieron anticuerpo IgG (H+L) humano anti-cabra marcado con FITC (SouthernBiotech) diluido 500 veces con PBS con contenido de FBS al 0,1 % y anticuerpo IgG (H+L) anti-ratón marcado con FITC (Invitrogen) y después se dejó en reposo el producto resultante sobre hielo durante 1 hora. Después del lavado con PBS, se midió la intensidad fluorescente utilizando un FACS Calibur (Becton, Dickinson y Company). Al mismo tiempo, se llevó a cabo un procedimiento similar al anterior utilizando un medio para cultivar hibridomas y se utilizó como control negativo. Como resultado, las células a las que se habían añadido los anticuerpos No. 2 y No. 9 presentaron una intensidad de fluorescencia superior al 20 % o más que la del control. Se reveló a partir de estos resultados que la proteína CAPRIN-1 se expresaba en las superficies de la membrana celular de la línea celular de cáncer humano mencionada. Se expresó el porcentaje de potenciación de la intensidad de fluorescencia mencionada como porcentaje de aumento en la intensidad de fluorescencia media (nivel MFI) en cada tipo de célula y se calculó a través de la siguiente fórmula.

Porcentaje de aumento de la intensidad de fluorescencia media (porcentaje de potenciación de la intensidad de fluorescencia) (%) = ((nivel MFI en células que han reaccionado con el anticuerpo CAPRIN-1 anti-humano) – (Nivel MFI del control)) / (nivel MFI de control) x 100.

## (3) Efecto anti-tumoral de anticuerpos anti-CAPRIN-1 sobre células cancerosas (actividad ADCC)

Se evaluaron los anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN-1 seleccionados No. 1 y No. 11 en cuanto a sus actividades de citotoxicidad contra células cancerosas (actividad ADCC). Se cultivaron los hibridomas que produjeron los anticuerpos monoclonales No. 1 y No. 11 utilizando medio SMF de hibridoma (Invitrogen). Se purificó el sobrenadante así obtenido utilizando flujo rápido de Separosa de proteína A Hitrap (GE Health Care) reemplazado con PBS(-) y a continuación, se filtró a través de un filtro de 0,22 µm (Millipore). Se utilizaron los filtrados obtenidos como anticuerpos para el ensayo. Se recogió la línea celular de cáncer de mama humano MDA-MB-157 (10<sup>6</sup> células) en un tubo de centrífuga de 50 ml al que se añadieron 100 µCi de cromo (Cr-51) y se incubó a 37 °C durante 2 horas. A continuación, se lavaron las células 3 veces con medio RPMI1640 que contenía 10 % FBS y después se dispensó en cada pocillo de una placa de fondo en V de 9 pocillos a 10<sup>3</sup> células por pocillo. Se utilizaron las células así obtenidas como célula diana. Se añadieron los anticuerpos purificados mencionados (1 µg de cada uno) a las células. Por separado, se añadieron además linfocitos de ratón separados del bazo del ratón (2 x 10<sup>5</sup> células) a continuación, se cultivaron en condiciones de 37 °C y 5 % CO<sub>2</sub> durante 4 horas. Después del cultivo, se midió la cantidad de cromo (Cr)-51 liberado desde las células de tumor citotóxicamente dañadas en un sobrenadante de cultivo, para calcular la actividad ADCC de cada anticuerpo anti-CAPRIN-1 contra células cancerosas. Como resultado, todos los anticuerpos monoclonales No. 1 a No. 11 presentaron 20 % o más de actividad ADCC contra MDA-MB-157. Concretamente por ejemplo, No. 1 presentó 22,1 % de actividad citotóxica, No. 2 presentó 29,1 % de actividad citotóxica, No. 6 presentó 30,2 % de actividad citotóxica y No. 9 presentó 32,4 % de actividad citotóxica (véase Fig. 2). Por otra parte, se llevaron a cabo procedimientos similares utilizando los anticuerpos monoclonales (que se prepararon en el Ejemplo 2) reactivos con la propia proteína CAPRIN-1, pero no reactivos con la superficie de células cancerosas, no se observó actividad citotóxica (véase Fig. 2). A partir de estos resultados, se demostró que los anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN-1 (No.1 a No.11) dañaron citotóxicamente células cancerosas que expresan CAPRIN-1 por la actividad ADCC. De manera similar, se examinaron los anticuerpos anti-CAPRIN-1 en cuanto a la actividad ADCC contra otras líneas celulares de cáncer humano incluyendo líneas celulares de glioma (T98G y U373), líneas celulares de cáncer de pulmón (A549 y QG56), líneas celulares de cáncer renal (Caki-1 y ACHN), una línea celular de cáncer del cuello del útero (SW756), una línea celular de cáncer de vejiga (T24), una línea celular de cáncer de esófago (KYSE180), líneas celulares de cáncer gástrico (MKN28 y MKN45), una línea celular de cáncer colorrectal (SW480), una línea celular de leucemia (AML5) y una línea celular de linfoma (Ramos). Como resultado, todos los anticuerpos monoclonales No.1 a No.11 presentaron actividades ADCC superiores a las de los controles isotipo. Concretamente, por ejemplo, No. 9 presentó un 12 % o más (1,3 % en el caso del control isotipo) de actividad contra T98G. No. 9 presentó 16 % o más (3 % en el caso del control isotipo) contra U373, No.9 presentó 24 % o más (2,6 % en el caso de control isotipo) actividad contra A549, No. 9 presentó 20 % o más (0,2 % en el caso de control isotipo) de actividad contra QG56, No. 9 presentó 23 % o más (3,0 % en el caso de control isotipo) contra Caki-1, No. 9 presentó 14 % o más (1,5 % en el caso de control isotipo) contra ACHN, No. 9 presentó 16 % o más actividad (2,5 % en el caso de control isotipo) contra SW756, No. 9 presentó 18 % o más de actividad (2,1 % en el caso de control isotipo) contra T24, No. 9 presentó 22 % o más actividad (3,0 % en el caso de control isotipo) contra KYSE180, No.9 presentó 15 % o más actividad (1,7 % en el caso de control isotipo) contra MKN28, No. 9 presentó 10 % o más de actividad (2,3 % en el caso de control isotipo) contra MKN45, No. 9 presentó 17 % o más de actividad (1,3 % en el caso de control isotipo) contra SW480, No. 9 presentó 10 % o más de actividad (3,0 % en el caso de control isotipo) contra AML5 y No. 9 presentó 10 % o más de actividad (4,1 % en el caso de control isotipo) contra Ramos. Se demostró a partir de estos resultados que los anticuerpos anti-CAPRIN-1 obtenidos (No.1 a No.11) dañaron citotóxicamente varias células cancerosas humanas que expresan CAPRIN-1.

## (4) Efecto anti-tumoral de anticuerpos anti-CAPRIN-1 sobre células cancerosas (actividad CDC)

Se evaluaron los anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN-1 antes seleccionados No.1 a No.11 en cuanto a la actividad citotóxica contra células cancerosas (actividad CDC). Se añadió sangre extraída de un conejo a un tubo Eppendorf y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 60 minutos y después se centrifugó a 3000 rpm durante 5 minutos. De este modo, se preparó suero para el ensayo de la actividad CDC. Se recogieron 10<sup>5</sup> células de célula de cáncer de mama humano MDA-MB-231V en un tubo de centrífuga de 50 ml al que se añadieron 100 µCi de cromo-51 y se incubó a 37 °C durante 2 horas. Se lavaron las células 3 veces con medio RPMI que contenía 10 % FBS, suspendido en medio RPMI que contenía el suero de conejo antes preparado a una concentración de 50 % y después se dispensó en cada uno de los pocillos de una placa de fondo en V de 96 pocillos a 10<sup>3</sup> por pocillo. Se añadieron los anticuerpos monoclonales No.1 a No.13 obtenidos en el Ejemplo 3 (1 µg de cada uno) a las células, que se cultivaron después en condiciones de 37 °C y 5 % CO<sub>2</sub> durante 4 horas. Después del cultivo, se midió la cantidad de cromo-51 liberado de las células de tumor dañadas citotóxicamente en un sobrenadante de cultivo y se calculó la actividad CDC de cada anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 contra MDA-MB-231V en un sobrenadante de hibridoma. Como resultado, todos los anticuerpos monoclonales No.1 a No.11 presentaron 30 % o más de actividad CDC. Por otra parte, no se observó actividad citotóxica cuando se realizaron procedimientos similares utilizando los anticuerpos monoclonales (que se prepararon en el Ejemplo 2) reactivos con la propia CAPRIN-1 pero no reactivos con la superficie de células cancerosas. Por lo tanto, se reveló que los anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN-1 (No.1 a No.11) pueden dañar citotóxicamente células de tumor que expresan CAPRIN-1, tal como se observa también a partir de los resultados de la actividad CDC.

Ejemplo 5 Identificación de un péptido en una proteína CAPRIN-1 a la que se unen anticuerpos anti-CAPRIN-1 reactivos con la superficie de células cancerosas

5 Se identificó una secuencia parcial de proteína CAPRIN-1 para que la reconocieran los anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN-1 obtenidos No.1 a No.11 reactivos con la superficie de células cancerosas utilizando cada anticuerpo.

10 En primer lugar, se añadió DTT (Fluka) a 100 µl de una solución de proteína CAPRIN-1 recombinante preparada disolviendo la proteína a una concentración de 1 µg/ml en PBS para que la concentración final fuera 10 mM seguido de 5 minutos de reacción a 95 °C. Se redujeron los enlaces de disulfuro con la proteína CAPRIN-1, se añadió yodacetamina (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a una concentración final de 20 mM y a continuación, se realizó la reacción de alquilación de un grupo tiol a 37 °C en condiciones de blindaje ligeras durante 30 minutos. Se añadió cada uno de los anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN-1 No.1 a No.11 (50 µg cada uno) a 40 µg de la proteína CAPRIN-1 así reducida y alquilada. Se diluyó cada solución a un volumen de 1 ml con tampón fosfato 20 mM (pH 7,0) seguido de reacción a 4 °C durante toda la noche al mismo tiempo que se agitaba y se mezclaba la solución.

15 A continuación, se añadió tripsina (Promega) a una concentración final de 0,2 µg. Después de la reacción a 37 °C durante 1 hora, 2 horas, 4 horas, o 12 horas, se bloqueó cada producto resultante con PBS que contenía 1 % BSA (Sigma) con antelación y después se mezcló con perlas de vidrio de proteína A (GE) que se lavaron previamente con PBS y carbonato de calcio 1 mM en tampón NP-40 (tampón fosfato 20 mM (pH 7,4), EDTA 5 mM, NaCl 150 mM, 1 % NP-40), seguido de 30 minutos de reacción para cada solución.

20 Se lavó la mezcla de reacción con tampón carbonato de amonio 25 mM (pH 8,0) y después se eluyó un complejo antígeno-anticuerpo utilizando 100 ml de ácido fórmico al 0,1 %. Se sometió el eluato a análisis CL-EM utilizando QTOF Premier (Waters-MicroMass). Se llevó a cabo el análisis CL-EM de acuerdo con los protocolos adjuntados al aparato.

25 Como resultado, se identificó el polipéptido de SEQ ID NO: 37 como secuencia CAPRIN-21 parcial, que fue reconocida por cualquiera de los anticuerpos monoclonales anti-CAPRIN No.1 a No.11.

30 Ejemplo 6 Efecto de agentes antitumoral sobre la expresión de CAPRIN-1 sobre la superficie de células cancerosas.

(1) Cálculo de concentración inhibitoria 50 % de agentes antitumorales contra célula cancerosa

35 Para evaluar el efecto de agentes antitumorales sobre la expresión de CAPRIN -1 sobre la superficie de una célula cancerosa, se calculó la concentración inhibitoria 50 % de cada agente antitumoral utilizando la célula cancerosa MCF-7. Utilizando la línea celular de cáncer de mama humano MCF-7 se examinó el concentración inhibitoria 50 % de 4 tipos de agentes antitumorales que se utilizan actualmente como remedios contra el cáncer de mama (es decir, ciclofosfamida: "Endoxan" (marca comercial registrada, Shionogi & Co., Ltd.), paclitaxel:"Taxol" (marca comercial registrada, Bristol-Myers), docetaxel: "Taxotere" (marca comercial registrada, Sanofi-aventis K.K.), vinorelbina: "Navelbine" (marca comercial registrada, Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.)). Se preparó la línea celular para  $1 \times 10^5$  células/ml y después se cultivó en una placa de 6 pocillos en condiciones de 37 °C y 5 % CO<sub>2</sub> durante un día. A continuación, se trató la célula con cada uno de los agentes antitumorales a concentraciones finales de 0,001 µM, 0,01 µM, 0,1 µM, 1,0 µM y 10 µM, seguido de dos días de cultivo en condiciones de 37 °C y 5 % CO<sub>2</sub>. Una vez separado el medio de cultivo, se lavaron las células dos veces con PBS(-) al que se añadió 0,25 % de tripsina-EDTA para desprender las células de la placa. Se suspendieron las células desprendidas con PBS(-) a un volumen de 100 µl, al que se añadieron 10 µl de solución de reserva de azul de tripano al 0,4 % y se midió la mezcla para los recuentos de células vivas utilizando un hemocitómetro. Se calculó la tasa de células vivas en el caso de tratar las células con cada agente antitumoral (es decir, un quimioterapéutico), en donde el número de células vivas en el caso de no tratar las células con cada agente antitumoral fue designado a 100 %. Se estimó la concentración inhibitoria 50 % aproximadamente sobre la base de los valores obtenidos y se preparó cada agente de tumor para tener una concentración en torno a la concentración inhibitoria 50 % determinada y a continuación, se realizaron otros procedimientos similares a estos para calcular una concentración inhibitoria 50 % más específica.

55 A modo de ejemplo, a continuación se describen los resultados del examen de ciclofosfamida (un agente antitumoral). Se preparó una línea celular MCF-7 a  $1 \times 10^5$  células/ml y después se cultivó en una placa de 6 pocillos en condiciones de 37 °C y 5 % CO<sub>2</sub> durante un día. A continuación, se trataron las células con ciclofosfamida a concentraciones finales de  $1 \times 10^{-1}$  µM,  $5 \times 10^{-2}$  µM,  $2 \times 10^{-2}$  µM y  $1 \times 10^{-2}$  µM, seguido de 2 días de cultivo en condiciones de 37 °C y 5 % CO<sub>2</sub>. Después de separar el medio de cultivo se lavaron las células con PBS(-) dos veces, a lo que se añadió 0,5 % de tripsina-EDTA para desprender las células de la placa. Se suspendieron las células desprendidas en PBS(-) a un volumen 100 µl, al que se añadieron 10 µl de solución de reserva de azul de tripano al 0,4 % y se midió la mezcla para los recuentos de células vivas utilizando un hemocitómetro. Como resultado se determinó que la concentración inhibitoria 50 % era  $3 \times 10^{-2}$  µM. Se calcularon los valores IC50 de los agentes antitumorales correspondientes en cada tipo de células cancerosas aplicando los mismos procedimientos. En la Tabla 1 se muestran los resultados.

65

Tabla 1

Concentración inhibitoria 50 % de agentes antitumorales contra MCF-7	
Ciclofosfamida ( $\mu\text{M}$ )	$3 \times 10^{-2}$
Paclitaxel ( $\mu\text{M}$ )	$1 \times 10^{-2}$
Docetaxel ( $\mu\text{M}$ )	$1 \times 10^{-4}$
Vinorelbina ( $\mu\text{M}$ )	$2 \times 10^{-2}$

(2) Efecto de agentes antitumorales sobre la expresión de CAPRIN-1 tras el tratamiento de célula cancerosa con ellos

5

Se trató una línea de células cancerosas MCF-7 con cada uno de los agentes antitumorales a una concentración inhibitoria 50 % calculada en (1) y se examinó el comportamiento de expresión de una proteína CAPRIN-2 sobre la superficie celular.

10 Se examinó el comportamiento de expresión de la proteína CAPRIN-1 en la superficie de las células de cáncer de mama humano MCF-7 tratadas. Se prepararon las células a una concentración de  $1 \times 10^5$  células/ml y después se cultivaron en una placa de 6 pocillos en condiciones de  $37^\circ\text{C}$  y 5 %  $\text{CO}_2$  durante 1 día. A continuación, se trataron las células con agentes antitumorales a una concentración inhibitoria 50 % calculada en (1) o con PBS(-) como control y después se cultivó en condiciones de  $37^\circ\text{C}$  y 5 %  $\text{CO}_2$  durante 2 días. Después de separar el medio de cultivo, se lavaron las células con PBS(-) dos veces y después se desprendieron de la placa utilizando un raspador para células. A continuación, se centrifugaron las células con un tubo de microcentrífuga de 1,5 ml. Se añadió uno (1)  $\mu\text{g}$  (5  $\mu\text{l}$ ) de anticuerpo monoclonal de ratón anti-CAPRIN-1 No. 9 a las células separadas que se suspendieron posteriormente en 95  $\mu\text{l}$  de PBS que contenía 0,1 % de suero de becerro y después se dejaron en reposo durante 1 hora. Después de lavaron con PBS, se suspendieron las células en PBS que contenía 5  $\mu\text{l}$  de anticuerpo IgG anti-conejo de cabra marcado con FITC (Santa Cruz) y 95  $\mu\text{l}$  de suero bovino fetal al 0,1 % (FBS) y después se dejó en reposo durante 1 hora. Después del lavado con PBS, se midió la intensidad de fluorescencia utilizando FACS Caliber (Becton, Dickinson y Company). Mientras tanto, se llevó a cabo el mismo procedimiento utilizando un anticuerpo de control en lugar del anticuerpo monoclonal de ratón anti-CAPRIN-1 y se utilizó como control. Como resultado, no se observó ninguna diferencia significativa en la intensidad de fluorescencia a pesar del tratamiento con un agente antitumoral. Concretamente, la intensidad de fluorescencia obtenida en el caso de añadir el anticuerpo anti-CAPRIN-1 a MCF-7 sin tratar con ningún agente antitumoral indicó un 32 % más alto de potenciación en comparación con el caso en el que se añadió el anticuerpo de control. Por otra parte, cuando se trató MCF-7 con el agente antitumoral utilizando el mismo procedimiento, se observó el 32 % de potenciación de la intensidad de fluorescencia y por tanto este resultado fue el mismo que en el caso en el que no hubo tratamiento con el agente antitumoral. Se relevó a partir de estos resultados que el tratamiento de células de cáncer de mama con un agente antitumoral no tiene efecto sobre la expresión de CAPRIN-1 en la superficie de células de cáncer de mama. En este caso el porcentaje de potenciación de la intensidad de fluorescencia se representó con el porcentaje de aumento de la intensidad de fluorescencia media (nivel MFI) en cada célula y se calculó a través de la siguiente fórmula:

35

Porcentaje de aumento de la intensidad de fluorescencia media (porcentaje de potenciación de la intensidad de fluorescencia) (%) =  $\frac{(\text{nivel de MFI de células que han reaccionado con anticuerpo CAPRIN-1 anti-humano}) - (\text{nivel de MFI de control})}{(\text{nivel MFI control})} \times 100$

40 Ejemplo 7 Terapia de combinación *In vivo* mediante la utilización de anticuerpo anti-CAPRIN-1 y agente antitumoral

(1) Se examinó, con el uso de ratones portadores de tumor en los que se había trasplantado una línea de células de cáncer de mama humanas MCF-7 que expresa CAPRIN-1 el efecto antitumoral del uso combinado de un anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 y agentes antitumorales. El método para examinar el efecto antitumoral utilizando ratones en los que se había trasplantado MCF-7 y los resultados del mismo se describen a continuación. Se trasplantaron  $10^6$  células MCF-7 (adquiridas de ATCC) subcutáneamente en la región dorsal de cada uno de 280 ratones desnudos (Jana SLC Inc.). Se dejó desarrollar a los ratones hasta que cada uno de los tumores alcanzó un tamaño de aproximadamente 7 mm de diámetro.

50 A continuación, tal como se describe concretamente en la siguiente sección experimental 1 y la sección experimental 2, se dividieron los ratones portadores de tumor en los que se habían trasplantado MCF-7 en 5 grupos, administrándose a un grupo solamente anticuerpo anti-CAPRIN-1, administrándose a un grupo solamente agente antitumoral (de 4 tipos), administrándose a un grupo agente antitumoral y un anticuerpo anti-Her2 (anticuerpo monoclonal ErbB2 anti-humano e ratón, isotipo: IgG2b (R&D systems, catálogo No. MAB11291)) en combinación, administrándose a un grupo un agente antitumoral y anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 en combinación y administrándose a un grupo control (PBS(-)). Por otra parte, se administró PBMC de ratón a todos los grupos de administración

55

<Sección experimental 1>

(Grupo al que se administró únicamente anticuerpo anti-CAPRIN-1)

5 Se administró por vía intraperitoneal el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 No. 2 a cada uno de 5 ratones portadores de tumor a 5 mg/kg/disparo los días 0, 4, 8, 11, 15 y 17 una vez comenzado el experimento. Se administró por vía intravenosa PBMC separada de bazo de ratones Balb/c a cada uno de los ratones a  $1 \times 10^7$  células/0,2 ml (RPMI1640) los días 0, 8 y 15 tras el comienzo del experimento.

