

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 769 831**

51 Int. Cl.:

**G01N 33/574** (2006.01)  
**C07K 16/18** (2006.01)  
**C12N 15/02** (2006.01)  
**C12P 21/08** (2006.01)  
**G01N 33/48** (2006.01)  
**G01N 33/53** (2006.01)  
**G01N 33/577** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.07.2013** **PCT/JP2013/069649**  
87 Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2014** **WO14014086**  
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2013** **E 13820574 (5)**  
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2019** **EP 2876447**

54 Título: **Método para detectar cáncer**

30 Prioridad:

**19.07.2012 JP 2012160763**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la  
traducción de la patente:  
**29.06.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**IDO, TAKAYOSHI y**  
**OKANO, FUMIYOSHI**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 769 831 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.

### 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 si se detecta de forma 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.

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 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.

30 Si bien, a pesar del reciente desarrollo de novedosas técnicas quirúrgicas o el descubrimiento de novedosos agentes anticancerosos, el tratamiento contra el cáncer existente tiene un resultado insuficientemente mejorado. Esto se debe a que no se ha establecido una técnica de diagnóstico de cáncer eficaz para muchos tipos de cáncer, a excepción de para algunos tipos de cáncer. La incapacidad de detectar temprano estos cánceres es en parte responsable de esta situación.

35 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.

40 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 resultan, por lo tanto, 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 diversos factores de los pacientes individuales 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. Esto indica que un determinado fármaco es eficaz para algunos pacientes, pero ineficaz para otros debido a la diversidad de individuos.

Por lo tanto, en cuanto a algunos fármacos terapéuticos, su administración a pacientes con cáncer se determina midiendo de antemano 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 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)" para predecir la eficacia de Erbitux<sup>(R)</sup> (cetuximab) para el cáncer de intestino grueso. A continuación, se determina la administración de erbitux. Adicionalmente, los tejidos cancerosos de un paciente con cáncer de mama se evalúan mediante un método de detección de Her2 con tinción inmunohistoquímica "Prueba Hercep" para predecir la eficacia de Herceptin<sup>(R)</sup> (trastuzumab) para el cáncer de mama. A continuación, la aplicación de Herceptin está determinada.

Secundariamente, los animales de compañía se han criado recientemente 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, típicos animales de compañía, 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 muy 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. Entretanto, se ha descubierto 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 presencia 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, que es la técnica anterior según el Art. 54 (3) EPC, divulga un anticuerpo con secuencias de la región variable de la cadena pesada y ligera de las SEQ ID NO: 70 y 71 de la presente solicitud.

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 EP2740794

## 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 determinar la presencia y la cantidad de CAPRINA-1 en una muestra de un paciente con cáncer para determinar la administración de un fármaco dirigido a CAPRINA-1 al paciente con cáncer, y un fármaco y un kit para el diagnóstico de un cáncer.

## Solución al problema

Como resultado de realizar estudios diligentes, los presentes inventores han obtenido ADNc que codifican proteínas que se unen a anticuerpos presentes en el suero derivado del organismo que lleva el cáncer mediante SEREX utilizando una biblioteca de ADNc derivado de testículo de perro y el suero de perros portadores de cáncer, y prepararon CAPRINA-1 de perro que tienen las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12 y 14 sobre la base de los ADNc. Los presentes inventores también han preparado CAPRINA-1 humana que tiene 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 estas proteínas se expresan específicamente en perros y testículos humanos, respectivamente, y en células cancerosas malignas (véase el Ejemplo 1 que se menciona más adelante); y los anticuerpos monoclonales preparados utilizando, como antígenos, los polipéptidos recombinantes preparados sobre la base de las secuencias de aminoácidos de estas proteínas 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, que comprende medir la expresión de CAPRINA-1 utilizando un anticuerpo anti-CAPRINA-1 predeterminado para la aplicación a una muestra separada de un organismo. 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, por ejemplo, mediante ELISA para el suero derivado de pacientes con cáncer utilizando un anticuerpo monoclonal anti-CAPRINA-1 predeterminado o un método de tinción inmunohistoquímica para tejidos cancerosos. Los presentes inventores también han descubierto que, como resultado de la evaluación de una muestra derivada de cáncer mediante este método, la aplicabilidad de un fármaco dirigido a CAPRINA-1 a un paciente está indicada si se encuentran en el paciente la expresión de CAPRINA-1 y una alta abundancia de la misma. Sobre la base de estos hallazgos, se ha completado la presente invención.

