

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 718 348**

51 Int. Cl.:

G01N 33/574 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.07.2013 PCT/JP2013/069642**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2014 WO14014082**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2013 E 13820185 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2018 EP 2876446**

54 Título: **Método para detectar cáncer**

30 Prioridad:

19.07.2012 JP 2012160751

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

01.07.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**IDO, TAKAYOSHI y
OKANO, FUMIYOSHI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 718 348 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

Método para detectar cáncer

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un método para detectar cáncer como CAPRINA-1 como marcador tumoral.

10 **Antecedentes de la técnica**

10 El cáncer es la principal causa de muerte. En la actualidad, esta enfermedad se trata principalmente mediante terapia quirúrgica en combinación con radioterapia y/o quimioterapia. Debido a los avances previos en tecnología médica, el cáncer es ahora una enfermedad altamente curable por detección temprana, en función de su tipo. Por lo tanto, existe una demanda de un método para detectar un cáncer que no suponga una carga física ni económica para los pacientes con cáncer y que se pueda lograr mediante pruebas cómodas.

15 Recientemente, los métodos para analizar productos tumorales, tales como marcadores tumorales, han estado ampliamente disponibles. Los productos tumorales se refieren a, por ejemplo, antígenos relacionados con tumores, enzimas, proteínas particulares, metabolitos, oncogenes, productos oncogénicos y genes supresores de tumores. El antígeno carcinoembrionario CEA, la glicoproteína CA19-9, el antígeno específico de la próstata PSA, la calcitonina (hormona peptídica producida en la glándula tiroides) y similares se explotan como marcadores tumorales en el diagnóstico de cáncer para algunos tipos de cáncer. Para muchos otros tipos de cáncer, sin embargo, aún no se han encontrado marcadores tumorales útiles en el diagnóstico de cáncer. Además, una gran mayoría de los marcadores tumorales conocidos actualmente están presentes solo en cantidades muy pequeñas (del orden de pg/ml) en fluidos corporales y requieren métodos de ensayo altamente sensibles o técnicas especiales para detectar estos marcadores. En estas circunstancias, puede esperarse que las puertas se abran para el uso de diagnóstico para varios tipos de cáncer si se puede proporcionar un nuevo método de prueba de cáncer capaz de detectar con gran sensibilidad varios tipos de cáncer mediante una operación cómoda.

20 Si bien, a pesar del reciente desarrollo de novedosas técnicas quirúrgicas o el descubrimiento de novedosos agentes anticancerosos, no se ha establecido una técnica de diagnóstico de cáncer eficaz para muchos tipos de cáncer, a excepción de para algunos tipos de cáncer. Por lo tanto, estos tipos de cáncer no se pueden detectar temprano y el tratamiento del cáncer existente tiene un resultado insuficientemente mejorado.

25 Con los últimos avances en biología molecular o inmunología del cáncer, se han identificado anticuerpos que reaccionan específicamente con el cáncer, fármacos de direccionamiento molecular para antígenos del cáncer relacionados con la transformación maligna o la exacerbación del cáncer, y similares, de modo que se elevan las expectativas sobre la terapia específica contra el cáncer dirigida a antígenos del cáncer. Entre otros, una serie de fármacos de anticuerpos para el tratamiento del cáncer dirigidos a las proteínas antigénicas en las células cancerosas se han lanzado y utilizado en el tratamiento del cáncer. Estos fármacos de anticuerpos han recibido atención debido a su cierta eficacia como agentes terapéuticos específicos para el cáncer. Una gran mayoría de las proteínas antigénicas utilizadas como diana por los fármacos, sin embargo, también se expresa en células normales. Como resultado de la administración de anticuerpos, las células cancerosas, así como las células normales que expresan los antígenos están dañadas, lo que da como resultado reacciones adversas no deseadas. Además, los efectos del tratamiento del cáncer difieren en gran medida entre los individuos debido a diversas etiologías que dependen de los pacientes con cáncer. Por ejemplo, cirugía, la quimioterapia o la radioterapia varían en gran medida en el tratamiento y el pronóstico según las etapas de los cánceres. Se sabe que diferentes personas tienen sensibilidades distintivas al mismo fármaco terapéutico para los cánceres debido a la diversidad de individuos. Por lo tanto, un determinado fármaco es eficaz para algunos pacientes pero ineficaz para otros.

30 Por lo tanto, su administración a pacientes con cáncer se determina midiendo preliminarmente la expresión de genes o proteínas relacionados con la enfermedad en los pacientes y evaluando si un fármaco en particular es eficaz para un paciente con cáncer que expresa un gen o proteína en particular. Específicamente, la presencia de un antígeno cancerígeno en una muestra, por ejemplo, suero o tejido, derivado de un paciente con cáncer se analiza en la práctica clínica mediante el uso de un método de detección para evaluar un gen o proteína relacionada con la enfermedad de un cierto tipo de cáncer. A continuación, se determina la administración de un fármaco terapéutico específico para el antígeno del cáncer. Por ejemplo, los tejidos cancerosos de un paciente con cáncer de intestino grueso se evalúan mediante un método de detección por EGFR con tinción inmunohistoquímica "EGFR pharm (Dako, una compañía de Agilent Technologies)" para predecir la eficacia de Erbitux para el cáncer de intestino grueso. A continuación, se determina la administración de erbitux. Como alternativa, los tejidos cancerosos de un paciente con cáncer de mama se evalúan mediante un método de detección de Her2 con tinción inmunohistoquímica "Prueba Hercept" para predecir la eficacia de Herceptin para el cáncer de mama. A continuación, la aplicación de Herceptin está determinada.

35 Por casualidad, los animales de compañía se han criado como miembros de la familia y, a menudo, tienen estilos de vida similares a los de sus dueños. Por este motivo, desde la aparición de cánceres en animales de compañía, según se informa, se puede predecir que sus propietarios tienen un alto riesgo de desarrollar cánceres en el futuro.

Se sabe que los perros que son animales de compañía típicos envejecen 7 veces más rápido que los seres humanos. Según se informa, el número de perros actualmente criados es de aproximadamente 6,7 millones en Japón y aproximadamente 17,64 millones en EE. UU. Generalmente se dispone de vacunas contra la rabia, así como de vacunas combinadas, tales como vacunas de combinación quintuples, séptuples u óctuples, lo que conduce a tasas reducidas de infecciones altamente letales, incluida la infección por parvovirus canino, infección del moquillo canino, infección del virus de la parainfluenza canina (tos de las perreras), infección por adenovirus canino de tipo 2 (tos de las perreras), hepatitis infecciosa canina, infección por coronavirus canino y leptospirosis. Por lo tanto, se ha aumentado la vida útil promedio de un perro, y los perros de 7 años o más representan el 35,5 % del total de perros. Las causas de muerte, tal como cáncer, hipertensión y cardiopatías están aumentando en los perros, como en los seres humanos. En Estados Unidos, aproximadamente 4 millones de perros son diagnosticados anualmente con cáncer. También en Japón, aproximadamente 1,6 millones de perros presuntamente tienen algún tumor potencial. Una exploración de revisión, sin embargo, no es muy común en animales de compañía, a diferencia de en seres humanos. Esto conduce a la detección tardía de la enfermedad. En la mayoría de los casos, sus dueños notan los síntomas de las mascotas por primera vez cuando los tumores ya se han vuelto grandes y acuden a los veterinarios. Si tales tumores grandes son malignos, incluso la terapia quirúrgica (por ejemplo, la operación quirúrgica) o la medicación con agentes anticancerosos o similares es a menudo demasiado tarde para curar los tumores. Los tumores que los veterinarios confirmaron como malignos generalmente se tratan con agentes anticancerosos sin cirugía. Incluso en el caso de realizar cirugía, se requiere asegurar los márgenes quirúrgicos o tomar medidas estrictas para la cirugía, como las medidas contra la propagación de la sangre o las células durante la cirugía. De forma deseable, El tratamiento con agentes anticancerosos se inicia inmediatamente después de la cirugía, y también se realiza un seguimiento a intervalos cortos. Por lo tanto, el fármaco que utiliza fármacos terapéuticos para el cáncer también es esencial para los animales de compañía afectados por cáncer. Un método de detección, si lo hubiera, para analizar un gen o una proteína relacionada con la enfermedad de un cierto tipo de cáncer se permite un tratamiento más eficaz que nunca y es ventajoso tanto para los propietarios como para los veterinarios.

La proteína 1 asociada a la proliferación y el citoplasma (CAPRINA-1) es una proteína intracelular que se sabe que se expresa en la activación o división celular de las células normales en reposo y que forma gránulos de estrés citoplasmático con ARN intracelulares para participar en la regulación del transporte y la traducción de los ARNm. Si bien, los presentes inventores han revelado que: la CAPRINA-1 se expresa altamente en la superficie de la membrana de las células de cáncer de mama; y un anticuerpo contra la CAPRINA-1 ejerce fuertes efectos antitumorales en células de cáncer de mama (Literatura de Patentes 1). Según otro informe, la expresión de CAPRINA-1 en una muestra derivada de un paciente puede medirse utilizando una unión de anticuerpo a CAPRINA-1 expresada en la superficie celular para detectar un cáncer y evaluar el grado del cáncer (Patente de Literatura 2). Específicamente, el informe indica que una proteína de membrana plasmática CAPRINA-1 puede servir como un objetivo para el tratamiento del cáncer o similares. Tal como se ha mencionado anteriormente, debido a la diversidad de pacientes con cáncer, se requiere probar la expresión de CAPRINA-1 en una muestra derivada de un paciente con cáncer para determinar la administración de un fármaco terapéutico dirigido a CAPRINA-1, por ejemplo, un anticuerpo. No obstante, no existe ningún informe sobre un método para detectar CAPRINA-1 para la aplicación de un fármaco terapéutico específico, o no existe ningún reactivo para detectar un cáncer utilizando una muestra derivada de un paciente con cáncer. La literatura de patentes 3 desvela una composición farmacéutica para el tratamiento y/o prevención del cáncer, que comprende anticuerpos contra una secuencia parcial de CAPRINA-1. Bibliografía de Patente 4, que es la técnica anterior según el Art. 54 (3) EPC con respecto al objeto en la presente solicitud que no tiene derecho a su fecha de prioridad reclamada del 19 de julio de 2012, desvela anticuerpos anti-CAPRINA-1 para su uso en el tratamiento del cáncer de hígado.

Lista de citas

Literatura de patente

- Bibliografía de patente 1: documento WO2010/016526
- Bibliografía de patente 2: documento WO2010/016527
- Bibliografía de patente 3: documento WO2011/096528
- Bibliografía de patente 4: documento EP 2832365

Sumario de la invención

Problema técnico

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un enfoque de detección de cáncer útil en el diagnóstico de un cáncer. Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método para detectar un cáncer que implique detectar CAPRINA-1 en una muestra de un paciente con cáncer y determinar el nivel de expresión del mismo para determinar la administración de un fármaco terapéutico dirigido a CAPRINA-1 paciente con cáncer, y un fármaco y un kit para usar en el diagnóstico de un cáncer.

Solución al problema

Como resultado de realizar estudios diligentes, los presentes inventores han obtenido ADNc que codifica proteínas a las que los anticuerpos presentes en el suero derivado del organismo que lleva el cáncer se unen mediante SEREX utilizando una biblioteca de ADNc derivado de testículo de perro y el suero de perros portadores de cáncer. La CAPRINA-1 de perro que tiene cualquiera de las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12 y 14 se prepararon sobre la base de los ADNc. Los presentes inventores también han preparado CAPRINA-1 humana que tiene cualquiera de las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO: 2 y 4 sobre la base de genes homólogos humanos de los genes obtenidos. Por consiguiente, los presentes inventores han descubierto que: los genes que codifican CAPRINA-1 se expresan específicamente en perros y testículos humanos, respectivamente, y en células cancerosas malignas (véase el Ejemplo 1 que se menciona más adelante); y anticuerpos monoclonales preparados utilizando, como antígenos, Los polipéptidos recombinantes preparados sobre la base de las secuencias de aminoácidos de CAPRINA-1 pueden unirse a CAPRINA-1 en varios tejidos cancerosos y dañar las células cancerosas que tienen CAPRINA-1 en su superficie. Como resultado, los presentes inventores han obtenido el hallazgo de que CAPRINA-1 puede usarse como un objetivo para el tratamiento del cáncer. Los presentes inventores han encontrado además que la CAPRINA-1 puede detectarse específicamente a partir de muestras derivadas de pacientes con cáncer mediante el uso de los anticuerpos monoclonales mencionados anteriormente. Específicamente, la presente invención proporciona un método para detectar un cáncer en una muestra biológica, que comprende medir la expresión de CAPRINA-1. Además, la presente invención ha establecido un método para detectar CAPRINA-1 en una muestra derivada de un paciente con cáncer y evaluar su nivel de expresión mediante un método de ensayo inmunológico utilizando cualquiera de los anticuerpos monoclonales mencionados anteriormente, es decir, mediante ELISA para el suero derivado de pacientes con cáncer y/o un método de tinción inmunohistoquímica para tejidos cancerosos, etc. Como resultado de la evaluación de una muestra derivada de cáncer mediante el uso de este método, también se ha encontrado que un fármaco terapéutico dirigido a CAPRINA-1 es aplicable a un paciente en el que CAPRINA-1 se expresa en un nivel alto. Sobre la base de estos hallazgos, se ha completado la presente invención.

La presente invención proporciona: métodos para detectar el cáncer, usos de un fármaco o kit para el diagnóstico de cáncer, fármacos para su uso en el diagnóstico de cáncer, y métodos para seleccionar un fármaco terapéutico específico para el cáncer, todo tal como se define en las reivindicaciones.

Efectos ventajosos de la invención

La presente invención proporciona un nuevo método para detectar un cáncer para medir el nivel de expresión de CAPRINA-1 en una muestra separada de un paciente con cáncer. Como se muestra específicamente en los ejemplos mencionados más adelante, los anticuerpos preparados utilizando, como antígenos, los polipéptidos recombinantes preparados sobre la base de la secuencia de aminoácidos de CAPRINA-1 (también denominada CAPRINA-1) reaccionan específicamente con CAPRINA-1 en el suero o tejidos de pacientes con cáncer. Como también se describe más adelante en los Ejemplos, la propia CAPRINA-1 se expresa específicamente en niveles altos en diversos tejidos cancerosos. La presencia y el nivel de expresión de CAPRINA-1 en una muestra separada de un paciente con cáncer se pueden medir para detectar un cáncer. Además, la presencia o ausencia de sensibilidad a un fármaco dirigido a CAPRINA-1 como un fármaco de anticuerpos, puede determinarse preliminarmente para seleccionar de ese modo un paciente al que se aplica este fármaco terapéutico. Específicamente, la presencia y el nivel de expresión de CAPRINA-1 pueden medirse preliminarmente mediante la aplicación de la presente invención a un paciente con cáncer para proporcionar así un tratamiento más eficaz usando un anticuerpo anti-CAPRINA-1.

Descripción breve del dibujo

[Figura 1] La figura 1 es un diagrama que muestra los patrones de expresión de un gen que codifica CAPRINA-1 en tejidos normales y líneas de células tumorales. El número de referencia 1 representa los patrones de expresión del gen que codifica la proteína CAPRINA-1. El número de referencia 2 representa los patrones de expresión del gen GAPDH. El panel superior muestra los resultados sobre los tejidos normales del perro. El panel central izquierdo muestra los resultados sobre tejidos de cáncer de mama de perro. El panel central derecho muestra los resultados sobre las líneas celulares del cáncer de mama humano. El panel inferior muestra los resultados sobre varias líneas celulares de cáncer humano.

DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES

El método para detectar un cáncer de acuerdo con la presente invención comprende detectar CAPRINA-1 en una muestra biológica y medir su nivel de expresión. El nivel de expresión de CAPRINA-1 en una muestra de un paciente con cáncer se puede medir mediante un método de análisis basado en, por ejemplo, un método de ensayo inmunológico utilizando un anticuerpo anti-CAPRINA-1. La mayoría de estos métodos son conocidos en la técnica, y cualquiera de los métodos de ensayo inmunológico que utilizan el anticuerpo tal como análisis inmunohistoquímico, análisis de transferencia de tipo Western, inmunoprecipitación, ensayo de unión molecular, ELISA y ensayo bioquímico de actividad enzimática se pueden usar. En este contexto, el "nivel de expresión" usado en el presente documento incluye la acumulación intracelular y la abundancia de la proteína.

La expresión de CAPRINA-1 en la muestra se puede diferenciar por clasificación en las puntuaciones que se muestran

en los Ejemplos. Una puntuación más alta indica que la CAPRINA-1 que se va a medir está contenida en una mayor cantidad en el tejido canceroso o suero de cáncer de un paciente con cáncer. En la presente invención, el término "medición" o "ensayo" abarca todos los aspectos de detección y abordajes cualitativos, cuantitativos y semicuantitativos.

5 La secuencia de aminoácidos mostrada en las SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12 o 14 es la secuencia de aminoácidos de la CAPRINA-1 de perro. La CAPRINA-1 de perro que tiene esta secuencia de aminoácidos ha sido descubierta por SEREX usando una biblioteca de ADNc derivado de testículo de perro y suero derivado de perros portadores de cáncer, y se ha identificado como un polipéptido que se une a un anticuerpo presente específicamente en el suero
10 derivado de perros portadores de cáncer. (véase el Ejemplo 1). La propia CAPRINA-1 que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en las SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12 o 14 puede analizarse como un antígeno en tejidos de perros mediante el método mencionado anteriormente para diagnosticar la presencia o ausencia de sensibilidad del paciente a un fármaco terapéutico dirigido a CAPRINA-1 (véanse los Ejemplos). En este contexto, la frase "que tiene una (la) secuencia de aminoácidos" utilizada en el presente documento significa que los residuos de aminoácidos se disponen
15 en el orden presentado en la información predeterminada de la secuencia de aminoácidos. Por lo tanto, por ejemplo, el polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO:2" significa un polipéptido de 709 residuos de aminoácidos de tamaño en el que los residuos de aminoácidos están unidos en el orden presentado en la secuencia de aminoácidos Met Pro Ser Ala ... (snip) ... Gln Gln Val Asn como se muestra en la SEQ ID NO: 2. En la presente memoria descriptiva, el "polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 2" también puede abreviarse como "polipéptido de la SEQ ID NO: 2". Lo mismo se aplica a la frase "que tiene una (la) secuencia de nucleótidos". En este caso, el término "que tiene" se puede usar indistintamente con el término "que comprende" o "que consiste en".

25 El "polipéptido" utilizado en el presente documento se refiere a una molécula que se forma a través de los enlaces peptídicos de una pluralidad de aminoácidos, y abarca no solo una molécula polipeptídica constituida por un gran número de aminoácidos sino una molécula de bajo peso molecular que tiene una pequeña número de aminoácidos (oligopéptido) y una proteína de longitud completa. El polipéptido de acuerdo con la presente invención también abarca la proteína de longitud completa de CAPRINA-1 que tiene una secuencia de aminoácidos representada por cualquier SEQ ID NO con número par mostrado en las SEQ ID NO: 2 a 30.

30 En el método de la presente invención, CAPRINA-1 de mamífero adicional, distinta de la CAPRINA-1 de perro mostrada en la SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12, o 14 también se puede usar como analito. En la presente memoria descriptiva, tal CAPRINA-1 de mamífero no perro también se conoce como un "homólogo" de la CAPRINA-1 de perro. El término "CAPRINA-1" abarca CAPRINA-1 derivada no solo de los perros, sino de otros mamíferos. Los ejemplos de CAPRINA-1 de mamífero adicionales que se pueden usar como un analito en el método de la presente invención incluyen, aunque sin limitación, CAPRINA-1 humana y CAPRINA-1 de gato. Como se describe específicamente a continuación en los ejemplos, el ARNm que codifica CAPRINA-1 humano se expresa significativamente en niveles altos en testículos humanos y células cancerosas, como con la CAPRINA-1 de perro que se muestra en la SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12 o 14. Un anticuerpo anti-CAPRINA-1 humana, sin embargo, no se detecta en los cuerpos de seres humanos sanos. Un anticuerpo anti- CAPRINA-1 de gato no se detecta en los cuerpos de gatos sanos, pero se detecta solo en gatos con cáncer. Por lo tanto, la aplicabilidad de un fármaco terapéutico dirigido a CAPRINA-1 de un mamífero distinto de perro también se puede determinar mediante la medición del nivel de expresión de CAPRINA-1 derivada del mamífero distinto de perro.

45 La secuencia de nucleótidos que codifica la CAPRINA-1 humana y la secuencia de aminoácidos de la misma se muestran en la SEQ ID NO: 1 y 3 y la SEQ ID NO: 2 y 4, respectivamente, en el Listado de Secuencias. La identidad de la secuencia de CAPRINA-1 humana frente a la de CAPRINA-1 de perro es del 94 % para la secuencia de nucleótidos y del 98 % para la secuencia de aminoácidos. Dado que la secuencia de aminoácidos de la CAPRINA-1 es tan alta como del 98 %, incluso entre perros y seres humanos, que son mamíferos genéticamente distantes, la secuencia de aminoácidos de la CAPRINA-1 probablemente tiene una secuencia alta (aproximadamente el 85 % o más alta) entre CAPRINA-1 de mamífero no humano y la CAPRINA-1 de perro. En el método de la presente invención, la CAPRINA-1, cuyo nivel de expresión se va a medir, no está particularmente limitada y es una que tiene, preferentemente, un 85 % o más, más preferentemente, un 95 % o más de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la CAPRINA-1 de perro mostrada en la SEQ ID NO:6, 8, 10, 12, or14.

55 Una sustancia antigénica, tal como una proteína, que tiene una estructura complicada con un gran peso molecular, por lo general contiene una pluralidad de epítopos que difieren en estructura en su molécula. Por lo tanto, se producen in vivo diversos tipos de anticuerpos que reconocen y se unen respectivamente a una pluralidad de epítopos en dicha sustancia antigénica. En otras palabras, los anticuerpos producidos in vivo contra la sustancia antigénica (por ejemplo, proteína) son anticuerpos policlonales, que son mezclas de tipos plurales de anticuerpos. Los anticuerpos descubiertos por los presentes inventores que están presentes específicamente en el suero derivado de organismos afectados por cáncer y que se unen específicamente a CAPRINA-1 recombinante a través de la reacción antígeno-anticuerpo también son anticuerpos policlonales. El término "anticuerpo policlonal" usado en la presente invención se refiere a un anticuerpo que se encuentra en el suero derivado de un organismo que contiene una sustancia antigénica en el cuerpo
65 y se ha inducido en el organismo contra la sustancia antigénica.

Los ejemplos específicos de un polipéptido preferido para su uso como antígeno incluyen polipéptidos de SEC ID NO de número par de SEQ ID NO: 2 a 30 y fragmentos de las mismas.

5 Las secuencias de nucleótidos de los polinucleótidos que codifican los polipéptidos que consisten en las secuencias de aminoácidos que se muestran en las SEQ ID NO de números pares de las de las SEQ ID NO: 2 a 30 (es decir, las SEQ ID NO: 2, 4, 6, ... 28 y 30) se muestran en las SEQ ID NO con números impares de las SEQ ID NO: 1 a 29 (es decir, las SEQ ID NO: 1, 3, 5,... 27 y 29), respectivamente.

10 Es ampliamente conocido por los expertos en la técnica que incluso una proteína derivada de un antígeno proteico por la sustitución, delección, adición, o inserción de un pequeño número de residuos de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos que constituye la proteína generalmente puede tener casi la misma antigenicidad que la de la proteína original. Por lo tanto, un polipéptido que tiene una secuencia derivada de la secuencia de aminoácidos de CAPRINA-1 mediante sustitución, delección, adición y/o inserción de un pequeño número de (preferentemente 1 o varios) residuos de aminoácidos también se puede usar en la detección del cáncer, al igual que con los polipéptidos que consisten en
15 las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO de números pares de las SEQ ID NO: 2 a 30 anteriores, siempre que el polipéptido tenga un 80 % o más o un 85 % o más, preferentemente del 90 % o mayor, más preferentemente un 95 % o más, además, preferentemente un 98 % o más de identidad de secuencia de la secuencia original y se une específicamente a un anticuerpo policlonal contra CAPRINA-1 a través de la reacción antígeno-anticuerpo (de en el presente documento en adelante, este polipéptido también se conocerá como un "polipéptido
20 modificado específicamente reactivo" por comodidad). Preferentemente, el polipéptido modificado específicamente reactivo tiene una secuencia de aminoácidos derivada de la secuencia de aminoácidos de CAPRINA-1 mediante la sustitución, delección, adición, y/o inserción de 1 o varios residuos de aminoácidos. El término "varios" utilizado en el presente documento se refiere a un número entero de 2 a 10, preferentemente un número entero de 2 a 6, más preferentemente un número entero de 2 a 4.