10 (Grupo al que se administró ciclofosfamida)

15 Se administró ciclofosfamida por vía intraperitoneal a cada uno de los 5 ratones portadores de tumor a 80 mg/kg/disparo los días 0 y 4 una vez comenzado el experimento. Se administró por vía intravenosa PBMC separada de bazo de ratones Balb/c a cada ratón a  $1 \times 10^7$  células/0,2 ml (RPMI1640) los días 0,8 y 15 una vez comenzado el experimento.

(Grupo al que se administró paclitaxel)

20 Se administró por vía intraperitoneal Paclitaxel a cada uno de los 5 ratones portadores de tumor a 15 mg/kg/disparo los días 0 y 3 una vez comenzado el experimento. Se administró por vía intravenosa PBMC separada de bazo de ratones Balb/c a cada ratón a  $1 \times 10^7$  células/0,2 ml (RPMI1640) los días 0,8 y 15 una vez comenzado el experimento.

(Grupo al que se administró docetaxel)

25 Se administró por vía intraperitoneal docetaxel a cada uno de los 5 ratones portadores de tumor a 10 mg/kg/disparo los días 0 y 3 una vez comenzado el experimento. Se administró por vía intravenosa PBMC separada de bazo de ratones Balb/c a cada ratón a  $1 \times 10^7$  células/0,2 ml (RPMI1640) los días 0, 8 y 15 una vez comenzado el experimento.

30 (Grupo al que se administró vinorelbina)

35 Se administró por vía intraperitoneal vinorelbina a cada uno de los 5 ratones portadores de tumor a 1 mg/kg/disparo el día 0 una vez comenzado el experimento. Se administró por vía intravenosa PBMC separada de bazo de ratones Balb/c a cada ratón a  $1 \times 10^7$  células/0,2 ml (RPMI1640) los días 0, 8 y 15 una vez comenzado el experimento.

(Grupo al que se administró ciclofosfamida y anti-Her2 anticuerpo)

40 Se administró por vía intraperitoneal ciclofosfamida a cada uno de los 5 ratones portadores de tumor a 80 mg/kg/disparo los días 0 y 4 una vez comenzado el experimento y al mismo tiempo se administró intraperitonealmente el anticuerpo anti-Her2 a cada ratón a 5 mg/kg/disparo los días 0, 4, 8, 11, 15 y 17 una vez comenzado el experimento. Se administró por vía intravenosa PBMC separada de bazo de ratones Balb/c a cada ratón a  $1 \times 10^7$  células/0,2 ml (RPMI1640) los días 0,8 y 15 una vez comenzado el experimento.

45 (Grupo al que se administró paclitaxel y anti-Her2 anticuerpo)

50 Se administró por vía intraperitoneal paclitaxel a cada uno de los 5 ratones portadores de tumor a 15 mg/kg/disparo los días 0 y 3 una vez comenzado el experimento y al mismo tiempo, se administró por vía intraperitoneal el anticuerpo anti-Her2 a cada ratón a 5 mg/kg/disparo los días 0, 4, 8, 11, 15 y 17 una vez comenzado el experimento. Se administró por vía intravenosa PBMC separada de bazo de ratones Balb/c a  $1 \times 10^7$  células/0,2 ml (RPMI1640) los días 0, 8 y 15 una vez comenzado el experimento.

(Grupo al que se administró docetaxel y anticuerpo anti-Her2)

55 Se administró por vía intraperitoneal docetaxel a cada uno de los 5 ratones portadores de tumor a 10 mg/kg/disparo los días 0 y 3 una vez comenzado el experimento y al mismo tiempo, se administró por vía intraperitoneal el anticuerpo anti-Her2 a cada ratón a 5 mg/kg/disparo los días 0, 4, 8, 11, 15 y 17 una vez comenzado el experimento. Se administró por vía intravenosa PBMC separada de bazo de ratones Balb/c a  $1 \times 10^7$  células/0,2 ml (RPMI1640) los días 0, 8 y 15 una vez comenzado el experimento.

60 (Grupo al que se administró vinorelbina y anti-Her2)

65 Se administró por vía intraperitoneal vinorelbina a cada uno de los 5 ratones portadores de tumor a 1 mg/kg/disparo el día 0 una vez comenzado el experimento y al mismo tiempo, se administró por vía intraperitoneal el anticuerpo anti-Her2 a cada ratón a 5 mg/kg/disparo los días 0, 4, 8, 11, 15 y 17 una vez comenzado el experimento. Se administró por vía intravenosa PBMC separada de bazo de ratones Balb/c a cada ratón a  $1 \times 10^7$  células/0,2 ml

(RPMI1640) los días 0, 8 y 15 una vez comenzado el experimento.

(Grupo al que se administró ciclofosfamida y anticuerpo anti-CAPRIN-1)

5 Se administró por vía intraperitoneal ciclofosfamida a cada uno de los 5 ratones portadores de tumor a 80 mg/kg/disparo los días 0 y 4 una vez comenzado el experimento y al mismo tiempo, se administró por vía intraperitoneal el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 No. 2 a cada ratón a 5 mg/kg/disparo los días 0, 4, 8, 11, 15 y 17 una vez comenzado el experimento. Se administró por vía intravenosa PBMC separada de bazo de ratones Balb/c a cada ratón a  $1 \times 10^7$  células/0,2 ml (RPMI1640) los días 0,8 y 15 una vez comenzado el experimento.

10

(Grupo al que se administró paclitaxel y anticuerpo anti-CAPRIN-1)

15 Se administró por vía intraperitoneal paclitaxel a cada uno de los 5 ratones portadores de tumor a 15 mg/kg/disparo los días 0 y 3 una vez comenzado el experimento y al mismo tiempo, se administró por vía intraperitoneal el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 No. 2 a cada ratón a 5 mg/kg/disparo los días 0, 4, 8, 11, 15 y 17 una vez comenzado el experimento. Se administró por vía intravenosa PBMC separada de bazo de ratones Balb/c a cada ratón a  $1 \times 10^7$  células/0,2 ml (RPMI1640) los días 0,8 y 15 una vez comenzado el experimento.

20

(Grupo al que se administró docetaxel y anticuerpo anti-CAPRIN-1)

25 Se administró por vía intraperitoneal docetaxel a cada uno de los 5 ratones portadores de tumor a 10 mg/kg/disparo los días 0 y 3 una vez comenzado el experimento y al mismo tiempo, se administró por vía intraperitoneal el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 No. 2 a cada ratón a 5 mg/kg/disparo los días 0, 4, 8, 11, 15 y 17 una vez comenzado el experimento. Se administró por vía intravenosa PBMC separada de bazo de ratones Balb/c a cada ratón a  $1 \times 10^7$  células/0,2 ml (RPMI1640) los días 0, 8 y 15 una vez comenzado el experimento.

30

(Grupo al que se administró vinorelbina y anticuerpo anti-CAPRIN-1)

35 Se administró por vía intraperitoneal vinorelbina a cada uno de los 5 ratones portadores de tumor a 1 mg/kg/disparo el día 0 una vez comenzado el experimento y al mismo tiempo, se administró por vía intraperitoneal el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 No. 2 a cada ratón a 5 mg/kg/disparo los días 0, 4, 8, 11, 15 y 17 una vez comenzado el experimento. Se administró por vía intravenosa PBMC separada de bazo de ratones Balb/c a cada ratón a  $1 \times 10^7$  células/0,2 ml (RPMI1640) los días 0,8 y 15 una vez comenzado el experimento.

40

35 <Sección experimental 2>

40 Se utilizaron condiciones experimentales similares a las de la sección experimental 1 para un grupo al que solamente se administró anticuerpo anti-CAPRIN-1, un grupo al que se administró ciclofosfamida y el anticuerpo anti-CAPRIN-2, un grupo al que se administró paclitaxel y el anticuerpo anti-CAPRIN-1, un grupo al que se administró docetaxel y el anticuerpo anti-CAPRIN-1 y un grupo al que se administró vinorelbina y el anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1, con la excepción de que se administró anticuerpo monoclonal anti-CAPRIN-1 No. 9 como anticuerpo anti-CAPRIN-1.

45

45 Se utilizaron condiciones experimentales similares a las de la sección experimental 1 para un grupo al que se administró ciclofosfamida, un grupo al que se administró paclitaxel, un grupo al que se administró docetaxel, un grupo al que se administró vinorelbina, un grupo al que se administró ciclofosfamida y un anticuerpo anti-Her2, un grupo al que se administró paclitaxel y un anticuerpo anti-Her2, un grupo al que se administró docetaxel y el anticuerpo anti-Her2 y un grupo al que se administró vinorelbina y el anticuerpo anti-Her2.

50

50 Se midieron los tamaños del tumor cada día y se observó el efecto antitumoral para cada grupo de administración de cada una de las secciones experimentales mencionadas. Se utilizó un grupo de 5 ratones portadores de tumor al que se había administrado PBS(-) en lugar de anticuerpo como grupo de control. Por otra parte, se determinó el tamaño del tumor calculando el volumen utilizando la fórmula eje mayor x eje menor x eje menor x 0,5.

55

55 Como resultado de la observación del efecto tumoral en la sección experimental 1, se observó que el tumor había experimentado una regresión de aproximadamente 79 % en el grupo al que se había administrado cada uno de los agentes antitumorales, aproximadamente 56 % en el grupo al que se había administrado solamente el anticuerpo anti-CAPRIN-1 y aproximadamente 74 % en el grupo al que se había administrado cada uno de los agentes antitumorales y el anticuerpo anti-Her2, cuando el volumen de tumor en el grupo de control, al que se había administrado PBS(-) el día 26 una vez comenzado el experimento, fue designado a 100 %. Por otra parte, en el grupo al que se había administrado cada uno de los agentes antitumorales y el anticuerpo anti-CAPRIN-1, se observó que el tumor había experimentado una regresión a aproximadamente varias de decenas el % el día 14 y se observó que había experimentado una regresión casi completa el día 22 y a partir de este día (véase Fig. 3 a Fig. 6).

60

65

65 Asimismo, en la sección experimental 2, se observó que el tumor había experimentado una regresión a aproximadamente 68 % en el grupo al que se había administrado cada uno de los agentes antitumorales,

5 aproximadamente 45 % en el grupo al que se había administrado solamente el anticuerpo anti-CAPRIN-1 y aproximadamente 55 % en el grupo al que se había administrado cada uno de los agentes antitumorales y el anticuerpo anti-Her2, cuando se designó el volumen de tumor en el grupo de control al que se había administrado PBS(-), el día 26 una vez comenzado el experimento a 100 %. Por otra parte, en el grupo al que se había administrado cada uno de los agentes antitumorales y el anticuerpo anti-CAPRIN-1, se observó que los tumores habían experimentado una regresión de varias decenas el % el día 14 y se observó también que habían experimentado una regresión casi completa el día 22 y a partir de este día (véase Fig. 7 a Fig. 10).

10 **Susceptibilidad de aplicación industrial**

Los anticuerpos de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o prevención de cánceres

Listado de Secuencias Texto libre

- 15 SEQ ID NO: 31: cebador T3
- SEQ ID NO: 32: cebador T7
- SEQ ID NO: 33 y 34: cebador
- SEQ ID NO: 35 y 36: cebador GAPDH
- SEQ ID NO: 38 y 39: cebador
- 20 SEQ ID NO: 130 a 135: cebador

LISTADO DE SECUENCIAS

- 25 <110> TORAY INDUSTRIES, INC.
- <120> Medicamento para tratamiento y/o prevención de cáncer
- <130> PH-4658-PCT
- 30 <150> JP 2010-023455
- <151> 04-02-2010
- <160> 135
- 35 <170> PatentIn versión 3.1
- <210> 1
- <211> 5562
- <212> ADN
- 40 <213> *Homo sapiens*
- <220>
- <221> CDS
- <222> (190)..(2319)
- 45 <223>
- <400> 1



ES 2 691 738 T3

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

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



ES 2 691 738 T3

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

ES 2 691 738 T3

gcaacatttc tctagtactt gcacttatta tottttgtct aatttaacct taactgaatt 3609  
ctccgtttct cctggaggca tttatattca gtgataattc cttcccttag atgcataggg 3669  
agagtctota aatttgatgg aaatggacac ttgagtagtg acttagcctt atgtactctg 3729  
ttggaatttg tgctagcagt ttgagcacta gttctgtgtg cctaggaagt taatgctgct 3789  
tattgtotca ttctgacttc atggagaatt aatcccacct ttaagcaaag gctactaagt 3849  
taatggtatt ttctgtgcag aaattaaatt ttattttcag catttagccc aggaattcctt 3909  
ccagtaggtg ctgagctatt taaaaacaaa actattctca aacattcatc attagacaac 3969  
tgaggttttt gctggttttg taacctacca aaatggatag gctggtgaac attccacatt 4029  
caaaagtttt gtaggggtgt gggaaatggg ggatcttcaa tgtttatttt aaaataaaat 4089  
aaaataagtt cttgactttt ctcatgtgtg gttgtggtac atcatattgg aagggttaac 4149  
ctgttacttt ggcaaatgag tatttttttg ctgacacctc cccttgctg cttaaataga 4209  
catctgcttg ggatgtacca caaccatag ttacctgtat cttaggggaa tggataaaat 4269  
atgtgtggtt tactgggtaa tccctagatg atgtatgctt gcagtcctat ataaaaactaa 4329  
atgtgtatc tgtgtagaaa ataatttcat gacatttaca atcaggactg aagtaagttc 4389  
ttcacacagt gacctctgaa tcagtttcag agaagggatg ggggagaaaa tgccttctag 4449  
gttttgaact tctatgcatt agtgcagatg ttgtgaatgt gtaaaggtgt tcatagtttg 4509  
actgtttcta tgtatgtttt ttcaaagaat tgttcctttt tttgaaactat aatttttctt 4569  
tttttggtta ttttaccatc acagtttaaa tgtatatctt ttatgtctct actcagacca 4629  
tatttttaaa ggggtgcctc attatggggc agagaacttt tcaataagtc tcattaagat 4689  
ctgaatcttg gttctaagca ttctgtataa tatgtgattg cttgtcctag ctgcagaagg 4749  
ccttttgttt ggtcaaatgc atattttagc agagtttcaa ggaaatgatt gtcacacatg 4809  
tcaactgtagc ctcttggtgt agcaagctca catacaaat acttttgtat atgcataata 4869  
taaactcatct catgtggata tgaaacttct tttttaaaac ttaaaaaggt agaatgttat 4929  
tgattacott gattagggca gttttatttc cagatcctaa taattcctaa aaaatatgga 4989  
aaagtttttt ttcaatcatt gtacottgat attaaaacaa atatcctta agtatttcta 5049  
atcagttagc ttctacagtt cttttgtctc cttttatatg cagctcttac gtgggagact 5109  
tttccactta aaggagacat agaatgtgtg cttattctca gaaggttcat taactgaggt 5169  
gatgagttaa caactagttg agcagtcagc ttcttaagtg ttttaggaca tttgttccatt 5229  
atattttccg tcatataact agaggaagtg gaatgcagat aagtgcogaa ttcaaaccct 5289  
tcattttatg ttaagctcc tgaatctgca ttccacttg gttgttttta agcattotaa 5349  
attttagttg attataagtt agatttcaca gaatcagtat tgccttgat cttgtccttt 5409  
ttatggagtt aacggggagg aagaccctc aggaaaacga aagtaaattg ttaaggotca 5469

ES 2 691 738 T3

tcttcataacc tttttccatt ttgaatccta caaaaataact gcaaaagact agtgaatggt 5529

taaaattaca ctagattaaa taatatgaaa gtc 5562

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

<400> 2

ES 2 691 738 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 691 738 T3

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

Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Val Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val  
 225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile





**Thr Gln Gln Val Asn  
705**

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

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

<400> 3

ES 2 691 738 T3

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

ES 2 691 738 T3

160	165	170	
gtg cca ata ttg tcc gaa gag gag ttg tca ttg ttg gat gaa ttc tat			759
Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr			
175	180	185	190
aag cta gta gac cct gaa cgg gac atg agc ttg agg ttg aat gaa cag			807
Lys Leu Val Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln			
	195	200	205
tat gaa cat gcc tcc att cac ctg tgg gac ctg ctg gaa ggg aag gaa			855
Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu			
	210	215	220
aaa cct gta tgt gga acc acc tat aaa gtt cta aag gaa att gtt gag			903
Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Val Leu Lys Glu Ile Val Glu			
	225	230	235
cgt gtt ttt cag tca aac tac ttt gac agc acc cac aac cac cag aat			951
Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn			
	240	245	250
ggg ctg tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca gca cct gca gtt gaa gac			999
Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Val Glu Asp			
255	260	265	270
cag gta cct gaa gct gaa cct gag cca gca gaa gag tac act gag caa			1047
Gln Val Pro Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln			
	275	280	285
agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat aga cag ttc atg gca gaa			1095
Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu			
	290	295	300
aca cag ttc acc agt ggt gaa aag gag cag gta gat gag tgg aca gtt			1143
Thr Gln Phe Thr Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val			
	305	310	315
gaa acg gtt gag gtg gta aat tca ctc cag cag caa cct cag gct gca			1191
Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala			
	320	325	330
tcc cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag gca			1239
Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ala			
335	340	345	350
gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gta caa gac ctt atg gca caa atg			1287
Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met			
	355	360	365
cag ggt ccc tat aat ttc ata cag gat tca atg ctg gat ttt gaa aat			1335
Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn			
	370	375	380
cag aca ctt gat cct gcc att gta tct gca cag cct atg aat cca aca			1383
Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr			
	385	390	395
caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc cct cca gtt cat tct gaa			1431
Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His Ser Glu			
	400	405	410
tct aga ctt gct cag cct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcg aca			1479

ES 2 691 738 T3

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



ES 2 691 738 T3

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

ES 2 691 738 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



ES 2 691 738 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Asn Ile Leu Trp Trp  
690

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

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

15 <400> 5

ES 2 691 738 T3

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

caa gat att cag aaa aca ata aag aag act gca cgt cgg gag cag ctt 105  
Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu  
5 10 15 20

ES 2 691 738 T3

atg aga gag gaa gcg gaa caa aaa cgt tta aaa act gta ctt gag ctc	153
Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu	
25 30 35	
cag tat gtt ttg gac aaa ttg gga gat gat gaa gtg aga act gac ctg	201
Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu	
40 45 50	
aag caa ggt ttg aat gga gtg cca ata ttg tct gaa gaa gaa ttg tcg	249
Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser	
55 60 65	
ttg ttg gat gaa ttc tac aaa tta gca gac cct gaa cgg gac atg agc	297
Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser	
70 75 80	
ttg agg ttg aat gag cag tat gaa cat gct tcc att cac ctg tgg gac	345
Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp	
85 90 95 100	
ttg ctg gaa gga aag gaa aag tct gta tgt gga aca acc tat aaa gca	393
Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala	
105 110 115	
cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag tca aat tac ttt gac agc	441
Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser	
120 125 130	
act cac aac cac cag aat ggg cta tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca	489
Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser	
135 140 145	
gca cct aca gtt gaa gac cag gta gct gaa gct gag cct gag cca gca	537
Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala	
150 155 160	
gaa gaa tac act gaa caa agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat	585
Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn	
165 170 175 180	
aga caa ttt atg gca gaa aca cag ttc agc agt ggt gaa aag gag cag	633
Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln	
185 190 195	
gta gat gag tgg acg gtc gaa aca gtg gag gtg gtg aat tca ctc cag	681
Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln	
200 205 210	
cag caa cct cag gct gcg tct cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg	729
Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu	
215 220 225	
act ccg gtg gct cag gca gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gtc cag	777
Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln	
230 235 240	
gac ctt atg gcg cag atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca	825
Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser	
245 250 255 260	
atg ctg gat ttt gaa aac cag aca ctc gat cct gcc att gta tct gca	873
Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala	

ES 2 691 738 T3

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

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

<400> 6

Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg

5

10

ES 2 691 738 T3

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

ES 2 691 738 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5 <210> 7  
 <211> 4154  
 <212> ADN  
 <213> *Canis familiaris*

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

15 <400> 7

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

48

ES 2 691 738 T3

ccg ccg ccc ccg tcg ggt tcc tcc ggg agc gag gcg gcg gcg gcg gcg	96
Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Ala Ala	
20 25 30	
ggg gcg gcg ggg gcg gcg ggg gcc ggg gcg gct gcg ccc gcc tcc cag	144
Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln	
35 40 45	
cac ccc gcg acc ggc acc ggc gct gtc cag acc gag gcc atg aag cag	192
His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln	
50 55 60	
atc ctc ggg gtg atc gac aag aaa ctc cgg aac ctg gag aag aaa aag	240
Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys	
65 70 75 80	
ggc aag ctt gat gat tac cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt	288
Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu	
85 90 95	
aat caa gat cag ctg gat gcc gta tct aag tac cag gaa gtc aca aat	336
Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn	
100 105 110	
aac ttg gag ttt gca aaa gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt	384
Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser	
115 120 125	
caa gat att cag aaa aca ata aag aag act gca cgt cgg gag cag ctt	432
Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu	
130 135 140	
atg aga gag gaa gcg gaa caa aaa cgt tta aaa act gta ctt gag ctc	480
Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu	
145 150 155 160	
cag tat gtt ttg gac aaa ttg gga gat gat gaa gtg aga act gac ctg	528
Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu	
165 170 175	
aag caa ggt ttg aat gga gtg cca ata ttg tct gaa gaa gaa ttg tcg	576
Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser	
180 185 190	
ttg ttg gat gaa ttc tac aaa tta gca gac cct gaa cgg gac atg agc	624
Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser	
195 200 205	
ttg agg ttg aat gag cag tat gaa cat gct tcc att cac ctg tgg gac	672
Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp	
210 215 220	
ttg ctg gaa gga aag gaa aag tct gta tgt gga aca acc tat aaa gca	720
Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala	
225 230 235 240	
cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag tca aat tac ttt gac agc	768
Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser	
245 250 255	
act cac aac cac cag aat ggg cta tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca	816
Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser	
260 265 270	