La presente invención proporciona un método como se define en las reivindicaciones para la detección un cáncer, que se aplica a una muestra separada de un organismo, comprendiendo el método detectar CAPRINA-1 en la muestra y medir la cantidad de la misma. La presente invención también proporciona un método de diagnóstico como se define en las reivindicaciones, que comprende medir el nivel de expresión de CAPRINA-1 en un tejido antes de la administración de un fármaco dirigido a CAPRINA-1 a un paciente, para predecir de ese modo la eficacia del mismo y revelar la aplicabilidad de un fármaco terapéutico contra CAPRINA-1 (por ejemplo, si un fármaco dirigido a CAPRINA-1, por ejemplo, un anticuerpo, puede aplicarse al paciente con cáncer). La presente invención proporciona además un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, para su uso en el diagnóstico de un cáncer mediante administración al cuerpo, y usos relacionados de tales anticuerpos o fragmentos, también como se define en las reivindicaciones

## Efectos ventajosos de la invención

La presente invención proporciona un nuevo método para detectar un cáncer, que comprende medir la 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 o proteína CAPRINA-1) reaccionan específicamente con CAPRINA-1 en los fluidos corporales (por ejemplo, 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 la cantidad 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, tal como un fármaco terapéutico dirigido a CAPRINA-1, por ejemplo, un fármaco de anticuerpos puede determinarse de antemano para seleccionar de ese modo un paciente al que se aplica este fármaco. Específicamente, la expresión y la cantidad de CAPRINA-1 pueden medirse de antemano mediante la aplicación de la presente invención a un paciente con cáncer, para proporcionar así un tratamiento más eficaz usando un anticuerpo contra 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 para tejidos normales del perro. El panel central izquierdo muestra los resultados para tejidos de cáncer de mama de perro. El panel central derecho muestra los resultados para líneas celulares de cáncer de mama humano. El panel inferior muestra los resultados para varias líneas celulares de cáncer humano.

## Descripción de las realizaciones

El método para detectar un cáncer de acuerdo con la presente invención comprende medir la cantidad (nivel de expresión) de CAPRINA-1 (proteína CAPRINA-1) en una muestra separada de un organismo (muestra biológica). La medición del nivel de expresión de CAPRINA-1 en una muestra de un paciente con cáncer se puede llevar a cabo mediante, por ejemplo, un método de ensayo inmunológico que implica detectar CAPRINA-1 usando un anticuerpo contra CAPRINA-1 (anticuerpo anti-CAPRINA-1). Se conocen bien en la técnica varios métodos de análisis inmunológico aplicables a la medición del nivel de expresión de CAPRINA-1. Los ejemplos de los mismos incluyen análisis inmunohistoquímico, análisis de transferencia de Western, inmunoprecipitación, ensayo de unión molecular, ELISA y ensayo bioquímico de actividad enzimática. Los resultados de medir el nivel de expresión de CAPRINA-1 mediante tal método de ensayo también pueden indicar, por ejemplo, la presencia de CAPRINA-1 en la muestra, la proporción de células que expresan CAPRINA-1, la distribución de los sitios de expresión en los tejidos y la intensidad de expresión basada en el sitio. En este contexto, el "nivel de expresión" usado en el presente documento incluye el nivel de acumulación intracelular y la abundancia de la proteína.

Los resultados de medir el nivel de expresión de CAPRINA-1 en la muestra se pueden clasificar en las puntuaciones que se muestran en los Ejemplos. Una puntuación más alta indica que la CAPRINA-1 está contenida en una mayor cantidad en la muestra biológica (por ejemplo, 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.

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 a partir de la biblioteca de ADNc como un polipéptido que se une a un anticuerpo presente específicamente en el suero derivado de perros portadores de cáncer. (véase el Ejemplo 1). La propia CAPRINA-1 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12 o 14 puede también analizarse como un antígeno en tejidos de perros mediante el método mencionado anteriormente para diagnosticar la presencia o ausencia de sensibilidad a un fármaco 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 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 de acuerdo con la secuencia de aminoácidos Met Pro Ser Ala ... (snip) ... Gln Gln Val Asn como se muestra en la SEQ ID NO: 2. Además, por ejemplo, el "polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 2" se abrevia como "polipéptido de la SEQ ID NO: 2". Lo mismo se aplica a la frase "que tiene una (la) secuencia de nucleótidos". La expresión "que tiene" en la frase "que tiene una (la) secuencia de aminoácidos" y "que tiene una (la) secuencia de nucleótidos" puede reemplazarse por el término "que consiste en".