25 La "identidad de secuencia" utilizada en el presente documento para la secuencia de aminoácidos se refiere al porcentaje de un valor determinado dividiendo el número de residuos de aminoácidos idénticos por el número total de residuos de aminoácidos en las alineaciones de mejor coincidencia de los residuos de aminoácidos en dos secuencias de aminoácidos a comparar. Para las alineaciones, si es necesario, una o ambas de estas dos secuencias a comparar
30 pueden estar separadas. Dichas alineaciones de secuencia pueden llevarse a cabo utilizando un programa bien conocido, por ejemplo, BLAST, FASTA, o CLUSTAL W (Karlin y Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 87: 2264-2268, 1993; y Altschul y col., Nucleic Acids Res., 25: 3389-3402, 1997).

35 Veinte tipos de aminoácidos que constituyen una proteína natural se pueden dividir de acuerdo con propiedades similares en los siguientes grupos: aminoácidos neutros que tienen una cadena lateral polar baja (Gly, Ile, Val, Leu, Ala, Met y Pro); aminoácidos neutros que tienen una cadena lateral hidrofóbica (Asn, Gln, Thr, Ser, Tyr y Cys); aminoácidos ácidos (Asp y Glu); aminoácidos básicos (Arg, Lys e His); y aminoácidos aromáticos (Phe, Tyr, Trp e His). Se sabe que la sustitución dentro de cada uno de estos grupos, es decir, sustitución conservadora, no cambia las propiedades del polipéptido en la mayoría de los casos. Por lo tanto, en el caso de la sustitución de los residuos
40 de aminoácidos de CAPRINA-1, un miembro de cada uno de estos grupos puede estar sustituido por otro miembro del mismo grupo, de modo que la actividad de unión contra el anticuerpo apropiado es probable que se mantenga. En la presente invención, sin embargo, la forma modificada puede tener una sustitución no conservadora siempre que la forma modificada tenga una actividad inductora de inmunidad equivalente o sustancialmente equivalente a la de la forma no modificada.

45 El polipéptido utilizado en la presente invención se puede sintetizar de acuerdo con métodos de síntesis química, por ejemplo, los métodos de Fmoc (fluorenilmetiloxycarbonilo) y tBoc (t-butiloxycarbonilo) (Seikagaku Jikken Koza (Biochemical Experimentation Course en inglés) 1, the Japanese Biochemical Society ed., Protein Chemistry IV, Chemical Modification and Peptide Synthesis, Tokyo Kagaku Dojin Co., Ltd. (Japón), 1981). Asimismo, el polipéptido se puede sintetizar por métodos de rutina usando varios sintetizadores de péptidos disponibles comercialmente. Como alternativa, el polipéptido se puede preparar fácilmente utilizando métodos de ingeniería genética conocidos en la técnica (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; etc.). Por ejemplo, el ARN se extrae de un
50 tejido que expresa un gen que codifica la CAPRINA-1 humana mostrada en la SEQ ID NO:2 o un factor homólogo de la misma. A partir de este ARN, el ADNc del gen se prepara mediante RT-PCR. El ADNc de longitud completa o un fragmento parcial deseado del mismo se incorpora en los vectores de expresión, que después puede transferirse a las células huésped para obtener el polipéptido de interés. Las secuencias de nucleótidos de los ADNc que codifican las proteínas CAPRINA-1 de perro que se muestran en las SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12 y 14 se muestran en las SEQ ID NO:
60 5, 7, 9, 11 y 13, respectivamente. Las secuencias de nucleótidos de los ADNc que codifican las proteínas CAPRINA-1 humanas se muestran en las SEQ ID NO: 2 y 4 como factores homólogos humanos de los mismos se muestran en las SEQ ID NO: 1 y 3, respectivamente. Por lo tanto, los cebadores para su uso en la RT-PCR se pueden diseñar fácilmente con referencia a estas secuencias de nucleótidos. Tal como se menciona más adelante, un gen que codifica la CAPRINA-1 de mamífero no humano se puede amplificar con cebadores diseñados con referencia a la secuencia de nucleótidos mostrada en cualquier SEQ ID NO: con números impares de las SEQ ID NO: 5 a 29. Por lo tanto, el
65 ADNc que codifica, por ejemplo, la CAPRINA-1 de gato, también se puede preparar fácilmente con el mismo enfoque

que el anterior. La extracción de ARN, RT-PCR, la incorporación del ADNc en vectores, y la transferencia de los vectores a las células huésped puede llevarse a cabo, por ejemplo, por métodos conocidos como se describe a continuación. Asimismo, los vectores o células huésped utilizados son bien conocidos, y varios productos están disponibles comercialmente.

5 Las células huésped pueden ser cualquier célula capaz de expresar el polipéptido anterior. Los ejemplos de células procariontas incluyen *E. coli*. Los ejemplos de células eucariotas incluyen: células de mamíferos cultivadas, tales como células de riñón de mono COS1, células de ovario de hámster chino CHO, una línea celular de riñón embrionario humano HEK293 y una línea celular de piel embrionaria de ratón NIH3T3; y levadura en germinación, células de levadura de fisión, células de gusano de seda y células de huevo de *Xenopus*.

15 En caso de usar células procariontas como células huésped, los vectores de expresión usados tienen un origen que permita la replicación en las células procariontas, un promotor, un sitio de unión al ribosoma, un sitio de clonación múltiple, un terminador, un gen de resistencia a fármacos, un gen complementario auxótrofo, etc. Los ejemplos de vectores de expresión para *E. coli* pueden incluir la serie pUC, pBluescript II, sistemas de expresión pET y sistemas de expresión pGEX. El ADN que codifica el polipéptido anterior puede incorporarse en dichos vectores de expresión, con los que posteriormente se transforman las células huésped procariontas, seguido del cultivo de los transformantes obtenidos de tal forma que el polipéptido codificado por el ADN se expresa en las células huésped procariontas. A este respecto, El polipéptido puede expresarse como una proteína de fusión con una proteína adicional. En este contexto, se puede obtener el ADN que codifica el polipéptido anterior, por ejemplo, mediante la preparación de ADNc mediante RT-PCR como se ha mencionado anteriormente. Como alternativa, el ADN se puede sintetizar mediante métodos de rutina utilizando sintetizadores de ácido nucleico disponibles en el mercado como se menciona más adelante. Las secuencias de nucleótidos de los ADNc de los genes que codifican las proteínas CAPRINA-1 se muestran en las SEQ ID NO: 2 y 4 se muestran en las SEQ ID NO: 1 y 3, respectivamente, en el Listado de Secuencias.

25 En caso de usar células eucariotas como células huésped, se pueden usar vectores de expresión para células eucarióticas que tengan un promotor, una región de cote y empalme, un sitio de adición de poli (A), etc. se utilizan como vectores de expresión. Ejemplos de tales vectores de expresión pueden incluir los vectores pKA1, pCDM8, pSVK3, pMSG, pSVL, pBK-CMV, pBK-RSV, vector EBV, pRS, pcDNA3 y pYES2. De la misma manera que anteriormente, el ADN que codifica el polipéptido anterior utilizado en la presente invención puede incorporarse en dichos vectores de expresión, con los que posteriormente se transforman las células huésped eucariotas, seguido del cultivo de los transformantes obtenidos de tal forma que el polipéptido codificado por el ADN se expresa en las células huésped eucariotas. En el caso de utilizar vectores de expresión tales como pIND/V5-His, pFLAG-CMV-2, pEGFP-NI o pEGFP-CI, el polipéptido puede expresarse como varias proteínas de fusión marcadas con el marcador His (por ejemplo, (His)₆ a (His)₁₀), el marcador FLAG, el marcador myc, el marcador HA, GFP o similares.

40 Los vectores de expresión se pueden transferir a las células huésped mediante métodos bien conocidos, tales como electroporación, un procedimiento de fosfato de calcio, un procedimiento de liposomas, un procedimiento de DEAE dextrano, microinyección, infección viral, lipofección y unión con péptidos que penetran en las células.

45 El polipéptido de interés puede aislarse y purificarse a partir de las células hospedadoras mediante una combinación de operación de separación conocidos en la materia. Sus ejemplos incluyen el tratamiento con un desnaturalizante (por ejemplo, urea) o un tensioactivo, ultrasonidos, digestión enzimática, extracción por saturación de sal, fraccionamiento y precipitación de disolventes, diálisis, centrifugación, ultrafiltración, filtración en gel, SDS-PAGE, electroforesis de isoelectroenfoque, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía hidrófoba, cromatografía de afinidad y cromatografía de fase inversa.

50 Los polipéptidos obtenidos mediante estos métodos también incluyen sus formas de proteínas de fusión con otras proteínas arbitrarias. Sus ejemplos pueden incluir proteínas de fusión con glutatión-S-transferasa (GST) o marcador His. Los polipéptidos expresados en células transformadas pueden sufrir varias modificaciones intracelulares después de la traducción. Dichos polipéptidos modificados postraduccionalmente pueden usarse siempre que estos polipéptidos tengan actividad de unión contra el anticuerpo policlonal contra CAPRINA-1. Los ejemplos de dichas modificaciones postraduccionales pueden incluir la eliminación de la metionina N-terminal, acetilación N-terminal, glicosilación, degradación limitada mediada por proteasa intracelular, miristoilación, isoprenilación y fosforilación.

55 En el método de la presente invención, se analiza la CAPRINA-1 que puede estar contenida en la muestra biológica. Tal como se ha mencionado anteriormente, se ha descubierto que las células cancerosas tienen un nivel de expresión significativamente alto de CAPRINA-1 como antígeno. Como se describe específicamente a continuación en los ejemplos, La propia CAPRINA-1 puede analizarse en células cancerosas o en tejidos cancerosos para determinar así la aplicabilidad de un fármaco terapéutico dirigido contra la CAPRINA-1 en pacientes con un alto nivel de expresión de CAPRINA-1.

60 El polipéptido en la muestra puede analizarse fácilmente mediante un método de ensayo inmunológico bien conocido. Específicamente, la CAPRINA-1 que puede estar presente en la muestra puede analizarse mediante inmunoensayo usando, por ejemplo, un anticuerpo preparado capaz de una reacción antígeno-anticuerpo con CAPRINA-1 o un fragmento preparado de unión a antígeno del mismo. No solo la CAPRINA-1 de perro mostrada en la SEQ ID NO:6,

sino sus factores homólogos en otros mamíferos, por ejemplo, CAPRINA-1 humana mostrada en la SEQ ID NO:2 o 4 o CAPRINA-1 de gato, pueden analizarse utilizando un anticuerpo capaz de reaccionar antígeno-anticuerpo con, por ejemplo, la CAPRINA-1 mostrada en la SEQ ID NO: 6 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, porque el anticuerpo tiene reactividad cruzada.

5 Tal método de inmunoensayo en sí mismo es un método de rutina bien conocido, tal como se ha mencionado anteriormente. El anticuerpo que reconoce CAPRINA-1 puede analizarse inmunohistoquímicamente para determinar su reactividad con CAPRINA-1 mediante un método bien conocido por los expertos en la técnica usando una sección congelada fijada en paraformaldehído o acetona o una sección de tejido incrustada en parafina fijada en paraformaldehído obtenida de un paciente durante una operación quirúrgica o de un animal que porta un tejido de xenoinjerto inoculado con una línea celular que expresa CAPRINA-1 de forma espontánea o después de la transfección.

15 El nivel de expresión de CAPRINA-1 en la muestra teñida inmunohistoquímicamente de este modo puede determinarse cuantitativamente por puntuación numérica que refleja patrones de tinción. Dos o más puntuaciones se establecen preferentemente. En el aspecto más preferido, los patrones de tinción se clasifican en 4 puntuaciones. Por ejemplo, la CAPRINA-1 expresada en la superficie de las células cancerosas se tiñe mediante un método de tinción inmunohistoquímica habitual, y se le asigna cualquiera de las 4 puntuaciones que reflejan su patrón de tinción. En dicho caso, cada puntuación se establece de la siguiente manera:

20 Puntuación 0 (sin sobreexpresión de CAPRINA-1): La tinción positiva de la membrana celular no se observa o se observa en menos del 10 % de las células cancerosas.

25 Puntuación 1 (sin sobreexpresión de CAPRINA-1): se observa una tinción débil casi imperceptible de la membrana celular en el 10 % o más de las células cancerosas, y estas células cancerosas se tiñen parcialmente solo en sus membranas celulares.

30 Puntuación 2 (con sobreexpresión de CAPRINA-1): Se observa una tinción positiva completa de débil a moderada de la membrana celular en el 10 % o más de las células cancerosas, o se observa una tinción positiva fuerte completa de la membrana celular en el 10 % o más y en un 30 % o menos de las células cancerosas.

Puntuación 3 (con sobreexpresión de CAPRINA-1): Se observa una fuerte tinción positiva completa de la membrana celular en el 30 % o más de las células cancerosas.

35 Dicho sistema de puntuación está especificado por la Sociedad Americana de Oncología Clínica (EE. UU.) y aprobado por la Sociedad Japonesa de Patología (Japón). Un sistema de puntuación similar también se explota en "HercepTest" para determinar cuantitativamente la abundancia de un antígeno del cáncer Her2 en muestras de pacientes. La cuantificación de Her2 se especifica mediante las pautas de prueba de ASCO/CAP Her2. En Japón, el comité patológico para trastuzumab también especifica una guía para las pruebas de Her2 que incluye este sistema de puntuación.

40 La proporción de células cancerosas teñidas después de la tinción inmunohistoquímica descrita en cada puntuación puede determinarse mediante: recuento de al menos 500 células en el campo de visión usando un microscopio de luz con sensibilidad aumentada a 4 veces, 10 veces o 20 veces; medición de células que muestran imágenes de tinción de sus membranas celulares como se describe en cada puntuación; y cálculo de prueba según la siguiente expresión:

$$\text{El número de células positivas/El número total de células (aproximadamente 500 células) x 100}$$

50 Para la tinción inmunohistoquímica, El anticuerpo que tiene reactividad con CAPRINA-1 puede teñirse por varios métodos. Por ejemplo, el anticuerpo se puede visualizar a través de la reacción con un anticuerpo anti-ratón de cabra conjugado con peroxidasa de rábano picante o un anticuerpo anti-pollo de cabra.

55 El anticuerpo capaz de una reacción antígeno-anticuerpo con CAPRINA-1 o un fragmento de unión a su antígeno para su uso en el inmunoensayo de CAPRINA-1 también puede proporcionarse como un fármaco o kit para el diagnóstico de un cáncer. En este caso, el fármaco o kit para el diagnóstico de un cáncer también puede consistir en el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno o puede comprender, además, por ejemplo, diversos aditivos útiles en la estabilización o similares del anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno. El anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno pueden conjugarse con un metal, tal como manganeso o hierro. Dicho anticuerpo conjugado con metal o fragmento de unión a antígeno, cuando se administra al cuerpo, se acumula en un sitio que contiene la proteína antigénica. En consecuencia, la presencia de células cancerosas que producen la proteína antigénica puede detectarse mediante la medición de MRI o similar del metal.

65 Se ha encontrado que CAPRINA-1 es una proteína de membrana plasmática que se expresa en la superficie de las células cancerosas. Dado que los cuerpos de los pacientes con cáncer contienen muchas enzimas proteolíticas, la región extracelular en la secuencia CAPRINA-1 en las células cancerosas se separa de las células cancerosas tras la degradación. La región extracelular separada de este modo está, por lo tanto, presente en cantidades más grandes

en sangre, en comparación con la región intracelular en la secuencia de la CAPRINA-1 en las células cancerosas. En consecuencia, la CAPRINA-1 presente no solo en tejidos de cáncer fijados en portaobjetos de vidrio, sino en el suero de pacientes con cáncer puede detectarse mediante el ensayo de acuerdo con la presente invención usando un anticuerpo anti-CAPRINA-1 o un fragmento de unión a antígeno del mismo capaz de unirse más fuertemente a la región extracelular de CAPRINA-1. Además, este método de detección, que emplea tal anticuerpo que se une a la región extracelular de CAPRINA-1, es capaz de identificar con precisión a un paciente con cáncer que se puede esperar que obtenga efectos terapéuticos mediante la administración de un fármaco terapéutico dirigido a CAPRINA-1, particularmente, un fármaco anticuerpo anti-CAPRINA-1 y, por lo tanto, puede proporcionar un tratamiento más eficaz contra el cáncer. Por lo tanto, en la presente invención, se usa, preferentemente, un anticuerpo que se une a la región extracelular de CAPRINA-1 en células cancerosas. Los ejemplos del péptido parcial de la proteína CAPRINA-1 que contiene un epítipo reconocido por tal anticuerpo incluyen péptidos correspondientes a regiones extracelulares en las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO de las SEQ ID NO: 2 a 30 en el listado de secuencias, excepto las SEQ ID NO: 6 y 18. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen péptidos que comprenden una secuencia de 7 o más aminoácidos consecutivos en la región de los residuos de aminoácidos 50 a 98 los residuos de aminoácidos 233 a 344 en la SEQ ID NO:2 y péptidos que comprenden una secuencia de 7 o más aminoácidos consecutivos en una región homóloga a estos residuos de aminoácidos en una secuencia de aminoácidos mostrada en cualquier SEQ ID NO de número par de las SEQ ID: 4 a 30, excepto las SEQ ID NO: 6 y 18. Sus ejemplos más específicos incluyen la secuencia de aminoácidos mostrada en las SEQ ID NO: 43 o 61, preferentemente la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO:62 en la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO:61 y las secuencias de aminoácidos que tienen un 80 % o más, preferentemente un 85 % o más, más preferentemente un 90 % o más, aún más preferentemente un 95 % o más de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos. El anticuerpo usado en la presente invención abarca todos los anticuerpos que se unen a cualquiera de estos péptidos. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen anticuerpos que se unen a la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO:63 o fragmentos de unión a antígeno de la misma, y anticuerpos monoclonales o fragmentos de unión a antígeno que tienen la secuencia de aminoácidos de un anticuerpo monoclonal que tiene las secuencias de aminoácidos que se muestran en la SEQ ID NO: 70 y 71 o un fragmento de unión a antígeno de los mismos.

El "fragmento de unión a antígeno" usado en el presente documento significa cualquier fragmento de anticuerpo que tenga la capacidad de unirse al antígeno, tal como un fragmento Fab o F(ab')₂ contenido en una molécula de anticuerpo. El anticuerpo puede ser un anticuerpo policlonal o puede ser un anticuerpo monoclonal. Se prefiere un anticuerpo monoclonal altamente reproducible para inmunoensayo o similares. Estos anticuerpos policlonales y monoclonales pueden prepararse mediante un método bien conocido utilizando un péptido como inmunógeno y pueden obtenerse fácilmente mediante un método de rutina. El método de inmunización implica inmunizar al animal con, por ejemplo, CAPRINA-1 conjugada con una proteína portadora como la hemocianina de lapa californiana (KLH), caseína, o seroalbúmina como inmunógeno junto con un adyuvante para inducir así un anticuerpo contra CAPRINA-1. Las células productoras de anticuerpos (por ejemplo, células de bazo o linfocitos) recogidas del animal inmunizado se fusionan con células de mieloma para preparar hibridomas. A continuación, los hibridomas que producen anticuerpos que se unen a CAPRINA-1 se seleccionan y proliferan. Los anticuerpos monoclonales adaptables a CAPRINA-1 como antígeno pueden obtenerse del sobrenadante del cultivo. Este método es un método de rutina bien conocido.

El cáncer que se detectará mediante el método de la presente divulgación es un cáncer que sobreexpresa CAPRINA-1. Sus ejemplos incluyen cáncer de mama, tumor cerebral, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de bazo, cáncer de páncreas, cáncer de intestino grueso, cáncer de piel, cáncer de ovarios, cáncer de útero (cáncer del cuello uterino y cáncer del cuerpo uterino), cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de testículo y osteosarcoma. Otros ejemplos de los mismos pueden incluir, aunque sin limitación, cáncer de células escamosas de cabeza y cuello, melanoma, diversos tipos de adenocarcinomas, cáncer hepatocelular, cáncer de células basales, tumor gingival parecido a acantoma, masa tumoral en la cavidad oral, cáncer de glándula perianal, masa tumoral del saco anal, adenocarcinoma apocrino del saco anal, carcinoma de células de Sertoli, cáncer de vestíbulo vaginal, cáncer sebáceo, epiteloma sebáceo, adenoma sebáceo, cáncer de glándula sudorípara, adenocarcinoma en la cavidad nasal, adenocarcinoma de la nariz, adenocarcinoma bronquial, cáncer ducal, cáncer de glándula mamaria, carcinoma complejo mamario, tumor maligno mixto de la glándula mamaria, adenocarcinoma papilar intraductal, fibrosarcoma, hemangiopericitoma, condrosarcoma, sarcoma de tejidos blandos, sarcoma histiocítico, mixosarcoma, sarcoma primitivo, mastocitoma, leiomioma cutáneo, leiomioma intraperitoneal, leiomioma, linfoma, leucemia linfocítica crónica, linfoma gastrointestinal, linfoma del órgano digestivo, linfoma de células pequeñas/medianas, tumor medular suprarrenal, tumor de células granulosas y feocromocitoma.

De acuerdo con la invención, el cáncer es al menos un cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer de hígado, cáncer de páncreas y cáncer de próstata.

5 La muestra biológica a la que se aplica el método de la presente invención se deriva de un mamífero y, preferentemente, de un ser humano, un perro o un gato.

10 Los ejemplos de la muestra que se somete al método de la presente invención incluyen fluidos corporales, tejidos y células. El "fluido corporal" utilizado en el presente documento se refiere a una muestra biológica en estado líquido. Sus ejemplos incluyen sangre (incluido suero, plasma y fluido intersticial), linfa, ascitis, derrame pleural, líquido espinal, esputo, fluido lagrimal, secreción nasal, saliva, orina, fluido vaginal y semen. El fluido corporal puede incluir, por ejemplo, lavados peritoneales con solución salina. Se prefiere suero, plasma, ascitis, o derrame pleural.

15 En el método de la presente invención, cuando el nivel de expresión de CAPRINA-1 medido en la muestra biológica es más alto (preferentemente, estadísticamente significativamente más alto) que el de un individuo sano, la presencia de un cáncer que puede unirse específicamente por el anticuerpo anti-CAPRINA-1 utilizado en la medición (es decir, un cáncer al que se puede dirigir el anticuerpo como fármaco terapéutico para el cáncer) se determina en el organismo (individuo) del cual se deriva la muestra biológica. Mediante el uso de esto, el nivel de expresión de CAPRINA-1 en una muestra biológica derivada de un paciente con cáncer puede medirse mediante el método de la presente invención y compararlo con el de un individuo sano para confirmar si un fármaco terapéutico contra CAPRINA-1 es aplicable al
20 cáncer en el paciente (por ejemplo, si el anticuerpo puede atacar o no el cáncer en el paciente como un fármaco terapéutico para el cáncer).

25 Por lo tanto, el método de la presente invención puede identificar a un paciente con cáncer que puede esperarse que obtenga efectos terapéuticos mediante la administración de un fármaco terapéutico que incluya un anticuerpo dirigido contra CAPRINA-1 y, por lo tanto, proporcionar un tratamiento más eficaz contra el cáncer.

30 De acuerdo con una realización, la presente invención se refiere a un método para seleccionar un fármaco terapéutico específico individual para un cáncer, que comprende: medir el nivel de expresión de CAPRINA-1 en una muestra biológica utilizando un anticuerpo que tiene reactividad inmunológica con un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO:63; y, cuando el nivel de expresión es más alto (preferentemente, estadísticamente significativamente más alto) que el de un individuo sano, seleccionando un fármaco dirigido a CAPRINA-1, preferentemente un anticuerpo que tenga reactividad inmunológica con CAPRINA-1 o un fragmento de unión a antígeno del mismo, como un fármaco terapéutico dirigido a CAPRINA-1 para un cáncer adecuado para la
35 administración al individuo del cual se deriva la muestra biológica. Esta selección del fármaco terapéutico específico para un cáncer se realiza mediante el llamado fármaco hecho a medida, que ofrece una terapia contra el cáncer optimizada para un paciente individual.

40 El término "estadísticamente significativo" usado en el presente documento significa que la diferencia cuantitativa tratada estadísticamente entre los dos es una diferencia significativa. Específicamente, sus ejemplos incluyen el caso en el que un nivel de significación es inferior al 5 %, 1 % o 0,1 %. El método de verificación no está particularmente limitado siempre que el método sea conocido en la técnica y sea capaz de determinar la presencia o ausencia de importancia. Por ejemplo, se puede utilizar una prueba t de Student o un método de prueba de comparación múltiple.

45 Ejemplos

A partir de ahora en el presente documento, la presente invención se describirá más específicamente con referencia a los Ejemplos. Sin embargo, el alcance de la presente invención no pretende estar limitado por estos ejemplos.