ES 2 691 738 T3

gca cct aca gtt gaa gac cag gta gct gaa gct gag cct gag cca gca	864
Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala	
275 280 285	
gaa gaa tac act gaa caa agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat	912
Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn	
290 295 300	
aga caa ttt atg gca gaa aca cag ttc agc agt ggt gaa aag gag cag	960
Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln	
305 310 315 320	
gta gat gag tgg acg gtc gaa aca gtg gag gtg gtg aat tca ctc cag	1008
Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln	
325 330 335	
cag caa cct cag gct gcg tct cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg	1056
Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu	
340 345 350	
act cag gtg gct cag gca gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gtc cag	1104
Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln	
355 360 365	
gac ctt atg gcg cag atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca	1152
Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser	
370 375 380	
atg ctg gat ttt gaa aac cag aca ctc gat cct gcc att gta tct gca	1200
Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala	
385 390 395 400	
cag cct atg aat ccg aca caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc	1248
Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys	
405 410 415	
cct cca gtt cat tct gaa tct aga ctt got caa cct aat caa gtt cct	1296
Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro	
420 425 430	
gta caa cca gaa gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag	1344
Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu	
435 440 445	
ggg tat aca gca tct caa ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag	1392
Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu	
450 455 460	
caa cga cca caa aag gaa cca att gac cag att cag gca aca atc tct	1440
Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser	
465 470 475 480	
tta aat aca gac cag act aca gcg tca tca tcc ctt ccg gct gct tct	1488
Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser	
485 490 495	
cag cct cag gta ttc cag gct ggg aca agc aaa cca tta cat agc agt	1536
Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser	
500 505 510	
gga atc aat gta aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc	1584
Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe	



ES 2 691 738 T3

515	520	525	
aat atg aat gcc cca gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act ttg aaa			1632
Asn Met Asn Ala Pro Val	Pro Pro Val Asn Glu	Pro Glu Thr Leu Lys	
530	535	540	
caa caa aat cag tac cag gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag			1680
Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln			
545	550	555	560
cct cac caa gta gaa caa aca gac ctt cag caa gaa cag ctt caa aca			1728
Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr			
565	570	575	
gtg gtt ggc act tac cat ggt tcc cag gac cag ccc cac caa gtg act			1776
Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr			
580	585	590	
ggt aac cat cag cag cct ccc cag cag aac act gga ttt cca cgt agc			1824
Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser			
595	600	605	
agt cag ccc tat tac aat agt cgt ggt gtg tct cgt ggt ggt tcc cgt			1872
Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg			
610	615	620	
ggt gct aga ggc tta atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttc			1920
Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe			
625	630	635	640
aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac			1968
Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn			
645	650	655	
agt ggt tat aca cag tct cag ttc agt gct ccc cgg gac tac tct ggc			2016
Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly			
660	665	670	
tat cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag			2064
Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln			
675	680	685	
agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga ccc			2112
Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro			
690	695	700	
aac aga ggg atg ccg caa atg aac act cag caa gtg aat taa			2154
Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn			
705	710	715	
tctgattcac aggattatgt ttaaacgcca aaaacacact ggccagtgtg ccataatag			2214
ttaccagaag agttattatc tatttgttct cccttcagg aaacttattg taaagggact			2274
gttttcatcc cataaagaca ggactacaat tgtcagcttt atattacctg gatatggaag			2334
gaaactatct ttattctgca tgttcttct aagcgtcatc ttgagccttg cacatgatac			2394
tcagattcct cacccttget taggagtaaa acataataca ctttacaggg tgatatctcc			2454
atagttatct gaagtggctt ggaaaaagca agattaactt ctgacattgg ataaaaatca			2514
acaaatcagc cctagagtta ttcaaatggt aattgacaaa aactaaaata tttcccttcg			2574

ES 2 691 738 T3

agaaggagtg gaatgtggtt tggcagaaca actgcatttc acagcttttc cggttaaatt 2634  
 ggagcactaa acgttttagat gcataccaaa ttatgcatgg gccottaata taaaaggctg 2694  
 gctaccagct ttgacacagc actattcacc ctctggccaa acaactgtgg ttaaacaaca 2754  
 catgtaaatt gctttttaac agctgatact ataataagac aaagccaaaa tgcaaaaatt 2814  
 gggctttgat tggcactttt tgaaaaatat gcaacaaata tgggatgtaa tctggatggc 2874  
 cgcttctgta cttaatgtga agtatttaga tacctttttg aaccttaac agtttcttct 2934  
 gacaatgact tttgtaagga ttggtactat ctatcattcc ttataatgta cattgtctgt 2994  
 cactaatcct cagatcttgc tgtattgtca cctaaattgg tacaggtact gatgaaaata 3054  
 tctaattgat aatcataaca ctcttggcca catgtttttc ctgcagcctg aaggttttta 3114  
 aaagaaaaag atatcaaatg cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat cttttgaaaa 3174  
 gcaccagtat gtgttttaga ttgatttccc tattttaggg aaatgacaga cagtagtttc 3234  
 agttctgatg gtataagcaa aacaaataaa acatgtttat aaaagttgta tcttgaaaca 3294  
 ctggtgttca acagctagca gcttatgtgg ttcaccccat gcattgttag tgtttcagat 3354  
 tttatgggta tctccagcag ctgtttctgt agtaactgca tttatctttt gtotaaccct 3414  
 aatattctca cggaggcatt tatattcaaa gtggtgatcc cttcaactag acgcataggg 3474  
 agagtcacaa gtttgatgaa gaggacagtg tagtaattta tatgctgttg gaatttgtgc 3534  
 tagcagtttg agcactagtt ctgtgtgcct atgaacttaa tgctgcttgt catattccac 3594  
 tttgacttca tggagaatta atcccatcta ctcagcaaag gctatactaa tactaagtta 3654  
 atggtatfff ctgtgcagaa attgaatfff gttttattag catttagcta aggaatfff 3714  
 ccagtaggtg ctcagctact aaagaaaaac aaaaacaaga cacaaaaacta ttctcaaca 3774  
 ttcattgta gacaactgga gtttttctgt gttttgtaac ctactaaaat ggataggctg 3834  
 ttgaacattc cacattcaaa agttttttgt aggggtggtgg ggaagggggg gtgtcttcaa 3894  
 tgtttatfff aaaataaaat aagttcttga cttttctcat gtgtggttgt ggtacatcat 3954  
 attggaaggg ttatctgfff acttttgcaa atgagtatff ctcttgctag cacctccctg 4014  
 tgtgcgcttt aaatgacatc tgcctgggat gtaccacaac catatgtag ctgtatffta 4074  
 tggggaatag ataaaatatt cgtggtttat tgggtaatcc ctagatgtgt atgcttacia 4134  
 tcctatatat aaaactaaat 4154

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

5

<400> 8

ES 2 691 738 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 691 738 T3

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

ES 2 691 738 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 691 738 T3

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

ES 2 691 738 T3

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

ES 2 691 738 T3

cag cct cag gta ttc cag gct ggg aca agc aaa cca tta cat agc agt Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser	1536
500 505 510	
gga atc aat gta aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe	1584
515 520 525	
aat atg aat gcc cca gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act ttg aaa Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys	1632
530 535 540	
caa caa aat cag tac cag gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln	1680
545 550 555 560	
cct cac caa gta gaa caa aca gac ctt cag caa gaa cag ctt caa aca Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr	1728
565 570 575	
gtg gtt ggc act tac cat ggt tcc cag gac cag ccc cac caa gtg act Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr	1776
580 585 590	
ggt aac cat cag cag cct ccc cag cag aac act gga ttt cca cgt agc Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser	1824
595 600 605	
agt cag ccc tat tac aat agt cgt ggt gtg tct cgt ggt ggt tcc cgt Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg	1872
610 615 620	
ggt gct aga ggc tta atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttc Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe	1920
625 630 635 640	
aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn	1968
645 650 655	
agt ggt tat aca cag tct cag ttc agt gct ccc cgg gac tac tct ggc Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly	2016
660 665 670	
tat cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln	2064
675 680 685	
agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt aat att ttg tgg tgg tga Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Asn Ile Leu Trp Trp	2109
690 695 700	
tactagctcc taagtggagc ttctgttctg gccttggaag agctgtcca tagtctgcat	2169
gtaggttaca tgtaggaat acatttatca ttaccagact tgtagtagg gattaaatga	2229
aatgctctgt ttctaaaact tctcttgaac ccaaatttaa ttttttgaat gactttcctt	2289
gttactatat aaattgtctt gaaaactaga acatttctcc tctcagaaa aagtgttttt	2349
ccaactgcaa attatttttc aggtcctaaa acctgctaaa tgtttttagg aagtacttac	2409
tgaacattt ttgtaagaca tttttggaat gagattgaac atttatataa atttattatt	2469



ES 2 691 738 T3

attcctcttt catttttgaa catgcatatt atatthtagg gtcagaaatc ctttaatggc 2529  
 caaataagcc atagttacat ttagagaacc atthtagaagt gatagaacta actgaaatth 2589  
 caatgccttt ggatcattaa tagcgatata aatthcaaat tgtthctgac ththtaataa 2649  
 aacatccaaa atcctaacta acttctgaa ctataththaa aaattacagg thtaaggagt 2709  
 thctggthth ththctctta ccataggaaa actgthctct gthtgccag gaagtcaacc 2769  
 tgtgtaataa thagaagtag catttcatat gatctgaagt tctaaatggg tctctgattt 2829  
 aagggaaagt aaattgaata ggthctctct agthattggc cataacatgt ataaaatgta 2889  
 tattaaggag gaatacaaaag tactthgatt tcaatgctag tagaaactgg ccagcaaaaa 2949  
 ggtgcattth atththtaaat taatggatca cthgggaatt actgacttga agtatcaaa 3009  
 gatathtga tgtgaatgtg ggttatgttc thctctcact tgtagcatat tctatgaaag 3069  
 thgagttgac tggtagctaa aaatctgth thaacagcatg thaaaagtta ththtctgt 3129  
 tacaagtcat tatacaatth tgaatgttat gtgththctt ththaacagth taggthaaca 3189  
 ggtctgthth tcaatctggg gctththatta atththgatag tatgatgtha cttactactg 3249  
 aaatgtaagc tagagtgtac actagaatgt aagctccatg agagcaggta ccttgtctgt 3309  
 cttcactgct gtatctatth ccaacgcctg atgacagtg ctagacacata gtaggcactc 3369  
 aataaatact tgttgaatga atgaatgaat gagtactggg ggaatactcc attagctcta 3429  
 ctctctctth agctagagaa catgagcaaa thtgccatg acaacttcca ggacaggtga 3489  
 aactgaaaga attgacctct thaacctaath aatgtgggta caagctgcc acatgcttct 3549  
 tgacttcaga tgaaaatctg cthgaaggca aagcaataa ththtgaaag aaaaaccaa 3609  
 tgocattthth gtctcttagg tctggaggg ccccaagac ccaacagagg gatgccgcaa 3669  
 atgaaactc agcaagtga thaatctgat tcaaggatt atgtthaac gccaaaaaca 3729  
 cactggccag tgtaccataa tatgttaaca gaagagtht thctatthtg thctccctth 3789  
 caggaaactt attgtaaagg gactgththc atccataaa gacaggacta caattgtcag 3849  
 cththatta cctggatatg gaaggaaact atthththct tgcatgttct tctaagcgt 3909  
 catcttgagc cthgacatg atactcagat tctcactct tcttaggag thaaacataa 3969  
 tacactthac aggggtgatat ctccatagth atthgaagtg gcttgaaaa agcaagatta 4029  
 acttctgaca thggataaaa atcaacaaat cagccctaga gthththcaa thggaattga 4089  
 caaaaactaa aataththcc thcgagaagg agtggaaatg gththggcag acaactgca 4149  
 ththcacagct ththcggtha aatggagca ctaaaagth agatgcatac caaathatgc 4209  
 atgggcoctt aatataaaa gctggctaac agctthgaca cagcaactat catctctgg 4269  
 ccaaaact gtggtthaac aacacatgta aatgctthth thaacagctga tactataata 4329

ES 2 691 738 T3

```

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

```

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

5

<400> 10

ES 2 691 738 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu

ES 2 691 738 T3

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

ES 2 691 738 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 691 738 T3

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

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

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

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

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

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

<400> 11

ES 2 691 738 T3

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

ES 2 691 738 T3

atg aga gag gaa gcg gaa caa aaa cgt tta aaa act gta ctt gag ctc	480
Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu	
145 150 155 160	
cag tat gtt ttg gac aaa ttg gga gat gat gaa gtg aga act gac ctg	528
Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu	
165 170 175	
aag caa ggt ttg aat gga gtg cca ata ttg tct gaa gaa gaa ttg tcg	576
Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser	
180 185 190	
ttg ttg gat gaa ttc tac aaa tta gca gac cct gaa cgg gac atg agc	624
Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser	
195 200 205	
ttg agg ttg aat gag cag tat gaa cat gct tcc att cac ctg tgg gac	672
Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp	
210 215 220	
ttg ctg gaa gga aag gaa aag tct gta tgt gga aca acc tat aaa gca	720
Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala	
225 230 235 240	
cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag tca aat tac ttt gac agc	768
Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser	
245 250 255	
act cac aac cac cag aat ggg cta tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca	816
Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser	
260 265 270	
gca cct aca gtt gaa gac cag gta gct gaa gct gag cct gag cca gca	864
Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala	
275 280 285	
gaa gaa tac act gaa caa agt gaa gtt gaa tca aca gag tat gta aat	912
Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn	
290 295 300	
aga caa ttt atg gca gaa aca cag ttc agc agt ggt gaa aag gag cag	960
Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln	
305 310 315 320	
gta gat gag tgg acg gtc gaa aca gtg gag gtg gtg aat tca ctc cag	1008
Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln	
325 330 335	
cag caa cct cag gct gcg tct cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg	1056
Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu	
340 345 350	
act ccg gtg gct cag gca gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gtc cag	1104
Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln	
355 360 365	
gac ctt atg gcg cag atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca	1152
Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser	
370 375 380	
atg ctg gat ttt gaa aac cag aca ctc gat cct gcc att gta tct gca	1200
Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala	



ES 2 691 738 T3

385		390		395		400	
cag cct atg aat ccg aca caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc							1248
Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys							
		405		410		415	
cct cca gtt cat tct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt cct							1296
Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro							
		420		425		430	
gta caa cca gaa gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag							1344
Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu							
		435		440		445	
ggg tat aca gca tct caa ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag							1392
Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu							
		450		455		460	
caa cga cca caa aag gaa cca att gac cag att cag gca aca atc tct							1440
Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser							
		465		470		475	480
tta aat aca gac cag act aca gcg tca tca tcc ctt ccg gct gct tct							1488
Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser							
		485		490		495	
cag cct cag gta ttc cag gct ggg aca agc aaa cca tta cat agc agt							1536
Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser							
		500		505		510	
gga atc aat gta aat gca gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc							1584
Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe							
		515		520		525	
aat atg aat gcc cca gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act ttg aaa							1632
Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys							
		530		535		540	
caa caa aat cag tac cag gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag							1680
Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln							
		545		550		555	560
cct cac caa gta gaa caa aca gac ctt cag caa gaa cag ctt caa aca							1728
Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr							
		565		570		575	
gtg gtt ggc act tac cat ggt tcc cag gac cag ccc cac caa gtg act							1776
Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr							
		580		585		590	
ggt aac cat cag cag cct ccc cag cag aac act gga ttt cca cgt agc							1824
Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser							
		595		600		605	
agt cag ccc tat tac aat agt cgt ggt gtg tct cgt ggt ggt tcc cgt							1872
Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg							
		610		615		620	
ggt gct aga ggc tta atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttc							1920
Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe							
		625		630		635	640
aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac							1968

ES 2 691 738 T3

Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn	
645 650 655	
agt ggt tat aca cag tct cag ttc agt gct ccc cgg gac tac tct ggc	2016
Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly	
660 665 670	
tat cag cgg gga tgc cgc aaa tga acactcagca agtgaattaa totgattcac	2070
Tyr Gln Arg Gly Cys Arg Lys	
675	
aggattatgt ttaaacgcca aaaacacact ggccagtgtta ccataatatg ttaccagaag	2130
agttattatc tatttgttct ccctttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc	2190
cataaagaca ggactacaat tgtcagcttt atattacctg gatatggaag gaaactatct	2250
ttattctgca tgttcttct aagcgtcatc ttgagccttg cacatgatac tcagattcct	2310
cacccttgct taggagtaaa acataatata ctttacaggg tgatatctcc atagttatct	2370
gaagtggcct ggaaaaagca agattaactt ctgacattgg ataaaaatca acaaatcagc	2430
cctagagtta ttcaaaggt aattgacaaa aactaaaata tttcccttcg agaaggagtg	2490
gaatgtgggt tggcagaaca actgcatttc acagcttttc cggttaaatt ggagcactaa	2550
acgtttagat gcataccaaa ttatgcatgg gcccttaata taaaaggctg gctaccagct	2610
ttgacacagc actattcatc ctctggccaa acaactgtgg ttaaacaaca catgtaaatt	2670
gctttttaac agctgatact ataataagac aaagccaaaa tgcaaaaatt gggctttgat	2730
tggcactttt tgaaaaatat gcaacaaata tgggatgtaa tctggatggc cgcttctgta	2790
cttaatgtga agtatttaga tacctttttg aacacttaac agtttcttct gacaatgact	2850
tttgtaagga ttggtactat ctatcattcc ttataatgta cattgtctgt cactaatcct	2910
cagatcttgc tgtattgtca cctaaattgg tacaggtact gatgaaaata tctaattgat	2970
aatcataaca ctcttggcca catgtttttc ctgcagcctg aaggttttta aaagaaaaag	3030
atatcaaag cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat cttttgaaaa gcaccagtat	3090
gtgttttaga ttgatttccc tattttaggg aaatgacaga cagtagtttc agttctgatg	3150
gtataagcaa aacaaataaa acatgtttat aaaagttgta tcttgaaca ctggtgttca	3210
acagctagca gcttatgtgg ttcaccccat gcattgtag tgtttcagat tttatggtta	3270
tctccagcag ctgtttctgt agtacttgca tttatc	3306

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

5

<400> 12

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

10

ES 2 691 738 T3

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



ES 2 691 738 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Gln Arg Gly Cys Arg Lys  
 675

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

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

15 <400> 13

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

ES 2 691 738 T3

ggg gcg gcg ggg gcg gcg ggg gcc ggg gcg gct gcg ccc gcc tcc cag	144
Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln	
35 40 45	
cac ccc gcg acc ggc acc ggc gct gtc cag acc gag gcc atg aag cag	192
His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln	
50 55 60	
atc ctc ggg gtg atc gac aag aaa ctc cgg aac ctg gag aag aaa aag	240
Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys	
65 70 75 80	
ggc aag ctt gat gat tac cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt	288
Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu	
85 90 95	
aat caa gat cag ctg gat gcc gta tct aag tac cag gaa gtc aca aat	336
Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn	
100 105 110	
aac ttg gag ttt gca aaa gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt	384
Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser	
115 120 125	
caa gat att cag aaa aca ata aag aag act gca cgt cgg gag cag ctt	432
Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu	
130 135 140	
atg aga gag gaa gcg gaa caa aaa cgt tta aaa act gta ctt gag ctc	480
Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu	
145 150 155 160	
cag tat gtt ttg gac aaa ttg gga gat gat gaa gtg aga act gac ctg	528
Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu	
165 170 175	
aag caa ggt ttg aat gga gtg cca ata ttg tct gaa gaa gaa ttg tcg	576
Lys Gln Gly Leu Asn Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser	
180 185 190	
ttg ttg gat gaa ttc tac aaa tta gca gac cct gaa cgg gac atg agc	624
Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Ala Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser	
195 200 205	
ttg agg ttg aat gag cag tat gaa cat gct tcc att cac ctg tgg gac	672
Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp	
210 215 220	
ttg ctg gaa gga aag gaa aag tct gta tgt gga aca acc tat aaa gca	720
Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Ser Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala	
225 230 235 240	
cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag tca aat tac ttt gac agc	768
Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser	
245 250 255	
act cac aac cac cag aat ggg cta tgt gag gaa gaa gag gca gcc tca	816
Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser	
260 265 270	
gca cct aca gtt gaa gac cag gta gct gaa gct gag cct gag cca gca	864
Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala	
275 280 285	