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 un pequeño número de aminoácidos (oligopéptido o péptido) y una proteína de longitud completa. El polipéptido de acuerdo con la presente invención también abarca las proteínas de longitud completa de CAPRINA-1 que tienen las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO con número par mostradas en las SEQ ID NO: 2 a 30.

En el método de la presente invención, también se puede medir una CAPRINA-1 de mamífero adicional, distinta de la CAPRINA-1 de perro de la SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12, o 14. 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 adicional que se puede medir 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 de 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 dirigido a CAPRINA-1 a 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.

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 o 3 y la SEQ ID NO: 2 o 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 identidad de secuencia de aminoácidos de la

CAPRINA-1 es tan alta como del 98 %, incluso entre perros y seres humanos, que son mamíferos relacionados genéticamente distantes entre si, muchas proteínas CAPRINA-1 no humanas y de mamífero distinto de perro tienen una identidad de secuencia alta (aproximadamente el 85 % o más alta) con la CAPRINA-1 humana o de perro. La CAPRINA-1, cuyo nivel de expresión se va a medir en el método de la presente invención puede ser, pero no está particularmente limitada a, una proteína 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 o humana mostrada en la SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, or 14.

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 y se ha inducido en el organismo contra la sustancia antigénica.

Los ejemplos específicos de un polipéptido preferido para su uso como antígeno para obtener un anticuerpo anti-CAPRINA-1 incluyen polipéptidos de las SEQ ID NO de número par de las SEQ ID NO: 2 a 28 y fragmentos de los mismos. Particularmente, un anticuerpo anti-CAPRINA-1 que se obtiene usando, como antígeno, el polipéptido de SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26 o 28 o un fragmento del mismo que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 66 que contiene un epítipo preferido y se une específicamente a (es decir, tiene reactividad inmunológica con) un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 66 se utilizará preferiblemente en el método de la presente invención.

Las secuencias de nucleótidos de los polinucleótidos que codifican los polipéptidos que consisten en las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO de números pares 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.

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 de 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 producción de un anticuerpo anti-CAPRINA, al igual que con los polipéptidos que consisten en las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO de números pares de las SEQ ID NO: 2 a 30, 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 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. 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 coincidentes 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 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).

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 hidrofílica (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 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.

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 tejido que expresa un gen que codifica la CAPRINA-1 humana de la SEQ ID NO:2 o un 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 de las SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12 y 14 se muestran en las SEQ ID NO: 5, 7, 9, 11 y 13, respectivamente. Las secuencias de nucleótidos de los ADNc que codifican las proteínas CAPRINA-1 humanas de las SEQ ID NO: 2 y 4 como 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 de cualquier SEQ ID NO: con números impares de las SEQ ID NO: 5 a 29. Por lo tanto, el 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.

Las células huésped pueden ser cualquier célula capaz de expresar el polipéptido anterior. Los ejemplos de células procariotas 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*.

En caso de usar células procariotas como células huésped, los vectores de expresión usados tienen un origen que permita la replicación en las células procariotas, 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 procariotas, seguido del cultivo de los transformantes obtenidos de tal forma que el polipéptido codificado por el ADN se expresa en las células huésped procariotas. 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 de las SEQ ID NO: 2 y 4 se muestran en las SEQ ID NO: 1 y 3, respectivamente, en el Listado de Secuencias.

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-N1 o pEGFP-C1, el polipéptido puede expresarse como varias proteínas de fusión marcadas con el marcador His (por ejemplo, (His)<sub>6</sub> a (His)<sub>10</sub>), el marcador FLAG, el marcador myc, el marcador HA, GFP o similares.

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.

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 desnaturante (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.

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. Dichos polipéptidos en forma de proteínas de fusión también están abarcados por el polipéptido añadido específicamente reactivo mencionado anteriormente. 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.

La CAPRINA-1 como se mencionó anteriormente o un fragmento de la misma puede usarse como un antígeno para preparar un anticuerpo anti-CAPRINA-1. El anticuerpo anti-CAPRINA-1 usado en la presente invención puede ser un anticuerpo policlonal o puede ser un anticuerpo monoclonal. Se prefiere más un anticuerpo monoclonal.