<Ejemplo 1: Análisis de la expresión de CAPRINA-1 en cada tejido>

50 La expresión del gen de CAPRINA-1 en tejidos normales humanos y de perro y diversos tejidos cancerosos o líneas celulares de cáncer se examinó mediante RT-PCR de acuerdo con el Ejemplo 1 (4) del documento WO2010/016526. El resultado se muestra en la Figura 1. Como resultado, su fuerte expresión se observó en el testículo entre los tejidos normales del perro sano. Asimismo, la expresión se observó en el cáncer de mama de perro. Adicionalmente, la
55 expresión del gen también se confirmó utilizando tejidos humanos. Como resultado, la expresión se confirmó solo en el testículo entre los tejidos normales, al igual que con el gen de CAPRINA-1 de perro, pero se detectó en muchos tipos de líneas celulares de cáncer, tales como 8 líneas celulares de cáncer de mama humano (ZR75-1, MCF7, T47D, SK-BR-3, MDA-MB-157, BT-20, MDA-MB-231V y MRK-nu-1), así como 4 líneas celulares de tumores cerebrales, 3 líneas celulares derivadas de leucemia, 1 línea celular de cáncer de pulmón y 2 líneas celulares de cáncer de esófago.
60 Estos resultados demostraron que CAPRINA-1 no se expresa en tejidos normales, excepto en el testículo, pero se expresa en muchas células cancerosas, incluidas las células de cáncer de mama.

<Ejemplo 2: Preparación de anticuerpo anti-CAPRINA-1>

65 (1) Preparación de anticuerpo monoclonal anti- CAPRINA-1 humana de ratón

Se mezclaron 100 µg de CAPRIN-1 humana con la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 2 como se prepara en el Ejemplo 3 del documento WO2010/016526 con una cantidad igual de adyuvante MPL+TDM (Sigma-Aldrich Corp.). Esta mezcla se usó como una solución de antígeno por ratón. Dicha solución de antígeno se administró por vía intraperitoneal a cada ratón Balb/c de 6 semanas de edad (Japan SLC, Inc.). A continuación, se realizaron 3 refuerzos cada 1 semana. Tres días después de la última inyección, se extrajo el bazo de cada ratón y se molió entre dos portaobjetos de vidrio esterilizados. Los procedimientos de lavado con PBS (-) (Nissui Pharmaceutical Co., Ltd.) y la eliminación del sobrenadante por centrifugación a 1500 rpm durante 10 minutos se repitieron tres veces para obtener células de bazo. Los esplenocitos obtenidos se mezclaron con células de mieloma de ratón SP2/0 (adquiridas de la ATCC) en una proporción de 10:1. 200 µl de un medio RPMI1640 que contenía FBS al 10 % se calentaron a 37 °C y se mezclaron con 800 µl de PEG1500 (Boehringer Ingelheim GmbH), y la solución de PEG preparada de este modo se añadió a la mezcla de células, que luego se dejó reposar durante 5 minutos para la fusión celular. Después de la eliminación del sobrenadante mediante centrifugación a 1700 rpm durante 5 minutos, las células se suspendieron en 150 ml de un medio RPMI1640 que contenía 15 % de FBS suplementado con 2 % de equivalente de una solución HAT (Gibco) (medio selectivo HAT). Esta suspensión se inoculó en quince placas de 96 pocillos (Nunc) a 100 µl/pocillo. Las células de bazo y las células de mieloma se fusionaron mediante cultivo en condiciones a 37 °C durante 7 días en 5 % de CO₂ para obtener hibridomas.

Los hibridomas preparados se seleccionaron con la afinidad de unión de los anticuerpos producidos por los hibridomas contra CAPRINA-1 como indicador. La solución de CAPRINA-1 de 1 µg/ml se añadió a una placa de 96 pocillos a 100 µl/pocillo y se dejó reposar a 4 °C durante 18 horas. Cada pocillo se lavó tres veces con PBS-T. Después, se añadió una solución de seroalbúmina bovina al 0,5 % (BSA) (Sigma-Aldrich Corp.) a 400 µl/pocillo y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 3 horas. Se eliminó la solución en cada pocillo y se lavó cada pocillo tres veces con 400 µl de PBS-T. A continuación, se añadió el sobrenadante de cultivo de cada hibridoma obtenido anteriormente a los mismos a 100 µl/pocillo y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 horas. Cada pocillo se lavó tres veces con PBS-T. Después, se añadieron anticuerpos IgG (H + L) anti-ratón marcados con HRP (Life Technologies, Inc.) diluidos 5000 veces con PBS a 100 µl/pocillo y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Cada pocillo se lavó tres veces con PBS-T. Después, se añadió una solución de sustrato de TMB (Thermo Fisher Scientific Inc.) a 100 µl/pocillo y se dejó reposar durante 15 a 30 minutos para provocar la reacción de color. Después del desarrollo del color, se terminó la reacción mediante la adición de ácido sulfúrico 1 N a 100 µl/pocillo. Se midió la absorbancia a 450 nm y 595 nm con un espectrómetro de absorción. Como resultado, se seleccionaron varios hibridomas productores de anticuerpos con alta absorbancia como líneas candidatas del hibridoma de interés.

Los hibridomas seleccionados se añadieron a una placa de 96 pocillos a una densidad de 0,5 células/pocillo y se cultivaron en la placa. Una semana después, se observaron los hibridomas que forman colonias únicas en los pocillos. Las células en estos pocillos se cultivaron adicionalmente y los hibridomas clonados se seleccionaron de la misma manera que antes con la afinidad de unión de los anticuerpos producidos por los hibridomas contra CAPRINA-1 como indicador. Se obtuvo una pluralidad de líneas de hibridoma productoras de anticuerpos monoclonales reactivos con la proteína CAPRINA-1. Los sobrenadantes de cultivo de estos hibridomas se purificaron utilizando un portador de proteína G para obtener 150 anticuerpos monoclonales que se unen a CAPRINA-1.

A continuación, los anticuerpos monoclonales anteriores fueron seleccionados para detectar anticuerpos reactivos con la superficie de las células de cáncer de mama que expresan CAPRINA-1. Específicamente, se centrifugaron 10⁶ células de una línea celular de cáncer de mama humana MDA-MB-231 V en un tubo para microcentrifugación de 1,5 ml. Se añadieron 100 µl del sobrenadante de cada hibridoma obtenido anteriormente y se dejó reposar durante 1 hora en hielo. Después de lavar con PBS, se añadieron anticuerpos IgG anti-ratón de cabra marcados con FITC (Invitrogen) diluidos 500 veces con PBS que contenía suero fetal bovino al 0,1 % y se dejaron en reposo durante 1 hora en hielo. Después de lavar con PBS, se midió la intensidad de fluorescencia usando FACSCalibur (Becton, Dickinson and Company). Por otro lado, la misma operación que la anterior se realizó mediante la adición de un medio en lugar de los anticuerpos para preparar un control. Como resultado, se seleccionaron 10 anticuerpos monoclonales (n.º 1 a n.º 10) que tienen una intensidad de fluorescencia más fuerte que la del control, es decir, reactivos con la superficie de células de cáncer de mama. Las secuencias amino respectivas de las regiones variables de cadena pesada y ligera de estos anticuerpos monoclonales se muestran en las SEQ ID NO: 44 a 60. El anticuerpo monoclonal n.º 1 comprende la región variable de cadena pesada mostrada en la SEQ ID NO: 44 y la región variable de cadena ligera mostrada en la SEQ ID NO: 45; el anticuerpo monoclonal n.º 2 comprende la región variable de cadena pesada mostrada en la SEQ ID NO: 44 y la región variable de cadena ligera mostrada en la SEQ ID NO: 46; el anticuerpo monoclonal n.º 3 comprende la región variable de cadena pesada mostrada en la SEQ ID NO: 44 y la región variable de cadena ligera mostrada en la SEQ ID NO: 47; el anticuerpo monoclonal n.º 4 comprende la región variable de cadena pesada mostrada en la SEQ ID NO: 44 y la región variable de cadena ligera mostrada en la SEQ ID NO: 48; el anticuerpo monoclonal n.º 5 comprende la región variable de cadena pesada mostrada en la SEQ ID NO: 49 y la región variable de cadena ligera mostrada en la SEQ ID NO: 50; el anticuerpo monoclonal n.º 6 comprende la región variable de cadena pesada mostrada en la SEQ ID NO: 51 y la región variable de cadena ligera mostrada en la SEQ ID NO: 52; el anticuerpo monoclonal n.º 7 comprende la región variable de cadena pesada mostrada en la SEQ ID NO: 53 y la región variable de cadena ligera mostrada en la SEQ ID NO: 54; el anticuerpo monoclonal n.º 8 comprende la región variable de cadena pesada mostrada en la SEQ ID NO: 55 y la región variable de cadena ligera mostrada en la SEQ ID NO: 56; el anticuerpo monoclonal n.º 9 comprende la región variable de cadena pesada mostrada en la SEQ ID NO: 57 y la región variable de cadena ligera mostrada en la SEQ ID NO: 58; y el anticuerpo monoclonal n.º 10

comprende la región variable de cadena pesada mostrada en la SEQ ID NO: 59 y la región variable de cadena ligera mostrada en la SEQ ID NO: 60.

(2) Identificación del péptido en CAPRINA-1 al que se une el anticuerpo anti-CAPRINA-1 humana de ratón con la superficie de la célula cancerosa

Los anticuerpos monoclonales anti-CAPRINA-1 humana de ratón reactivo en la superficie de células cancerosas n.º 1 a n.º 10 obtenidos anteriormente se usaron para identificar secuencias parciales en CAPRINA-1 reconocidas de este modo.

En primer lugar, se añadió DTT (Fluka) a una concentración final de 10 mM a 100 µl de una solución de 1 µg/µl que contenía CAPRINA-1 recombinante disuelta en PBS, y se hizo reaccionar a 95 °C durante 5 minutos para reducir los enlaces disulfuro en la CAPRINA-1. A continuación, se añadió yodoacetamida 20 mM (concentración final) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), seguido de la reacción de alquilación de los grupos tiol a 37 °C durante 30 minutos en condiciones de sombra. Se añadieron 50 µg de cada uno de los anticuerpos monoclonales anti-CAPRINA-1 humana de ratón n.º 1 a n.º 10 a 40 µg de la CAPRINA-1 alquilada reducida obtenida. La cantidad total de cada mezcla se ajustó a 1 ml con una solución tampón de fosfato 20 mM (pH 7,0). La mezcla resultante se hizo reaccionar durante la noche a 4°C mientras se mezclaba agitando.

A continuación, se añadió tripsina (Promega K.K.) a una concentración final de 0,2 µg a cada mezcla de reacción y se hizo reaccionar a 37 °C durante 1 hora, 2 horas, 4 horas y 12 horas. A continuación, la mezcla de reacción se mezcló con perlas de vidrio de proteína A (GE Healthcare Bio-Sciences Ltd.) bloqueadas con PBS que contenían BSA al 1 % (Sigma-Aldrich Corp.) y se lavaron con PBS por adelantado, carbonato de calcio 1 mM y solución tampón NP-40 (solución tampón fosfato 20 mM (pH 7,4), EDTA 5 mM, NaCl 150 mM, 1 % de NP-40) y reaccionó durante 30 minutos.

Cada solución de reacción se lavó con una solución tampón de carbonato de amonio 25 mM (pH 8,0), seguido de la elución de los complejos antígeno-anticuerpo usando 100 µl de ácido fórmico al 0,1 %. El eluato se analizó mediante LC-MS utilizando Q-TOF Premier (Waters-MicroMass). Este análisis siguió el protocolo adjunto al instrumento.

Como resultado, el polipéptido mostrado en la SEQ ID NO: 61 se identificó como la secuencia parcial de CAPRINA-1 reconocida por todos los anticuerpos monoclonales n.º 1 a 10 anti-CAPRINA-1 humana de ratón. En el polipéptido mostrado en la SEQ ID NO:61, el péptido mostrado en la SEQ ID NO: 62 se identificó además como una secuencia amino parcial reconocida por los anticuerpos monoclonales N.º 1 a N.º 4, N.º 5 a N.º 7, y N.º 9. El péptido mostrado en la SEQ ID NO: 63 se descubrió además que era reconocido por el anticuerpo monoclonal N.º 10.

(3) Preparación de anticuerpo monoclonal anti-CAPRINA-1 humana de pollo

Se mezclaron 300 µg de CAPRIN-1 humana con la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 2 como se prepara en el Ejemplo 3 del documento WO2010/016526 con una cantidad igual de adyuvante completo de Freund. Esta mezcla se usó como una solución de antígeno por pollo. La solución de antígeno se administró por vía intraperitoneal a cada pollo de 7 semanas de edad. A continuación, se realizaron 7 refuerzos cada 4 semanas para completar la inmunización. Cuatro días después de la última inyección, el bazo de cada pollo se escindió y se molió entre dos portaobjetos de vidrio esterilizados. Los procedimientos de lavado con PBS (-) (Nissui Pharmaceutical Co., Ltd.) y la eliminación del sobrenadante por centrifugación a 1500 rpm durante 10 minutos se repitieron tres veces para obtener células de bazo. Los esplenocitos obtenidas se mezclaron con células de mieloma de pollo deficientes en cadena ligera establecidas a partir de pollos mediante transformación utilizando virus de la reticuloendoteliosis aviar, en una proporción de 5:1. se calentaron 200 µl de un medio IMDM que contenía FBS al 10 % a 37 °C y se mezclaron con 800 µl de PEG1500 (Boehringer Ingelheim GmbH), y la solución de PEG preparada de este modo se añadió a la mezcla de células, que luego se dejó reposar durante 5 minutos para la fusión celular. Después de la eliminación del sobrenadante mediante centrifugación a 1700 rpm durante 5 minutos, las células se suspendieron en 300 ml de un medio IMDM que contenía 10 % de FBS suplementado con 2 % de equivalente de una solución HAT (Gibco) (medio selectivo HAT). Esta suspensión se inoculó en treinta placas de 96 pocillos (Nunc) a 100 µl/pocillo. Las células de bazo y las células de mieloma de pollo se fusionaron mediante cultivo a 37 °C durante 7 días en condiciones de CO₂ al 5 % para obtener hibridomas.

Los hibridomas preparados se seleccionaron con la afinidad de unión de los anticuerpos producidos por los hibridomas contra CAPRINA-1 como indicador. La solución de CAPRINA-1 de 1 µg/ml se añadió a una placa de 96 pocillos a 100 µl/pocillo y se dejó reposar a 4 °C durante 18 horas. Cada pocillo se lavó tres veces con PBS-T. Después, se añadió una solución de seroalbúmina bovina al 0,5 % (BSA) (Sigma-Aldrich Corp.) a 400 µl/pocillo y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 3 horas. Se eliminó la solución en cada pocillo y se lavó cada pocillo tres veces con 400 µl de PBS-T. A continuación, se añadió el sobrenadante de cultivo de cada hibridoma obtenido anteriormente a los mismos a 100 µl/pocillo y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 horas. Cada pocillo se lavó tres veces con PBS-T. Después, Se añadieron anticuerpos anti-IgY de pollo marcados con HRP (Sigma-Aldrich Corp.) diluidos 5000 veces con PBS a 100 µl/pocillo y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Cada pocillo se lavó tres veces con PBS-T. Después, se añadió una solución de sustrato de TMB (fabricada por Thermo Fisher Scientific Inc.) a 100 µl/pocillo y se dejó reposar durante 15 a 30 minutos para provocar la reacción de color. Después

del desarrollo del color, se terminó la reacción mediante la adición de ácido sulfúrico 1 N a 100 µl/pocillo. Se midió la absorbancia a 450 nm y 595 nm con un espectrómetro de absorción. Como resultado, se seleccionaron varios hibridomas productores de anticuerpos con alta absorbancia como líneas candidatas del hibridoma de interés.

5 Los hibridomas seleccionados se añadieron a una placa de 96 pocillos a una densidad de 0,5 células/pocillo y se cultivaron en la placa. Una semana después, se observaron los hibridomas que forman colonias únicas en los pocillos. Las células de estos pocillos se cultivaron adicionalmente y los hibridomas clonados se sometieron a detección selectiva para determinar la afinidad de unión de los anticuerpos producidos por los hibridomas frente a la proteína CAPRINA-1 como indicador. Como resultado, se obtuvo una pluralidad de líneas de hibridoma productoras de anticuerpos monoclonales reactivos con proteínas CAPRINA-1.

10 A continuación, se exploraron estos anticuerpos monoclonales respecto a los anticuerpos reactivos con la superficie de las células de cáncer de mama que expresan CAPRINA-1. Específicamente, se centrifugaron 5×10^5 células de una línea celular de cáncer de mama humana MDA-MB-231 V en un tubo para microcentrifugación de 1,5 ml. Se añadieron 100 µl del sobrenadante de cultivo de cada hibridoma obtenido anteriormente y se dejó reposar durante 1 hora sobre hielo. Después de lavar con PBS, se añadieron los anticuerpos IgG (H+L) de cabra anti-pollo marcados con FITC (Southern Biotech) diluidos 30 veces con PBS que contenía FBS al 0,1 % y se dejó reposar durante 1 hora sobre hielo. Después de lavar con PBS, se midió la intensidad de fluorescencia usando FACSCalibur (Becton, Dickinson and Company). Por otro lado, se realizó la misma operación que la anterior utilizando un medio para cultivo de hibridomas para preparar una muestra de control. Como resultado, se seleccionó 1 anticuerpo monoclonal (anticuerpo monoclonal anti-CAPRINA-1 humana de pollo n.º 11) que tienen una intensidad de fluorescencia más fuerte que la del control, es decir, reactivo con la superficie de células de cáncer de mama que expresan CAPRINA-1.

(4) Preparación de anticuerpo recombinante quimérico de ratón-pollo

25 El fragmento de amplificación génica de la región variable de la cadena pesada (SEQ ID NO: 64) del anticuerpo monoclonal anti-CAPRINA-1 humana de pollo n.º 11 obtenido en el párrafo (3) anterior se trató en ambos extremos con enzimas de restricción, después se purificó e insertó de acuerdo con un método de rutina en un vector pcDNA4/myc-His (life Technologies, Inc.) que ya tiene insertos génicos de una secuencia líder derivada de anticuerpo de pollo y una región constante de la cadena IgG1 H de ratón. Asimismo, el fragmento de amplificación génica de la región variable de la cadena ligera (SEQ ID NO: 65) del anticuerpo monoclonal anti-CAPRINA-1 humana de pollo n.º 11 obtenido se trató en ambos extremos con enzimas de restricción, luego se purificó e insertó de acuerdo con un método de rutina en un vector pcDNA3.1/myc-His (life Technologies, Inc.) que ya tiene insertos génicos de una secuencia líder derivada de anticuerpo de pollo y una región constante de la cadena IgG1 L de ratón.

30 A continuación, el vector recombinante que tiene el inserto del gen de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo monoclonal anti-CAPRINA-1 de pollo n.º 11 y el vector recombinante que tiene el inserto del gen de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo monoclonal anti-CAPRINA-1 humana de pollo N.º 11 se introdujo en células CHO-K1 (obtenidas de Riken Cell Bank). Específicamente, se cultivaron 2×10^5 células CHO-K1 en 1 ml de un medio F12 de Ham (life Technologies, Inc.) que contenía un 10 % de FBS por pocillo de una placa de cultivo de 12 pocillos y se lavaron con PBS (-). A continuación, se añadió un medio F12 de Ham fresco que contenía 1 ml de FBS al 10 % por pocillo. Se mezclaron 250 ng de cada uno de los vectores disueltos en 30 µl de OptiMEM (life Technologies, Inc.) con 30 µl de reactivo de transfección Polyfect (Qiagen N.V.), y esta mezcla se añadió a cada pocillo. Las células CHO-K1 cotransfectadas con los vectores recombinantes se cultivaron en un medio F12 de Ham que contenía FBS al 10 % suplementado con 200 µg/ml de ceocina (life Technologies, Inc.) y 200 µg/ml de geneticina (Roche Diagnostics KK) y luego se inocularon en una placa de 96 pocillos a una densidad de 0,5 células/pocillo para preparar una línea celular que produce de forma estable un anticuerpo monoclonal anti-CAPRINA-1 humana quimérico de ratón-pollo n.º 12 que tiene las regiones variables del anticuerpo monoclonal n.º 11 de pollo y las regiones constantes de IgG1 de ratón. La línea celular preparada se cultivó durante 5 días en un matraz de 150 cm² a una densidad de 5×10^5 células/ml usando 30 ml de un medio OptiCHO libre de suero (life Technologies, Inc.) para obtener un sobrenadante de cultivo que contenía n.º 12 .

(5) Identificación del epítipo de CAPRINA-1 reconocido por el anticuerpo monoclonal anti-CAPRINA-1 humana quimérico de ratón-pollo n.º 12

55 El anticuerpo monoclonal anti-CAPRINA-1 humana quimérica de ratón-pollo reactivo a la superficie de células cancerosas n.º 12 obtenido en el párrafo (4) se usó para identificar una región de epítipo de CAPRINA-1 reconocida por el mismo. Se disolvieron 100 µg de proteínas CAPRINA-1 recombinantes en un tampón de disolución sin inhibidor de proteínas y se hizo reaccionar con el anticuerpo monoclonal n.º 12. A esta solución, se añadió una enzima digestiva tripsina o quimotripsina, seguido de una reacción de digestión a una temperatura adecuada. Después de la reacción, se añadió un portador de proteína G Sepharose, luego reaccionó, y precipitó por operación de centrifugación. Después de la retirada del sobrenadante, el vehículo se lavó con un tampón de disolución y PBS y se disolvió en ácido fórmico al 0,1 %, y se recuperó el sobrenadante. La muestra de sobrenadante recuperada se aplicó a una columna de fase inversa (cartucho de extracción HLB (Waters-OASIS)) para obtener una solución de muestra libre de anticuerpos. La muestra obtenida se sometió a cromatografía de líquidos de fase inversa (Chromatography Nanosystem (KYA Tech Corp.)) para recuperar una solución que solo contenía péptidos. La solución se introdujo en un espectrómetro de

masas de tándem espectrómetro de masas cuadrupolo-TOF (Waters-MicroMass) y se analizó por MS/MS para detectar los péptidos contenidos en la muestra. Como resultado, se identificó un péptido que consistía en la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 66 como una secuencia parcial de CAPRINA-1 reconocida por el anticuerpo monoclonal anti-CAPRINA-1 humana quimérico de ratón-pollo n.º 12. Asimismo, este péptido se refiere a una secuencia parcial de CAPRINA-1 reconocida por el anticuerpo monoclonal anti-CAPRINA-1 humana de pollo n.º 11 que constituye las regiones variables del anticuerpo n.º 12.

(6) Preparación de anticuerpo anti-CAPRINA-1 humana quimérico

El fragmento de amplificación génica de la región variable de la cadena pesada (SEQ ID NO: 64) del anticuerpo monoclonal anti-CAPRINA-1 humana de pollo n.º 11 obtenido en el párrafo (3) anterior se trató en ambos extremos con enzimas de restricción, después se purificó e insertó de acuerdo con un método de rutina en un vector pcDNA4/myc-His (life Technologies, Inc.) que ya tiene insertos génicos de una secuencia líder derivada de anticuerpo de pollo que comprende la SEQ ID NO:67 y una región constante de la cadena H de la IgG1 humana que comprende la SEQ ID NO: 68. Asimismo, el fragmento de amplificación génica de la región variable de la cadena ligera (SEQ ID NO: 65) del anticuerpo monoclonal anti-CAPRINA-1 humana de pollo n.º 11 se trató en ambos extremos con enzimas de restricción, después se purificó e insertó de acuerdo con un método de rutina en un vector pcDNA3.1/myc-His (life Technologies, Inc.) que ya tiene insertos génicos de una secuencia líder derivada de anticuerpo de pollo que comprende la SEQ ID NO:68 y una región constante de la cadena L de la IgG1 humana que comprende la SEQ ID NO: 69.

A continuación, el vector recombinante que tiene el inserto del gen de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo N.º 11 anterior y el vector recombinante que tiene el inserto del gen de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo N.º 11 anterior se introdujeron en las células CHO-K1 (obtenidas del Banco de células de Riken). Específicamente, se cultivaron 2×10^5 células CHO-K1 en 1 ml de un medio F12 de Ham (life Technologies, Inc.) que contenía un 10 % de FBS por pocillo de una placa de cultivo de 12 pocillos y se lavaron con PBS (-). A continuación, se añadió un medio F12 de Ham fresco que contenía 1 ml de FBS al 10 % por pocillo. se mezclaron 250 ng de cada uno de los vectores disueltos en 30 μ l de OptiMEM (life Technologies, Inc.) con 30 μ l de reactivo de transfección Polyfect (Qiagen N.V.), y esta mezcla se añadió a cada pocillo. Las células CHO-K1 cotransfectadas con los vectores recombinantes se cultivaron en un medio F12 de Ham que contenía FBS al 10 % suplementado con 200 μ g/ml de ceocina (life Technologies, Inc.) y 200 μ g/ml de geneticina (Roche Diagnostics KK) y luego se inocularon en una placa de 96 pocillos a una densidad de 0,5 células/pocillo para preparar una línea celular que produce de manera estable un anticuerpo anti-CAPRINA-1 humana quimérico de humano-pollo n.º 13 que tiene las regiones variables del anticuerpo monoclonal anti-CAPRINA-1 humana de pollo n.º 11 y las regiones constantes de la IgG1 humana. La línea celular preparada se cultivó durante 5 días en un matraz de 150 cm² a una densidad de 5×10^5 células/ml usando 30 ml de un medio OptiCHO libre de suero (life Technologies, Inc.) para obtener un sobrenadante de cultivo que contenía el anticuerpo n.º 13 anterior.