ES 2 691 738 T3

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

ES 2 691 738 T3

530	535	540	
caa caa aat cag tac cag gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag			1680
Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln			
545	550	555	560
cct cac caa gta gaa caa aca gac ctt cag caa gaa cag ctt caa aca			1728
Pro His Gln Val Glu Gln Thr Asp Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr			
	565	570	575
gtg gtt ggc act tac cat ggt tcc cag gac cag ccc cac caa gtg act			1776
Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Thr			
	580	585	590
ggt aac cat cag cag cct ccc cag cag aac act gga ttt cca cgt agc			1824
Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser			
	595	600	605
agt cag ccc tat tac aat agt cgt ggt gtg tct cgt ggt ggt tcc cgt			1872
Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg			
	610	615	620
ggt gct aga ggc tta atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttc			1920
Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe			
	625	630	635
aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca ttc tct aac act cca aac			1968
Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn			
	645	650	655
agt ggt tat aca cag tct cag ttc agt gct ccc cgg gac tac tct ggc			2016
Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly			
	660	665	670
tat cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag			2064
Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln			
	675	680	685
agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga ccc			2112
Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro			
	690	695	700
aac aga ggg atg ccg caa atg aac act cag caa gtg aat taa			2154
Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn			
	705	710	715
tctgattcac aggattatgt ttaaacgccca aaaacacact ggccagtgtta ccataatatg			2214
ttaccagaag agttattatc tatttggact gttttcatcc cataaagaca ggactacaat			2274
tgtcagc			2281

<210> 14  
 <211> 717  
 <212> PRT  
 <213> *Canis familiaris*  
 <400> 14

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



ES 2 691 738 T3

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

ES 2 691 738 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe

ES 2 691 738 T3

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

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

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

<400> 15

cgcgtctcgc cccgtccacc gattgactcg ccgctcttgt ccttctccc gctcttttt

60

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

235		240		245		250	
cag aat ggt ctg tgt gag gaa gag gag gca gcc tca gca cct aca gtt							879
Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val							
		255		260		265	
gaa gac cag gca gct gaa gct gaa cct gag cca gtg gaa gaa tat act							927
Glu Asp Gln Ala Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Val Glu Glu Tyr Thr							
		270		275		280	
gaa caa aat gag gtt gaa tca aca gag tat gta aat aga caa ttt atg							975
Glu Gln Asn Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met							
		285		290		295	
gca gaa aca cag ttc agc agt ggt gaa aag gag cag gta gat gat tgg							1023
Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Asp Trp							
		300		305		310	
aca gtt gaa aca gtt gag gtg gta aat tca ctc cag cag caa cct cag							1071
Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln							
		315		320		325	
gct gca tct cct tca gta cca gaa ccc cac tct ttg acc cca gtg gct							1119
Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala							
		335		340		345	
caa gcc gat ccc ctc gtg aga aga cag cga gta cag gac ctt atg gca							1167
Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala							
		350		355		360	
caa atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca atg ttg gat ttt							1215
Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe							
		365		370		375	
gaa aac cag aca ctt gat cct gcc att gta tct gca cag ccg atg aat							1263
Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn							
		380		385		390	
cca gca cag aac atg gac ata ccc cag ctg gtt tgc cct cca gtt cat							1311
Pro Ala Gln Asn Met Asp Ile Pro Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His							
		395		400		405	
tct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt tct gta cag cca gaa							1359
Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Ser Val Gln Pro Glu							
		415		420		425	
gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag gga tat aca gca							1407
Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala							
		430		435		440	
tct caa ccc ttg tac caa cct tct cat gct act gac caa cga cca caa							1455
Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Asp Gln Arg Pro Gln							
		445		450		455	
aag gaa ccg att gat cag att cag gcg acg atc tct tta aat aca gac							1503
Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp							
		460		465		470	
cag act aca gca tca tca tcc ctt cct gct gct tct cag cct caa gtg							1551
Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val							
		475		480		485	
ttc cag gct ggg aca agc aaa cct tta cat agc agt gga atc aat gta							1599

ES 2 691 738 T3

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

ES 2 691 738 T3

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

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

5

<400> 16

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

10

ES 2 691 738 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



ES 2 691 738 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Thr Gly Phe Pro Arg Ser Asn Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val

ES 2 691 738 T3

	595		600		605														
	Ser	Arg	Gly	Gly	Ser	Arg	Gly	Ala	Arg	Gly	Leu	Met	Asn	Gly	Tyr	Arg			
	610						615					620							
	Gly	Pro	Ala	Asn	Gly	Phe	Arg	Gly	Gly	Tyr	Asp	Gly	Tyr	Arg	Pro	Ser			
	625					630					635					640			
	Phe	Ser	Thr	Asn	Thr	Pro	Asn	Ser	Gly	Tyr	Thr	Gln	Ser	Gln	Phe	Ser			
					645					650					655				
	Ala	Pro	Arg	Asp	Tyr	Ser	Gly	Tyr	Gln	Arg	Asp	Gly	Tyr	Gln	Gln	Asn			
				660					665					670					
	Phe	Lys	Arg	Gly	Ser	Gly	Gln	Ser	Gly	Pro	Arg	Gly	Ala	Pro	Arg	Gly			
			675					680					685						
	Arg	Gly	Gly	Pro	Pro	Arg	Pro	Asn	Arg	Gly	Met	Pro	Gln	Met	Asn	Thr			
	690						695					700							
	Gln	Gln	Val	Asn															
	705																		

- <210> 17
- <211> 3150
- <212> ADN
- <213> *Equus caballus*
  
- <220>
- <221> CDS
- <222> (1)..(1917)
- <223>
  
- <400> 17



ES 2 691 738 T3

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

tgc cct cca gtt cat gct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt	1056
Cys Pro Pro Val His Ala Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val	
340 345 350	
cct gta caa cca gaa gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt	1104
Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser	
355 360 365	
gag ggg tat aca gca tct cag ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca	1152
Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr	
370 375 380	
gag caa cga ccg caa aag gaa ccg act gac cag atc cag gca aca atc	1200
Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Thr Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile	
385 390 395 400	
tct tta aat aca gac cag act aca gca tca tca tcc ctt cct gct gct	1248
Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala	
405 410 415	
tct cag cct cag gtg ttc cag gct ggg aca agc aaa cct tta cac agc	1296
Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser	
420 425 430	
agt ggg atc aat gta aat gca gcg cca ttc cag tcc atg caa acg gtg	1344
Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val	
435 440 445	
ttc aac atg aat gcc ccg gtt cct cct gtt aat gaa cca gaa act tta	1392
Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu	
450 455 460	
aaa cag caa aat cag tac cag gcc agc tat aac cag agc ttt tcc agt	1440
Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser	
465 470 475 480	
ccg cct cac caa gta gag cag aca gag ctt ccg caa gag cag ctt cag	1488
Pro Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Pro Gln Glu Gln Leu Gln	
485 490 495	
acg gtg gtt ggt act tac cat gct tcc caa gac cag ccc cat caa gtg	1536
Thr Val Val Gly Thr Tyr His Ala Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val	
500 505 510	
acc ggt aac cac cag cag cct ccc cag cag aac act ggg ttt cca cgt	1584
Thr Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg	
515 520 525	
agc agt cag ccc tat tac aac agt cgt ggt gtg tct cgt gga ggc tcc	1632
Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser	
530 535 540	
cgt ggt gct aga ggc ttg atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga	1680
Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly	
545 550 555 560	
ttc aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tcg ttc tct aac act cca	1728
Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro	
565 570 575	
aac agc ggt tac aca cag tct cag ttc agt gct ccc cgg gac tac tct	1776
Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser	
580 585 590	

ES 2 691 738 T3

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

5 <210> 18  
 <211> 638  
 <212> PRT  
 <213> *Equus caballus*  
 <400> 18

ES 2 691 738 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 691 738 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



ES 2 691 738 T3

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

- 5 <210> 19
- <211> 6181
- <212> ADN
- <213> *Mus musculus*
- <220>
- 10 <221> CDS
- <222> (179)..(2302)
- <223>
- <400> 19
- 15



ES 2 691 738 T3

acc gag gcc atg aag cag att ctc ggc gta atc gac aag aaa ctt cgg	370
Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg	
50 55 60	
aac ctg gag aag aaa aag ggt aaa ctt gat gat tac cag gaa cga atg	418
Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met	
65 70 75 80	
aat aaa ggg gaa agg ctc aat caa gac cag ctg gat gcc gta tct aag	466
Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys	
85 90 95	
tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca aag gaa tta cag agg	514
Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg	
100 105 110	
agt ttc atg gca tta agt caa gat att cag aaa aca ata aag aag aca	562
Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr	
115 120 125	
gca cgt cgg gaa cag ctt atg aga gaa gaa gca gaa cag aag cgc tta	610
Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu	
130 135 140	
aaa act gta ctt gag tta cag tat gta ttg gat aag ctg gga gat gat	658
Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp	
145 150 155 160	
gat gtg aga aca gat ctg aaa caa ggt ttg agt gga gtg cca ata ttg	706
Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser Gly Val Pro Ile Leu	
165 170 175	
tct gag gag gag ttg tca ttg ctg gat gag ttc tac aag ctc gta gat	754
Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Asp	
180 185 190	
cct gag cgt gac atg agt tta agg tta aat gag cag tat gaa cat gcc	802
Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala	
195 200 205	
tca att cac ttg tgg gat ttg ctg gaa ggg aaa gaa aag cct gtg tgt	850
Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys	
210 215 220	
gga aca acc tat aaa gct cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag	898
Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln	
225 230 235 240	
tca aac tac ttt gat agc act cac aat cat caa aat ggg ttg tgt gag	946
Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu	
245 250 255	
gag gaa gag gcg gct tca gcg ccc aca gtg gag gac cag gta gct gaa	994
Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu	
260 265 270	
gct gaa cct gag cca gcg gaa gaa tac aca gag caa agt gag gtt gaa	1042
Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu	
275 280 285	
tca aca gag tat gtc aat agg cag ttc atg gca gaa aca cag ttc agc	1090
Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser	
290 295 300	

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

ES 2 691 738 T3

545		550		555		560		
caa gac caa ctg caa acg gtg gtt ggc act tac cat gga tcc cag gac								1906
Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp								
		565		570		575		
cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa ccc cca cag cag aac								1954
Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn								
		580		585		590		
act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac aac agt cgt ggg gta								2002
Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val								
		595		600		605		
tct cga gga ggg tct cgt ggt gcc aga ggc ttg atg aat gga tac agg								2050
Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg								
		610		615		620		
ggc cct gcc aat gga ttt aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca								2098
Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser								
		625		630		635		640
ttc tcg aac act cca aac agt ggt tat tca cag tct cag ttc act gct								2146
Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala								
		645		650		655		
ccc cgg gac tac tct ggt tac cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc								2194
Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe								
		660		665		670		
aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt cgt								2242
Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg								
		675		680		685		
gga ggg ccc cca aga ccc aac aga ggg atg ccg caa atg aac act cag								2290
Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln								
		690		695		700		
caa gtg aat taa tgtgatacac aggattatgt ttaatcgcca aaaacacact								2342
Gln Val Asn								
705								
ggccagtgta ccataatatg ttaccagaag agttattatc tatttgttct ccctttcagg								2402
aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca ggactgcaat tgtcagcttt								2462
acattacctg gatatggaag gaaactatgt ttattctgca tgttctgtcc taagcgtcat								2522
cttgagcott gcacacaata caatactcag attcctcacc cttgcttagg agtaaaacat								2582
tatatactta tggggtgata atatctccat agttagttga agtggcttgg aaaaaaatg								2642
caagattgaa tttttgacct tggataaaat ctacaatcag ccctagaact attcagtggt								2702
aattgacaaa gttaaagcat tttctttgaa aggaagatgg aaggagtgga gtgtggttta								2762
gcaaaaactgc atttcatagc ttcccatta aattggagca ccgacagatt aaaagcatac								2822
caaattatgc atgggtcctt actcacacaa gtgaggctgg ctaccagcct tgacatagca								2882
ctcactagtc ttctggccaa acgactgtga ttaaaacaca tgtaaattgc tcttttagtag								2942
tggatactgt gtaagacaaa gccaaattgc aaatcaggct ttgattgget cttctggaaa								3002

atatgcatca aatatggggg ataatctgga tgggctgctg ctgtgctcaa tgtgaactat 3062  
 ttagatacct ttggaacact taacagtttc tctgaacaat gacttacatg gggattggtc 3122  
 ctgtttgtca ttctcacca taattgcatt gtcatcacta atccttgat cttgctgtat 3182  
 tgttactcaa attggaata ggtactgatg gaaatcgcta atggatggat aatcataaca 3242  
 cttttggca catgttttct octgcagcct gaaagttctt aaagaaaag atatcaaag 3302  
 cctgctgcta ccacctttt aaattgctat ctttagaaaa gcaccggtat gtgttttaga 3362  
 ttcatttccc tgttttaggg aaatgacagg cagtagtttc agttctgatg gcaaaaacaaa 3422  
 taaaaacatg tttotaaaag ttgtatcttg aaacactggt gttcaacagc tagcagctaa 3482  
 agtaattcaa cccatgcatt gctagtgtca cagccttgg ttatgtctag tagctgtttc 3542  
 tgaagtattt tcatttatct tttgtcaaat ttaacctgt ttgaattctc tcttttctc 3602  
 aaggagacac ttatgttcaa agtggtgatt ctttgctta ggtgcataga gagtagacag 3662  
 tttggagatg gaaaggtag cagtgactta gccatatgtt ctgtgttga atttgtgcta 3722  
 gcagtttgag cactagctct gcgctcctat gaactgaatg ctgcttgcc cattccattt 3782  
 tatgtcatgg agaaataatt ccacttggtt acacaaaggc taagttaatg ttattttctg 3842  
 tacagaaatt aaattttact tttagccttt tgtaaacttt tttttttttt ttocaagccg 3902  
 gtatcagcta ctcaaaacaa ttctcagata ttcataatta gacaactgga gtttttgctg 3962  
 gttttgtagc ctactaaaac tgctgaggct gttgaacatt ccacattcaa aagttttgta 4022  
 ggggtgtgga taatgggaa gcttcaatgt ttattttaa ataaataaaa taagttcttg 4082  
 acttttctca tgtgtggtta tggtagatca tattggaagg gttatctgtt tacttttgcc 4142  
 aagactattt tgccagcacc tacacttggt tgcttataaa gacaactacc tgggatgtac 4202  
 cacaaccata tgttaattgt attttattgg gatggataaa atgtttgtgg tttattggat 4262  
 aatccctaga tgggtgtgta cgtgtgtaga atataatttt atgatagtaa gaaagcaaaa 4322  
 ttgaagaaaa taagtttagt attgaatttg agttctgaag tgaattcagg gaatgtctca 4382  
 cgtttogggc ttctacccaa agtgtagggc agaaggtgta aaagttggtt gtagtttgac 4442  
 ttgtttattt ttttaagttgc ttattccttt caacagcaac atatcattag ctgtcattct 4502  
 accattgcag ttctagttag ttttaacgtc tgcattcaag actgttttaa aagcaacctc 4562  
 actggacaga gaactgctaa agtcttttcc ttaagatctg agtctttggt actcagtatc 4622  
 ttctataata tgcaaatgct tgtctagagg cagaagacct tttgtttggt caagtgtgta 4682  
 ttttaccaga gtacagggaa ctgatggctc tacatgtctc ttagttagt aagactataa 4742  
 aatcttttgt acatgcacaa ttcacagtat gtttagatac cacgtgtata atgcccccc 4802  
 ctccccagg tagcatgcca ttgatgactt tttgcttagg gccattttat taccagggcc 4862

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

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

5

<400> 20

ES 2 691 738 T3

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

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

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



ES 2 691 738 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 691 738 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln



ES 2 691 738 T3

```
cccaccgcgc gcgcgcgtag ccgcctgcc gcccgcccgc tgcgcgtttt gtcaccgcgc      60
tctccccgtc cgtctcctga ctgctgggc ttgtccttcc ctcccgttt tttcctctcc     120
tctcttctcg gtctaaag atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc      171
                Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly
                1                5                10
agc aaa tcg tcg gga ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag      219
```

ES 2 691 738 T3

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

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

ES 2 691 738 T3

gtc cct cct gct aat gaa cca gaa acg tta aaa caa cag agt cag tac 1755  
 Val Pro Pro Ala Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr  
 525 530 535

cag gcc act tat aac cag agt ttt tcc agt cag cct cac caa gtg gaa 1803  
 Gln Ala Thr Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu  
 540 545 550 555

caa aca gag ctt caa caa gac caa ctg caa acg gtg gtt ggc act tac 1851  
 Gln Thr Glu Leu Gln Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr  
 560 565 570

cat gga tcc cag gac cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa 1899  
 His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln  
 575 580 585

ccc cca cag cag aac act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac 1947  
 Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr  
 590 595 600

aac agt cgt ggg gta tct cga gga ggg tct cgt ggt gcc aga ggc ttg 1995  
 Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu  
 605 610 615

atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttt aga gga gga tat gat 2043  
 Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp  
 620 625 630 635

ggt tac cgc cct tca ttc tcg aac act cca aac agt ggt tat tca cag 2091  
 Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln  
 640 645 650

tct cag ttc act gct ccc cgg gac tac tct ggt tac cag cgg gat gga 2139  
 Ser Gln Phe Thr Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly  
 655 660 665

tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga 2187  
 Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly  
 670 675 680

gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga ccc aac aga ggg atg cgg 2235  
 Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro  
 685 690 695

caa atg aac act cag caa gtg aat taa tgtgatacac aggattatgt 2282  
 Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn  
 700 705

ttaatogcca aaaacacact ggccagtgta ccataatatg ttaccagaag agttattatc 2342

tatttgttct ccctttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca 2402

ggactgcaat tgtcagcttt acattacctg gatatggaag gaaactattt ttattctgca 2462

tgttctgtcc taagcgtcat ottgagcctt gcacacaata caatactcag attcctcacc 2522

cttgcttagg agtaaaacat tatatactta tggggtgata atatctccat agttagttga 2582

agtggcttgg aaaaaaatg caagattgaa tttttgacct tggataaaat ctacaatcag 2642

ccctagaact attcagtgg tttgacaaa gttaaagcat tttctttgaa aggaagatgg 2702

ES 2 691 738 T3

aaggagtgga gtgtggttta gcaaaaactgc atttcatagc tttcccatta aattggagca 2762  
ccgacagatt aaaagcatac caaattatgc atgggtcctt actcacacaa gtgaggctgg 2822  
ctaccagcot tgacatagca ctocactagtc ttotggccaa acgactgtga ttaaaacaca 2882  
tgtaaattgc tctttagtag tggatactgt gtaagacaaa gccaaattgc aaatcaggct 2942  
ttgattggct cttctggaaa atatgcatca aatatggggg ataatctgga tgggctgctg 3002  
ctgtgctcaa tgtgaactat ttagatacct ttggaacact taacagtttc totgaacaat 3062  
gacttacatg gggattggtc ctgtttgtca ttctcacca taattgcatt gtcactacta 3122  
atccttgat cttgctgtat tgttactcaa attggttaata ggtactgatg gaaatcgcta 3182  
atggatggat aatcataaca cttttggcca catgttttct cctgcagcct gaaagtctt 3242  
aaagaaaaag atatcaaatg cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat ctttagaaaa 3302  
gcaccgggat gtgttttaga ttcatttccc tgttttaggg aatgacagg cagtagtttc 3362  
agttctgatg gcaaaaacaaa taaaaacatg tttctaaaag ttgtatcttg aaacactgg 3422  
gttcaacagc tagcagctaa agtaattcaa cccatgcatt gctagtgtca cagccttgg 3482  
ttatgtctag tagctgtttc tgaagtattt tcatttatct tttgtcaaat ttaaccctgt 3542  
ttgaattctc tctttctctc aaggagacac ttatgttcaa agtggtgatt ctttgcetta 3602  
ggtgcataga gagtagacag tttggagatg gaaaggttag cagtgactta gccatatgtt 3662  
ctgtgttga atttgtgcta gcagtttgag cactagctct gcgtgcctat gaactgaatg 3722  
ctgctgtoc cattccattt tatgtcatgg agaaataatt ccacttgta acacaaaggc 3782  
taagttaatg ttatttctg tacagaaatt aaattttact tttagccttt tgtaaacctt 3842  
ttttttttt ttccaagccg gtatcagcta ctcaaaaacaa ttctcagata ttcatcatta 3902  
gacaactgga gtttttgtg gttttgtagc ctactaaaac tgctgaggct gttgaacatt 3962  
ccacattcaa agtttttgta ggggtgggta taatggggaa gcttcaatgt ttattttaa 4022  
ataaataaaa taagttcttg acttttctca tgtgtggtta tggtagatca tattggaag 4082  
gtatctgtt tacttttggc aagactattt tgccagcacc tacacttggtg tgctttaa 4142  
gacaactacc tgggatgtac cacaaccata tgtaattgt attttattgg gatggataaa 4202  
atgtttgtgg tttattggat aatccctaga tgggtgtgta cgtgtgtaga atataat 4262  
atgatagtaa gaaagcaaaa ttgaagaaaa taagtttagt attgaatttg agttctgaag 4322  
tgaattcagg gaatgtctca cgtttcgggc ttctacccaa agtgtagggc agaagggtgta 4382  
aaagttggtt gtagtttgac ttgtttattt ttaagttgc ttattccttt caacagcaac 4442  
atatcattag ctgtcattct accattgcag ttctagttag ttttaacgtc tgcattcaag 4502  
actgttttaa aagcaacctc actggacaga gaactgctaa agtcttttcc ttaagatctg 4562  
agtctttgtt actcagatc ttctataata tgcaaatgct tgtctagagg cagaagacct 4622