En el método de la presente invención, un anticuerpo anti-CAPRINA-1 que se une específicamente a (que tiene reactividad inmunológica con) un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 66, entre los anticuerpos anti-CAPRINA-1 obtenidos como se menciona anteriormente, puede usarse preferiblemente en análisis tales como la medición del nivel de expresión de CAPRINA-1. Dicho anticuerpo anti-CAPRINA-1 puede unirse a CAPRINA-1 humana o de perro (por ejemplo, un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en cualquier SEQ ID NO de número par de las SEQ ID NO: 2 a 28) o una homóloga de la misma (por ejemplo, un polipéptido que tiene una identidad de secuencia del 85 % o mayor con el polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en cualquier SEQ ID NO de número par de las SEQ ID NO: 2 a 30) como diana.

El anticuerpo anti-CAPRINA-1 que tiene reactividad inmunológica con un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 66 se puede obtener como un anticuerpo policlonal: inmunizando un animal con la CAPRINA-1 anterior o un fragmento de la misma que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 66 y explorando los anticuerpos policlonales producidos en cuanto a la reactividad inmunológica con el polipéptido de la SEQ ID NO: 66. Alternativamente, el anticuerpo anti-CAPRINA-1 que tiene reactividad inmunológica con un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 66 también se puede obtener como un anticuerpo monoclonal: inmunizando un animal con la CAPRINA-1 anterior o el fragmento de la misma; preparando hibridomas productores de anticuerpos monoclonales usando sus inmunocitos, tales como células de bazo; y explorando adicionalmente en cuanto a un anticuerpo que tiene reactividad inmunológica con el polipéptido de la SEQ ID NO: 66.

El animal a inmunizar puede ser cualquier animal no humano que tenga células de bazo o similares, que permitan la preparación de células de hibridoma. Los ejemplos de los mismos incluyen ratones, ratas, hámsteres, conejos y pollos. Más preferiblemente se puede usar un ratón.

El método de inmunización implica inmunizar al animal con, por ejemplo, CAPRINA-1 o un fragmento de la misma conjugada con una proteína portadora, tal como hemocianina de lapa californiana (KLH, forma siglada de *keyhole limpet hemocyanin*), caseína o seroalbúmina como inmunógeno, junto con un adyuvante para inducir de este modo un anticuerpo contra CAPRINA-1. Más específicamente, la CAPRINA-1 anterior o un fragmento de la misma se administra por vía subcutánea o intraperitoneal varias veces junto con un adyuvante a, por ejemplo, un ratón de 4 a 10 semanas de edad. Después de la confirmación de un título elevado de anticuerpos en sangre, solo se administra al ratón para un refuerzo CAPRINA-1 o un fragmento de la misma por vía intravenosa o intraperitoneal. En los días 3 a 10, se pueden recoger sangre, ascitis o células de bazo. En este caso, el suero obtenido de la sangre recogida, o la ascitis, contiene anticuerpos policlonales que incluyen anticuerpos anti-CAPRINA-1. Los anticuerpos policlonales obtenidos pueden explorarse mediante métodos de rutina tales como cromatografía de afinidad en cuanto a la unión al polipéptido de la SEQ ID NO: 66, para seleccionar un anticuerpo que tenga reactividad inmunológica con el polipéptido de la SEQ ID NO: 66.

Los ejemplos del adyuvante pueden incluir los adyuvantes completos de Freund, adyuvantes incompletos de Freund, mezclas de gel de hidróxido de aluminio y vacuna contra la tos ferina, adyuvante MPF + TDM (Sigma-Aldrich Corp.), Titer Max Gold (Vaxel Inc.) y adyuvante GERBU (GERBU Biotechnik GmbH).

El título de anticuerpos en la sangre se puede medir: recogiendo sangre del plexo venoso ocular o la vena de la cola del animal inmunizado y examinando la presencia o ausencia del anticuerpo reactivo con CAPRINA-1 en la sangre obtenida mediante un método de ensayo inmunológico.

Las células de bazo se pueden recoger de 3 a 10 días después del refuerzo del animal inmunizado que se ha encontrado que tiene un título elevado de anticuerpos en sangre y luego se refuerza, y se fusiona con células de mieloma para preparar células de hibridoma capaces de crecer de forma autónoma. Estos hibridomas pueden

explorarse en cuanto a células de hibridoma que produzcan anticuerpos que tengan la especificidad de interés para preparar anticuerpos monoclonales en grandes cantidades.