(7) Preparación de anticuerpo monoclonal anti- CAPRINA-1 humana de ratón n.º 14

Del mismo modo que en el párrafo (1) se mezcló una proteína de fusión de la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO:63 identificada en el párrafo (2) y una proteína vehículo KLH (hemocianina de lapa californiana) como un inmunógeno con una cantidad igual de un adyuvante TiterMax Gold(R) (CytRx Corp.) y esta mezcla se administró por vía subcutánea a una dosis de 20 μ g/inyección a cada ratón a intervalos de 7 días. Después de la administración con cuatro inyecciones en total, se obtuvieron esplenocitos del ratón 3 días después de la inmunización final y se fusionaron con células de mieloma de ratón de la misma manera que en el párrafo (1) para producir hibridomas. A continuación, los anticuerpos se seleccionaron utilizando, como indicador, la reactividad de cada anticuerpo contenido en los sobrenadantes de cultivo de los hibridomas preparados con una solución de 1 μ g/ml de CAPRINA-1 preparada en el ejemplo 3 del documento WO2010/016526 o una proteína de fusión de la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: 63 usada como inmunógeno y una proteína portadora de KLH. La solución CAPRINA-1 de 1 μ g/ml preparada en el Ejemplo 3 del documento WO2010/016526 y la proteína de fusión (30 μ g/ml) de la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO:63 y una proteína transportadora de BSA se añadieron por separado a placas de 96 pocillos a 100 μ g/pocillo y se dejaron reposar a 4 °C durante 18 horas. Cada pocillo se lavó con PBS-T. Después, se añadió una solución Block Ace (DS Pharma Biomedical Co., Ltd.) a 400 μ l/pocillo y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 3 horas. Se eliminó la solución en cada pocillo y se lavó cada pocillo con PBS-T. A continuación, se añadió el sobrenadante de cultivo de cada hibridoma obtenido anteriormente a los mismos a 100 μ l/pocillo y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 horas. Cada pocillo se lavó con PBS-T. Después, se añadieron anticuerpos IgG (H + L) anti-ratón marcados con HRP (life Technologies, Inc.) diluidos 5000 veces con PBS a 100 μ l/pocillo y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Cada pocillo se lavó con PBS-T. Después, se añadió una solución de sustrato de TMB (Thermo Fisher Scientific Inc.) a 100 μ l/pocillo y se dejó reposar durante 5 a 30 minutos para provocar la reacción de color. Después del desarrollo del color, se terminó la reacción mediante la adición de ácido sulfúrico 1 N a 100 μ l/pocillo. Se midió la absorbancia a 450 nm y 595 nm con un espectrómetro de absorción. Como resultado, se seleccionaron los hibridomas que producían anticuerpos que tenían una alta absorbancia.

Los hibridomas seleccionados se añadieron a una placa de 96 pocillos a una densidad de 0,3 células/pocillo y se cultivaron en la placa. Una semana después, se observaron los hibridomas que forman colonias únicas en los pocillos.

Las células en estos pocillos se cultivaron adicionalmente y los hibridomas clonados se seleccionaron de la misma manera que antes con la afinidad de unión de los anticuerpos producidos por los hibridomas contra la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 63 como una secuencia parcial de CAPRINA-1 como indicador para obtener hibridomas que producen anticuerpos contra el aminoácido de la SEQ ID NO: 63.

5 Los anticuerpos monoclonales producidos por los hibridomas obtenidos se exploraron para detectar los anticuerpos reactivos con la superficie de las células de cáncer de mama que expresan CAPRINA-1. Específicamente, se centrifugaron 10^6 células de una línea celular de cáncer de mama humana MDA-MB-231 V en un tubo para microcentrifugación de 1,5 ml. se añadieron 100 μ l del sobrenadante de cultivo de cada hibridoma obtenido
10 anteriormente y se dejó reposar durante 1 hora sobre hielo. Después de lavar con PBS, se añadieron anticuerpos IgG anti-ratón de cabra marcados con FITC (Life Technologies, Inc.) diluidos 500 veces con PBS que contenían 0,1 % de FBS y se dejaron en reposo durante 1 hora en hielo. Después de lavar con PBS, se midió la intensidad de fluorescencia usando FACSCalibur (Becton, Dickinson and Company). Por otro lado, la misma operación que la anterior se realizó utilizando, en lugar de los anticuerpos, una muestra compuesta por el suero de cada ratón Balb/c de 6 semanas de edad sin tratar, diluido 500 veces con un medio para el cultivo de hibridomas y una muestra de control negativo
15 compuesta de células que reaccionaron solo con anticuerpos secundarios. Como resultado, se obtuvo un anticuerpo monoclonal anti-CAPRINA-1 humana de ratón n.º 14 que tenían una intensidad de fluorescencia mayor que la del control, es decir, reactivo con la superficie de las células de cáncer de mama. El anticuerpo n.º 14 comprende la región variable de cadena pesada mostrada en la SEQ ID NO: 70 y la región variable de cadena ligera mostrada en la SEQ ID NO: 71.
20

El anticuerpo monoclonal anti-CAPRINA-1 humana de ratón n.º 14 obtenido se examinó para determinar su reacción específica con la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO:63 como una secuencia parcial de CAPRINA-1 usada como inmunógeno. Una solución de 30 μ g/ml que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 63 preparada con una solución acuosa de carbonato de sodio 0,1 M y una similar de 30
25 μ g/ml que consiste en una secuencia parcial de CAPRINA-1 libre de la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 63 se añadieron por separado a las placas de 96 pocillos Inmovilizador Amino para ELISA (Thermo Fisher Scientific Inc./Nunc) a 100 μ g/ml y se hicieron reaccionar toda la noche y todo el día a 4 °C para unir los péptidos a los pocillos. Se añadió una solución acuosa de carbonato de sodio 0,1 M que contenía etanolamina 10 mM a los pocillos
30 unidos a péptido y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó la solución en cada pocillo y después se lavó cada pocillo con PBS-T. A continuación, Se añadió una solución Block Ace a 400 μ l/pocillo y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 3 horas. Se eliminó la solución en cada pocillo y se lavó cada pocillo con PBS-T. A continuación, se añadió el sobrenadante de cultivo que contenía el anticuerpo monoclonal n.º 14 de ratón a los mismos a 50 μ l/pocillo y se hizo reaccionar temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, cada pocillo se
35 lavó con PBS-T y se añadieron anticuerpos IgG (H + L) marcados con HRP (life Technologies, Inc.) diluidos 5000 veces con una solución Block Ace a 50 μ l/pocillo y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Cada pocillo se lavó completamente con PBS-T. Después, se añadió una solución de sustrato de TMB (Thermo Fisher Scientific Inc.) a 100 μ l/pocillo y se dejó reposar durante 5 a 30 minutos para provocar la reacción de color. Después del desarrollo del color, se terminó la reacción mediante la adición de ácido sulfúrico 1 N a 100 μ l/pocillo. Se midió la absorbancia a 450 nm y 595 nm con un espectrómetro de absorción. Como resultado, el anticuerpo monoclonal de
40 ratón N.º 14 no reaccionó con la secuencia parcial de CAPRINA-1 libre de la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO:63, pero reaccionó específicamente solo con la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO:63. Por lo tanto, se confirmó que el polipéptido mostrado en la SEQ ID NO: 63 contenía una región epítipo reconocida por el anticuerpo anti-CAPRINA-1 n.º 14.
45

<Ejemplo 3: Selección del anticuerpo óptimo para la detección de CAPRINA-1>

(1) Selección de anticuerpo usando tejido de cáncer de mama humano

50 31 muestras de tejido de cáncer de mama de matrices de tejido de cáncer de mama humano incrustadas en parafina (Medical & Biological Laboratories Co., Ltd.) se utilizaron en tinción inmunohistoquímica. Cada conjunto de tejido de cáncer de mama humano se trató a 60 °C durante 3 horas y luego se colocó en un frasco de tinción lleno con dicho xileno y se realizaron tres veces los procedimientos de reemplazo de xileno por uno nuevo cada 5 minutos. Posteriormente, la misma operación que en el xileno se realizó utilizando etanol y PBS-T. La matriz de tejido de cáncer
55 de mama humano se colocó en un frasco de tinción lleno con una solución amortiguadora de citrato 10 mM (pH 6,0) que contenía Tween 20 al 0,05 %, se trató a 125 °C durante 5 minutos y luego se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 40 minutos o más. El exceso de agua alrededor de las secciones se limpió con Kimwipe. La sección de cada portaobjetos de vidrio se rodeó con una pluma Dako (Dako, una compañía de Agilent Technologies), y se añadió gota a gota una cantidad apropiada de Bloque de Peroxidasa (Dako, una Compañía de Agilent Technologies).
60 El portaobjetos de vidrio se dejó reposar a temperatura ambiente durante 5 minutos y luego se colocó en una botella de tinción llena con PBS-T, y se realizaron tres veces los procedimientos de reemplazo de PBS-T con uno nuevo cada 5 minutos. Se aplicó una solución de PBS-T que contenía FBS al 10 % como solución de bloqueo, y el portaobjetos de vidrio se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora en una cámara húmeda. A continuación, se aplicaron 10 μ g/ml del anticuerpo monoclonal anti-CAPRINA-1 humana de ratón n.º 8 o n.º 14 preparado en el Ejemplo 2 en una solución de PBS - T que contenía 5 % de FBS. El portaobjetos de vidrio se dejó reposar durante una noche a 4 °C en una cámara húmeda. Después de lavar tres veces con PBS-T durante 10 minutos, se añadió gota a gota una cantidad
65

apropiada de Conjugado de Polímero marcado con Peroxidasa (Dako, una compañía de Agilent Technologies), y el portaobjetos de vidrio se dejó reposar a temperatura ambiente durante 30 minutos en una cámara húmeda. Después de lavar tres veces con PBS-T durante 10 minutos, se aplicó una solución de tinción DAB (Dako, una compañía de Agilent Technologies) y el portaobjetos de vidrio se dejó reposar a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos. A continuación, la solución de tinción se descartó y el portaobjetos de vidrio se lavó con PBS-T durante 10 minutos tres veces. Después de enjuagar con agua destilada, el portaobjetos de vidrio se colocó en soluciones de etanol al 70 %, 80 %, 90 %, 95 % y 100 % en este orden durante 1 minuto por solución y, después, se dejó reposar durante la noche en xileno. El portaobjetos de vidrio se retiró y la sección se incrustó en medio de montaje Glycergel (Dako, una compañía de Agilent Technologies), seguido de observación. El nivel de expresión de CAPRINA-1 en los tejidos se evaluó de acuerdo con los criterios que se indican a continuación. Se seleccionó un portaobjetos que mostraba resultados positivos y se observó su imagen de tinción de CAPRINA-1. En primer lugar, la imagen de la tinción de CAPRINA-1 de células cancerosas en los tejidos, la intensidad de la tinción positiva y la proporción de células positivas se observaron mediante el uso de una lente de objetivo x 4 de un microscopio óptico. A continuación, la lente del objetivo se cambió a una lente x 10 o x 20, y se realizó un examen para determinar si los resultados positivos se localizaban en la membrana celular o en el citoplasma. Los resultados de detección se evaluaron mediante estos métodos y se clasificaron en puntuaciones de 0 a 3. Los detalles de las puntuaciones son los siguientes:

- Puntuación 0 (sin sobreexpresión de CAPRINA-1): La tinción positiva de la membrana celular no se observa o se observa en menos del 10 % de las células cancerosas.
- Puntuación 1 (sin sobreexpresión de CAPRINA-1): se observa una tinción débil casi imperceptible de la membrana celular en el 10 % o más de las células cancerosas, y estas células cancerosas se tiñen parcialmente solo en sus membranas celulares.
- Puntuación 2 (con sobreexpresión de CAPRINA-1): Se observa una tinción positiva completa de débil a moderada de la membrana celular en el 10 % o más de las células cancerosas, o se observa una tinción positiva fuerte completa de la membrana celular en el 10 % o más y en un 30 % o menos de las células cancerosas.
- Puntuación 3 (con sobreexpresión de CAPRINA-1): Se observa una fuerte tinción positiva completa de la membrana celular en el 30 % o más de las células cancerosas.

Un tejido se determina como tejido canceroso positivo para CAPRINA-1, cuando los resultados de su ensayo tienen una puntuación de 2 y 3.

Como resultado, la expresión de CAPRINA-1 en los tejidos de cáncer de mama se observó con éxito utilizando ambos anticuerpos. Los resultados de la tinción inmunohistoquímica utilizando el anticuerpo n.º 8 mostraron una puntuación de 2 para 14 muestras y una puntuación de 3 para 1 muestra, y el número de muestras positivas para CAPRINA-1 fue de 15 muestras. Por el contrario, el resultado de la tinción inmunohistoquímica con el anticuerpo n.º 14 mostró una puntuación de 2 para 12 muestras y una puntuación de 3 para 8 muestras, y el número de muestras positivas para CAPRINA-1 fue de 20 muestras. Por lo tanto, el anticuerpo n.º 14 más altamente sensible fue seleccionado para la detección de CAPRINA-1 usando tejidos de cáncer humano.

(2) Detección de CAPRINA-1 en varios tejidos normales humanos mediante el método de tinción inmunohistoquímica utilizando el anticuerpo n.º 14

Se usó un grupo de tejidos humanos normales (US Biomax, Inc.) (incluidos tejidos de cerebro, glándula tiroides, pulmón, bazo, riñón, esófago, estómago, intestino grueso, páncreas, músculo, piel, glándulas salivales, ovario, útero, glándula mamaria, placenta, médula ósea, testículos y próstata) en la tinción inmunohistoquímica. El exceso de agua alrededor de una sección se limpió con Kimwipe. La sección del portaobjetos de vidrio se rodeó con una pluma Dako (Dako, una compañía de Agilent Technologies), y se añadió gota a gota una cantidad apropiada de Bloque de Peroxidasa (Dako, una Compañía de Agilent Technologies). El portaobjetos de vidrio se dejó reposar a temperatura ambiente durante 5 minutos y luego se colocó en una botella de tinción llena con PBS-T, y se realizaron tres veces los procedimientos de reemplazo de PBS-T con uno nuevo cada 5 minutos. Se aplicó una solución de PBS-T que contenía FBS al 10 % como solución de bloqueo, y el portaobjetos de vidrio se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora en una cámara húmeda. A continuación, 10 µg/ml del anticuerpo monoclonal anti-CAPRINA-1 humana de ratón n.º 14 preparados en el Ejemplo 2 en una solución de PBS - T que contenía 5 % de FBS y se aplicó esta solución. El portaobjetos de vidrio se dejó reposar durante una noche a 4 °C en una cámara húmeda. Después de lavar tres veces con PBS-T durante 10 minutos, se añadió gota a gota una cantidad apropiada de Conjugado de Polímero marcado con Peroxidasa (Dako, una compañía de Agilent Technologies), y el portaobjetos de vidrio se dejó reposar a temperatura ambiente durante 30 minutos en una cámara húmeda. Después de lavar tres veces con PBS-T durante 10 minutos, se aplicó una solución de tinción DAB (Dako, una compañía de Agilent Technologies) y el portaobjetos de vidrio se dejó reposar a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos. A continuación, la solución de tinción se descartó y el portaobjetos de vidrio se lavó con PBS-T durante 10 minutos tres veces. Después de enjuagar con agua destilada, el portaobjetos de vidrio se colocó en soluciones de etanol al 70 %, 80 %, 90 %, 95 % y 100 % en este orden durante 1 minuto por solución y, después, se dejó reposar durante la noche en xileno. El portaobjetos de vidrio se sacó y se introdujo en medio de montaje Glycergel (Dako, una compañía de Agilent Technologies), seguido de observación.

El nivel de expresión de CAPRINA-1 en los tejidos se evaluó de acuerdo con los criterios que se indican a continuación. Se seleccionó un portaobjetos que mostraba resultados positivos y se confirmó su imagen de tinción CAPRINA-1. En primer lugar, la imagen de la tinción de CAPRINA-1 de células cancerosas en los tejidos, la intensidad de la tinción positiva y la proporción de células positivas se observaron mediante el uso de una lente de objetivo x 4 de un microscopio óptico. A continuación, la lente del objetivo se cambió a una lente x 10 o x 20, y se realizó un examen para determinar si los resultados positivos derivaban de la membrana celular o estaban localizados en el citoplasma. Los resultados de detección se evaluaron mediante estos métodos y se clasificaron en puntuaciones de 0 a 3. Los detalles de las puntuaciones son los siguientes:

- 10 Puntuación 0 (sin sobreexpresión de CAPRINA-1): La tinción positiva de la membrana celular no se observa o se observa en menos del 10 % de las células cancerosas.
Puntuación 1 (sin sobreexpresión de CAPRINA-1): se observa una tinción débil casi imperceptible de la membrana celular en el 10 % o más de las células cancerosas, y estas células cancerosas se tiñen parcialmente solo en sus membranas celulares.
- 15 Puntuación 2 (con sobreexpresión de CAPRINA-1): Se observa una tinción positiva completa de débil a moderada de la membrana celular en el 10 % o más de las células cancerosas, o se observa una tinción positiva fuerte completa de la membrana celular en el 10 % o más y en un 30 % o menos de las células cancerosas.
Puntuación 3 (con sobreexpresión de CAPRINA-1): Se observa una fuerte tinción positiva completa de la membrana celular en el 30 % o más de las células cancerosas.

20 Un tejido se determinó como tejido canceroso positivo para CAPRINA-1, cuando los resultados de su detección obtuvieron una puntuación de 2 o 3.

25 El útero y los tejidos de la próstata recibieron puntuación 1, mientras que los otros tejidos recibieron una puntuación de 0. Por lo tanto, la expresión de CAPRINA-1 no se observó en los tejidos normales humanos.

(3) Detección de CAPRINA-1 en varios tejidos cancerosos humanos mediante el método de tinción inmunohistoquímica utilizando el anticuerpo anti-CAPRINA-1 humana n.º 14

30 Se usaron diversos tejidos de cáncer de matrices de tejido de cáncer humano incluidas en parafina (US Biomax, Inc.) en la tinción inmunohistoquímica. Cada conjunto de tejido de cáncer humano se trató a 60 °C durante 3 horas y luego se colocó en un frasco de tinción lleno de xileno y los procedimientos de reemplazo de dicho xileno por uno nuevo cada 5 minutos se realizaron tres veces. Posteriormente, la misma operación que en el xileno se realizó utilizando etanol y PBS-T. La matriz de tejido de cáncer humano se colocó en un frasco de tinción lleno con una solución amortiguadora de citrato 10 mM (pH 6,0) que contenía Tween 20 al 0,05 %, se trató a 125 °C durante 5 minutos y luego se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 40 minutos o más. El exceso de agua alrededor de las secciones se limpió con Kimwipe. La sección de cada portaobjetos de vidrio se rodeó con una pluma Dako (Dako, una compañía de Agilent Technologies), y se añadió gota a gota una cantidad apropiada de Bloque de Peroxidasa (Dako, una Compañía de Agilent Technologies). El portaobjetos de vidrio se dejó reposar a temperatura ambiente durante 5 minutos y luego se colocó en una botella de tinción llena con PBS-T, y se realizaron tres veces los procedimientos de reemplazo de PBS-T con uno nuevo cada 5 minutos. Se aplicó una solución de PBS-T que contenía FBS al 10 % como solución de bloqueo, y el portaobjetos de vidrio se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora en una cámara húmeda. A continuación, 10 µg/ml del anticuerpo monoclonal n.º 14 preparados en el Ejemplo 2 en una solución de PBS - T que contenía 5 % de FBS y se aplicó esta solución. El portaobjetos de vidrio se dejó reposar durante una noche a 4 °C en una cámara húmeda. Después de lavar tres veces con PBS-T durante 10 minutos, se añadió gota a gota una cantidad apropiada de Conjugado de Polímero marcado con Peroxidasa (Dako, una compañía de Agilent Technologies), y el portaobjetos de vidrio se dejó reposar a temperatura ambiente durante 30 minutos en una cámara húmeda. Después de lavar tres veces con PBS-T durante 10 minutos, se aplicó una solución de tinción DAB (Dako, una compañía de Agilent Technologies) y el portaobjetos de vidrio se dejó reposar a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos. A continuación, la solución de tinción se descartó y el portaobjetos de vidrio se lavó con PBS-T durante 10 minutos tres veces. El portaobjetos de vidrio se enjuagó con agua destilada y se colocó en un 70 %, 80 %, 90 %, 95 % y 100 % en este orden durante 1 minuto por solución y, después, se dejó reposar durante la noche en xileno. El portaobjetos de vidrio se sacó y se introdujo en medio de montaje Glycergel (Dako, una compañía de Agilent Technologies), seguido de observación.

55 El nivel de expresión de CAPRINA-1 en los tejidos se evaluó de acuerdo con los criterios que se indican a continuación. Se seleccionó un portaobjetos que mostraba resultados positivos y se confirmó su imagen de tinción CAPRINA-1. En primer lugar, la imagen de la tinción de CAPRINA-1 de células cancerosas en los tejidos, la intensidad de la tinción positiva y la proporción de células positivas se observaron mediante el uso de una lente de objetivo x 4 de un microscopio óptico. A continuación, la lente del objetivo se cambió a una lente x 10 o x 20, y se realizó un examen para determinar si los resultados positivos derivaban de la membrana celular o estaban localizados en el citoplasma. Los resultados de detección se evaluaron mediante estos métodos y se clasificaron en puntuaciones de 0 a 3. Los detalles de las puntuaciones son los siguientes:

65 Puntuación 0 (sin sobreexpresión de CAPRINA-1): La tinción positiva de la membrana celular no se observa o se observa en menos del 10 % de las células cancerosas.

Puntuación 1 (sin sobreexpresión de CAPRINA-1): se observa una tinción débil casi imperceptible de la membrana celular en el 10 % o más de las células cancerosas, y estas células cancerosas se tiñen parcialmente solo en sus membranas celulares.

5 Puntuación 2 (con sobreexpresión de CAPRINA-1): Se observa una tinción positiva completa de débil a moderada de la membrana celular en el 10 % o más de las células cancerosas, o se observa una tinción positiva fuerte completa de la membrana celular en el 10 % o más y en un 30 % o menos de las células cancerosas.

Puntuación 3 (con sobreexpresión de CAPRINA-1): Se observa una fuerte tinción positiva completa de la membrana celular en el 30 % o más de las células cancerosas.

10 Un tejido se determina como tejido canceroso positivo para CAPRINA-1, cuando los resultados de su ensayo tienen una puntuación de 2 o 3.

15 Como resultado, se confirmó que CAPRINA-1 era positiva en cada una de 16 de las 22 muestras de tejido de tumor cerebral (64 %), 19 de 32 muestras de tejido de cáncer de pulmón (59 %), 18 de 21 muestras de tejido de cáncer de útero (86 %), 10 de 16 muestras de tejido de cáncer de esófago (63 %), 27 de 30 muestras de tejido de cáncer de riñón (90 %), 14 de 17 muestras de tejido de cáncer de hígado (82 %), 11 de 15 muestras de tejido canceroso de la glándula tiroides (73 %), 10 de 14 muestras de tejido de cáncer de estómago (71 %), 17 de 19 muestras de tejido de cáncer de páncreas (89 %), 13 de 13 muestras de tejido de cáncer de próstata (100 %), 12 de 14 muestras de tejido de cáncer de vejiga (86 %), 11 de 14 muestras de tejido de cáncer de intestino grueso (79 %), 24 de 30 muestras de
20 tejido de cáncer de piel (80 %) y 16 de 21 muestras de tejido de cáncer de mama (76 %).