ES 2 691 738 T3

```

tttgtttggt caagtgtgta ttttaccaga gtacagggaa ctgatgggcc tacatgtctc 4682
ttagtgtagt aagactataa aatcttttgt acatgcacaa ttcacagtat gtttagatac 4742
cacgtgtata atgccccccc ctccccagg tagcatgcca ttgatgactt tttgcttagg 4802
gccattttat taccagggcc ttaatattcc taaaaagatg attttttttc atoctttctc 4862
ctcttttgat cattgtatct tgatattaaa aacatgacct tocaatgatt gtagtaaatt 4922
aacttctata gttcttttgt ctctatatgt attcatatat atgctattgt atagagactt 4982
caaggagaca tggagatgca tgcttattct caggttcatt cactaagggtg cttggcagac 5042
aaccagtttc taagtgcaga atgtagttaa gcagcttcat atatgtgcca ggcaatttgt 5102
tttgtaaata tttcatctac ttaaggaaat agggatttgt agcttaggct gatcataccc 5162
ttcatttcaa ccttaagctc tcaacctgca tccatcogac ttgagctatt aagtaactta 5222
gttttatoga gtataagtta acagaaaaag taaattaagc tttgccttta ctattttgaa 5282
tttatataca ttctggaaaa acttagaaac tgttgtatat ttcattagat taaattatat 5342
gaaaatgtga ttgtttatag caaagcctgt gagttgcata caccctaagg aaaactcctt 5402
aagtgtcctc tgaagagaga agaaacaatt ctgggtctgg tctttttaag aacaaagcta 5462
gactactgta tgtagcact gtacattaat agtctgttgt gaagcttgag cagtttctctg 5522
catagccttg atocttoacc gttggcattg aaaatagcag tatccctgat gtacttaaaa 5582
cttaaagtca ggttttggtg tatttatttg taagtcttaa tttcctctaa atactatatac 5642
tcttttagoga gacaacctga aatttattag cacatttggg tatctcttgc ttggcattat 5702
ggccagtgtt aactattcag tggtgaaaaa attaccocctc aagacactgg agtgacccca 5762
gatgtgtgta gtaagtggca tggttcaact gtgtgggttaa tgataaatat atgacttagt 5822
cggtatgatc tggaaagact tgattgaaag ataattcagc tgacataagg atgagtgagg 5882
agtggcaaac tggataaaag agtcaagaga cctgtattcc agtgactcct gttttgttta 5942
agcattagca agatctgtct ggggaaactg gatagggcag ttttcttcca tgtttagttt 6002
ttgtctcaac atttgaagc tattgaaggt tttaaaatgg tgtgtattgt ttttttttgg 6062
gggggggggtg gccagaatag tgggtcatct aataaaactg ccatttaaaa gatcaaaaaa 6122
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa 6141

```

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

<400> 22

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

ES 2 691 738 T3

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



ES 2 691 738 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Val Asn  
705

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

cccaccgccc gcgcgcgtag ccgcctgcc gcccgcccgc tgcgcgtttt gtcccgcgtc	60
tctccccgtc cgtctcctga cttgctggtc ttgtccttcc ctcccgtttt tttctctccc	120
tctctttctcg gtetaaag atg ccc tcc gcc acc agc cac agc gga agc ggc Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly 1 5 10	171
agc aaa tcc tcc gga ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag Ser Lys Ser Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu 15 20 25	219
gcg gcg gcc ggg gca gct gcg ccg gct tct cag cat ccg gca acc ggc Ala Ala Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly 30 35 40	267
acc ggc gcc gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggc gta atc Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile 45 50 55	315
gac aag aaa ctt cgg aac ctg gag aag aaa aag ggt aaa ctt gat gat Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp 60 65 70 75	363
tac cag gaa cga atg aat aaa ggg gaa agg ctc aat caa gac cag ctg Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu 80 85 90	411
gat gcc gta tct aag tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala 95 100 105	459
aag gaa tta cag agg agt ttc atg gca tta agt caa gat att cag aaa Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys 110 115 120	507
aca ata aag aag aca gca cgt ccg gaa cag ctt atg aga gaa gaa gca Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala 125 130 135	555
gaa cag aag cgc tta aaa act gta ctt gag tta cag tat gta ttg gat Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp 140 145 150 155	603
aag ctg gga gat gat gat gtg aga aca gat ctg aaa caa ggt ttg agt Lys Leu Gly Asp Asp Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser 160 165 170	651
gga gtg cca ata ttg tct gag gag gag ttg tca ttg ctg gat gag ttc Gly Val Pro Ile Leu Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe 175 180 185	699
tac aag ctc gta gat cct gag cgt gac atg agt tta agg tta aat gag Tyr Lys Leu Val Asp Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu 190 195 200	747
cag tat gaa cat gcc tca att cac ttg tgg gat ttg ctg gaa ggg aaa Gln Tyr Glu His Ala Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys 205 210 215	795
gaa aag cct gtg tgt gga aca acc tat aaa gct cta aag gaa att gtt Glu Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val 220 225 230 235	843

ES 2 691 738 T3

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

ES 2 691 738 T3

				480				485				490					
agc	agt	gga	atc	aat	gta	aat	gca	gct	cca	ttc	cag	tcc	atg	caa	acg	1659	
Ser	Ser	Gly	Ile	Asn	Val	Asn	Ala	Ala	Pro	Phe	Gln	Ser	Met	Gln	Thr		
				495				500				505					
gtg	ttc	aat	atg	aat	gct	cca	gtc	cct	cct	gct	aat	gaa	cca	gaa	acg	1707	
Val	Phe	Asn	Met	Asn	Ala	Pro	Val	Pro	Pro	Ala	Asn	Glu	Pro	Glu	Thr		
				510				515				520					
tta	aaa	caa	cag	agt	cag	tac	cag	gcc	act	tat	aac	cag	agt	ttt	tcc	1755	
Leu	Lys	Gln	Gln	Ser	Gln	Tyr	Gln	Ala	Thr	Tyr	Asn	Gln	Ser	Phe	Ser		
				525				530				535					
agt	cag	cct	cac	caa	gtg	gaa	caa	aca	gag	ctt	caa	caa	gac	caa	ctg	1803	
Ser	Gln	Pro	His	Gln	Val	Glu	Gln	Thr	Glu	Leu	Gln	Gln	Asp	Gln	Leu		
				540				545				550				555	
caa	acg	gtg	gtt	ggc	act	tac	cat	gga	tcc	cag	gac	cag	cct	cat	caa	1851	
Gln	Thr	Val	Val	Gly	Thr	Tyr	His	Gly	Ser	Gln	Asp	Gln	Pro	His	Gln		
				560				565				570					
gtg	cct	ggt	aac	cac	cag	caa	ccc	cca	cag	cag	aac	act	ggc	ttt	cca	1899	
Val	Pro	Gly	Asn	His	Gln	Gln	Pro	Pro	Gln	Gln	Asn	Thr	Gly	Phe	Pro		
				575				580				585					
cgt	agc	agt	cag	cct	tat	tac	aac	agt	cgt	ggg	gta	tct	cga	gga	ggg	1947	
Arg	Ser	Ser	Gln	Pro	Tyr	Tyr	Asn	Ser	Arg	Gly	Val	Ser	Arg	Gly	Gly		
				590				595				600					
tct	cgt	ggt	gcc	aga	ggc	ttg	atg	aat	gga	tac	agg	ggc	cct	gcc	aat	1995	
Ser	Arg	Gly	Ala	Arg	Gly	Leu	Met	Asn	Gly	Tyr	Arg	Gly	Pro	Ala	Asn		
				605				610				615					
gga	ttt	aga	gga	gga	tat	gat	ggt	tac	cgc	cct	tca	ttc	tcg	aac	act	2043	
Gly	Phe	Arg	Gly	Gly	Tyr	Asp	Gly	Tyr	Arg	Pro	Ser	Phe	Ser	Asn	Thr		
				620				625				630				635	
cca	aac	agt	ggt	tat	tca	cag	tct	cag	ttc	act	gct	ccc	cgg	gac	tac	2091	
Pro	Asn	Ser	Gly	Tyr	Ser	Gln	Ser	Gln	Phe	Thr	Ala	Pro	Arg	Asp	Tyr		
				640				645				650					
tct	ggt	tac	cag	cgg	gat	gga	tat	cag	cag	aat	ttc	aag	cga	ggc	tct	2139	
Ser	Gly	Tyr	Gln	Arg	Asp	Gly	Tyr	Gln	Gln	Asn	Phe	Lys	Arg	Gly	Ser		
				655				660				665					
ggg	cag	agt	gga	cca	cgg	gga	gcc	cca	cga	ggt	cgt	gga	ggg	ccc	cca	2187	
Gly	Gln	Ser	Gly	Pro	Arg	Gly	Ala	Pro	Arg	Gly	Arg	Gly	Gly	Pro	Pro		
				670				675				680					
aga	ccc	aac	aga	ggg	atg	ccg	caa	atg	aac	act	cag	caa	gtg	aat	taa	2235	
Arg	Pro	Asn	Arg	Gly	Met	Pro	Gln	Met	Asn	Thr	Gln	Gln	Val	Asn			
				685				690				695					
tgtgatacac	aggattatgt	ttaatcgcca	aaaacacact	ggccagtgtgta	ccataatatg											2295	
ttaccagaag	agttattatc	tatttgttct	ccctttcagg	aaacttattg	taaagggact											2355	
gttttcatcc	cataaagaca	ggactgcaat	tgtcagcttt	acattacctg	gatatggaag											2415	
gaaactat	ttattctgca	tgttctgtcc	taagcgtcat	cttgagcctt	gcacacaata											2475	
caatactcag	attcctcacc	cttgcttagg	agtaaaacat	tatatactta	tgggggtgata											2535	

ES 2 691 738 T3

atatctocat agttagttga agtggcttgg aaaaaaatg caagattgaa tttttgaact 2595  
 tggataaaat ctacaatcag coctagaact attcagtggt aattgacaaa gttaaagcat 2655  
 tttctttgaa aggaagatgg aaggagtgga gtgtggttta gcaaaactgc atttcatagc 2715  
 tttcccatta aattggagca cgcacagatt aaaagcatac caaattatgc atgggtcctt 2775  
 actcacacaa gtgaggctgg ctaccagcct tgacatagca ctactagtc ttctggccaa 2835  
 acgactgtga ttaaaacaca tgtaaattgc tctttagtag tggatactgt gtaagacaaa 2895  
 gccaaattgc aatcaggct ttgattggct cttctggaaa atatgcatca aatatggggg 2955  
 ataatctgga tgggctgctg ctgtgctcaa tgtgaactat ttagatacct ttggaacact 3015  
 taacagtttc tctgaacaat gacttacatg gggattggtc ctgtttgc tctctacca 3075  
 taattgcatt gtcactacta atccttggat cttgctgtat tgttactcaa attggtaata 3135  
 ggtactgatg gaaatcgcta atggatggat aatcataaca cttttggcca catgttttct 3195  
 cctgcagcct gaaagttcct aaagaaaaag atatcaaagc cctgctgcta ccaccctttt 3255  
 aaattgctat ctttagaaaa gcaccgggat gtgttttaga ttcatttccc tgttttaggg 3315  
 aatgacagg cagtagtttc agttctgatg gcaaaaacaaa taaaaacatg tttctaaaag 3375  
 ttgtatcttg aaacactggg gttcaacagc tagcagctaa agtaattcaa occatgcatt 3435  
 gctagtgtca cagcctttgg ttatgtctag tagctgttcc tgaagtattt tcatttatct 3495  
 tttgtcaaat ttaaccctgt ttgaattctc tcccttctc aaggagacac ttatgttcaa 3555  
 agtgttgatt ctttgcccta ggtgcataga gagtagacag tttggagatg gaaagggttag 3615  
 cagtgactta gccatatggt ctgtgttggg atttgtgcta gcagtttgag cactagctct 3675  
 gctgcctat gaactgaatg ctgcttgtcc cattccattt tatgtcatgg agaaataatt 3735  
 ccacttggtg acacaaaggc taagttaatg ttatctctg tacagaaatt aaattttact 3795  
 tttagccttt tgtaaacctt tttttttttt ttccaagcog gtatcagcta ctcaaaacaa 3855  
 ttctcagata ttcactatta gacaactgga gtttttgctg gttttgtagc ctactaaaac 3915  
 tgctgaggct gttgaacatt ccacattcaa aagttttgta ggggtggtgga taatggggaa 3975  
 gcttcaatgt ttattttaaa ataaataaaa taagttcttg acttttctca tgtgtggtta 4035  
 tggtagatca tattggaagg gttatctggt tacttttgcc aagactattt tgccagcacc 4095  
 tacacttggt tgctttaaaa gacaactacc tgggatgtac cacaaccata tgtaattgt 4155  
 attttattgg gatggataaa atggttgtgg tttattggat aatcoctaga tgggtgtgta 4215  
 cgtgtgtaga atataatttt atgatagtaa gaaagcaaaa ttgaagaaaa taagtttagt 4275  
 attgaatttg agttctgaag tgaattcagg gaatgtctca cgtttcgggc ttctacccaa 4335  
 agttagggc agaagggtga aaagttggtt gtagtttgac ttgtttattt ttttaagttgc 4395



ES 2 691 738 T3

ttattccttt caacagcaac atatcattag ctgtcattct accattgcag ttctagtgag 4455  
 ttttaacgtc tgcattcaag actgttttaa aagcaacctc actggacaga gaactgctaa 4515  
 agtcttttcc ttaagatctg agtctttggt actcagtatc ttctataata tgcaaatgct 4575  
 tgtctagagg cagaagacot tttgtttggc caagtgtgta ttttaaccaga gtacagggaa 4635  
 ctgatgggcc tacatgtctc ttagtgtagt aagactataa aatcttttgt acatgcacaa 4695  
 ttcacagtat gtttagatac cacgtgtata atgccccccc ctccccagg tagcatgcca 4755  
 ttgatgactt tttgcttagg gccattttat taccagggcc ttaatattcc taaaaagatg 4815  
 attttttttc atcctttctc ctcttttgat cattgtatct tgatattaa aacatgacct 4875  
 tccaatgatt gtagtaaatt aacttctata gttcttttgt ctctatatgt attcatatat 4935  
 atgctattgt atagagactt caaggagaca tggagatgca tgcttattct caggttcatt 4995  
 cactaagggtg cttggcagac aaccagtttc taagtgcaga atgtagttaa gcagcttcat 5055  
 atatgtgcca ggcaatttgt tttgttaaatt tttcatctac ttaaggaaat agggattgt 5115  
 agcttaggct gatcataccc ttcatttcaa ccttaagctc tcaacctgca tccatccgac 5175  
 ttgagctatt aagtacttta gttttatcga gtataagtta acagaaaaag taaattaagc 5235  
 tttgccttta ctattttgaa tttatataca ttctggaaaa acttagaaac tgttgatat 5295  
 ttcattagat taaattatat gaaaatgtga ttgtttatag caaagcctgt gagttgcata 5355  
 caccctaagg aaaactcctt aagtgcctct tgaagagaga agaaacaatt ctgggtctgg 5415  
 totttttaag aacaaagcta gactactgta tgtaggact gtacattaat agtctgttgt 5475  
 gaagcttgag cagtttcctg catagccttg atccttcacc gttggcattg aaaatagcag 5535  
 tatccctgat gtacttaaaa cttaaagtca ggttttggtat tatttatttg taagtcttaa 5595  
 tttcctctaa atactatata tctttagcga gacaacctga aatttattag cacatttggg 5655  
 tatctcttgc ttggcattat ggccagtgtt aactattcag tggtgaaaaa attaccctc 5715  
 aagacactgg agtgacocca gatgtgtgta gtaagtggca tggttcaact gtgtgggtaa 5775  
 tgataaatat atgacttagt cggtatgatc tggaaagact tgattgaaag ataattcagc 5835  
 tgacataagg atgagtgagg agtggcaaac tggataaaag agtcaagaga cctgtattcc 5895  
 agtgactcct gttttgttta agcattagca agatctgtct ggggaaactg gatagggcag 5955  
 tttcttcca tgtttagttt ttgtctcaac atttggaagc tattgaagg tttaaaatgg 6015  
 tgtgtattgt ttttttttgg ggggggggtg gccagaatag tgggtcatct aataaaaactg 6075  
 ccatttaaaa gatcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 6114

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

5

<400> 24

ES 2 691 738 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 691 738 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 691 738 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<400> 25

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

ES 2 691 738 T3

gga aca acc tat aaa gct cta aag gaa att gtt gag cgt gtt ttc cag	898
Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln	
225 230 235 240	
tca aac tac ttt gat agc act cac aat cat caa aat ggg ttg tgt gag	946
Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu	
245 250 255	
gag gaa gag gcg gct tca gcg ccc aca gtg gag gac cag gta gct gaa	994
Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu	
260 265 270	
gct gaa cct gag cca gcg gaa gaa tac aca gag caa agt gag gtt gaa	1042
Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu	
275 280 285	
tca aca gag tat gtc aat agg cag ttc atg gca gaa aca cag ttc agc	1090
Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser	
290 295 300	
agt ggt gag aag gag caa gtg gat gag tgg aca gtt gaa aca gtt gag	1138
Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu	
305 310 315 320	
gtt gta aac tca ctc cag cag caa cct cag gct gcg tcc cct tca gtc	1186
Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val	
325 330 335	
cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag tca gat cca ctt gtg	1234
Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln Ser Asp Pro Leu Val	
340 345 350	
aga agg cag cgt gta caa gat ctt atg gca caa atg caa ggg ccc tat	1282
Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr	
355 360 365	
aat ttc ata cag gat tca atg ttg gat ttt gaa aat cag acg ctt gat	1330
Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp	
370 375 380	
cct gcc att gta tcc gca cag cct atg aac cct acc cag aac atg gat	1378
Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp	
385 390 395 400	
atg cct cag ctg gtt tgc cct cag gtt cat tct gaa tct aga ctt gcc	1426
Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala	
405 410 415	
caa tct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcc aca cag gtt cct ttg	1474
Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu	
420 425 430	
gtt tca tcc aca agt gag ggg tat aca gca tct cag ccc ttg tac cag	1522
Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln	
435 440 445	
cca tct cat gct acg gag cag cgg ccg cag aaa gag cca atg gat cag	1570
Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln	
450 455 460	
att cag gca aca ata tct ttg aat aca gac cag act aca gca tcc tca	1618
Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser	
465 470 475 480	

tcc ctt cct gct gct tct cag cct caa gtg ttc cag gct ggg aca agt 1666  
 Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser  
 485 490 495

aaa cct ttg cac agc agt gga atc aat gta aat gca gct cca ttc cag 1714  
 Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln  
 500 505 510

tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gct cca gtc cct cct gct aat 1762  
 Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Ala Asn  
 515 520 525

gaa cca gaa acg tta aaa caa cag agt cag tac cag gcc act tat aac 1810  
 Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr Gln Ala Thr Tyr Asn  
 530 535 540

cag agt ttt tcc agt cag cct cac caa gtg gaa caa aca gag ctt caa 1858  
 Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Leu Gln  
 545 550 555 560

caa gac caa ctg caa acg gtg gtt ggc act tac cat gga tcc cag gac 1906  
 Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His Gly Ser Gln Asp  
 565 570 575

cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa ccc cca cag cag aac 1954  
 Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn  
 580 585 590

act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac aac agt cgt ggg gta 2002  
 Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val  
 595 600 605

tct cga gga ggg tct cgt ggt gcc aga ggc ttg atg aat gga tac agg 2050  
 Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg  
 610 615 620

ggc cct gcc aat gga ttt aga gga gga tat gat ggt tac cgc cct tca 2098  
 Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser  
 625 630 635 640

ttc tcg aac act cca aac agt ggt tat tca cag tct cag ttc act gct 2146  
 Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala  
 645 650 655

ccc cgg gac tac tct ggt tac cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc 2194  
 Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe  
 660 665 670

aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga gcc cca cga ggt aat 2242  
 Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Asn  
 675 680 685

ata ttg tgg tgg tga tccatgctcc tatgtggagc ttctgttctg gccttggaag 2297  
 Ile Leu Trp Trp  
 690

aactgttcat agtccgcatg taggttacat gttaggaata catttatott ttccagactt 2357

gttgctaaag attaaatgaa atgctctgtt totaaaattt catcttgaat ccaaatttta 2417

atthttgaaat gactttccct gctgttctct tcaaaatcag aacattttct ctgcctcaga 2477

ES 2 691 738 T3

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

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

10 <400> 26





ES 2 691 738 T3

Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys  
 85 90 95  
 Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg  
 100 105 110  
 Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr  
 115 120 125  
 Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu  
 130 135 140  
 Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp  
 145 150 155 160  
 Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser Gly Val Pro Ile Leu  
 165 170 175  
 Ser Glu Glu Glu Leu Ser Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Lys Leu Val Asp  
 180 185 190  
 Pro Glu Arg Asp Met Ser Leu Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu His Ala  
 195 200 205  
 Ser Ile His Leu Trp Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys  
 210 215 220  
 Gly Thr Thr Tyr Lys Ala Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln  
 225 230 235 240  
 Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu  
 245 250 255  
 Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu  
 260 265 270  
 Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu  
 275 280 285  
 Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser  
 290 295 300  
 Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu  
 305 310 315 320  
 Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val  
 325 330 335