(4) Detección de la proteína CAPRINA-1 en tejido de cáncer de mama de perro mediante el método de tinción inmunohistoquímica utilizando el anticuerpo anti-CAPRINA-1 humana n.º 14 (Ejemplo anterior)

25 Se usaron 100 muestras de tejido de cáncer de mama congelado de perros diagnosticados patológicamente como cáncer de mama maligno en la tinción inmunohistoquímica. Cada tejido de cáncer de mama de perro congelado se cortó en 10 a 20 µm usando Cryostat (Leica Biosystems), se colocó en un portaobjetos de vidrio, y se secó al aire, junto con el portaobjetos de vidrio, durante 30 minutos con un secador de pelo, para preparar un portaobjetos de vidrio con una lámina de tejido colocada sobre el mismo. A continuación, el portaobjetos de vidrio se colocó en una botella de tinción llena con PBS-T (solución salina que contenía 0,05 % de Tween 20) y los procedimientos de sustitución de
30 PBS-T por uno recién preparado cada 5 minutos se llevaron a cabo tres veces. El exceso de agua alrededor de las secciones se limpió con Kimwipe. La sección del portaobjetos de vidrio estaba rodeada por una pluma Dako (Dako, una compañía de Agilent Technologies). A continuación, se aplicó una solución de PBS-T que contenía suero bovino fetal al 10 % como solución de bloqueo, y el portaobjetos de vidrio se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora en una cámara húmeda. A continuación, 10 µg/ml del anticuerpo monoclonal anti-CAPRINA-1 humana de ratón n.º 8 o n.º 14 preparado en el Ejemplo 2 en una solución de bloque y se aplicó esta solución. El portaobjetos de vidrio se dejó reposar durante una noche a 4 °C en una cámara húmeda. Después de lavar tres veces con PBS-T durante
35 10 minutos, se aplicaron anticuerpos anti-IgG marcados con biotina MOM (Vectastain) diluidos 250 veces con una solución de bloqueo y el portaobjetos de vidrio se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora en una cámara de humedad. Después de lavar tres veces con PBS-T durante 10 minutos, se aplicó el reactivo avidina-biotina ABC (Vectastain) y el portaobjetos de vidrio se dejó reposar a temperatura ambiente durante 5 minutos en una cámara de humedad. Después de lavar tres veces con PBS-T durante 10 minutos, se aplicó una solución de tinción de DAB (10 mg de DAB + 10 µl de 30 % de H₂O₂/50 ml de tris-HCl 0,05 M (pH 7,6)) y el portaobjetos de vidrio se dejó reposar a temperatura ambiente durante 30 minutos en una cámara de humedad. El portaobjetos de vidrio se enjuagó con
40 agua destilada. Se aplicó un reactivo de hematoxilina (Dako, una compañía de Agilent Technologies) y el portaobjetos de vidrio se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 minuto y luego se enjuagó con agua destilada. El portaobjetos de vidrio se colocó en soluciones de etanol al 70 %, 80 %, 90 %, 95 % y 100 % en este orden durante 1 minuto por solución y, después, se dejó reposar durante la noche en xileno. El portaobjetos de vidrio se sacó y se introdujo en medio de montaje Glycergel (Dako, una compañía de Agilent Technologies), seguido de observación. El nivel de expresión de CAPRINA-1 en los tejidos se evaluó de acuerdo con los criterios que se indican a continuación. Se seleccionó un portaobjetos que mostraba resultados positivos y se confirmó su imagen de tinción CAPRINA-1. En primer lugar, la imagen de la tinción de CAPRINA-1 de células cancerosas en los tejidos, la intensidad de la tinción positiva y la proporción de células positivas se observaron mediante el uso de una lente de objetivo x 4 de un microscopio óptico. A continuación, la lente del objetivo se cambió a una lente x 10 o x 20, y se realizó un examen
45 para determinar si los resultados positivos derivaban de la membrana celular o estaban localizados en el citoplasma. Los resultados de detección se evaluaron mediante estos métodos y se clasificaron en puntuaciones de 0 a 3. Los detalles de las puntuaciones son los siguientes:

Puntuación 0 (sin sobreexpresión de CAPRINA-1): La tinción positiva de la membrana celular no se observa o se observa en menos del 10 % de las células cancerosas.

Puntuación 1 (sin sobreexpresión de CAPRINA-1): se observa una tinción débil casi imperceptible de la membrana celular en el 10 % o más de las células cancerosas, y estas células cancerosas se tiñen parcialmente solo en sus membranas celulares.

Puntuación 2 (con sobreexpresión de CAPRINA-1): Se observa una tinción positiva completa de débil a moderada de la membrana celular en el 10 % o más de las células cancerosas, o se observa una tinción positiva fuerte completa de la membrana celular en el 10 % o más y en un 30 % o menos de las células cancerosas.

Puntuación 3 (con sobreexpresión de CAPRINA-1): Se observa una fuerte tinción positiva completa de la membrana celular en el 30 % o más de las células cancerosas.

Se confirmó que un tejido de perro portador de cáncer era positivo para CAPRINA-1 y que obtenía efectos terapéuticos eficaces mediante la administración de un fármaco terapéutico dirigido a CAPRINA-1, cuando sus resultados del ensayo fueron una puntuación de 2 o 3.

Como resultado, la expresión de CAPRINA-1 en los tejidos de cáncer de mama de perro se observó con éxito utilizando ambos anticuerpos. Específicamente, los resultados de la tinción inmunohistoquímica con el anticuerpo n.º 8 mostró una puntuación de 2 para 69 muestras y una puntuación de 3 para 11 muestras, y el número de muestras positivas para CAPRINA-1 fue de 80 muestras (80 %). Por el contrario, el resultado de la tinción inmunohistoquímica con el anticuerpo n.º 14 mostró una puntuación de 2 para 50 muestras y una puntuación de 3 para 32 muestras, y el número de muestras positivas para CAPRINA-1 fue de 82 muestras (82 %).

(5) Detección de CAPRINA-1 en tejido de cáncer de mama de gato mediante el método de tinción inmunohistoquímica utilizando el anticuerpo monoclonal anti-CAPRINA-1 humana de ratón n.º 14 (Ejemplo anterior)

Se usaron 30 muestras de tejido de cáncer de mama congelado de gatos diagnosticados patológicamente como cáncer de mama maligno en la tinción inmunohistoquímica. Cada tejido de cáncer de gato congelado se cortó en láminas de 10 a 20 µm usando Cryostat (Leica Biosystems), se colocó en un portaobjetos de vidrio, y se secó al aire, junto con el portaobjetos de vidrio, durante 30 minutos con un secador de pelo, para preparar un portaobjetos de vidrio con una lámina de tejido colocada sobre el mismo. A continuación, el portaobjetos de vidrio se colocó en una botella de tinción llena con PBS-T (solución salina que contenía 0,05 % de Tween 20) y los procedimientos de sustitución de PBS-T por uno recién preparado cada 5 minutos se llevaron a cabo tres veces. El exceso de agua alrededor de las secciones se limpió con Kimwipe. La sección del portaobjetos de vidrio estaba rodeada por una pluma Dako (Dako, una compañía de Agilent Technologies). A continuación, se aplicó una solución de PBS-T que contenía suero bovino fetal al 10 % como solución de bloqueo, y el portaobjetos de vidrio se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora en una cámara húmeda. A continuación, 10 µg/ml del anticuerpo monoclonal anti-CAPRINA-1 humana de ratón n.º 8 o n.º 14 preparado en el Ejemplo 2 en una solución de bloque y se aplicó esta solución. El portaobjetos de vidrio se dejó reposar durante una noche a 4 °C en una cámara húmeda. Después de lavar tres veces con PBS-T durante 10 minutos, se aplicaron anticuerpos anti-IgG marcados con biotina MOM (Vectastain) diluidos 250 veces con una solución de bloqueo y el portaobjetos de vidrio se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora en una cámara de humedad. Después de lavar tres veces con PBS-T durante 10 minutos, se aplicó el reactivo avidina-biotina ABC (Vectastain) y el portaobjetos de vidrio se dejó reposar a temperatura ambiente durante 5 minutos en una cámara de humedad. Después de lavar tres veces con PBS-T durante 10 minutos, se aplicó una solución de tinción de DAB (10 mg de DAB + 10 µl de 30 % de H₂O₂/50 ml de tris-HCl 0,05 M (pH 7,6)) y el portaobjetos de vidrio se dejó reposar a temperatura ambiente durante 30 minutos en una cámara de humedad. El portaobjetos de vidrio se enjuagó con agua destilada. Se aplicó un reactivo de hematoxilina (Dako, una compañía de Agilent Technologies) y el portaobjetos de vidrio se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 minuto y luego se enjuagó con agua destilada. El portaobjetos de vidrio se colocó en soluciones de etanol al 70 %, 80 %, 90 %, 95 % y 100 % en este orden durante 1 minuto por solución y, después, se dejó reposar durante la noche en xileno. El portaobjetos de vidrio se sacó y se introdujo en medio de montaje Glycergel (Dako, una compañía de Agilent Technologies), seguido de observación. El nivel de expresión de CAPRINA-1 en los tejidos se evaluó de acuerdo con los criterios que se indican a continuación. Se seleccionó un portaobjetos que mostraba resultados positivos y se confirmó su imagen de tinción CAPRINA-1. En primer lugar, la imagen de la tinción de CAPRINA-1 de células cancerosas en los tejidos, la intensidad de la tinción positiva y la proporción de células positivas se observaron mediante el uso de una lente de objetivo x 4 de un microscopio óptico. A continuación, la lente del objetivo se cambió a una lente x 10 o x 20, y se realizó un examen para determinar si los resultados positivos derivaban de la membrana celular o estaban localizados en el citoplasma. Los resultados de detección se evaluaron mediante estos métodos y se clasificaron en puntuaciones de 0 a 3. Los detalles de las puntuaciones son los siguientes:

Puntuación 0 (sin sobreexpresión de CAPRINA-1): La tinción positiva de la membrana celular no se observa o se observa en menos del 10 % de las células cancerosas.

Puntuación 1 (sin sobreexpresión de CAPRINA-1): se observa una tinción débil casi imperceptible de la membrana celular en el 10 % o más de las células cancerosas, y estas células cancerosas se tiñen parcialmente solo en sus membranas celulares.

Puntuación 2 (con sobreexpresión de CAPRINA-1): Se observa una tinción positiva completa de débil a moderada de la membrana celular en el 10 % o más de las células cancerosas, o se observa una tinción positiva fuerte

completa de la membrana celular en el 10 % o más y en un 30 % o menos de las células cancerosas.

Puntuación 3 (con sobreexpresión de CAPRINA-1): Se observa una fuerte tinción positiva completa de la membrana celular en el 30 % o más de las células cancerosas.

- 5 Se confirmó que un tejido de gato portador de cáncer era positivo para CAPRINA-1 y que obtenía efectos terapéuticos eficaces mediante la administración de un fármaco terapéutico dirigido a CAPRINA-1, cuando sus resultados del ensayo fueron una puntuación de 2 o 3.

10 Como resultado, la expresión de CAPRINA-1 en los tejidos de cáncer de mama de gato se observó con éxito utilizando ambos anticuerpos. Específicamente, los resultados de la tinción inmunohistoquímica con el anticuerpo n.º 8 mostró una puntuación de 2 para 20 muestras y una puntuación de 3 para 4 muestras, y el número de muestras positivas para CAPRINA-1 fue de 24 muestras (80 %). Por el contrario, el resultado de la tinción inmunohistoquímica con el anticuerpo n.º 14 mostró una puntuación de 2 para 18 muestras y una puntuación de 3 para 6 muestras, y el número de muestras positivas para CAPRINA-1 fue de 27 muestras (90 %).

15 <Ejemplo 4: Correlación de la expresión de CAPRINA-1 evaluada utilizando una muestra de cáncer con efecto antitumoral del anticuerpo anti-CAPRINA-1> (Ejemplo anterior)

20 (1) Detección de CAPRINA-1 mediante el método de tinción inmunohistoquímica utilizando tejido de cáncer derivado de ratón portador de cáncer en el que se transplantó una célula cancerosa de ratón

25 Dos líneas celulares de cáncer derivadas de ratón (B16F10 y EMT-6) se trasplantaron por vía subcutánea (cada una para 5 ratones) en las regiones dorsales de 26 ratones Balb/c (Japan SLC, Inc.) y se cultivaron hasta que el tamaño del tumor alcanzó aproximadamente 7 mm de diámetro. Se seleccionaron tres sujetos de cada uno de estos dos grupos de ratones que tenían respectivamente los 2 tipos de trasplantes de células cancerosas. Se extrajo una masa tumoral de cada ratón, se abrieron en PBS y se fijaron por perfusión durante la noche en una solución tampón de fosfato 0,1 M (pH 7,4) que contiene un 4 % de paraformaldehído (PFA). Se desechó el perfundido y la superficie tisular de cada órgano se aclaró con PBS. Se añadió una solución de PBS que contenía un 10 % de sacarosa a un tubo de centrifuga de 50 ml, en el que cada tejido canceroso se colocó y agitó a 4 °C durante 2 horas usando un rotor. La solución se reemplazó con una solución de PBS que contenía un 20 % de sacarosa y, nuevamente, la solución resultante se dejó en reposo a 4 °C hasta que el tejido canceroso se precipitó. A continuación, la solución se sustituyó con una solución de PBS que contenía un 30 % de sacarosa y la solución resultante se dejó en reposo a 4 °C hasta que el tejido de cáncer se precipitó. El tejido canceroso se extrajo y las porciones necesarias se escindieron con un escalpelo. A continuación, se aplicó un compuesto OCT (Tissue Teck) y se esparció por toda la superficie. A continuación, el tejido se dispuso en Cryomold. El Cryomold se colocó en hielo seco y el tejido se congeló rápidamente, a continuación se cortó en láminas en 10 a 20 µm usando Cryostat (Leica Biosystems), se colocó en un portaobjetos de vidrio, y se secó al aire, junto con el portaobjetos de vidrio, durante 30 minutos con un secador de pelo, para preparar un portaobjetos de vidrio con una lámina de tejido colocada sobre el mismo. Al día siguiente, el portaobjetos de vidrio se lavó con PBS (-) tres veces. Se aplicó PBS (-) que contenía suero de cabra al 5 % como solución de bloqueo y el portaobjetos de vidrio se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora en una cámara húmeda. A continuación, 10 µg/ml del anticuerpo monoclonal anti-CAPRINA-1 humana n.º 8 o n.º 14 de ratón preparado en el Ejemplo 2 en una solución de PBS (-), y esta solución se aplicó a los mismos. El portaobjetos de vidrio se dejó reposar durante una noche a 4 °C en una cámara húmeda. Después de lavar con PBS (-) durante 5 minutos cinco veces, se añadió gota a gota una cantidad apropiada de Conjugado de Polímero marcado con Peroxidasa (Dako, una compañía de Agilent Technologies), y el portaobjetos de vidrio se dejó reposar a temperatura ambiente durante 30 minutos en una cámara húmeda. Después de lavar con PBS-T durante 5 minutos seis veces, se aplicó una solución de tinción DAB (Dako, una compañía de Agilent Technologies) y el portaobjetos de vidrio se dejó reposar a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos. A continuación, la solución de tinción se desechó y el portaobjetos de vidrio se lavó con PBS (-) durante 5 minutos tres veces. A continuación, el portaobjetos de vidrio se incluyó en medio de montaje Glycergel (Dako, una compañía de Agilent Technologies), seguido de observación. Como resultado de la puntuación como se describe en el Ejemplo 3, los resultados de la tinción inmunohistoquímica con el anticuerpo n.º 8 mostraron una puntuación de 1 tanto para las células cancerosas derivadas de melanoma B16F10 como para las células derivadas de cáncer de mama EMT-6. Por lo tanto, no se detectó expresión CAPRINA-1. Por otro lado, los resultados de la tinción inmunohistoquímica utilizando el anticuerpo n.º 14 mostraron una puntuación de 1 para las células cancerosas B16F10, al igual que con el anticuerpo n.º 8, pero exhibió una puntuación de 3 para las células cancerosas EMT-6.

(2) Efecto antitumoral del anticuerpo anti-CAPRINA-1

60 El anticuerpo anti-CAPRINA-1 humano quimérico de pollo n.º 13 fue estudiado por su efecto antitumoral utilizando ratones con cáncer preparados en el párrafo anterior (1). De 10 ratones portadores cáncer en los que se transplantó cada línea celular de cáncer (B16F10 y EMT-6), 5 ratones con cáncer en cada grupo se sometieron a la administración intraperitoneal del anticuerpo n.º 13 a una dosis de 200 µg (200 µl) por ratón. A continuación, el anticuerpo se administró por vía intraperitoneal a la misma dosis que la anterior a cada ratón portador de cáncer un total de 3 veces durante 2 días para preparar un grupo de estudio. El tamaño del tumor se midió todos los días y se observó el efecto antitumoral del anticuerpo n.º 13. Por otro lado, se administró PBS (-) en lugar del anticuerpo a los 5 ratones con

cáncer restantes, que a su vez se usaron como un grupo de control.

5 Como resultado de observar el efecto antitumoral, los volúmenes tumorales del grupo de estudio trasplantado con B16F10 que recibió el anticuerpo n.º 13 se incrementaron a aproximadamente el 150 %, 200 %, 370 % y 630 % los días 4, 6, 8 y 11, respectivamente, con el volumen del tumor al inicio de la administración del anticuerpo definido como 100 %. Por otro lado, los volúmenes tumorales del grupo de estudio trasplantado con EMT-6 que recibió el anticuerpo n.º 13 se redujeron al 51 % el día 4, aproximadamente el 31 % el día 6 y el 9 % el día 8, con el volumen del tumor al inicio de la administración del anticuerpo definido como el 100 %, y sus tumores remitieron casi completamente los días 10 a 14. Los volúmenes de tumores del grupo de estudio trasplantado con B16F10 y del grupo de estudio trasplantado con EMT-6 en el grupo de control que recibió PBS (-) aumentaron a aproximadamente 230 %, 290 %, 470 % y 800 % los días 4, 6, 8 y 11, respectivamente.

15 De los resultados mencionados anteriormente, no se observó que los resultados de la detección de CAPRINA-1 utilizando el anticuerpo n.º 8 se correlacionaran con los efectos terapéuticos del cáncer basados en la actividad antitumoral del anticuerpo, mientras que se observó que los resultados de la detección de CAPRINA-1 utilizando el anticuerpo n.º 14 se correlacionaban con los efectos terapéuticos del cáncer basados en la actividad antitumoral del anticuerpo. Específicamente, los resultados de la detección de CAPRINA-1 utilizando el anticuerpo n.º 14 mostraron una puntuación de 3 para los tejidos de cáncer derivados de trasplante de EMT-6, lo que demostró la sobreexpresión de CAPRINA-1 y los efectos farmacológicos basados en la actividad antitumoral del anticuerpo administrado.

20 Por otro lado, los resultados de la detección de la expresión de CAPRINA-1 utilizando el anticuerpo n.º 14 mostraron una puntuación de 1 para los tejidos de cáncer derivados de trasplante B16F10. Por lo tanto, no se detectó expresión de CAPRINA-1. Además, el anticuerpo n.º 13 que tiene actividad antitumoral no produjo efectos farmacológicos cuando se administró a los ratones portadores de cáncer en los que se trasplantó B16F10.

25 A partir de estos resultados, se puede predecir que un cáncer o un individuo determinado con un alto nivel de expresión de CAPRINA-1 al detectar CAPRINA-1 en un tejido canceroso usando el anticuerpo n.º 14 de la presente invención que se une específicamente a CAPRINA-1 puede obtener altos efectos terapéuticos administrando un anticuerpo anti-CAPRINA-1 que tiene efectos antitumorales.

30 **Aplicabilidad industrial**

La presente invención es industrialmente útil para el diagnóstico de cánceres.

35 Texto libre del listado de secuencias SEQ ID NO: 31 a 36, y 38 a 42: Cebador

LISTADO DE SECUENCIAS

40 <110> Toray Industries, Inc.

<120> Método para detectar cáncer

<130> PH-5620-PCT

45 <150> JP 2012-160751

<151> 19/07/2012

<160> 71

50 <170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 5562

<212> ADN

55 <213> *Homo sapiens*

<220>

<221> CDS

<222> (190)..(2319)

60

<400> 1

ES 2 718 348 T3

cagagggctg ctggctggct aagtcocctcc cgctcccggc tctcgcctca ctaggagcgg	60
ctctcgggtgc agcggggacag ggcgaagcgg cctgcgccca cggagcgcgc gacactgccc	120
ggaagggacc gccacccttg cccocctcagc tgcccactcg tgatttccag cggcctccgc	180
gcgcgcacg atg ccc tcg gcc acc agc cac agc ggg agc ggc agc aag tcg	231
Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser	
1 5 10	
tcc gga ccg cca ccg ccg tcg ggt tcc tcc ggg agt gag gcg gcc gcg	279
Ser Gly Pro Pro Pro 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	

ES 2 718 348 T3

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 2 718 348 T3

370					375					380						
cag	aca	ctt	gat	cct	gcc	att	gta	tct	gca	cag	cct	atg	aat	cca	aca	1383
Gln	Thr	Leu	Asp	Pro	Ala	Ile	Val	Ser	Ala	Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Thr	
		385					390					395				
caa	aac	atg	gac	atg	ccc	cag	ctg	gtt	tgc	cct	cca	gtt	cat	tct	gaa	1431
Gln	Asn	Met	Asp	Met	Pro	Gln	Leu	Val	Cys	Pro	Pro	Val	His	Ser	Glu	
	400					405					410					
tct	aga	ctt	gct	cag	cct	aat	caa	gtt	cct	gta	caa	cca	gaa	gcg	aca	1479
Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Pro	Asn	Gln	Val	Pro	Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	
415					420					425					430	
cag	gtt	cct	ttg	gta	tca	tcc	aca	agt	gag	ggg	tac	aca	gca	tct	caa	1527
Gln	Val	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Thr	Ser	Glu	Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gln	
				435					440						445	
ccc	ttg	tac	cag	cct	tct	cat	gct	aca	gag	caa	cga	cca	cag	aag	gaa	1575
Pro	Leu	Tyr	Gln	Pro	Ser	His	Ala	Thr	Glu	Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	Glu	
			450				455						460			
cca	att	gat	cag	att	cag	gca	aca	atc	tct	tta	aat	aca	gac	cag	act	1623
Pro	Ile	Asp	Gln	Ile	Gln	Ala	Thr	Ile	Ser	Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	Thr	
		465					470						475			
aca	gca	tca	tca	tcc	ctt	cct	gct	gcg	tct	cag	cct	caa	gta	ttt	cag	1671
Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Leu	Pro	Ala	Ala	Ser	Gln	Pro	Gln	Val	Phe	Gln	
	480					485					490					
gct	ggg	aca	agc	aaa	cct	tta	cat	agc	agt	gga	atc	aat	gta	aat	gca	1719
Ala	Gly	Thr	Ser	Lys	Pro	Leu	His	Ser	Ser	Gly	Ile	Asn	Val	Asn	Ala	
495					500					505					510	
gct	cca	ttc	caa	tcc	atg	caa	acg	gtg	ttc	aat	atg	aat	gcc	cca	gtt	1767
Ala	Pro	Phe	Gln	Ser	Met	Gln	Thr	Val	Phe	Asn	Met	Asn	Ala	Pro	Val	
				515					520						525	
cct	cct	gtt	aat	gaa	cca	gaa	act	tta	aaa	cag	caa	aat	cag	tac	cag	1815
Pro	Pro	Val	Asn	Glu	Pro	Glu	Thr	Leu	Lys	Gln	Gln	Asn	Gln	Tyr	Gln	
			530					535					540			
gcc	agt	tat	aac	cag	agc	ttt	tct	agt	cag	cct	cac	caa	gta	gaa	caa	1863
Ala	Ser	Tyr	Asn	Gln	Ser	Phe	Ser	Ser	Gln	Pro	His	Gln	Val	Glu	Gln	
		545					550					555				
aca	gag	ctt	cag	caa	gaa	cag	ctt	caa	aca	gtg	gtt	ggc	act	tac	cat	1911
Thr	Glu	Leu	Gln	Gln	Glu	Gln	Leu	Gln	Thr	Val	Val	Gly	Thr	Tyr	His	
	560					565					570					
ggt	tcc	cca	gac	cag	tcc	cat	caa	gtg	act	ggt	aac	cac	cag	cag	cct	1959
Gly	Ser	Pro	Asp	Gln	Ser	His	Gln	Val	Thr	Gly	Asn	His	Gln	Gln	Pro	
575					580					585					590	
cct	cag	cag	aac	act	gga	ttt	cca	cgt	agc	aat	cag	ccc	tat	tac	aat	2007
Pro	Gln	Gln	Asn	Thr	Gly	Phe	Pro	Arg	Ser	Asn	Gln	Pro	Tyr	Tyr	Asn	
			595						600						605	
agt	cgt	ggt	gtg	tct	cgt	gga	ggc	tcc	cgt	ggt	gct	aga	ggc	ttg	atg	2055
Ser	Arg	Gly	Val	Ser	Arg	Gly	Gly	Ser	Arg	Gly	Ala	Arg	Gly	Leu	Met	
			610					615					620			
aat	gga	tac	cgg	ggc	cct	gcc	aat	gga	ttc	aga	gga	gga	tat	gat	ggt	2103

ES 2 718 348 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 ggccagtgtc ccataatatg 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 tttacaggtg gataataatc tccatagtta tttgaagtgg cttgaaaaag	2649
gcaagattga cttttatgac attggataaa atctacaaat cagccctcga gttattcaat	2709
gataactgac aaactaaatt atttccctag aaaggaagat gaaaggagtg gagggtggtt	2769
tggcagaaca actgcatttc acagcttttc cagttaaatt ggagcactga acgttcagat	2829
gcataccaaa ttatgcatgg gtcctaataca cacatataag gctggctacc agctttgaca	2889
cagcactggt catctggcca aacaactgtg gttaaaaaca catgtaaaat gctttttaac	2949
agctgatact gtataagaca aagccaagat gcaaaattag gctttgattg gcactttttg	3009
aaaaatatgc acaaatatg ggatgtaatc cggatggccg cttctgtact taatgtgaaa	3069
tatttagata cttttttgaa cacttaacag tttctttgag acaatgactt ttgtaaggat	3129
tgggtactatc 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 ttccctgttt cagggaaatc acggacagta gtttcagttc tgatgggtata	3429
agcaaaacaa ataaaacgtt tataaaagtt gtatcttgaa aactggtgt tcaacagcta	3489
gcagcttatg tgattcacc catgccacgt tagtgtcaca aattttatgg tttatctcca	3549