ES 2 691 738 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn



ES 2 691 738 T3

cccaccgggc	gcgcgcgtag	ccgcctgccc	gcocgcocgc	tgccgcgttt	gtcccgcgtc	60							
tctcccgcgc	cgctctctga	cttgctggtc	ttgtccttcc	ctcccgcgttt	tttctctctcc	120							
tctcttctcg	gtctaaag	atg ccc	tog gcc	acc agc	cac agc	gga agc	ggc	171					
		Met	Pro	Ser	Ala	Thr	Ser	His	Ser	Gly	Ser	Gly	
		1				5						10	
agc aaa	tcg tcg	gga ccg	ccg ccg	ccg tcc	ggt tcc	tcc ggg	agt gag	219					
Ser Lys	Ser Ser	Gly Pro	Pro Pro	Pro Pro	Ser Gly	Ser Ser	Ser Gly	Ser Glu					
	15			20		25							
gcg gcg	gcc ggg	gca gct	gcg ccg	gct tct	cag cat	ccg gca	acc ggc	267					
Ala Ala	Ala Gly	Ala Ala	Ala Pro	Ala Ser	Gln His	Pro Ala	Thr Gly						
	30		35			40							
acc ggc	gcc gtc	cag acc	gag gcc	atg aag	cag att	ctc ggc	gta atc	315					
Thr Gly	Ala Val	Gln Thr	Glu Ala	Met Lys	Gln Ile	Leu Gly	Val Ile						
	45		50		55								
gac aag	aaa ctt	cgg aac	ctg gag	aag aaa	aag ggt	aaa ctt	gat gat	363					

ES 2 691 738 T3

Asp 60	Lys	Lys	Leu	Arg	Asn 65	Leu	Glu	Lys	Lys	Lys 70	Gly	Lys	Leu	Asp 75	Asp		
tac	cag	gaa	cga	atg	aat	aaa	ggg	gaa	agg	ctc	aat	caa	gac	cag	ctg		411
Tyr	Gln	Glu	Arg	Met 80	Asn	Lys	Gly	Glu	Arg 85	Leu	Asn	Gln	Asp	Gln	Leu		
gat	gcc	gta	tct	aag	tac	cag	gaa	gtc	aca	aat	aat	ttg	gag	ttt	gca		459
Asp	Ala	Val	Ser 95	Lys	Tyr	Gln	Glu	Val 100	Thr	Asn	Asn	Leu	Glu	Phe	Ala		
aag	gaa	tta	cag	agg	agt	ttc	atg	gca	tta	agt	caa	gat	att	cag	aaa		507
Lys	Glu	Leu	Gln 110	Arg	Ser	Phe	Met	Ala	Leu	Ser	Gln	Asp	Ile	Gln	Lys		
aca	ata	aag	aag	aca	gca	cgt	cgg	gaa	cag	ctt	atg	aga	gaa	gaa	gca		555
Thr	Ile	Lys	Lys	Thr	Ala	Arg	Arg	Glu	Gln	Leu	Met 135	Arg	Glu	Glu	Ala		
gaa	cag	aag	cgc	tta	aaa	act	gta	ctt	gag	tta	cag	tat	gta	ttg	gat		603
Glu	Gln	Lys	Arg	Leu	Lys 145	Thr	Val	Leu	Glu	Leu	Gln	Tyr	Val	Leu	Asp 155		
aag	ctg	gga	gat	gat	gat	gtg	aga	aca	gat	ctg	aaa	caa	ggt	ttg	agt		651
Lys	Leu	Gly	Asp	Asp	Asp	Val	Arg	Thr	Asp 165	Leu	Lys	Gln	Gly	Leu	Ser 170		
gga	gtg	cca	ata	ttg	tct	gag	gag	gag	ttg	tca	ttg	ctg	gat	gag	ttc		699
Gly	Val	Pro	Ile 175	Leu	Ser	Glu	Glu	Glu	Leu 180	Ser	Leu	Leu	Asp	Glu	Phe		
tac	aag	ctc	gta	gat	cct	gag	cgt	gac	atg	agt	tta	agg	tta	aat	gag		747
Tyr	Lys	Leu	Val	Asp	Pro	Glu	Arg	Asp 195	Met	Ser	Leu	Arg	Leu	Asn	Glu		
cag	tat	gaa	cat	gcc	tca	att	cac	ttg	tgg	gat	ttg	ctg	gaa	ggg	aaa		795
Gln	Tyr	Glu	His	Ala	Ser	Ile	His	Leu	Trp	Asp	Leu	Leu	Glu	Gly	Lys		
gaa	aag	cct	gtg	tgt	gga	aca	acc	tat	aaa	gct	cta	aag	gaa	att	gtt		843
Glu	Lys	Pro	Val	Cys	Gly	Thr	Thr	Tyr	Lys	Ala	Leu	Lys	Glu	Ile	Val 235		
gag	cgt	ggt	ttc	cag	tca	aac	tac	ttt	gat	agc	act	cac	aat	cat	caa		891
Glu	Arg	Val	Phe	Gln	Ser	Asn	Tyr	Phe	Asp 245	Ser	Thr	His	Asn	His	Gln 250		
aat	ggg	ttg	tgt	gag	gag	gaa	gag	gcg	gct	tca	gcg	ccc	aca	gtg	gag		939
Asn	Gly	Leu	Cys 255	Glu	Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser	Ala	Pro	Thr	Val	Glu		
gac	cag	gta	gct	gaa	gct	gaa	cct	gag	cca	gcg	gaa	gaa	tac	aca	gag		987
Asp	Gln	Val	Ala	Glu	Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Ala	Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu		
caa	agt	gag	ggt	gaa	tca	aca	gag	tat	gtc	aat	agg	cag	ttc	atg	gca		1035
Gln	Ser	Glu	Val	Glu	Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn	Arg	Gln	Phe	Met	Ala		
gaa	aca	cag	ttc	agc	agt	ggt	gag	aag	gag	caa	gtg	gat	gag	tgg	aca		1083
Glu	Thr	Gln	Phe	Ser	Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln	Val	Asp	Glu	Trp	Thr 315		
300					305					310							

gtt gaa aca gtt gag gtt gta aac tca ctc cag cag caa cct cag gct	1131
Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala	
320 325 330	
gcg tcc cct tca gtc cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag	1179
Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln	
335 340 345	
tca gat cca ctt gtg aga agg cag cgt gta caa gat ctt atg gca caa	1227
Ser Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln	
350 355 360	
atg caa ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca atg ttg gat ttt gaa	1275
Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu	
365 370 375	
aat cag acg ctt gat cct gcc att gta tcc gca cag cct atg aac cct	1323
Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro	
380 385 390 395	
acc cag aac atg gat atg cct cag ctg gtt tgc cct cag gtt cat tct	1371
Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser	
400 405 410	
gaa tct aga ctt gcc caa tct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcc	1419
Glu Ser Arg Leu Ala Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala	
415 420 425	
aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag ggg tat aca gca tct	1467
Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser	
430 435 440	
cag ccc ttg tac cag cca tct cat gct acg gag cag cgg ccg cag aaa	1515
Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys	
445 450 455	
gag cca atg gat cag att cag gca aca ata tct ttg aat aca gac cag	1563
Glu Pro Met Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln	
460 465 470 475	
act aca gca tcc tca tcc ctt cct gct gct tct cag cct caa gtg ttc	1611
Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe	
480 485 490	
cag gct ggg aca agt aaa cct ttg cac agc agt gga atc aat gta aat	1659
Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn	
495 500 505	
gca gct cca ttc cag tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gct cca	1707
Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro	
510 515 520	
gtc cct cct gct aat gaa cca gaa acg tta aaa caa cag agt cag tac	1755
Val Pro Pro Ala Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Ser Gln Tyr	
525 530 535	
cag gcc act tat aac cag agt ttt tcc agt cag cct cac caa gtg gaa	1803
Gln Ala Thr Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu	
540 545 550 555	
caa aca gag ctt caa caa gac caa ctg caa acg gtg gtt ggc act tac	1851
Gln Thr Glu Leu Gln Gln Asp Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr	
560 565 570	

ES 2 691 738 T3

cat gga tcc cag gac cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa 1899  
His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln  
575 580 585

ccc cca cag cag aac act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac 1947  
Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr  
590 595 600

aac agt cgt ggg gta tct cga gga ggg tct cgt ggt gcc aga ggc ttg 1995  
Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu  
605 610 615

atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttt aga gga gga tat gat 2043  
Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp  
620 625 630 635

ggt tac cgc cct tca ttc tog aac act cca aac agt ggt tat tca cag 2091  
Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln  
640 645 650

tct cag ttc act gct ccc cgg gac tac tct ggt tac cag cgg gat gga 2139  
Ser Gln Phe Thr Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly  
655 660 665

tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga 2187  
Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly  
670 675 680

gcc cca cga ggt aat ata ttg tgg tgg tga tcctagctcc tatgtggagc 2237  
Ala Pro Arg Gly Asn Ile Leu Trp Trp  
685 690

ttctgttctg gccttgaag aactgttcat agtccgcatg taggttacet gttaggaata 2297

catttatctt ttccagactt gttgctaaag attaaatgaa atgctctggt tctaaaattt 2357

catcttgaat ccaaatttta atttttgaat gactttccct gctgttgtct tcaaaatcag 2417

aacattttct ctgcctcaga aaagcgtttt tccaactgga aatttatttt tcagggtotta 2477

aaacctgcta aatgttttta ggaagtacct actgaaactt tttgtaagac atttttggaa 2537

cgagcttgaa catttatata aatttattac cctctttgat tttgaaaca tgcataattat 2597

atthagctg agaagccctt caaatggcca gataagccac agtttttagct agagaacctat 2657

ttagaattga cataactaat ctaaacttga acacttttag gaccaatggt agtgttctaa 2717

ataccaacat atttctgatg tttaaacaga tctcccaaat tcttaggacc ttgatgtcat 2777

taaaatttag aatgacaagc ttaagaggct ttagtttcat ttgtttttca agtaatgaaa 2837

aataatttct tacatgggca gatagttaat ttggtgaaca attacaggta gcatttcatg 2897

taatctgatg ttctaaatgg ttctcttatt gaaggagggt aaagaattag gtttcttaca 2957

gtttttggct ggccatgaca tgtataaaat gtatattaag gaggaattat aaagtacttt 3017

aatttgaatg ctagtggcaa ttgatcatta agaaagtact ttaaagcaaa aggttaatgg 3077

gtcatctggg aaaaatactg aagtatcaaa ggtatttgca tgtgaatgtg gggtatgttc 3137



ES 2 691 738 T3

```
ttctatccca cctttagca tattctatga aagttgagtt aatgatagc taaaatatct 3197
gtttcaacag catgtaaaaa gttattttaa ctggtacaag tcattataca attttgaatg 3257
ttctgtagtt tctttttaac agtttaggta caaaggctcg ttttcattct ggtgcttttt 3317
attaattttg atagtatgat gtcacttctt attgaaatgt aagctagcgt gtaccttaga 3377
atgtgagctc catgagagca ggtaccttgt ttgtcttcac tgctgtatct attcccaacg 3437
cctcatgaca gtgcctggca catagtaggc actcaataaa tacttgttga atgaatgaaa 3497
aaaaaaaaa a 3508
```

5 <210> 28  
<211> 692  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*  
  
<400> 28





ES 2 691 738 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 691 738 T3

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

Ile Leu Trp Trp  
 690

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

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

<400> 29

```

atg ccc tcg gct acc aac ggc acc atg gcg agc agc agc ggg aag gcg      48
Met Pro Ser Ala Thr Asn Gly Thr Met Ala Ser Ser Ser Gly Lys Ala
1          5          10

ggc ccg ggc ggc aac gag cag gcc ccg gcg gcg gca gcg gcg gcc ccg      96
Gly Pro Gly Gly Asn Glu Gln Ala Pro Ala Ala Ala Ala Ala Pro
20          25          30

cag gcg tcg ggc ggc agc atc acc tcg gtt cag acc gag gcc atg aag      144
Gln Ala Ser Gly Gly Ser Ile Thr Ser Val Gln Thr Glu Ala Met Lys
35          40          45

cag atc ttg gga gtg atc gac aaa aag ctc cgc aac ctc gag aag aaa      192
Gln Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys
50          55          60

aag agc aaa ctt gac gat tac cag gaa cga atg aac aag ggg gaa cgt      240
Lys Ser Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg
65          70          75          80

cta aat caa gat caa ctg gat gca gtg tca aaa tac cag gaa gtg aca      288
Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr
85          90          95

aat aac ctg gaa ttc gct aaa gaa ctg cag agg agc ttt atg gca ctg      336
Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu
100         105         110

agc caa gat atc cag aaa aca ata aaa aag acg gct cgc agg gag cag      384
Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln
115         120         125

ctg atg aga gaa gag gct gag cag aag cgt tta aag act gtg cta gag      432
Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu
130         135         140

ctg cag ttc att ttg gac aag ttg ggt gac gat gaa gtg cgc agt gac      480
Leu Gln Phe Ile Leu Asp Lys Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Ser Asp
145         150         155         160

ttg aaa caa gga tca aat gga gta ccg gta ctg aca gag gag gaa ctg      528
Leu Lys Gln Gly Ser Asn Gly Val Pro Val Leu Thr Glu Glu Glu Leu
165         170         175
    
```

ES 2 691 738 T3

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

ES 2 691 738 T3

	420		425		430														
	gag gga tat	aca gcc tcc	cag ccc atg	tat cag cct	tct cat acc	aca													1344
	Glu Gly Tyr	Thr Ala Ser	Gln Pro Met	Tyr Gln Pro	Ser His Thr	Thr													
		435		440		445													
	gag caa cgg	cca cag aag	gaa tcc att	gac cag att	cag gct tca	atg													1392
	Glu Gln Arg	Pro Gln Lys	Glu Ser Ile	Asp Gln Ile	Gln Ala Ser	Met													
		450		455		460													
	tca ctg aat	gca gac cag	acc ccg tca	tca tca tca	tca ctt ccc	act gca													1440
	Ser Leu Asn	Ala Asp Gln	Thr Pro Ser	Ser Ser Ser	Leu Pro Thr	Ala													
		465		470		475													
	tcc cag ccg	caa gtt ttc	caa gct gga	tct agc aaa	cct ttg cat	agc													1488
	Ser Gln Pro	Gln Val Phe	Gln Ala Gly	Ser Ser Ser	Lys Pro Leu	His Ser													
		485		490		495													
	agc gga atc	aat gtt aat	gca gct cca	ttc caa tcc	atg caa aca	gta													1536
	Ser Gly Ile	Asn Val Asn	Ala Ala Pro	Phe Gln Ser	Met Gln Thr	Val													
		500		505		510													
	ttc aac atg	aat gca cct	gtt cct cct	gtt aat gag	cca gaa gcc	ctt													1584
	Phe Asn Met	Asn Ala Pro	Val Pro Pro	Val Asn Glu	Pro Glu Ala	Leu													
		515		520		525													
	aag caa caa	aat cag tac	cag gcc agt	tac aac cag	agt ttc tcc	aat													1632
	Lys Gln Gln	Asn Gln Tyr	Gln Ala Ser	Tyr Asn Gln	Ser Phe Ser	Asn													
		530		535		540													
	cag cca cac	caa gta gaa	caa tca gat	ctt cag caa	gaa cag ctc	cag													1680
	Gln Pro His	Gln Val Glu	Gln Ser Asp	Leu Gln Gln	Glu Gln Leu	Gln													
		545		550		555													
	aca gtg gtt	ggt act tac	cat ggt tct	ccg gac cag	acc cat caa	gtg													1728
	Thr Val Val	Val Gly Thr	Tyr His Gly	Ser Pro Asp	Gln Thr His	Gln Val													
		565		570		575													
	gca gga aac	cac cag caa	cct ccc cag	cag cag aat	act gga ttt	cca													1776
	Ala Gly Asn	His Gln Gln	Pro Pro Gln	Gln Gln Asn	Thr Gly Phe	Pro Arg													
		580		585		590													
	aac agt cag	cct tat tac	aac agt cgg	gga gtg tct	cgt ggt gga	tca													1824
	Asn Ser Gln	Pro Tyr Tyr	Asn Ser Arg	Gly Val Ser	Arg Gly Gly	Ser													
		595		600		605													
	cgt ggg act	cgt gga ttg	atg aat ggt	tac agg gga	cct gca aat	gga													1872
	Arg Gly Thr	Arg Gly Leu	Met Asn Gly	Tyr Arg Tyr	Arg Gly Pro	Ala Asn Gly													
		610		615		620													
	ttt aga gga	gga tat gat	ggc tac cgt	cct tca ttt	tcc aac act	ccg													1920
	Phe Arg Gly	Gly Tyr Asp	Gly Tyr Arg	Pro Ser Phe	Ser Asn Thr	Pro													
		625		630		635													
	aac agt ggt	tac acg cag	ccc caa ttt	aat gct cct	cga gat tat	tca													1968
	Asn Ser Gly	Tyr Thr Gln	Pro Gln Phe	Asn Ala Pro	Arg Asp Tyr	Ser													
		645		650		655													
	aac tac cag	cgg gat gga	tat cag cag	aac ttc aaa	cgt ggt tct	gga													2016
	Asn Tyr Gln	Arg Asp Gly	Tyr Gln Gln	Asn Phe Lys	Arg Gly Ser	Gly													
		660		665		670													
	caa agt ggg	cct cgg gga	gct cct cga	ggt cgt gga	ggg ccc cca	aga													2064

ES 2 691 738 T3

Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg  
 675 680 685  
 cca aac aga ggg atg oct caa atg aac gct cag caa gtg aat taa 2109  
 Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Ala Gln Gln Val Asn  
 690 695 700

5  
 <210> 30  
 <211> 702  
 <212> PRT  
 <213> *Gallus*  
 <400> 30

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



ES 2 691 738 T3

Asn Met Arg Leu Asn Glu Gln Tyr Glu Gln Ala Ser Val His Leu Trp  
 195 200 205

Asp Leu Leu Glu Gly Lys Glu Lys Pro Val Cys Gly Thr Thr Tyr Lys  
 210 215 220

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

Ser Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala  
 245 250 255

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

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

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

Gln Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu  
 305 310 315 320

Gln Gln Gln Thr Gln Ala Thr Ser Pro Pro Val Pro Glu Pro His Thr  
 325 330 335

Leu Thr Thr Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val  
 340 345 350

Gln Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Met Gln Asp  
 355 360 365

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

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

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

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

Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Met Tyr Gln Pro Ser His Thr Thr  
 435 440 445

ES 2 691 738 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 691 738 T3

5 <210> 31  
 <211> 20  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> cebador T3  
 10 <400> 31  
 aattaaccct cactaaaggg 20  
 <210> 32  
 <211> 19  
 <212> ADN  
 15 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> cebador T7  
 20 <400> 32  
 taatacgact cactatagg 19  
 <210> 33  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 25 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> cebador  
 30 <400> 33  
 aaggtttgaa tggagtgc 18  
 <210> 34  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 35 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> cebador  
 40 <400> 34  
 tgctccttt caccactg 18  
 <210> 35  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 50 <220>  
 <223> cebador GAPDH  
 <400> 35  
 55 gggctgcttt taactctg 18  
 <210> 36  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 60 <220>  
 <223> cebador GAPDH  
 <400> 36  
 65 ccaggaatg agcttgac 18

ES 2 691 738 T3

<210> 37  
 <211> 58  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 37

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

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

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

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

10 <210> 38  
 <211> 22  
 <212> ADN  
 <213> Artificial

15 <220>  
 <223> cebador

<400> 38  
 aggtsharct gcagsagtcw gg 22

20 <210> 39  
 <211> 23  
 <212> ADN  
 <213> Artificial

25 <220>  
 <223> cebador

30 <400> 39  
 ctcgagttaa ttcacttgct gag 23

<210> 40  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 40

Asp Tyr Asn Met Asp  
 1 5

40 <210> 41  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

45 <400> 41

ES 2 691 738 T3

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

Gly

5 <210> 42  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 42

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

15 <210> 43  
 <211> 148  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 43

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

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

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

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

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

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

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

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

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

20 Pro Ser Val Tyr  
 145

ES 2 691 738 T3

<210> 44  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

5

<400> 44

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

10

<210> 45  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

15

<400> 45

Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp  
1 5

20

<210> 46  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

25

<400> 46

Gln His Phe Trp Ser Thr Leu Thr  
1 5

30

<210> 47  
<211> 139  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

<400> 47

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

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

35

ES 2 691 738 T3

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

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

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

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

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

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

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

5

<210> 48  
 <211> 444  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

<400> 48

atggaatgga gcggggtctt tatctttctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60  
 gtccagctgc atcagtttgg agctgagctg gtgaagcctg gggcttcagt gaagatatcc 120  
 tgcaaggctt ctggctacac attcactgac tacaacatgg actgggtgaa gcagagccat 180  
 ggaaagagcc ttgagtggat tggagatatt aatcctaact atgatagtac tagctacaac 240  
 cagaagttca agggaaaggc cacattgact gtagacaagt cctccagcac agcctacatg 300  
 gagctcogca gcctgacatc tgaggacact gcagtctatt actgtgcaag atcgaggagc 360  
 tatgattacg aaggatttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgcagcc 420  
 aaaacaacac ccccatcagt ctat 444