ES 2 718 348 T3

gcaacatttc tctagtaact gcacttatta tcttttgtct aatttaacct taactgaatt 3609
ctccgtttct cctggaggca tttatattca gtgataattc cttcccttag atgcataggg 3669
agagtctcta aatttgatgg aaatggacac ttgagtagtg acttagcctt atgtactctg 3729
ttggaatttg tgctagcagt ttgagcacta gttctgtgtg cctaggaagt taatgctgct 3789
tattgtctca ttctgacttc atggagaatt aatcccacct ttaagcaaag gctactaagt 3849
taatggattt ttctgtgcag aaattaaatt ttattttcag catttagccc aggaattcctt 3909
ccagtaggtg ctcagctatt 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 ggcaaagtag tatttttttg ctagcacctc cccttgctg ctttaaataga 4209
catctgcctg ggatgtacca caaccatatg ttacctgtat cttaggggaa tggataaaat 4269
atgtgtggtt tactgggtaa tccctagatg atgtatgctt gcagtcctat ataaaactaa 4329
atgtctatc 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 acagttttaa tgtatatctt ttatgtctct actcagacca 4629
tattttttaa ggggtgcctc attatggggc agagaacttt tcaataagtc tcattaagat 4689
ctgaatcttg gttctaagca ttctgtataa tatgtgattg cttgtcctag ctgcagaagg 4749
ccttttgttt ggtcaaatgc atatttttagc agagtttcaa ggaaatgatt gtcacacatg 4809
tcaactgtagc ctcttggtgt agcaagctca catacaaaat acttttgtat atgcataata 4869
taaatcatct catgtggata tgaacttct tttttaaaac ttaaaaaggt agaatgttat 4929
tgattacott gattagggca gttttatttc cagatcctaa taattcctaa aaaatatgga 4989
aaagtttttt ttcaatcatt gtaccttgat attaaaacaa atatccttta agtatttcta 5049
atcagtttagc ttctacagtt cttttgtctc cttttatatg cagctcttac gtgggagact 5109
tttccactta aaggagacat agaatgtgtg cttattctca gaaggttcat taactgaggt 5169
gatgagttaa caactagttg agcagtcagc ttccctaagt ttttaggaca tttgttcatt 5229
atattttccg tcatataact agaggaagtg gaatgcagat aagtgccgaa ttcaaaccct 5289
tcattttatg tttaaactcc tgaatctgca ttccacttgg gttgttttta agcattctaa 5349
attttagttg attataagtt agatttcaca gaatcagtat tgccttgat cttgtccttt 5409
ttatggagtt aacggggagg aagaccctc aggaaaacga aagtaaattg ttaaggctca 5469

ES 2 718 348 T3

tcttcatacc tttttccatt ttgaatccta caaaaatact gcaaaaagact agtgaatggt 5529
 taaaattaca ctagatataa taatatgaaa gtc 5562

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

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

10

ES 2 718 348 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

ES 2 718 348 T3

450	455	460													
Asp 465	Gln	Ile	Gln	Ala	Thr 470	Ile	Ser	Leu	Asn	Thr 475	Asp	Gln	Thr	Thr	Ala 480
Ser	Ser	Ser	Leu	Pro 485	Ala	Ala	Ser	Gln	Pro 490	Gln	Val	Phe	Gln	Ala 495	Gly
Thr	Ser	Lys	Pro 500	Leu	His	Ser	Ser	Gly 505	Ile	Asn	Val	Asn 510	Ala	Ala	Pro
Phe	Gln	Ser 515	Met	Gln	Thr	Val	Phe 520	Asn	Met	Asn	Ala	Pro 525	Val	Pro	Pro
Val	Asn 530	Glu	Pro	Glu	Thr	Leu	Lys 535	Gln	Gln	Asn	Gln	Tyr 540	Gln	Ala	Ser
Tyr 545	Asn	Gln	Ser	Phe 550	Ser	Ser	Gln	Pro	His	Gln 555	Val	Glu	Gln	Thr	Glu 560
Leu	Gln	Gln	Glu	Gln 565	Leu	Gln	Thr	Val	Val 570	Gly	Thr	Tyr	His	Gly 575	Ser
Pro	Asp	Gln	Ser 580	His	Gln	Val	Thr	Gly 585	Asn	His	Gln	Gln	Pro 590	Pro	Gln
Gln	Asn	Thr 595	Gly	Phe	Pro	Arg	Ser 600	Asn	Gln	Pro	Tyr	Tyr 605	Asn	Ser	Arg
Gly 610	Val	Ser	Arg	Gly	Gly	Ser 615	Arg	Gly	Ala	Arg	Gly 620	Leu	Met	Asn	Gly
Tyr 625	Arg	Gly	Pro	Ala	Asn 630	Gly	Phe	Arg	Gly	Gly 635	Tyr	Asp	Gly	Tyr	Arg 640
Pro	Ser	Phe	Ser 645	Asn	Thr	Pro	Asn	Ser	Gly 650	Tyr	Thr	Gln	Ser	Gln 655	Phe
Ser	Ala	Pro	Arg 660	Asp	Tyr	Ser	Gly	Tyr 665	Gln	Arg	Asp	Gly	Tyr 670	Gln	Gln
Asn	Phe	Lys 675	Arg	Gly	Ser	Gly	Gln 680	Ser	Gly	Pro	Arg	Gly 685	Ala	Pro	Arg
Gly 690	Arg	Gly	Gly	Pro	Pro	Arg 695	Pro	Asn	Arg	Gly	Met 700	Pro	Gln	Met	Asn

ES 2 718 348 T3

Thr Gln Gln Val Asn
705

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

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

<400> 3

```

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

```

15

ES 2 718 348 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 2 718 348 T3

Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Pro	Asn	Gln	Val	Pro	Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr		
415					420					425					430		
cag	ggt	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	ggt		1767
Ala	Pro	Phe	Gln	Ser	Met	Gln	Thr	Val	Phe	Asn	Met	Asn	Ala	Pro	Val		
				515					520					525			
cct	cct	ggt	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	ggt	ggc	act	tac	cat		1911
Thr	Glu	Leu	Gln	Gln	Glu	Gln	Leu	Gln	Thr	Val	Val	Gly	Thr	Tyr	His		
	560					565					570						
ggt	tcc	cca	gac	cag	tcc	cat	caa	gtg	act	ggt	aac	cac	cag	cag	cct		1959
Gly	Ser	Pro	Asp	Gln	Ser	His	Gln	Val	Thr	Gly	Asn	His	Gln	Gln	Pro		
575					580					585					590		
cct	cag	cag	aac	act	gga	ttt	cca	cgt	agc	aat	cag	ccc	tat	tac	aat		2007
Pro	Gln	Gln	Asn	Thr	Gly	Phe	Pro	Arg	Ser	Asn	Gln	Pro	Tyr	Tyr	Asn		
				595					600					605			
agt	cgt	ggt	gtg	tct	cgt	gga	ggc	tcc	cgt	ggt	gct	aga	ggc	ttg	atg		2055
Ser	Arg	Gly	Val	Ser	Arg	Gly	Gly	Ser	Arg	Gly	Ala	Arg	Gly	Leu	Met		
			610					615					620				
aat	gga	tac	cgg	ggc	cct	gcc	aat	gga	ttc	aga	gga	gga	tat	gat	ggt		2103
Asn	Gly	Tyr	Arg	Gly	Pro	Ala	Asn	Gly	Phe	Arg	Gly	Gly	Tyr	Asp	Gly		
		625					630					635					
tac	cgc	cct	tca	ttc	tct	aac	act	cca	aac	agt	ggt	tat	aca	cag	tct		2151
Tyr	Arg	Pro	Ser	Phe	Ser	Asn	Thr	Pro	Asn	Ser	Gly	Tyr	Thr	Gln	Ser		
	640					645					650						
cag	ttc	agt	gct	ccc	cgg	gat	tac	tct	ggc	tat	caa	cgg	gat	gga	tat		2199
Gln	Phe	Ser	Ala	Pro	Arg	Asp	Tyr	Ser	Gly	Tyr	Gln	Arg	Asp	Gly	Tyr		
655					660					665					670		

ES 2 718 348 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 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 2 718 348 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 2 718 348 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Asn Ile Leu Trp Trp
690

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

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

<400> 5

ES 2 718 348 T3

gtcacaata acttgaggtt tgcaaaaagaa 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

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 2 718 348 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 acactcagca							1402
Pro His Gln Val Glu Gln Thr Glu Gly Cys Arg Lys							
	440		445				
agtgaattaa tctgattcac aggattatgt ttaaagcca aaaacacact ggccagtgta							1462
ccataatatg ttaccagaag agttattatc tatttgttct ccctttcagg aaacttattg							1522
taaagggact gttttcatcc cataaagaca ggactacaat tgtcagcttt atattacctg							1582
gaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaa							1605

5
 <210> 6
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Canis familiaris
 <400> 6

ES 2 718 348 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<400> 7

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

48

ES 2 718 348 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 2 718 348 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 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	

ES 2 718 348 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 tatttgttot ccctttcagg aaacttattg taaagggact			2274
gttttcatcc cataaagaca ggactacaat tgtcagcttt atattacctg gatatggaag			2334
gaaactatgt ttattctgca tgttcttctt aagcgtcctc ttgagccttg cacatgatac			2394
tcagattcct cacccttgct taggagtaaa acataataca ctttacaggg tgatatctcc			2454
atagttatgt gaagtggctt ggaaaaagca agattaactt ctgacattgg ataaaaatca			2514
acaaatcagc cctagagtta ttcaaatggt aattgacaaa aactaaaata tttcccttcg			2574

ES 2 718 348 T3

agaaggagtg gaatgtgggt tggcagaaca actgcatttc acagcttttc cggttaaatt 2634
 ggagcactaa acgttttagat gcataccaaa ttatgcatgg gcccttaata taaaaggctg 2694
 gctaccagct ttgacacagc actattcatc ctctggccaa acaactgtgg ttaaacaaca 2754
 catgtaaatt gctttttaac agctgatact ataataagac aaagccaaaa tgcaaaaatt 2814
 gggctttgat tggcactttt tgaaaaatat gcaacaaata tgggatgtaa tctggatggc 2874
 cgcttctgta cttaatgtga agtatttaga tacctttttg aacacttaac agtttcttct 2934
 gacaatgact tttgtaagga ttggtactat ctatcattcc ttataatgta cattgtctgt 2994
 cactaatcct cagatcttgc tgtattgtca cctaaattgg tacaggtact gatgaaaata 3054
 tctaattgat aatcataaca ctcttgggtca catgtttttc ctgcagcctg aagggttttta 3114
 aaagaaaaag atatcaaatg cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat cttttgaaaa 3174
 gcaccagtat gtgtttttaga ttgatttccc tatttttaggg aaatgacaga cagtagtttc 3234
 agttctgatg gtataagcaa aacaaataaa acatgtttat aaaagttgta tcttgaaaca 3294
 ctggtgttca acagctagca gcttatgtgg ttcaccccat gcattgtag tgtttcagat 3354
 tttatggtta tctccagcag ctgtttctgt agtacttgca tttatctttt gtctaaccct 3414
 aatattctca cggaggcatt tatattcaaa gtggtgatcc cttcacttag acgcataggg 3474
 agagtcaaaa gtttgatgaa gaggacagtg tagtaattta tatgctgttg gaatttgtgc 3534
 tagcagtttg agcactagtt ctgtgtgcct atgaacttaa tgctgcttgt catattccac 3594
 tttgacttca tggagaatta atcccatcta ctcagcaaaag gctatactaa tactaagtta 3654
 atggtatfff ctgtgcagaa attgaatfff gttttattag catttagcta aggaatfff 3714
 ccagtaggtg ctcagctact aaagaaaaac aaaaacaaga cacaaaacta ttctcaaaca 3774
 ttcattgtta gacaactgga gtttttctgt gttttgtaac ctactaaaat ggataggctg 3834
 ttgaacattc cacattcaaa agttttttgt aggggtgggtg ggaagggggg gtgtcttcaa 3894
 tgtttatfff aaaataaaat aagttcttga cttttctcat gtgtggttgt ggtacatcat 3954
 attggaaggg ttatctgttt acttttgcaa atgagtatff ctcttgctag cacctcccgt 4014
 tgtgcgcttt aaatgacatc tgcctgggat gtaccacaac catatgtag ctgtatffta 4074
 tggggaatag ataaaatatt cgtggtttat tgggtaatcc ctagatgtgt atgcttacia 4134
 tcctatatat aaaactaaat 4154

5 <210> 8
 <211> 717
 <212> PRT
 <213> Canis familiaris
 <400> 8

ES 2 718 348 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 2 718 348 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 2 718 348 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<400> 9

ES 2 718 348 T3

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

ES 2 718 348 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	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	ggg	gaa	aag	gag	cag		960
Arg	Gln	Phe	Met	Ala	Glu	Thr	Gln	Phe	Ser	Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln		
305				310					315						320		
gta	gat	gag	tgg	acg	gtc	gaa	aca	gtg	gag	gtg	gtg	aat	tca	ctc	cag		1008
Val	Asp	Glu	Trp	Thr	Val	Glu	Thr	Val	Glu	Val	Val	Asn	Ser	Leu	Gln		
				325					330					335			
cag	caa	cct	cag	gct	gcg	tct	cct	tca	gta	cca	gag	ccc	cac	tct	ttg		1056
Gln	Gln	Pro	Gln	Ala	Ala	Ser	Pro	Ser	Val	Pro	Glu	Pro	His	Ser	Leu		
			340					345					350				
act	ccg	gtg	gct	cag	gca	gat	ccc	ctt	gtg	aga	aga	cag	cga	gtc	cag		1104
Thr	Pro	Val	Ala	Gln	Ala	Asp	Pro	Leu	Val	Arg	Arg	Gln	Arg	Val	Gln		
		355					360					365					
gac	ctt	atg	gcg	cag	atg	cag	ggg	ccc	tat	aat	ttc	ata	cag	gat	tca		1152
Asp	Leu	Met	Ala	Gln	Met	Gln	Gly	Pro	Tyr	Asn	Phe	Ile	Gln	Asp	Ser		
	370					375					380						
atg	ctg	gat	ttt	gaa	aac	cag	aca	ctc	gat	cct	gcc	att	gta	tct	gca		1200
Met	Leu	Asp	Phe	Glu	Asn	Gln	Thr	Leu	Asp	Pro	Ala	Ile	Val	Ser	Ala		
385				390						395					400		
cag	cct	atg	aat	ccg	aca	caa	aac	atg	gac	atg	ccc	cag	ctg	gtt	tgc		1248
Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Thr	Gln	Asn	Met	Asp	Met	Pro	Gln	Leu	Val	Cys		
				405					410					415			
cct	cca	gtt	cat	tct	gaa	tct	aga	ctt	gct	caa	cct	aat	caa	gtt	cct		1296
Pro	Pro	Val	His	Ser	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Pro	Asn	Gln	Val	Pro		
			420					425					430				
gta	caa	cca	gaa	gct	aca	cag	gtt	cct	ttg	gtt	tca	tcc	aca	agt	gag		1344
Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Thr	Ser	Glu		
		435					440					445					
ggg	tat	aca	gca	tct	caa	ccc	ttg	tac	cag	cct	tct	cat	gct	aca	gag		1392
Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Tyr	Gln	Pro	Ser	His	Ala	Thr	Glu		
	450					455					460						
caa	cga	cca	caa	aag	gaa	cca	att	gac	cag	att	cag	gca	aca	atc	tct		1440
Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	Glu	Pro	Ile	Asp	Gln	Ile	Gln	Ala	Thr	Ile	Ser		
465				470					475						480		
tta	aat	aca	gac	cag	act	aca	gcg	tca	tca	tcc	ctt	ccg	gct	gct	tct		1488
Leu	Asn	Thr	Asp	Gln	Thr	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Leu	Pro	Ala	Ala	Ser		
				485					490					495			

ES 2 718 348 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

tcctagctcc taagtggagc ttctgttctg gccttggaag agctgttcca tagtctgcat 2169

gtaggttaca tgtaggaat acatttatca ttaccagact tgtagtagg gattaaatga 2229

aatgctctgt ttctaaaact tctcttgaac ccaaatttaa ttttttgaat gactttccct 2289

gttactatat aaattgtctt gaaaactaga acatttctcc tcctcagaaa aagtgttttt 2349

ccaactgcaa attatTTTTc aggtcctaaa acctgctaaa tgTTTTtagg aagtacttac 2409

tgaacattt ttgtaagaca tttttggaat gagattgaac atttatataa atttattatt 2469

ES 2 718 348 T3

attcctcttt catttttgaa catgcatatt atatttttagg gtcagaaatc ctttaatggc 2529
 caaataagcc atagttacat ttagagaacc atttagaagt gatagaacta actgaaattt 2589
 caatgccttt ggatcattaa tagcgatata aatttcaaat tgtttctgac ttttaaataa 2649
 aacatccaaa atcctaacta acttcctgaa ctatatttaa aaattacagg ttttaaggagt 2709
 ttctggtttt ttttctctta ccataggaaa actgtttcct gtttggccag gaagtcaacc 2769
 tgtgtaataa ttagaagtag catttcatat gatctgaagt tctaaatggg tctctgattt 2829
 aagggaaagt aaattgaata ggtttcctct agttattggc cataacatgt ataaaatgta 2889
 tattaaggag gaatacaaaag tactttgatt tcaatgctag tagaaactgg ccagcaaaaa 2949
 ggtgcatttt atttttaaat taatggatca cttgggaatt actgacttga agtatcaaag 3009
 gatatttgca tgtgaatgtg ggttatgttc tttctcacct tgtagcatat tctatgaaag 3069
 ttgagttgac tggtagctaa aatctgttt taacagcatg taaaaagtta ttttatctgt 3129
 tacaagtcat tatacaattt tgaatgttat gtagtcttct tttaacagtt taggtaacaa 3189
 ggtctgtttt tcattctggt gcttttatta attttgatag tatgatgtta cttactactg 3249
 aatgtaagc tagagtgtac actagaatgt aagctccatg agagcaggta ccttgtctgt 3309
 cttcactgct gtatctattt ccaacgcctg atgacagtgc ctgacacata gtaggcactc 3369
 aataaatact tgttgaatga atgaatgaat gagtactggg ggaatactcc attagctcta 3429
 ctcttctttt agctagagaa catgagcaaa tttgcgcatg acaacttcca ggacaggtga 3489
 aactgaaga attgacctct taaacctaata aatgtgggta caagctgccc acatgcttct 3549
 tgacttcaga tgaaaatctg cttgaaggca aagcaaataa tatttgaaag aaaaaccaa 3609
 tgccattttt gtcttctagg tctgtggagg ccccaagac ccaacagagg gatgccgcaa 3669
 atgaacactc agcaagtga ttaatctgat tcacaggatt atgtttaaac gccaaaaaca 3729
 cactggccag tgtaccataa tatgttacca gaagagttat tatctatttg ttctcccttt 3789
 caggaaactt attgtaaagg gactgttttc atcccataaa gacaggacta caattgtcag 3849
 ctttatatta cctggatatg gaaggaaact atttttattc tgcatgttct tcctaagcgt 3909
 catcttgagc cttgcacatg atactcagat tcctcaccct tgcttaggag taaaacataa 3969
 tacactttac agggtgatat ctccatagtt atttgaagtg gcttgaaaa agcaagatta 4029
 acttctgaca ttggataaaa atcaacaaat cagccctaga gttattcaa tggttaattga 4089
 caaaaactaa aatatttccc ttcgagaagg agtggaatgt ggtttggcag aacaactgca 4149
 tttcacagct tttccggtta aattggagca ctaaactgtt agatgcatac caaattatgc 4209
 atgggccctt aatataaaaag gctggctacc agctttgaca cagcactatt catcctctgg 4269
 ccaaacaact gtggttaaac aacacatgta aattgctttt taacagctga tactataata 4329

ES 2 718 348 T3

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

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

5

<400> 10

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

10

ES 2 718 348 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 2 718 348 T3

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

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

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

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

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

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

<400> 11

atg ccg tcg gcc acc agc ctc agc gga agc ggc agc aag tcg tcg ggc	48
Met Pro Ser Ala Thr Ser Leu Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly	
1 5 10 15	
ccg ccg ccc ccg tcg ggt tcc tcc ggg agc gag gcg gcg gcg gcg gcg	96
Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Ala Ala	
20 25 30	
ggg gcg gcg ggg gcg gcg ggg gcc ggg gcg gct gcg ccc gcc tcc cag	144
Gly Ala Ala Gly Ala Ala Gly Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln	
35 40 45	
cac ccc gcg acc ggc acc ggc gct gtc cag acc gag gcc atg aag cag	192
His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln	
50 55 60	
atc ctc ggg gtg atc gac aag aaa ctc cgg aac ctg gag aag aaa aag	240
Ile Leu Gly Val Ile Asp Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys	
65 70 75 80	
ggc aag 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	

15

ES 2 718 348 T3

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

ES 2 718 348 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 tctgattcac	2070
Tyr Gln Arg Gly Cys Arg Lys	
675	
aggattatgt ttaaacgccca aaaacacact ggccagtgtta ccataatatg ttaccagaag	2130
agttattatc tatttgttct ccctttcagc aaacttattg taaagggact gttttcatcc	2190
cataaagaca ggactacaat tgtcagcttt atattacctg gatatggaag gaaactattt	2250
ttattctgca tgttcttcct aagcgtcatc ttgagccttg cacatgatac tcagattcct	2310
cacccttgct taggagtaaa acataataca ctttacaggg tgatatctcc atagttattt	2370
gaagtggctt ggaaaaagca agattaactt ctgacattgg ataaaaatca acaaatcagc	2430
cctagagtta ttcaaatggt aattgacaaa aactaaaata tttcccttcg agaaggagtg	2490
gaatgtggtt tggcagaaca actgcatttc acagcttttc cggttaaatt ggagcactaa	2550
acgtttagat 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 ctcttgggtca catgtttttc ctgcagcctg aaggttttta aaagaaaaag	3030
atatcaaatg cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat cttttgaaaa gcaccagtat	3090
gtgttttaga ttgatttccc tattttaggg aaatgacaga cagtagtttc agttctgatg	3150
gtataagcaa aacaaataaa acatgtttat aaaagttgta tcttgaaca ctgggtttca	3210
acagctagca gcttatgtgg ttcaccccat gcattgttag tgtttcagat tttatggtta	3270
tctccagcag ctgtttctgt agtacttgca tttatc	3306

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

5

<400> 12

ES 2 718 348 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

Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser

ES 2 718 348 T3

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

ES 2 718 348 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)

<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

15

ES 2 718 348 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 2 718 348 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 tct cct tca gta cca gag ccc cac tct ttg	1056
Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu	
340 345 350	
act ccg gtg gct cag gca gat ccc ctt gtg aga aga cag cga gtc cag	1104
Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln	
355 360 365	
gac ctt atg gcg cag atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca	1152
Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser	
370 375 380	
atg ctg gat ttt gaa aac cag aca ctc gat cct gcc att gta tct gca	1200
Met Leu Asp Phe Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala	
385 390 395 400	
cag cct atg aat ccg aca caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc	1248
Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys	
405 410 415	
cct cca gtt cat tct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt cct	1296
Pro Pro Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro	
420 425 430	
gta caa cca gaa gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag	1344
Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu	
435 440 445	
ggg tat aca gca tct caa ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag	1392
Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu	
450 455 460	
caa cga cca caa aag gaa cca att gac cag att cag gca aca atc tct	1440
Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser	
465 470 475 480	
tta aat aca gac cag act aca gcg tca tca tcc ctt ccg gct gct tct	1488
Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser 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 2 718 348 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 cgg 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 ggccagtgta ccataatag			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	

10

ES 2 718 348 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 2 718 348 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 2 718 348 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								

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

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

<400> 15

ES 2 718 348 T3

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 2 718 348 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	gct	ccc	cgg	gac	tac	tct	ggc	tat	cag	cgg		2079
Thr	Gln	Ser	Gln	Phe	Ser	Ala	Pro	Arg	Asp	Tyr	Ser	Gly	Tyr	Gln	Arg		
				655				660						665			
gat	gga	tat	cag	cag	aat	ttc	aag	cga	ggc	tct	ggg	cag	agt	gga	cca		2127
Asp	Gly	Tyr	Gln	Gln	Asn	Phe	Lys	Arg	Gly	Ser	Gly	Gln	Ser	Gly	Pro		
			670					675					680				
cgg	gga	gcc	cca	cga	ggt	cgt	gga	ggg	ccc	cca	aga	ccc	aac	aga	ggg		2175
Arg	Gly	Ala	Pro	Arg	Gly	Arg	Gly	Gly	Pro	Pro	Arg	Pro	Asn	Arg	Gly		
		685					690					695					
atg	ccg	caa	atg	aac	act	cag	caa	gtg	aat	taa	tctgattcac	aggattatgt					2228
Met	Pro	Gln	Met	Asn	Thr	Gln	Gln	Val	Asn								
	700					705											
ttaatcgcca	aaaacacact	ggccagtgta	ccataatatg	ttaccagaag	agttattatc												2288
tatttgttct	ccctttcagg	aaacttattg	taaagggact	gttttcatcc	cataaagaca												2348
ggactacaat	tgtcagcttt	atattacctg	gatatggaag	gaaactat	ttactctgca												2408
tgttctgtcc	taagcgtcat	cttgagcctt	gcacatgata	ctcagattcc	tcacccttgc												2468