10

<210> 49  
 <211> 444  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 49

ES 2 691 738 T3

atggaatgga gcggggtctt tatctttctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60  
 gtccagctgc atcagtttgg agctgagctg gtgaagcctg gggcttcagt gaagatatcc 120  
 tgcaaggctt ctggctacac attcactgac tacaacatgg actgggtgaa gcagagccat 180  
 ggaaagagcc ttgagtggat tggagatatt aatcctaact atgatagtac tagctacaac 240  
 cagaagttca agggaaaggc cacattgact gtagacaagt cctocagcac agcctacatg 300  
 gagctccgca gcctgacatc tgaggacact gcagtctatt actgtgcaag atogaggagc 360  
 tatgattacg aaggatttgc ttactggggc caagggactc tggctactgt ctctgcagcc 420  
 aaaacaacac ccccatcagt ctat 444

5 <210> 50  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 50

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

15 <210> 51  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 51

20 Gly Ala Ser Ile Arg Glu Ser  
 1 5

25 <210> 52  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 52

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

35 <210> 53  
 <211> 132  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 53



ES 2 691 738 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Asn Asn Arg  
 130

5 <210> 54  
 <211> 398  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

<400> 54

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

10  
 15 <210> 55  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

ES 2 691 738 T3

<400> 55

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

5  
<210> 56  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

10  
<400> 56

Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp  
1 5

15  
<210> 57  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

<400> 57

20  
Gln His Phe Trp Ser Thr Leu Thr Phe  
1 5

25  
<210> 58  
<211> 117  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

<400> 58

ES 2 691 738 T3

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

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

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

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

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

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

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

Ile Lys Gln Ser Asp  
 115

5 <210> 59  
 <211> 353  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

<400> 59

gaggactact agtcatatgg attccgatat ccagctgacc cagtctccag cctccoctatc 60

tgcatctgtg ggagaaactg tcaccatcac atgtcgagca agtgggaata ttcacaatta 120

tttagcatgg tatcagcaga aacagggaaa atctcctcag ctccctggtct ataatgcaaa 180

aaccttagca gatggtgtgc catcaagggt cagtggcagt ggatcaggaa cacaatatc 240

tctcaagatc aacagcctgc agcctgaaga ttttgggagt tattactgtc aacatttttg 300

gagtacgctc acgttcggag gtggtaccaa gctggagatc aaacaatcgg atc 353

10 <210> 60  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 60

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

ES 2 691 738 T3

5 <210> 61  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 61

**Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser**  
 1 5

10 <210> 62  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

15 <400> 62

**Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Tyr Thr**  
 1 5

20 <210> 63  
 <211> 94  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

25 <400> 63

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

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

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

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

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

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

30 <210> 64  
 <211> 283  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

35 <400> 64

ES 2 691 738 T3

tcaggagata gagtcagtct ttctgcagg gccagtcaaa gtattagcaa ctacctacac 60  
 tggtatcaac aaaaatcaca tgagtctcca aggcttctca tcaagtatgc ttcccagtcc 120  
 atctctggga tcccctccag gttcagtggc agtggatcag ggacagattt cactctcagt 180  
 atcaacagtg tggagactga agattttggga atgtatttct gtcaacagag taacagctgg 240  
 ccgtacacgt tcggtgcagg taccaagctg gagatcaaac aga 283

5 <210> 65  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 65

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

15 <210> 66  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 66

20 Glu Ala Ser Ile Thr Lys  
 1 5

25 <210> 67  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 67

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

35 <210> 68  
 <211> 105  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 68

ES 2 691 738 T3

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

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

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

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

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

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

Val Gln Val Pro Arg Arg Arg Ser Asn  
 100 105

5 <210> 69  
 <211> 317  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

<400> 69

ggactcttct gctctgtgga gagatgtcac tatcaactgc aatccagtea gaatcttttg 60  
 agtattgtaa accggatatca ctacatgtcc gaaaccctc ctaaactoct ggtctatcct 120  
 gcactgctta tctatgaggc atccattaca aatcctgtg tccctgatcg gttcacacga 180  
 agtggatctg ggacaaactt cactctcacc attaattttg tgcattgctga tgacctaat 240  
 ttttattact gtcaacacaaa tcgtggcagc tttctccct caagttcggg gcaggtacca 300  
 10 agaaggagat caaacia 317

15 <210> 70  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 70

Gly Tyr Thr Met Asn  
 1 5

20 <210> 71  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 25

ES 2 691 738 T3

<400> 71

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

5 <210> 72  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

10 <400> 72

Trp Gly Val Trp Ser Ala Met Asp Tyr  
 1 5

15 <210> 73  
 <211> 100  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

20 <400> 73

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Lys  
 100

25 <210> 74  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 74

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

<210> 75  
 <211> 7

ES 2 691 738 T3

<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

5 <400> 75

Leu Ala Ser Asn Arg Asp Thr  
1 5

<210> 76  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

10 <400> 76

Leu Gln His Cys Asn Tyr Pro Asn Glu  
1 5

15 <210> 77  
<211> 90  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

20 <400> 77

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

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

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

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

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

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

25 <210> 78  
<211> 301  
<212> ADN  
<213> *Mus musculus*

30 <400> 78



ES 2 691 738 T3

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

5 <210> 79  
 <211> 290  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 79

gacaggggtca gcatcacctg caagggcagt caaaatgttc gtactgctgt agcctggtat 60  
 caacagaaac cacggcagtc tcctaaagca ctgatttact tggcatccaa cggggacact 120  
 ggactccctg atcgttccc aggcagggga tctgggacag atttactct caacattacc 180  
 aatgtgcaat ctgaagacct ggaagattat ttctgtctgc aacattgtaa ttatcctaac 240  
 10 gagttcagag gttgtaccaa ggtgccaatc taaagaacaa acaccccctg 290

15 <210> 80  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 80

Ser Tyr Trp Met Gln  
 1 5

20 <210> 81  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 25 <400> 81

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

**Gly**

30 <210> 82  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 35 <400> 82

ES 2 691 738 T3

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

5  
 <210> 83  
 <211> 116  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 83

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

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

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

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

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

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

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

10  
 Val Ser Ser Asn  
 115

15  
 <210> 84  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 84

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

20  
 <210> 85  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 25  
 <400> 85

Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp  
 1 5

ES 2 691 738 T3

<210> 86  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 86

Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu Thr  
 1 5

10

<210> 87  
 <211> 100  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 87

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

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

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

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

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

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

Ile Lys Gln Lys  
 100

20

<210> 88  
 <211> 352  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

25

<400> 88

ES 2 691 738 T3

aactgcagga gtctggggct gagctggcaa gacctggggc ttcagtgaag ttgtcctgca 60  
 aggccttctgg ctacaccttt actagctact ggatgcagtg ggtaaacag aggcctggac 120  
 agggctctgga atggattggg gctatttate ctggagatgg tgatactagg tacactcaga 180  
 agttcaaggg caaggccaca ttgactgcag ataaatcctc cagcacagcc tacatgcaac 240  
 tcagcagctt ggcactctgag gactctgctg tctattactg tgcaagaggg gagtatggta 300  
 actattttgc ttactggggc caagggacca cggtcaccgt ctctcaaat cg 352

5 <210> 89  
 <211> 302  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

<400> 89

ggacatcgga tgcactctcta ggagagagag tcactatcac ttgcaaggcg agtcaggaca 60  
 ttaatagcta tttaagctgg ttccagcaga aaccagggaa atctcctaag acctgatct 120  
 atcgtgcaaa cagattggta gatggggctc catcaaggtt cagtggcagt ggatctgggc 180  
 aagattatc tctcaccatc agcagcctgg agtatgaaga tatgggaatt tattattgtc 240  
 tacagtatga tgagtttccg ctcacgttcg gaggaggtac caagctggag atcaaacaaa 300  
 aa 302

15 <210> 90  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 90

Asp Thr Tyr Met His  
 1 5

20 <210> 91  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 91

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

Gly

30 <210> 92  
 <211> 14  
 <212> PRT

ES 2 691 738 T3

<213> *Mus musculus*

<400> 92

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

<210> 93

<211> 108

<212> PRT

10 <213> *Mus musculus*

<400> 93

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

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

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

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

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

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

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

15

<210> 94

<211> 11

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

20

<400> 94

Ser Val Asp Ser Tyr Gly Asn Ser Phe Met His  
1 5 10

25

<210> 95

<211> 7

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

30

<400> 95

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser  
1 5

ES 2 691 738 T3

<210> 96  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 96

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Gly Arg  
 1 5

10

<210> 97  
 <211> 104  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 97

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

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

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

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

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

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

Val Pro Ser Trp Arg Ser Asn Lys  
 100

20

<210> 98  
 <211> 326  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

25

<400> 98

ES 2 691 738 T3

gc atggctca gtcagttgtc ctgcacagct tctggcttca acattaaaga cacctatatg 60  
 cactgggtga agcagaggcc tgaacagggc ctggagtgga ttggaaggat tgatcctgcg 120  
 aatggtaata ctaaatatga cccgaagttc cagggcaagg ccaactataac agcagacaca 180  
 tctccaaca cagcctacct gcagctcagc agcctgacat ctgaggacac tgccgtctat 240  
 tactgtgcta gaccgattca ttattactac ggtagtagcc ttgcttactg gggccaaggg 300  
 accacggtea ccgtctcctc aaaaaa 326

5 <210> 99  
 <211> 313  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 99

gagtttcatg ctgtgtctct agggcagagg gccaccatat cctgcagagc cagtgaaagt 60  
 gttgatagtt atggcaatag ttttatgcac tggtagcagc agaaaccagg acagccaccc 120  
 aaactcctca tctatcgtgc atccaaccta gaatctggga tccctgccag gttcagtggc 180  
 agtgggtcta ggacagactt caccctcacc attaactctg tggaggctga tgatggtgca 240  
 acctattact gtcagcaaag taatgaggat cctggacggt cggagggtgg accaagctgg 300  
 10 agatcaaaca aaa 313

15 <210> 100  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 100

Asp Tyr Tyr Met Ser  
 1 5

20 <210> 101  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 25 <400> 101

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

Gly

30 <210> 102  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 35 <400> 102

ES 2 691 738 T3

Ala Arg Ala Asn Trp Ala Phe Asp Tyr  
 1 5

5  
 <210> 103  
 <211> 109  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 103

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

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

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

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

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

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

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

15  
 <210> 104  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 104

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

20  
 <210> 105  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 25  
 <400> 105

Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser  
 1 5



ES 2 691 738 T3

<210> 106  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 106

Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Tyr Thr  
 1 5

10

<210> 107  
 <211> 94  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 107

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

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

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

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

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

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

20

<210> 108  
 <211> 329  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

25

<400> 108

ggccgcgtgc tagcctgggg gtctctgaga ctctcctgtg cacttctggg ttcaccttca 60  
 ctgattacta catgagctgg gtccgccagc ctccaggaaa ggcacttgag tggttgggtt 120  
 ttattagaaa caaagcta at ggttacacaa cagagtacag tgcattctgtg aagggtcggg 180  
 tcaccatoto cagagataat tcccaaagca tcctctatct tcaaataaac acctgagag 240  
 ctgaggacag tgccacttat tactgtgcaa gggctaactg ggcctttgac tactggggcc 300  
 aagggaccac ggtcacctgc tcttcaaaa 329

ES 2 691 738 T3

<210> 109  
 <211> 284  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 109

```

tcaggagata gagtcagtct ttcoctgcagg gccagtcaaa gtattagcaa ctacctacac      60
tggtatcaac aaaaatcaca tgagtctcca aggcttctca tcaagtatgc ttcccagtc      120
atctctggga tccoctccag gttcagtggc agtggatcag ggacagattt cactctcagt      180
atcaacagtg tggagactga agattttgga atgtatttct gtcaacagag taacagctgg      240
cctacacgt tcggaggagg taccaagctg gagatcaaac agaa                          284
    
```

10 <210> 110  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

15 <400> 110

**Asp Tyr Tyr Met Ser**  
**1 5**

20 <210> 111  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

25 <400> 111

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

**Gly**

30 <210> 112  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 112

**Ala Arg Ala Pro Leu Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr**  
**1 5 10**

35

40 <210> 113  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 113

ES 2 691 738 T3

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

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

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

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

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

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

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

5 <210> 114  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 114

10 Asn Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Met His  
 1 5 10

15 <210> 115  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 115

20 Leu Val Ser Asn Leu Glu Ser  
 1 5

25 <210> 116  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 116

30 Gln His Ile Arg Glu Leu Thr Arg  
 1 5

<210> 117  
 <211> 102  
 <212> PRT

ES 2 691 738 T3

<213> *Mus musculus*

<400> 117

```

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

```

5

<210> 118

<211> 340

<212> ADN

10 <213> *Mus musculus*

<400> 118

```

ccggcctgct tgccctggtg ttctctgaga ctctcctgtg caacttctgg gttcaccttc      60
actgattact acatgagctg ggtccgccag cctccaggaa aggcacttga gtggttgggt      120
tttattagaa acaaagctaa tggttacaca acagagtaca gtgcatctgt gaagggtcgg      180
ttcaccatct ccagagataa ttcccaaagc atcctctatc ttcaaatgaa caccctgaga      240
gctgaggaca gtgccactta ttactgtgca agagcccctc tactttacta tgctatggac      300
tactggggcc aagggaccac ggtcaccgtc tccaaatta      340

```

15

<210> 119

<211> 306

<212> ADN

20 <213> *Mus musculus*

<400> 119

ES 2 691 738 T3

```

cgcttcctt tctattctct ggagcagagg gccaccatct catacagggc cagcaaaaat    60
gtcagtacat ctggctatag ttatatgcac tggaaccaac agaaaccagg acagccaccc    120
aaactcctca tctatcttgt atccaaccta gaatctgggg tcctgccag gttcagtggc    180
agtgggtctg ggacagactt cacctcaac atccatcctg tggaggagga ggatgctgca    240
acctattact gtcagcacat tagggagctt acacgttcgg agctggtacc aagctggaaa    300
tcaaac                                                                    306

```

5 <210> 120  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

<400> 120

Ser Tyr Trp Met His  
 1 5

10

<210> 121  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

15

<400> 121

Met Ile Asp Pro Ser Asn Ser Glu Thr Arg Leu Asn Gln Lys Phe Lys  
 1 5 10 15

Asp

20

<210> 122  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

25

<400> 122

Ala Arg Gly Leu Arg His Tyr Trp Tyr Phe Asp Val  
 1 5 10

30

<210> 123  
 <211> 101  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

35

<400> 123

ES 2 691 738 T3

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser Lys  
 100

5 <210> 124  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 124

10 Ser Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Met His  
 1 5 10

15 <210> 125  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 125

20 Leu Val Ser Asn Leu Glu Ser  
 1 5

25 <210> 126  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*  
 <400> 126

30 Gln His Ile Arg Glu Leu Thr Arg Ser  
 1 5

<210> 127

ES 2 691 738 T3

<211> 99  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

5 <400> 127

```

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

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

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

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

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

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

    Ser Asn Lys
    
```

<210> 128  
 <211> 304  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

10

<400> 128

15

```

    gtgtcctgca aggccttcagg ctataccttc accagctact ggatgcactg ggtgaaacag      60
    aggcctggac aaggccttga gtggattggc atgattgatc cttccaatag tgaaactagg      120
    ttaaatcaga agttcaagga caaggccaca ttgaatgtag acaaatcttc caacacagcc      180
    tacatgcagc tcagcagcct gacatctgag gactctgcag tctattactg tgcaagaggg      240
    ttacgccact actggtactt cgatgtctgg ggccaagggg ccacggtcac cgtctcctca      300
    aaaa                                             304
    
```

<210> 129  
 <211> 298  
 <212> ADN  
 <213> *Mus musculus*

20

<400> 129

ES 2 691 738 T3

actattctct ggagagaggg ccctttctca tacagggcca gcaaaagtgt cagtacatct 60  
 ggctatagtt atatgcaactg gaaccaacag aaaccaggac agccacccag actcctcctc 120  
 tatcttgtat ccaacctaga atctggggtc cctgccagggt tcagtggcag tgggtctggg 180  
 acagacttca ccctcaacat ccatcctgtg gaggaggagg atgctgcaac ctattactgt 240  
 cagcacatta gggagcttac acgttcggag gaggtaccaa gctggagatc aaacaaaa 298

5 <210> 130  
 <211> 22  
 <212> ADN  
 <213> Artificial

10 <220>  
 <223> cebador

<400> 130  
 aggtsharct gcagsagtcw gg 22

15 <210> 131  
 <211> 34  
 <212> ADN  
 <213> Artificial

20 <220>  
 <223> cebador

<400> 131  
 tgaggagacg gtgaccgtgg tccctggcc ccag 34

25 <210> 132  
 <211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Artificial

30 <220>  
 <223> cebador

35 <400> 132  
 tccgatatcc agctgacca gtctcca 27

40 <210> 133  
 <211> 31  
 <212> ADN  
 <213> Artificial

<220>  
 <223> cebador

45 <400> 133  
 gttgatctc cagcttgga cchscdcca a 31

50 <210> 134  
 <211> 15  
 <212> ADN  
 <213> Artificial

<220>  
 <223> cebador

55 <400> 134  
 agtcacgacg ttgta 15



ES 2 691 738 T3

5 <210> 135  
<211> 17  
<212> ADN  
<213> Artificial

<220>  
<223> cebador

10 <400> 135  
caggaaacag ctatgac 17

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un medicamento para su uso en un método para el tratamiento y/o la prevención de un cáncer, que comprende un anticuerpo que tiene reactividad inmunológica con una proteína CAPRIN-1 que tiene la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las secuencias numeradas pares SEQ ID NO: 2 a 30 y uno o dos o más tipos de agente antitumoral, en donde el anticuerpo y el agente antitumoral o agentes antitumorales se combinan juntos o por separado y en donde el anticuerpo se une específicamente a la región extracelular de una proteína CAPRIN-1 que existe en la superficie de una célula cancerosa y tiene actividad citotóxica celular.
- 10 2. Un anticuerpo que tiene reactividad inmunológica con una proteína CAPRIN-1 que tiene la secuencia de aminoácido de una cualquiera de las secuencias numeradas pares SEQ ID NO: 2 a 30, para su uso en un método para el tratamiento y/o la prevención de un cáncer, en donde el método comprende la administración a un sujeto del anticuerpo que tienen reactividad inmunológica con una proteína CAPRIN-1 y uno o dos o más tipos de agente antitumoral y en donde el anticuerpo se une específicamente a la región extracelular de una proteína CAPRIN-1 que
- 15 existe en la superficie de una célula cancerosa y en donde el anticuerpo tiene actividad citotóxica celular.
- 20 3. El medicamento o el anticuerpo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el anticuerpo se une específicamente a un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácido representada por SEQ ID NO: 37 en la región extracelular de la proteína CAPRIN-1 que existe en la superficie de una célula cancerosa o a un polipéptido que consiste en una secuencia de 7 o más restos de aminoácido continuos con la región de restos de aminoácidos 50-98 o 233-305 en las secuencias de aminoácidos representadas por la secuencia numeradas pares de SEQ ID NO: 2 a 30, excluyendo las SEQ ID NO: 6 y 18.
- 25 4. El medicamento o el anticuerpo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la proteína CAPRIN-1 es de un ser humano.
- 30 5. El medicamento o el anticuerpo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el agente antitumoral es un fármaco antimetabólico, un agente anticáncer antibiótico, un agente anticáncer a base de alcaloide vegetal, un inhibidor de topoisomerasa o un agente alquilante antitumoral.
- 35 6. El medicamento o el anticuerpo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el agente antitumoral se selecciona del grupo que consiste en ciclofosfamida, paclitaxel, docetaxel, vinorelbina y sales y derivados de los mismos farmacéuticamente aceptables.
- 40 7. El medicamento o el anticuerpo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el cáncer es cáncer de mama, tumor cerebral, leucemia, linfoma, cáncer de pulmón, mastocitoma, cáncer renal, cáncer de cuello de útero, cáncer de vejiga, cáncer de esófago, cáncer gástrico o cáncer colorrectal.
- 45 8. El medicamento o el anticuerpo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo policlonal o un anticuerpo recombinante.
9. El medicamento o el anticuerpo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el anticuerpo es un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo monocatenario o un anticuerpo biespecífico.
10. El medicamento o el anticuerpo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el método comprende la administración a un sujeto del anticuerpo y un agente antitumoral, simultáneamente o por separado.