ES 2 718 348 T3

```

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

```

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

<400> 16

```

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

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

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

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

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

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

```

ES 2 718 348 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 2 718 348 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 2 718 348 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

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

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

<400> 17

atg gag ggc aag ctc gat gat tac caa gag cga atg aac aaa gga gaa	48
Met Glu Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu	
1 5 10 15	
agg ctt aat cag gat cag ctg gat gct gtg tct aag tac cag gaa gtc	96
Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val	
20 25 30	
aca aat aac ttg gag ttt gcg aaa gaa ttg cag agg agt ttc atg gcg	144
Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala	
35 40 45	
ttg agt cag gat att cag aaa aca ata aag aag acg gca cgt cgg gag	192
Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu	
50 55 60	
cag ctt atg aga gaa gaa gct gaa cag aaa cgt tta aaa act gta ctt	240
Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu	
65 70 75 80	
gag ctg cag tat gtt ttg gac aaa ttg gga gat gaa gaa gtg cga act	288

15

ES 2 718 348 T3

Glu	Leu	Gln	Tyr	Val	Leu	Asp	Lys	Leu	Gly	Asp	Glu	Glu	Val	Arg	Thr		
				85					90					95			
gac	ctg	aaa	caa	ggg	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			

ES 2 718 348 T3

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

ES 2 718 348 T3

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

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

<400> 18

5

10

ES 2 718 348 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 2 718 348 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 2 718 348 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*

10 <220>
 <221> CDS
 <222> (179)..(2302)

<400> 19

gctggctggc taagtccctc ccgcgccggc tcttgtccca ctaggagcag ctcagagccg 60

cggggacagg gcgaagcggc ctgcgcccac ggagcgcacg tctctgttct caacgcagca 120

ccacccttgc ccccctcggc tgcccactcc agacgtccag cggtcccgcg cgcgcacg 178

atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc agc aaa tcg tcg gga 226
 Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly Ser Lys Ser Ser Gly
 1 5 10 15

ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag gcg gcg gcc ggg gca 274
 Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu Ala Ala Ala Gly Ala
 20 25 30

gct gcg ccg gct tct cag cat ccg gca acc ggc acc ggc gcc gtc cag 322
 Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly Thr Gly Ala Val Gln
 35 40 45

15

ES 2 718 348 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	

ES 2 718 348 T3

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	

ES 2 718 348 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 gaaactatct ttattctgca tgttctgtcc taagcgtcat							2522
cttgagcctt gcacacaata caatactcag attcctcacc cttgcttagg agtaaacat							2582
tatatactta tggggtgata atatctccat agttagttga agtggcttgg aaaaaaatg							2642
caagattgaa tttttgacct tggataaaat ctacaatcag ccctagaact attcagtgg							2702
aattgacaaa gttaaagcat tttctttgaa aggaagatgg aaggagtgga gtgtggttta							2762
gcaaaaactgc atttcatagc tttcccatta aattggagca ccgacagatt aaaagcatac							2822
caaattatgc atgggtcctt actcacacaa gtgaggctgg ctaccagcct tgacatagca							2882
ctcactagtc ttctggccaa acgactgtga ttaaaacaca tgtaaattgc tctttagtag							2942
tggatactgt gtaagacaaa gccaaattgc aaatcaggct ttgattggct cttctggaaa							3002

ES 2 718 348 T3

atatgcatca aatatggggg ataatctgga tgggctgctg ctgtgctcaa tgtgaactat 3062
 ttagatacct ttggaacact taacagtttc tctgaacaat gacttacatg gggattggtc 3122
 ctgtttgtca ttctcacca taattgcatt gtcactacta atccttggat cttgctgtat 3182
 tgttactcaa attggaata ggtactgatg gaaatcgcta atggatggat aatcataaca 3242
 cttttggca catgttttct cctgcagcct gaaagttctt aaagaaaaag atatcaaag 3302
 cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat ctttagaaaa gcaccggat gtgttttaga 3362
 ttcatttccc tgttttaggg aatgacagg cagtagtttc agttctgatg gcaaaacaaa 3422
 taaaaacatg tttctaaaag ttgtatcttg aaacactggt gttcaacagc tagcagctaa 3482
 agtaattcaa cccatgcatt gctagtgtca cagcctttgg ttatgtctag tagctgtttc 3542
 tgaagtattt tcatttatct tttgtcaaat ttaaccctgt ttgaattctc tcctttcctc 3602
 aaggagacac ttatgttcaa agtggtgatt ctttgcctta ggtgcataga gagtagacag 3662
 tttggagatg gaaaggtag cagtgactta gccatatggt ctgtgttggga atttgtgcta 3722
 gcagtttgag cactagctct gcgtgcctat gaactgaatg ctgcttgtcc cattccattt 3782
 tatgtcatgg agaaataatt ccacttggtta acacaaaggc taagttaatg ttattttctg 3842
 tacagaaatt aaattttact ttttagccttt tgtaaacttt tttttttttt ttccaagccg 3902
 gtacagcta ctcaaaacaa ttctcagata ttcattcatta gacaactgga gtttttgctg 3962
 gttttgtagc ctactaaaac tgctgaggct gttgaacatt ccacattcaa aagttttgta 4022
 ggggtggtgga taatggggaa gcttcaatgt ttatttttaa ataaataaaa taagttcttg 4082
 acttttctca tgtgtgggta tggtagatca tattggaagg gttatctggt tacttttgcc 4142
 aagactattt tgccagcacc tacacttggt tgctttaaaa gacaactacc tgggatgtac 4202
 cacaaccata tgttaattgt attttattgg gatggataaa atgtttgtgg tttattggat 4262
 aatccctaga tgggtgtgta cgtgtgtaga atataatttt atgatagtaa gaaagcaaaa 4322
 ttgaagaaaa taagtttagt attgaatttg agttctgaag tgaattcagg gaatgtctca 4382
 cgtttcgggc ttctaccaa agtgtagggc agaagggtgta aaagttgttt 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 tttgtttggg caagtgtgta 4682
 tttaccaga gtacagggaa ctgatggtcc tacatgtctc ttagttagt aagactataa 4742
 aatcttttgt acatgcacaa ttcacagtat gtttagatac cacgtgtata atgcccccc 4802
 ctccccagg tagcatgcca ttgatgactt tttgcttagg gccattttat taccagggcc 4862

ES 2 718 348 T3

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

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

<400> 20

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

ES 2 718 348 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 2 718 348 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 2 718 348 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				

ES 2 718 348 T3

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					340					345			
tca Ser	gat Asp	cca Pro	ctt Leu	gtg Val	aga Arg	agg Arg	cag Gln	cgt Arg	gta Val	caa Gln	gat Asp	ctt Leu	atg Met	gca Ala	caa Gln	1227
		350					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
		365				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
380					385					390					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					405					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
			415					420					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
		430					435					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	cgg Arg	ccg Pro	cag Gln	aaa Lys	1515
	445					450					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
460					465					470					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
				480					485					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
			495					500					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
		510					515					520				

ES 2 718 348 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 Thr Val Val Gly Thr Tyr	
560 565 570	
cat gga tcc cag gac cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa	1899
His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln	
575 580 585	
ccc cca cag cag aac act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac	1947
Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr	
590 595 600	
aac agt cgt ggg gta tct cga gga ggg tct cgt ggt gcc aga ggc ttg	1995
Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu	
605 610 615	
atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttt aga gga gga tat gat	2043
Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp	
620 625 630 635	
ggt tac cgc cct tca ttc tcg aac act cca aac agt ggt tat tca cag	2091
Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln	
640 645 650	
tct cag ttc act gct ccc cgg gac tac tct ggt tac cag cgg gat gga	2139
Ser Gln Phe Thr Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly	
655 660 665	
tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga	2187
Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly	
670 675 680	
gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga ccc aac aga ggg atg ccg	2235
Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro	
685 690 695	
caa atg aac act cag caa gtg aat taa tgtgatacac aggattatgt	2282
Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn	
700 705	
ttaatcgcca aaaacacact ggccagtgtta ccataatatg ttaccagaag agttattatc	2342
tatttgttct ccctttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca	2402
ggactgcaat tgtcagcttt acattacctg gatatggaag gaaactatth ttattctgca	2462
tgttctgtcc taagcgtcat cttgagcctt gcacacaata caatactcag attoctcacc	2522
cttgcttagg agtaaaacat tatatactta tgggggtgata atatctccat agttagttga	2582
agtggtcttg aaaaaaatg caagattgaa tttttgacct tggataaaat ctacaatcag	2642
ccctagaact attcagtgg aattgacaaa gttaaagcat tttctttgaa aggaagatgg	2702

ES 2 718 348 T3

aaggagtgga	gtgtggttta	gcaaaactgc	atttcatagc	tttcccatta	aattggagca	2762
ccgacagatt	aaaagcatac	caaattatgc	atgggtcctt	actcacacaa	gtgaggctgg	2822
ctaccagcct	tgacatagca	ctcactagtc	ttctggccaa	acgactgtga	ttaaaacaca	2882
tgtaaattgc	tctttagtag	tggatactgt	gtaagacaaa	gccaaattgc	aaatcaggct	2942
ttgattggct	cttctggaaa	atatgcatca	aatatggggg	ataatctgga	tgggctgctg	3002
ctgtgctcaa	tgtgaactat	ttagatacct	ttggaacact	taacagtttc	tctgaacaat	3062
gacttacatg	gggattggtc	ctgtttgtca	ttcctcacca	taattgcatt	gtcatcacta	3122
atccttggat	cttgcgtgat	tgttactcaa	attggtaata	ggtagctgatg	gaaatcgcta	3182
atggatggat	aatcataaca	cttttgggtca	catgttttct	cctgcagcct	gaaagttcct	3242
aaagaaaaag	atatcaaatg	cctgctgcta	ccaccctttt	aaattgctat	ctttagaaaa	3302
gcaccgggat	gtgttttaga	ttcatttccc	tgttttaggg	aaatgacagg	cagtagtttc	3362
agttctgatg	gcaaaacaaa	taaaaacatg	tttctaaaag	ttgtatcttg	aaactggt	3422
gttcaacagc	tagcagctaa	agtaattcaa	cccatgcatt	gctagtgtca	cagcctttgg	3482
ttatgtctag	tagctgtttc	tgaagtatth	tcatttatct	tttgtcaaat	ttaaccctgt	3542
ttgaattctc	tcctttcctc	aaggagacac	ttatgttcaa	agtgttgatt	ctttgcctta	3602
ggtgcataga	gagtagacag	tttggagatg	gaaaggttag	cagtgactta	gccatatggt	3662
ctgtgttggg	atttgtgcta	gcagtttgag	cactagctct	gcgtgcctat	gaactgaatg	3722
ctgcttgtcc	cattccattt	tatgtcatgg	agaaataatt	ccacttggtg	acacaaaggc	3782
taagttaatg	ttatthtctg	tacagaaatt	aaatthtact	tttagcctth	tgtaaacctt	3842
tttttttttt	ttccaagccg	gtatcagcta	ctcaaaacaa	ttctcagata	ttcatcatta	3902
gacaactgga	gtttttgctg	gtttttgtagc	ctactaaaac	tgctgaggct	gttgaacatt	3962
ccacattcaa	aagttttgta	gggtggtgga	taatggggaa	gcttcaatgt	ttatthttaa	4022
ataaataaaa	taagttcttg	actthtctca	tgtgtggtta	tggtagatca	tattggaagg	4082
gttatctggt	tactthtgcc	aagactatth	tgccagcacc	tacacttggtg	tgctthtaaaa	4142
gacaactacc	tgggatgtac	cacaaccata	tgthtaattgt	atthtattgg	gatggataaa	4202
atgthtgtgg	thtattggat	aatccctaga	tgggtgtgth	cgtgtgtaga	atataattht	4262
atgatagtaa	gaaagcaaaa	ttgaagaaaa	taagthtagt	attgaatthg	agthtctgaag	4322
tgaattcagg	gaatgtctca	cgthtctgggc	ttctacccaa	agtgtagggc	agaagggtga	4382
aaagthgtht	gtagthtgac	ttgthtattt	thtaagthgc	thtthcctth	caacagcaac	4442
atatcattag	ctgtcattct	accattgcag	thctagtgag	ththaacgtc	tgcatthcaag	4502
actgththta	aagcaacctc	actggacaga	gaactgctaa	agtctthtcc	thtaagatctg	4562
agtctthgth	actcagatc	thctataata	tgcaaatgct	tgtctagagg	cagaagacct	4622

ES 2 718 348 T3

```

tttgtttggt caagtgtgta ttttaccaga gtacagggaa ctgatgtgcc tacatgtctc 4682
ttagtgtagt aagactataa aatcttttgt acatgcacaa ttcacagtat gtttagatac 4742
cacgtgtata atgccccccc ctccccagg tagcatgccca ttgatgactt tttgcttagg 4802
gccattttat taccagggcc ttaatattcc taaaaagatg attttttttc atcctttctc 4862
ctcttttgat cattgtatct tgatattaaa aacatgacct tccaatgatt gtagtaaatt 4922
aacttctata gttcttttgt ctctatatgt attcatatat atgctattgt atagagactt 4982
caaggagaca tggagatgca tgcttattct caggttcatt cactaagggtg cttggcagac 5042
aaccagtttc taagtgcaga atgtagttaa gcagcttcat atatgtgccca ggcaatttgt 5102
tttgttaaat tttcatctac ttaaggaaat aggggtattgt agcttaggct gatcataccc 5162
ttcatttcaa ccttaagctc tcaacctgca tccatccgac ttgagctatt aagtacttta 5222
gttttatcga 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 cagtttctcg 5522
catagccttg atccttcacc gttggcattg aaaatagcag tatccctgat gtacttaaaa 5582
cttaaagtca ggttttggtg tatttatttg taagtcttaa tttcctctaa atactatatac 5642
tcttttagcga gacaacctga aatttattag cacatttggg tatctcttgc ttggcattat 5702
ggccagtgtt aactattcag tggtgaaaaa attaccctc aagacactgg agtgacccca 5762
gatgtgtgta gtaagtggca tggttcaact gtgtgggtaa 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
ggggggggtg 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 2 718 348 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 2 718 348 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

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

ES 2 718 348 T3

cccaccgcgc gcgcgcgtag ccgcctgccc gcccgcccgc tgcgcgtttt gtcccgcgtc	60
tctccccgtc cgtctcctga cttgctggtc ttgtccttcc ctcccgcttt tttcctctcc	120
tctctttctcg gtctaaag atg ccc tcg 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 tcg tcg 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 cgg 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 2 718 348 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	gtt	gta	aac	tca	ctc	cag	cag	caa	cct	cag	gct	1131
Val	Glu	Thr	Val	Glu	Val	Val	Asn	Ser	Leu	Gln	Gln	Gln	Pro	Gln	Ala	
				320					325					330		
gcg	tcc	cct	tca	gtc	cca	gag	ccc	cac	tct	ttg	act	cca	gtg	gct	cag	1179
Ala	Ser	Pro	Ser	Val	Pro	Glu	Pro	His	Ser	Leu	Thr	Pro	Val	Ala	Gln	
			335					340					345			
tca	gat	cca	ctt	gtg	aga	agg	cag	cgt	gta	caa	gat	ctt	atg	gca	caa	1227
Ser	Asp	Pro	Leu	Val	Arg	Arg	Gln	Arg	Val	Gln	Asp	Leu	Met	Ala	Gln	
		350					355					360				
atg	caa	ggg	ccc	tat	aat	ttc	ata	cag	acg	ctt	gat	cct	gcc	att	gta	1275
Met	Gln	Gly	Pro	Tyr	Asn	Phe	Ile	Gln	Thr	Leu	Asp	Pro	Ala	Ile	Val	
	365					370					375					
tcc	gca	cag	cct	atg	aac	cct	acc	cag	aac	atg	gat	atg	cct	cag	ctg	1323
Ser	Ala	Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Thr	Gln	Asn	Met	Asp	Met	Pro	Gln	Leu	
380					385					390					395	
gtt	tgc	cct	cag	gtt	cat	tct	gaa	tct	aga	ctt	gcc	caa	tct	aat	caa	1371
Val	Cys	Pro	Gln	Val	His	Ser	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala	Gln	Ser	Asn	Gln	
				400					405					410		
gtt	cct	gta	caa	cca	gaa	gcc	aca	cag	gtt	cct	ttg	gtt	tca	tcc	aca	1419
Val	Pro	Val	Gln	Pro	Glu	Ala	Thr	Gln	Val	Pro	Leu	Val	Ser	Ser	Thr	
			415					420					425			
agt	gag	ggg	tat	aca	gca	tct	cag	ccc	ttg	tac	cag	cca	tct	cat	gct	1467
Ser	Glu	Gly	Tyr	Thr	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Tyr	Gln	Pro	Ser	His	Ala	
		430					435					440				
acg	gag	cag	cgg	ccg	cag	aaa	gag	cca	atg	gat	cag	att	cag	gca	aca	1515
Thr	Glu	Gln	Arg	Pro	Gln	Lys	Glu	Pro	Met	Asp	Gln	Ile	Gln	Ala	Thr	
	445					450					455					
ata	tct	ttg	aat	aca	gac	cag	act	aca	gca	tcc	tca	tcc	ctt	oct	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 2 718 348 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	ggccagtgt	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 2 718 348 T3

atatctccat agttagttga agtggcttgg aaaaaaatg caagattgaa tttttgacct 2595
 tggataaaat ctacaatcag ccctagaact attcagtggg aattgacaaa gttaaagcat 2655
 tttctttgaa aggaagatgg aaggagtgga gtgtggttta gcaaaactgc atttcatagc 2715
 tttcccatta aattggagca ccgacagatt aaaagcatac caaattatgc atgggtcctt 2775
 actcacacaa gtgaggctgg ctaccagcct tgacatagca ctactagtc ttctggccaa 2835
 acgactgtga ttaaaacaca tgtaaattgc tcttttagtag tggatactgt gtaagacaaa 2895
 gccaaattgc aatcaggct ttgattggct cttctggaaa atatgcatca aatatggggg 2955
 ataatctgga tgggctgctg ctgtgctcaa tgtgaactat ttagatacct ttggaacact 3015
 taacagtttc tctgaacaat gacttacatg gggattggtc ctgtttgtca ttcctcacca 3075
 taattgcatt gtcatcacta atccttggat cttgctgtat tgttactcaa attggttaata 3135
 ggtactgatg gaaatcgcta atggatggat aatcataaca cttttggca catgttttct 3195
 cctgcagcct gaaagttctt aaagaaaaag atatcaaatg cctgctgcta ccaccctttt 3255
 aaattgctat ctttagaaaa gcaccggtat gtgttttaga ttcatttccc tgttttaggg 3315
 aatgacagg cagtagtttc agttctgatg gcaaaacaaa taaaaacatg tttctaaaag 3375
 ttgtatcttg aaacactggg gttcaacagc tagcagctaa agtaattcaa cccatgcatt 3435
 gctagtgtca cagcctttgg ttatgtctag tagctgtttc tgaagtattt tcatttatct 3495
 tttgtcaaat ttaaccctgt ttgaattctc tcctttctc aaggagacac ttatgttcaa 3555
 agtgttgatt ctttgcctta ggtgcataga gagtagacag tttggagatg gaaaggtag 3615
 cagtgactta gccatagtgt ctgtgttggg atttgtgcta gcagtttgag cactagctct 3675
 gcgtgcctat gaactgaatg ctgcttgtcc cattccattt tatgtcatgg agaaataatt 3735
 ccacttggtg acacaaaggc taagttaatg ttattttctg tacagaaatt aaattttact 3795
 tttagccttt tgtaaaacttt tttttttttt ttccaagccg gtatcagcta ctcaaaacaa 3855
 ttctcagata ttcatcatta gacaactgga gtttttgctg gttttgtagc ctactaaaac 3915
 tgctgaggct gttgaacatt ccacattcaa aagttttgta ggggtgggga taatggggaa 3975
 gcttcaatgt ttattttaaa ataaataaaa taagttcttg acttttctca tgtgtggtta 4035
 tggtacatca tattggaagg gttatctgtt tacttttgcc aagactattt tgccagcacc 4095
 tacacttggt tgctttaaaa gacaactacc tgggatgtac cacaaccata tgtaattgt 4155
 attttattgg gatggataaa atgtttgtgg tttattggat aatccctaga tgggtgtgta 4215
 cgtgtgtaga atataatttt atgatagtaa gaaagcaaaa ttgaagaaaa taagtttagt 4275
 attgaatttg agttctgaag tgaattcagg gaatgtctca cgtttcgggc ttctacccaa 4335
 agtgtagggc agaaggtgta aaagttgttt gtagtttgac ttgtttattt ttaagttgc 4395

ES 2 718 348 T3

ttattccttt	caacagcaac	atatcattag	ctgtcattct	accattgcag	ttctagtgag	4455
ttttaacgtc	tgcattcaag	actgttttaa	aagcaacctc	actggacaga	gaactgctaa	4515
agtcttttcc	ttaagatctg	agtctttggt	actcagtatc	ttctataata	tgcaaatgct	4575
tgtctagagg	cagaagacct	tttgtttggg	caagtgtgta	ttttaccaga	gtacagggaa	4635
ctgatgggtcc	tacatgtctc	ttagtgtagt	aagactataa	aatcttttgt	acatgcacaa	4695
ttcacagtat	gtttagatac	cacgtgtata	atgccccccc	ctccccagg	tagcatgcca	4755
ttgatgactt	tttgcttagg	gccattttat	taccagggcc	ttaatattcc	taaaaagatg	4815
atTTTTTTTc	atcctttctc	ctcttttgat	cattgtatct	tgatattaaa	aacatgacct	4875
tccaatgatt	gtagtaaatt	aacttctata	gttcttttgt	ctctatatgt	attcatatat	4935
atgctattgt	atagagactt	caaggagaca	tggagatgca	tgcttattct	caggttcatt	4995
cactaaggtg	cttggcagac	aaccagtttc	taagtgcaga	atgtagttaa	gcagcttcat	5055
atatgtgccca	ggcaatttgt	tttgttaaat	tttcatctac	ttaaggaaat	agggtattgt	5115
agcttaggct	gatcataccc	ttcatttcaa	ccttaagctc	tcaacctgca	tccatccgac	5175
ttgagctatt	aagtacttta	gttttatcga	gtataagtta	acagaaaaag	taaattaagc	5235
tttgccttta	ctatTTTtgaa	tttatataca	ttctggaaaa	acttagaaac	tgttgtatat	5295
ttcattagat	taaattatat	gaaaatgtga	ttgtttatag	caaagcctgt	gagttgcata	5355
caccctaagg	aaaactcctt	aagtgtcctc	tgaagagaga	agaacaatt	ctgggtctgg	5415
tctTTTTtaag	aacaaagcta	gactactgta	tgttagcact	gtacattaat	agtctgttgt	5475
gaagcttgag	cagtttctg	catagccttg	atccttcacc	gttggcattg	aaaatagcag	5535
tatccctgat	gtacttaaaa	cttaaagtca	ggttttggtta	tatttatttg	taagtcttaa	5595
tttcctctaa	atactatatac	tcttttagcga	gacaacctga	aatttattag	cacatttggg	5655
tatctcttgc	ttggcattat	ggccagtgtt	aactattcag	tggtgaaaaa	attaccctc	5715
aagacactgg	agtgacccca	gatgtgtgta	gtaagtggca	tggttcaact	gtgtgggttaa	5775
tgataaatat	atgacttagt	cggtatgatc	tggaaagact	tgattgaaag	ataattcagc	5835
tgacataagg	atgagtgagg	agtggcaaac	tggataaaaag	agtcaagaga	cctgtattcc	5895
agtgactcct	gttttgttta	agcattagca	agatctgtct	ggggaaactg	gatagggcag	5955
ttttcttcca	tgtttagttt	ttgtctcaac	atTTTggaagc	tattgaaggt	tttaaaatgg	6015
tgtgtattgt	TTTTTTTTTgg	gggggggggtg	gccagaatag	tgggtcatct	aataaaaactg	6075
ccatttaaaa	gatcaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa			6114

<210> 24
 <211> 698

ES 2 718 348 T3

<212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 24

5

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 2 718 348 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 2 718 348 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)

<400> 25

ES 2 718 348 T3

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

ES 2 718 348 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	

ES 2 718 348 T3

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

ES 2 718 348 T3

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

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

<400> 26

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

ES 2 718 348 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 2 718 348 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 2 718 348 T3

Asp 60	Lys	Lys	Leu	Arg	Asn 65	Leu	Glu	Lys	Lys	Lys 70	Gly	Lys	Leu	Asp	Asp 75	
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	Leu	Asn	Gln	Asp	Gln	Leu	90
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	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 110	Ala	Leu	Ser	Gln	Asp	Ile	Gln	Lys	115
aca	ata	aag	aag	aca	gca	cgt	cgg	gaa	cag	ctt	atg	aga	gaa	gaa	gca	555
Thr	Ile	Lys	Lys	Thr	Ala	Arg 125	Arg	Glu	Gln	Leu	Met 130	Arg	Glu	Glu	Ala	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 140	Val	Leu	Glu	Leu	Gln	Tyr	Val	Leu	Asp	145
aag	ctg	gga	gat	gat	gat	gtg	aga	aca	gat	ctg	aaa	caa	ggt	ttg	agt	651
Lys	Leu	Gly	Asp	Asp	Asp	Val 160	Arg	Thr	Asp	Leu	Lys	Gln	Gly	Leu	Ser	165
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
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 190	Asp	Met	Ser	Leu	Arg	Leu	Asn	Glu	195
cag	tat	gaa	cat	gcc	tca	att	cac	ttg	tgg	gat	ttg	ctg	gaa	ggg	aaa	795
Gln	Tyr	Glu	His	Ala	Ser	Ile 205	His	Leu	Trp	Asp	Leu	Leu	Glu	Gly	Lys	210
gaa	aag	cct	gtg	tgt	gga	aca	acc	tat	aaa	gct	cta	aag	gaa	att	gtt	843
Glu	Lys	Pro	Val	Cys	Gly	Thr 220	Thr	Tyr	Lys	Ala	Leu	Lys	Glu	Ile	Val	225
gag	cgt	ggt	ttc	cag	tca	aac	tac	ttt	gat	agc	act	cac	aat	cat	caa	891
Glu	Arg	Val	Phe	Gln	Ser	Asn 240	Tyr	Phe	Asp	Ser	Thr	His	Asn	His	Gln	245
aat	ggg	ttg	tgt	gag	gag	gaa	gag	gcg	gct	tca	gcg	ccc	aca	gtg	gag	939
Asn	Gly	Leu	Cys	Glu	Glu	Glu 255	Glu	Ala	Ala	Ser	Ala	Pro	Thr	Val	Glu	260
gac	cag	gta	gct	gaa	gct	gaa	cct	gag	cca	gcg	gaa	gaa	tac	aca	gag	987
Asp	Gln	Val	Ala	Glu	Ala	Glu 270	Pro	Glu	Pro	Ala	Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu	275
caa	agt	gag	ggt	gaa	tca	aca	gag	tat	gtc	aat	agg	cag	ttc	atg	gca	1035
Gln	Ser	Glu	Val	Glu	Ser	Thr 285	Glu	Tyr	Val	Asn	Arg	Gln	Phe	Met	Ala	290
gaa	aca	cag	ttc	agc	agt	ggt	gag	aag	gag	caa	gtg	gat	gag	tgg	aca	1083
Glu	Thr	Gln	Phe	Ser	Ser	Gly 300	Glu	Lys	Glu	Gln	Val	Asp	Glu	Trp	Thr	305
																310
																315

ES 2 718 348 T3

gtt gaa aca gtt gag gtt gta aac tca ctc cag cag caa cct cag gct 1131
Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala
320 325 330

gcg tcc cct tca gtc cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag 1179
Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln
335 340 345

tca gat cca ctt gtg aga agg cag cgt gta caa gat ctt atg gca caa 1227
Ser Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln
350 355 360

atg caa ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca atg ttg gat ttt gaa 1275
Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe Glu
365 370 375

aat cag acg ctt gat cct gcc att gta tcc gca cag cct atg aac cct 1323
Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro
380 385 390 395

acc cag aac atg gat atg cct cag ctg gtt tgc cct cag gtt cat tct 1371
Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Gln Val His Ser
400 405 410

gaa tct aga ctt gcc caa tct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcc 1419
Glu Ser Arg Leu Ala Gln Ser Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala
415 420 425

aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag ggg tat aca gca tct 1467
Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser
430 435 440

cag ccc ttg tac cag cca tct cat gct acg gag cag cgg ccg cag aaa 1515
Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys
445 450 455

gag cca atg gat cag att cag gca aca ata tct ttg aat aca gac cag 1563
Glu Pro Met Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln
460 465 470 475

act aca gca tcc tca tcc ctt cct gct gct tct cag cct caa gtg ttc 1611
Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe
480 485 490

cag gct ggg aca agt aaa cct ttg cac agc agt gga atc aat gta aat 1659
Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn
495 500 505

gca gct cca ttc cag tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gct cca 1707
Ala Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro
510 515 520

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

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

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

ES 2 718 348 T3

cat gga tcc cag gac cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln 575 580 585	1899
ccc cca cag cag aac act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr 590 595 600	1947
aac agt cgt ggg gta tct cga gga ggg tct cgt ggt gcc aga ggc ttg Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu 605 610 615	1995
atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttt aga gga gga tat gat Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp 620 625 630 635	2043
ggt tac cgc cct tca ttc tcg aac act cca aac agt ggt tat tca cag Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln 640 645 650	2091
tct cag ttc act gct ccc cgg gac tac tct ggt tac cag cgg gat gga Ser Gln Phe Thr Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly 655 660 665	2139
tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly 670 675 680	2187
gcc cca cga ggt aat ata ttg tgg tgg tga tcctagctcc tatgtggagc Ala Pro Arg Gly Asn Ile Leu Trp Trp 685 690	2237
ttctgttctg gccttgggaag aactgttcat agtccgcatg taggttacat gttaggaata	2297
catttatctt ttccagactt gttgctaaag attaaatgaa atgctctggt tctaaaattt	2357
catcttgaat ccaaatttta atttttgaat gactttccct gctgttgtct tcaaaatcag	2417
aacattttct ctgcctcaga aaagcgtttt tccaactgga aatttatttt tcaggtctta	2477
aaacctgcta aatgttttta ggaagtacct actgaaactt tttgtaagac atttttggaa	2537
cgagcttgaa catttatata aatttattac cctctttgat ttttgaaaca tgcatattat	2597
atntaggtg agaagccctt caaatggcca gataagccac agttttagct agagaacat	2657
ttagaattga cataactaat ctaaactga 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 gaaggaggtt aaagaattag gtttottaca	2957
gtttttggct ggccatgaca tgtataaaat gtatattaag gaggaattat aaagtacttt	3017
aatttgaatg ctagtggcaa ttgatcatta agaaagtact ttaaagcaaa aggttaatgg	3077
gtcatctggg aaaaatactg aagtatcaaa ggtatttgca tgtgaatgtg ggttatgttc	3137

ES 2 718 348 T3