Fig. 1

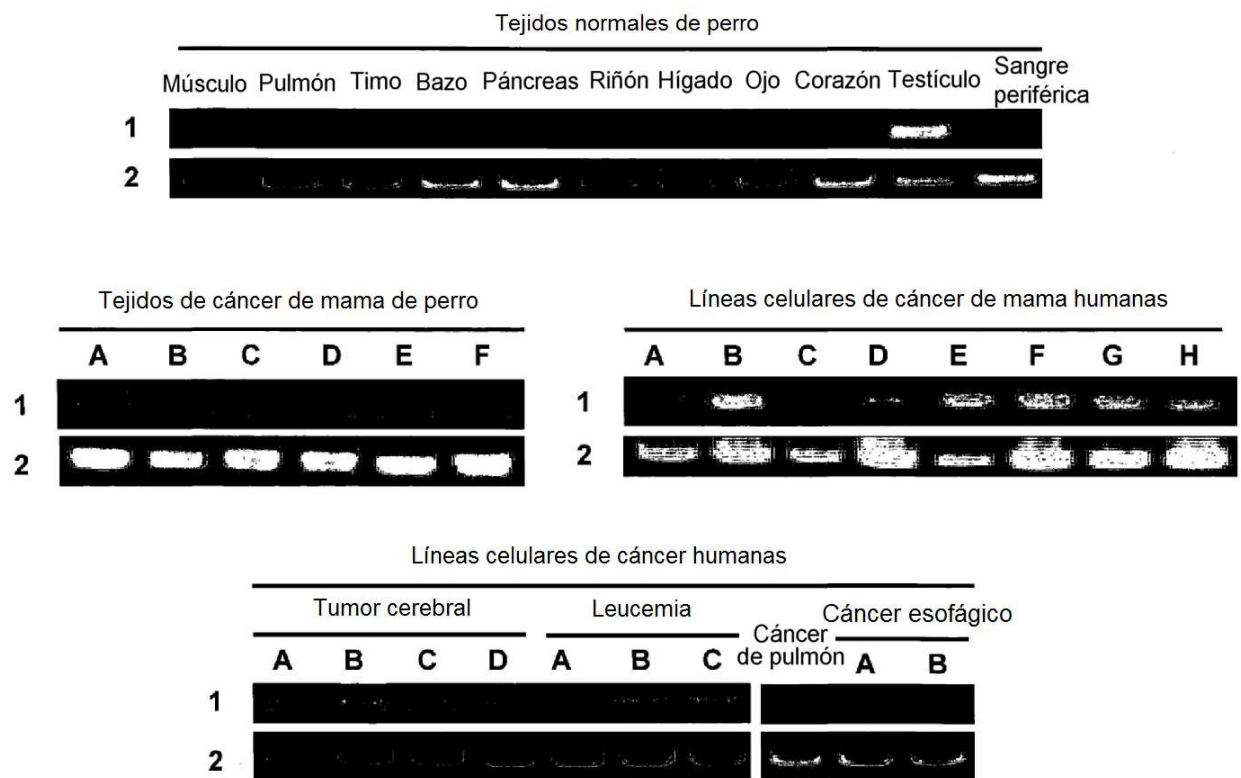


Fig. 2

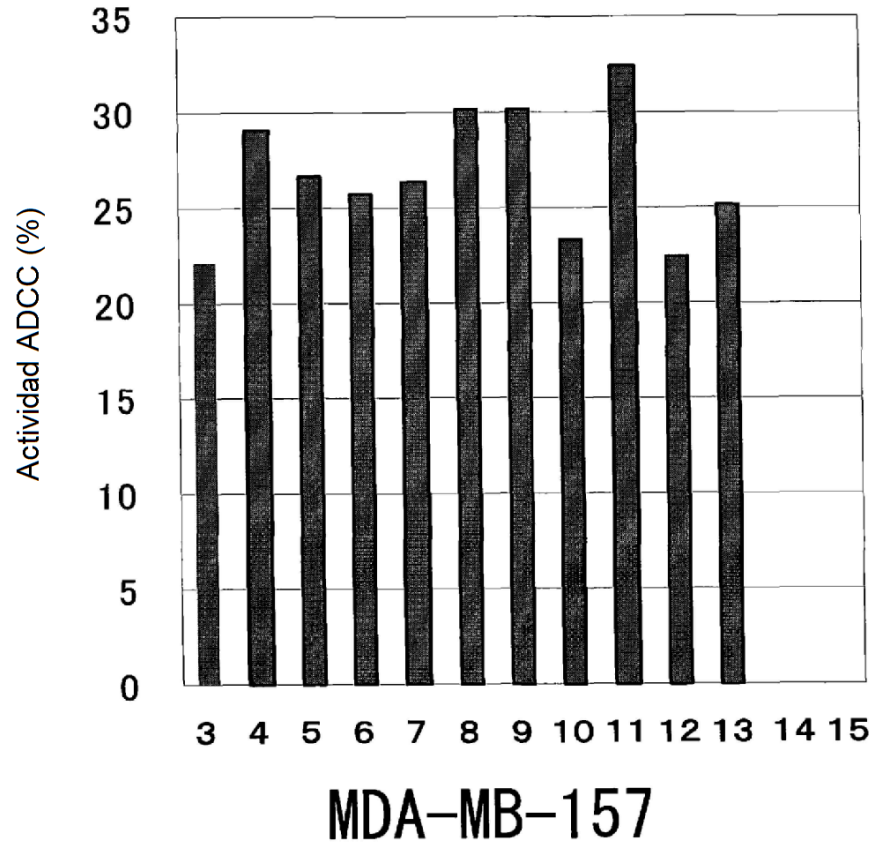


Fig. 3

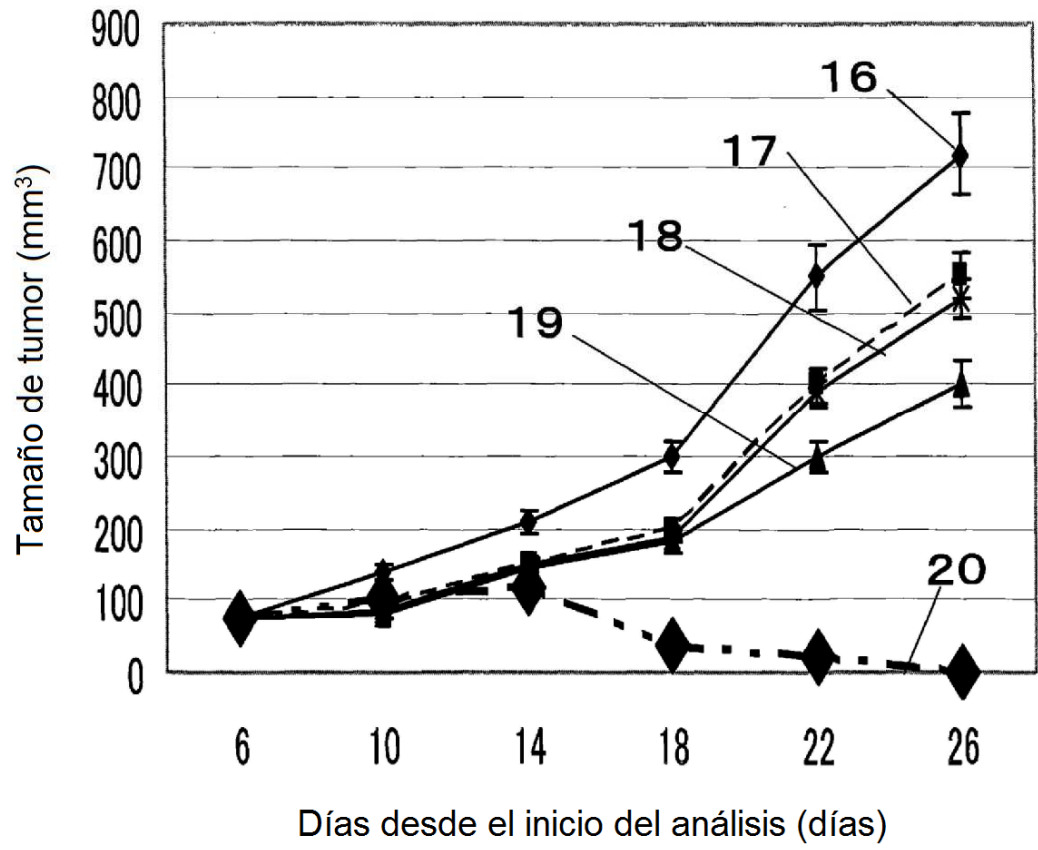


Fig. 4

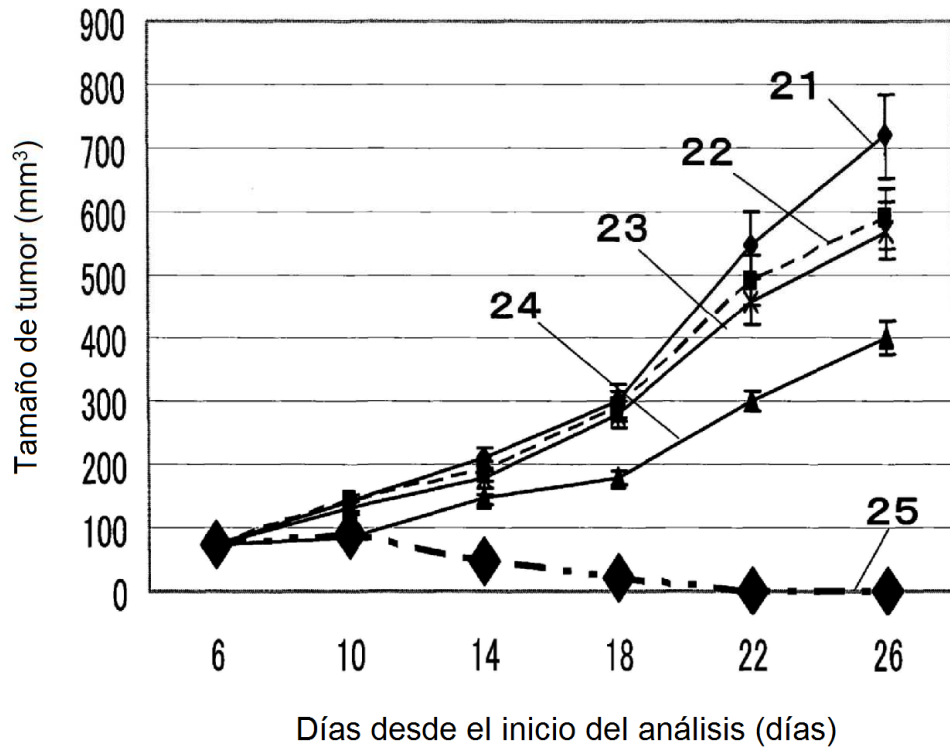


Fig. 5

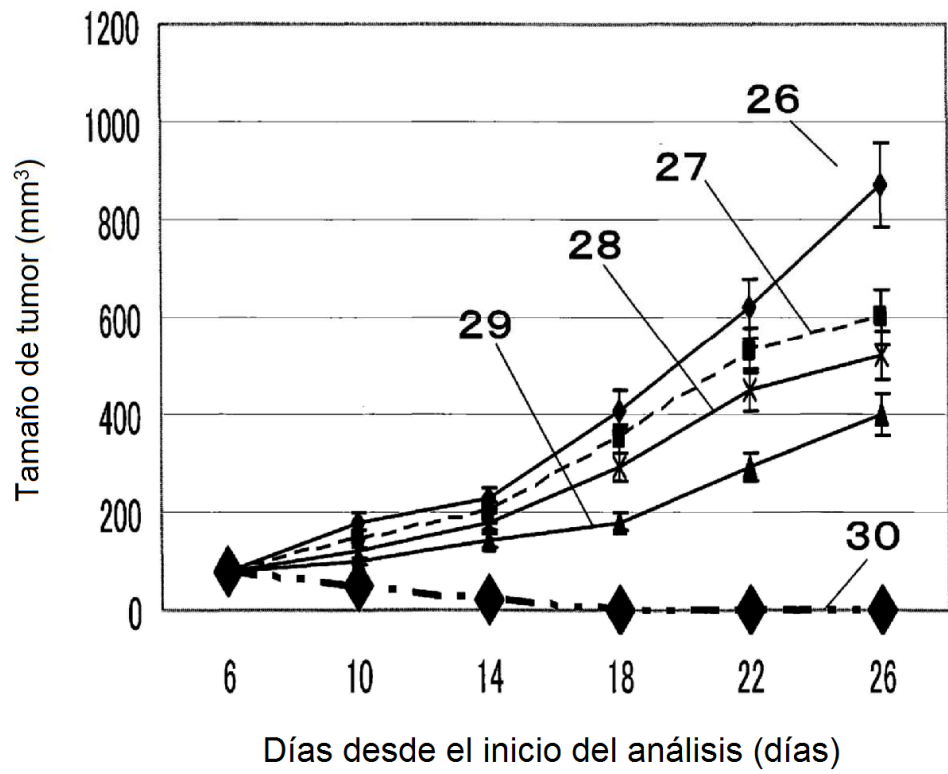


Fig. 6

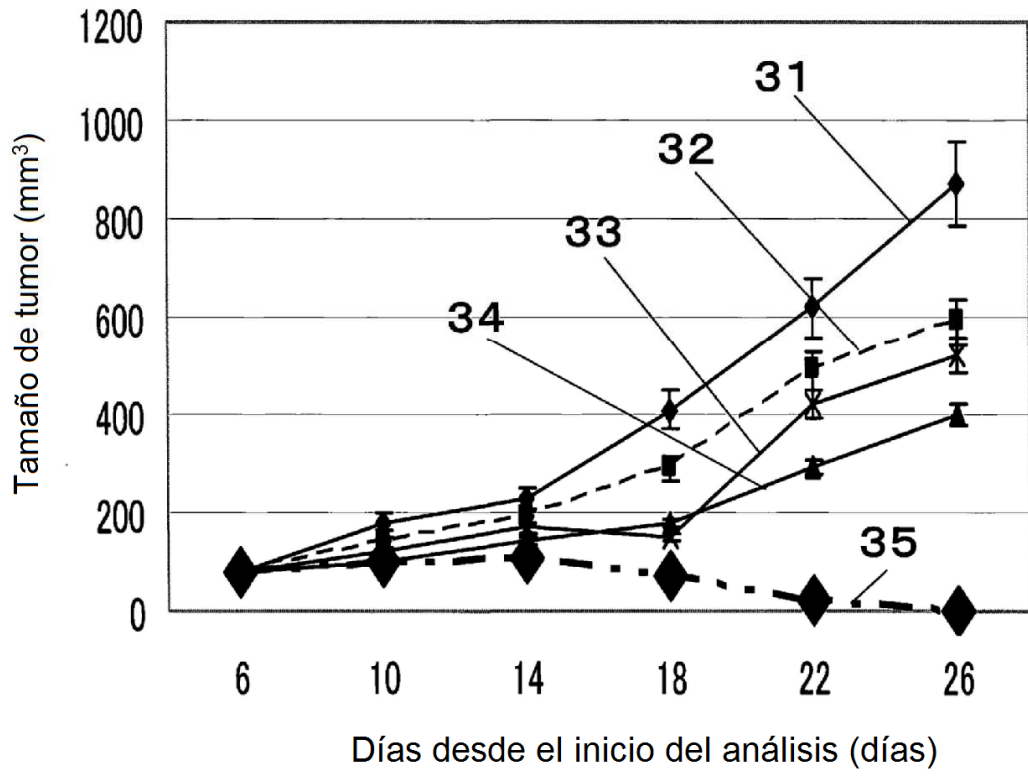




Fig. 7

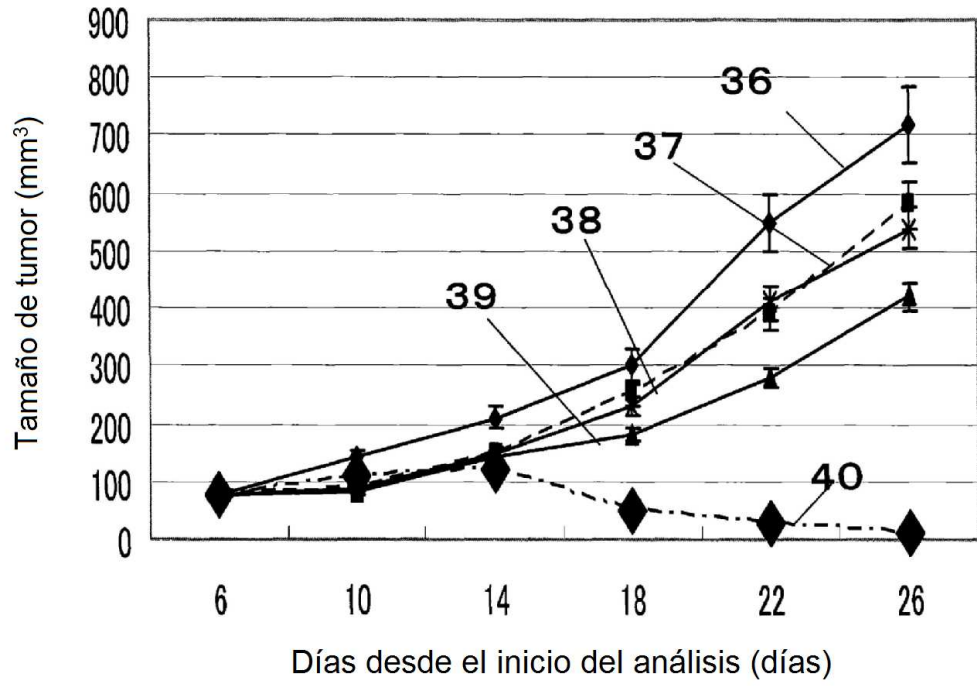


Fig. 8

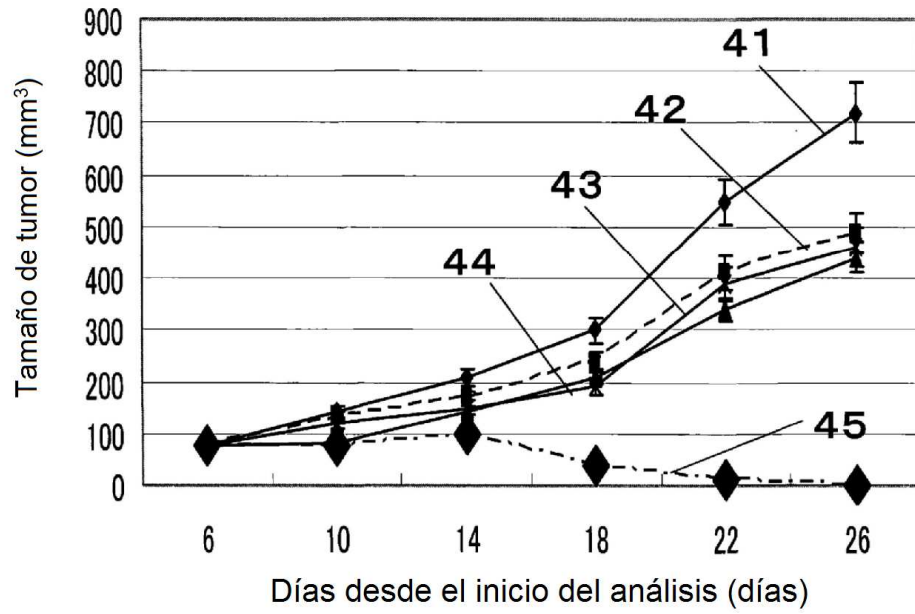


Fig. 9

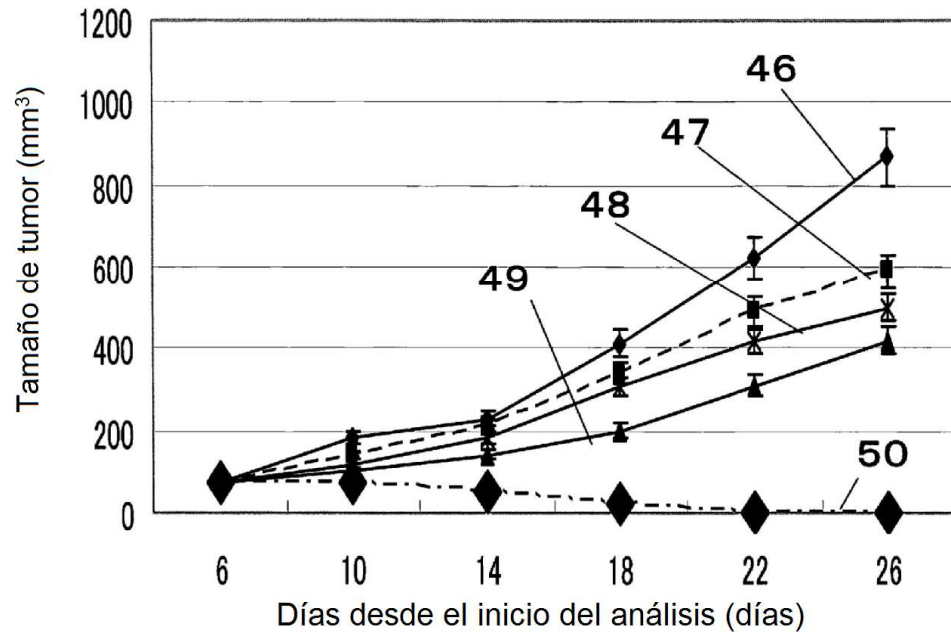


Fig. 10