```

ttctatccca ccttgtagca tattctatga aagttgagtt aaatgatagc taaaatatct 3197
gtttcaacag catgtaaaaa gttatttttaa ctgttacaag tcattataca attttgaatg 3257
ttctgtagtt tctttttaac agtttaggta caaaggtctg ttttcattct ggtgcttttt 3317
attaattttg atagtatgat gtcacttcct attgaaatgt aagctagcgt gtaccttaga 3377
atgtgagctc catgagagca ggtaccttgt ttgtcttcac tgctgtatct attcccaacg 3437
cctcatgaca gtgcctggca catagtaggc actcaataaa tacttgttga atgaatgaaa 3497
aaaaaaaaa a 3508

```

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

```

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asp Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Ser Gly Val Pro Ile Leu

```

10

ES 2 718 348 T3

				165					170					175		
Ser	Glu	Glu	Glu	Leu	Ser	Leu	Leu	Asp	Glu	Phe	Tyr	Lys	Leu	Val	Asp	
			180					185						190		
Pro	Glu	Arg	Asp	Met	Ser	Leu	Arg	Leu	Asn	Glu	Gln	Tyr	Glu	His	Ala	
		195					200					205				
Ser	Ile	His	Leu	Trp	Asp	Leu	Leu	Glu	Gly	Lys	Glu	Lys	Pro	Val	Cys	
	210					215					220					
Gly	Thr	Thr	Tyr	Lys	Ala	Leu	Lys	Glu	Ile	Val	Glu	Arg	Val	Phe	Gln	
225					230					235					240	
Ser	Asn	Tyr	Phe	Asp	Ser	Thr	His	Asn	His	Gln	Asn	Gly	Leu	Cys	Glu	
				245					250					255		
Glu	Glu	Glu	Ala	Ala	Ser	Ala	Pro	Thr	Val	Glu	Asp	Gln	Val	Ala	Glu	
			260					265					270			
Ala	Glu	Pro	Glu	Pro	Ala	Glu	Glu	Tyr	Thr	Glu	Gln	Ser	Glu	Val	Glu	
		275					280					285				
Ser	Thr	Glu	Tyr	Val	Asn	Arg	Gln	Phe	Met	Ala	Glu	Thr	Gln	Phe	Ser	
	290					295					300					
Ser	Gly	Glu	Lys	Glu	Gln	Val	Asp	Glu	Trp	Thr	Val	Glu	Thr	Val	Glu	
305					310					315					320	
Val	Val	Asn	Ser	Leu	Gln	Gln	Gln	Pro	Gln	Ala	Ala	Ser	Pro	Ser	Val	
				325					330						335	
Pro	Glu	Pro	His	Ser	Leu	Thr	Pro	Val	Ala	Gln	Ser	Asp	Pro	Leu	Val	
			340					345					350			
Arg	Arg	Gln	Arg	Val	Gln	Asp	Leu	Met	Ala	Gln	Met	Gln	Gly	Pro	Tyr	
		355					360					365				
Asn	Phe	Ile	Gln	Asp	Ser	Met	Leu	Asp	Phe	Glu	Asn	Gln	Thr	Leu	Asp	
	370					375					380					
Pro	Ala	Ile	Val	Ser	Ala	Gln	Pro	Met	Asn	Pro	Thr	Gln	Asn	Met	Asp	
385					390					395					400	
Met	Pro	Gln	Leu	Val	Cys	Pro	Gln	Val	His	Ser	Glu	Ser	Arg	Leu	Ala	
				405					410					415		

ES 2 718 348 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 2 718 348 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)

<400> 29

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

15

ES 2 718 348 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 cca gtt cat act gag tca aga ctt gcc cag cct aat caa gtt	1248
Cys Pro Pro Val His Thr Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val	
405 410 415	
cct gtg caa cca gaa gct acg cag gtt ccc ttg gtt tca tct aca agt	1296
Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser	

ES 2 718 348 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	ctt	ccc	act	gca	1440
Ser	Leu	Asn	Ala	Asp	Gln	Thr	Pro	Ser	Ser	Ser	Ser	Leu	Pro	Thr	Ala	
465					470					475					480	
tcc	cag	ccg	caa	gtt	ttc	caa	gct	gga	tct	agc	aaa	cct	ttg	cat	agc	1488
Ser	Gln	Pro	Gln	Val	Phe	Gln	Ala	Gly	Ser	Ser	Lys	Pro	Leu	His	Ser	
				485					490					495		
agc	gga	atc	aat	gtt	aat	gca	gct	cca	ttc	caa	tcc	atg	caa	aca	gta	1536
Ser	Gly	Ile	Asn	Val	Asn	Ala	Ala	Pro	Phe	Gln	Ser	Met	Gln	Thr	Val	
			500					505						510		
ttc	aac	atg	aat	gca	cct	gtt	cct	cct	gtt	aat	gag	cca	gaa	gcc	ctt	1584
Phe	Asn	Met	Asn	Ala	Pro	Val	Pro	Pro	Val	Asn	Glu	Pro	Glu	Ala	Leu	
		515					520					525				
aag	caa	caa	aat	cag	tac	cag	gcc	agt	tac	aac	cag	agt	ttc	tcc	aat	1632
Lys	Gln	Gln	Asn	Gln	Tyr	Gln	Ala	Ser	Tyr	Asn	Gln	Ser	Phe	Ser	Asn	
	530					535					540					
cag	cca	cac	caa	gta	gaa	caa	tca	gat	ctt	cag	caa	gaa	cag	ctc	cag	1680
Gln	Pro	His	Gln	Val	Glu	Gln	Ser	Asp	Leu	Gln	Gln	Glu	Gln	Leu	Gln	
545					550					555					560	
aca	gtg	gtt	ggt	act	tac	cat	ggt	tct	ccg	gac	cag	acc	cat	caa	gtg	1728
Thr	Val	Val	Gly	Thr	Tyr	His	Gly	Ser	Pro	Asp	Gln	Thr	His	Gln	Val	
				565					570						575	
gca	gga	aac	cac	cag	caa	cct	ccc	cag	cag	aat	act	gga	ttt	cca	cgc	1776
Ala	Gly	Asn	His	Gln	Gln	Pro	Pro	Gln	Gln	Asn	Thr	Gly	Phe	Pro	Arg	
			580					585					590			
aac	agt	cag	cct	tat	tac	aac	agt	cgg	gga	gtg	tct	cgt	ggt	gga	tca	1824
Asn	Ser	Gln	Pro	Tyr	Tyr	Asn	Ser	Arg	Gly	Val	Ser	Arg	Gly	Gly	Ser	
		595					600					605				
cgt	ggg	act	cgt	gga	ttg	atg	aat	ggt	tac	agg	gga	cct	gca	aat	gga	1872
Arg	Gly	Thr	Arg	Gly	Leu	Met	Asn	Gly	Tyr	Arg	Gly	Pro	Ala	Asn	Gly	
	610					615					620					
ttt	aga	gga	gga	tat	gat	ggc	tac	cgt	cct	tca	ttt	tcc	aac	act	ccg	1920
Phe	Arg	Gly	Gly	Tyr	Asp	Gly	Tyr	Arg	Pro	Ser	Phe	Ser	Asn	Thr	Pro	
625					630					635					640	
aac	agt	ggt	tac	acg	cag	ccc	caa	ttt	aat	gct	cct	cga	gat	tat	tca	1968
Asn	Ser	Gly	Tyr	Thr	Gln	Pro	Gln	Phe	Asn	Ala	Pro	Arg	Asp	Tyr	Ser	
				645					650					655		
aac	tac	cag	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 2 718 348 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 cct caa atg aac gct cag caa gtg aat taa 2109
 Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Ala Gln Gln Val Asn
 690 695 700

<210> 30
 <211> 702
 <212> PRT
 <213> Gallus gallus

<400> 30

5

10

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 718 348 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 2 718 348 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

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 2 718 348 T3

5	<210> 31 <211> 20 <212> ADN <213> Artificial <220> <223> Cebador T3	
10	<400> 31 aattaaccct cactaaaggg	20
15	<210> 32 <211> 19 <212> ADN <213> Artificial <220> <223> Cebador T7	
20	<400> 32 taatacgact cactatagg	19
25	<210> 33 <211> 18 <212> ADN <213> Artificial <220> <223> cebador	
30	<400> 33 aaggtttgaa tggagtgc	18
35	<210> 34 <211> 18 <212> ADN <213> Artificial <220> <223> cebador	
40	<400> 34 tgctcctttt caccactg	18
45	<210> 35 <211> 18 <212> ADN <213> Artificial <220> <223> Cebador de GAPDH	
50	<400> 35 gggctgcttt taactctg	18
55	<210> 36 <211> 18 <212> ADN <213> Artificial <220> <223> Cebador de GAPDH	
60	<400> 36	

ES 2 718 348 T3

<220>
<223> cebador

5 <400> 42
ctcgagttaa ttcacttgct gag

23

10 <210> 43
<211> 14
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 43

Arg Asn Leu Gln Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln
1 5 10

15 <210> 44
<211> 148
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

20 <400> 44

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Tyr
145

25

ES 2 718 348 T3

<210> 45
 <211> 132
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 45

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

10 <210> 46
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15 <400> 46

ES 2 718 348 T3

Arg Thr Thr Ser His Met Asp Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro
 1 5 10 15

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

Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln
 35 40 45

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

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

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

Gln His Phe Trp Ser Thr Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu
 100 105 110

Ile Lys Gln Ser Asp
 115

<210> 47
 <211> 94
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 47

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

10

ES 2 718 348 T3

5 <210> 48
 <211> 105
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 48

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

10 <210> 49
 <211> 100
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15 <400> 49

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

ES 2 718 348 T3

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

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

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

Val Ser Ser Asn
115

5 <210> 52
<211> 100
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

10 <400> 52

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

15 <210> 53
<211> 108
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 53

20 Ala Trp Leu Ser Gln Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys
1 5 10 15

ES 2 718 348 T3

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

<210> 54
 <211> 104
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5

<400> 54

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

10

<210> 55
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15

ES 2 718 348 T3

<400> 55

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

5 <210> 56
 <211> 94
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

10 <400> 56

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

15 <210> 57
 <211> 111

ES 2 718 348 T3

<212> PRT
 <213> *Mus musculus*

<400> 57

5

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

<210> 58
 <211> 102
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

10

<400> 58

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

15

ES 2 718 348 T3

85

90

95

Pro Ser Trp Lys Ser Asn
100

5

<210> 59
<211> 109
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 59

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

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

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

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

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

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

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

10

<210> 60
<211> 94
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

<400> 60

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

20

ES 2 718 348 T3

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

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

<210> 61
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 61

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> 62
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15

<400> 62

Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg
 1 5 10 15

20

<210> 63
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25

<400> 63

Phe Thr Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp
 1 5 10

30

<210> 64
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> *Gallus gallus*

35

<400> 64

Ala Val Thr Leu Asp Glu Ser Gly Gly Gly Leu Gln Met Ser Arg Gly

ES 2 718 348 T3

100

105

5
 <210> 66
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 66

10
 Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu
 1 5 10

15
 <210> 67
 <211> 240
 <212> ADN
 <213> *Gallus gallus*

<400> 67

accatgagcc cactcgtctc ctccctcctg ctctggccg ccctgccagg tgagggcgct 60
 gtggggctct atggggctct atggggctct agcggggctc tgcgggctca atgggggcca 120
 aagggggggg ctgcgggctc tatggggggg tcaacggggg gtctcacggg gggccggctc 180
 cgcgaggccg tgtggcggcg gctccgtcag cgctttctgt ccttccccac agggcgcgcc 240

20
 <210> 68
 <211> 1807
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 68

ctttctgggg caggccaggc ctgaccttgg ctttggggca gggagggggc taaggtgagg 60
 caggtggcgc cagccagggtg cacacccaat gcccatgagc ccagacactg gacgctgaac 120
 ctgcgggaca gttaagaacc caggggcctc tgcgccctgg gccagctct gtcccacacc 180
 gcggtcacat ggcaccacct ctcttgagc ctccaccaag ggcccatcgg tcttccccct 240
 ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tgggtcaagga 300
 ctacttcccc gaaccggtga cgggtgcgtg gaactcaggc gccctgacca gcggcgtgca 360
 caccttcccc gctgtcctac agtcctcagg actctactcc ctgagcagcg tggtgaccgt 420
 gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa 480
 caccaagggtg gacaagaaag ttggtgagag gccagcacag ggagggaggg tgtctgctgg 540
 aagccaggct cagcgtcctt gcctggacgc atcccggcta tgcagcccca gtccagggca 600
 gcaaggcagg ccccgctctg ctcttcaccc ggaggcctct gcccgccca ctcatgctca 660
 gggagagggt cttctggctt tttccccagg ctctgggcag gcacaggcta ggtgccccta 720
 acccaggccc tgcacacaaa ggggcagggtg ctgggctcag acctgccaag agccatatcc 780
 gggaggaccc tgcccctgac ctaagcccac cccaaaggcc aaactctcca ctccctcagc 840

ES 2 718 348 T3

tcggacacct tctctcctcc cagattccag taactcccaa tcttctctct gcagagccca 900
aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagg taagccagcc caggcctcgc 960
cctccagctc aaggcgggac aggtgcccta gagtagcctg catccagga caggccccag 1020
ccgggtgctg acacgtccac ctccatctct tcctcagcac ctgaactcct ggggggaccg 1080
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gaccctgag 1140
gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 1200
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 1260
acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 1320
tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 1380
gccaaagggtg ggacccgtgg ggtgcgaggg ccacatggac agaggccggc tcggcccacc 1440
ctctgccctg agagtgaccg ctgtaccaac ctctgtccct acagggcagc cccgagaacc 1500
acaggtgtac accctgcccc catcccggga tgagctgacc aagaaccagg tcagcctgac 1560
ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca 1620
gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac tccgacggct ccttcttctc 1680
ctacagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag ggaacgtct tctcatgctc 1740
cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag agcctctccc tgtctccggg 1800
taaatga 1807

5 <210> 69
<211> 567
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 69

cagaatggct gcaaagagct ccaacaaaaac aatttagaac tttattaagg aataggggga 60
agctaggaag aaactcaaaa catcaagatt ttaaatacgc ttcttggctc ccttgctata 120
attatctggg ataagcatgc tgttttctgt ctgtccctaa catgccctgt gattatccgc 180
aaacaacaca cccaagggca gaactttggt acttaaacac catcctgttt gcttcttcc 240
tcaggaactg tggctgcacc atctgtcttc atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa 300
tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg aataacttct atcccagaga ggccaaagta 360
cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag 420
gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc agcaccctga cgctgagcaa agcagactac 480
gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca 540
aagagcttca acaggggaga gtgtag 567

ES 2 718 348 T3

<210> 70
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

5 <400> 70

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

10 <210> 71
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> *Mus musculus*

15 <400> 71

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

REIVINDICACIONES

1. Un método para detectar un cáncer, que comprende medir el nivel de expresión de CAPRINA-1 en una muestra biológica a través de la reacción antígeno-anticuerpo usando un anticuerpo, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que tiene reactividad inmunológica con un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 63; y
5 determinar la presencia del cáncer, al que va dirigido el anticuerpo, cuando un nivel de expresión de CAPRINA-1 medido es significativamente más alto que el de un individuo sano,
10 en donde el cáncer es al menos un cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer de hígado, cáncer de páncreas y cáncer de próstata.
2. El método para detectar el cáncer de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la CAPRINA-1 que se va a medir es
15 (a) un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en cualquier SEQ ID NO con número par que se muestra en las SEQ ID NO: 2 a 30 en el Listado de Secuencias, o
(b) un polipéptido que tiene una identidad de secuencia del 85 % o superior con el polipéptido.
3. El método para detectar el cáncer de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que la muestra biológica deriva de un ser humano, un perro o un gato.
20
4. El método para detectar el cáncer de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la muestra biológica deriva de un perro, y la CAPRINA-1 que se va a medir tiene una secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12 o 14.
5. El método para detectar el cáncer de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la muestra biológica deriva de un ser humano, y la CAPRINA-1 que se va a medir tiene una secuencia de aminoácidos que se muestra en las SEQ ID NO: 2 o 4.
25
6. El método para detectar el cáncer de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la medición del nivel de expresión de CAPRINA-1 se lleva a cabo utilizando un método de ensayo inmunológico.
30
7. El método para detectar el cáncer de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el método de ensayo inmunológico es ELISA y/o un método de tinción inmunohistoquímica.
8. El método para detectar el cáncer de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la muestra biológica es un fluido corporal, un tejido o una célula.
35
9. El método para detectar el cáncer de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el anticuerpo, o el fragmento de unión a antígeno del mismo, es un anticuerpo monoclonal que tiene una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:70, y una región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO:71, o un fragmento de unión a antígeno del mismo.
40
10. Uso de un fármaco o un kit para el diagnóstico de un cáncer, comprendiendo el fármaco o el kit un anticuerpo, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que tiene reactividad inmunológica con un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO:63, en donde el uso no constituye un método de diagnóstico practicado en el cuerpo humano o animal y en donde el cáncer es al menos un cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer de hígado, cáncer de páncreas y cáncer de próstata.
45
11. Un fármaco para su uso en el diagnóstico de un cáncer por administración al cuerpo, que comprende un anticuerpo, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que tiene reactividad inmunológica con un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO:63
50 en donde el cáncer es al menos un cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer de hígado, cáncer de páncreas y cáncer de próstata.
55
12. El uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo es un anticuerpo monoclonal, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que tiene una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:70 y una región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:71.
60
13. El fármaco para su uso en el diagnóstico del cáncer según la reivindicación 11, en el que el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo son un anticuerpo monoclonal o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que tienen una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:70, y una región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:71.
65
14. Un método para seleccionar un fármaco terapéutico específico del individuo para un cáncer, que comprende: medir el nivel de expresión de CAPRINA-1 en una muestra biológica utilizando un anticuerpo que tiene reactividad

5 inmunológica con un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO:63 o un fragmento de unión a antígeno del mismo; y, cuando el nivel de expresión es, estadísticamente, significativamente más alto que en una muestra de control de un individuo sano, seleccionar un fármaco dirigido a CAPRINA-1 como un fármaco terapéutico adecuado para la administración al individuo del cual deriva la muestra biológica en donde el cáncer es al menos un cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer de hígado, cáncer de páncreas y cáncer de próstata.

10 15. El método para seleccionar un fármaco terapéutico específico del individuo para el cáncer de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el fármaco dirigido a CAPRINA-1 es un anticuerpo que tiene reactividad inmunológica con CAPRINA-1, o un fragmento de unión a antígeno del mismo.

Fig. 1