Para la fusión celular, por ejemplo, pueden usarse SP2/0, P3-X63Ag8-UI (P3-U1), P3-X63-Ag8653 (653), P3-X63-Ag8 (X63) o P3/NSI/I-Ag4-I (NS1) como las células de mieloma. Estas líneas celulares están disponibles en, por ejemplo, la ATCC (American Type Culture Collection), ECACC (European Collection of Cell Cultures) o Riken BioResource Center.

La fusión celular de las células de bazo con las células de mieloma se puede llevar a cabo: lavando las células de ambas líneas; luego mezclando las células de mieloma y las células de bazo en una proporción de 1:1 a 10 y añadiendo a las mismas polietilenglicol o alcohol polivinílico, que tiene un peso molecular promedio de 1000 a 6000 como un promotor de la fusión, o usando un aparato de fusión celular disponible en el mercado basado en estimulación eléctrica (por ejemplo, electroporación).

Después de completar el tratamiento para la fusión celular, las células fusionadas se lavan mediante suspensión en un medio y se clonan mediante un método de dilución limitante o mediante un método de formación de colonias en un medio con metilcelulosa. En este contexto, los ejemplos del método de dilución limitante pueden incluir un método que implica, por ejemplo, diluir las células a  $10^3$  a  $10^7$  células/ml y luego inocular la dilución a  $10^2$  a  $10^6$  células/pocillo en una microplaca de 96 pocillos para cultivo de células, seguido por el cultivo de las células.

El medio de cultivo para la clonación de células de hibridoma se complementa preferiblemente con un complemento de HAT, para obtener selectivamente solo las células fusionadas de interés. Más específicamente, las células de hibridoma de interés se pueden obtener y clonar de acuerdo con los métodos descritos en *Antibodies: A Laboratory Manual* (Cold Spring Harbor Laboratory, 1988) o *Selected Methods in Cellular Immunology* (W.H. Freeman y Company, 1980).

La exploración de las células de hibridoma que producen el anticuerpo que tiene reactividad inmunológica con el polipéptido de la SEQ ID NO: 66 se puede realizar de la siguiente manera: por ejemplo, CAPRINA-1 o un fragmento de la misma se inmoviliza en un portador, a lo que luego se añade el sobrenadante del cultivo (que contiene anticuerpos anti-CAPRINA-1 producidos por las células de hibridoma) de cada línea celular de hibridoma. Después de la reacción en condiciones de 4 a 37 °C durante un tiempo suficiente para formar un complejo de anticuerpo/antígeno, un anticuerpo secundario marcado con, por ejemplo, una enzima, un colorante o un radioisótopo se pone en contacto con el complejo de anticuerpo/antígeno formado y se hace reaccionar en condiciones de 4 a 37 °C durante un tiempo lo suficientemente largo como para formar un complejo de anticuerpo/antígeno/anticuerpo secundario. La presencia o ausencia del complejo anticuerpo/antígeno/anticuerpo secundario formado se detecta adicionalmente usando una señal procedente de la enzima, colorante o marcador de radioisótopo en el anticuerpo secundario como indicador. Un anticuerpo anti-CAPRINA-1 que se confirma que forma el complejo puede seleccionarse como el anticuerpo de interés, de forma que se seleccionan las células de hibridoma que producen este anticuerpo de interés.

Las células de hibridoma así seleccionadas se usan para condicionar un medio sin suero y se pueden preparar anticuerpos monoclonales a partir del sobrenadante de cultivo resultante. Para la preparación a gran escala de anticuerpos monoclonales se administra, por ejemplo, 0,5 ml de pristano (2,6,10,14-tetrametilpentadecano) por vía intraperitoneal a un ratón desnudo o ratón SCID de 6 a 8 semanas de edad. Después de su crianza durante 2 semanas, se administran por vía intraperitoneal las células de hibridoma a una dosis de  $5 \times 10^6$  a  $2 \times 10^7$  células/ratón. Los anticuerpos monoclonales pueden prepararse a partir de ascitis generada por crianza durante 10 a 21 días.

El anticuerpo anti-CAPRINA-1 así obtenido, que tiene reactividad inmunológica con el polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 66, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, puede usarse en la presente invención. El fragmento de unión a antígeno del anticuerpo significa cualquier fragmento de anticuerpo que conserva la capacidad de unirse al antígeno. Los ejemplos de los mismos incluyen Fv, scFv, Fab, Fab' y F(ab)2. El anticuerpo anti-CAPRINA-1 o el fragmento de unión a antígeno puede conjugarse con un metal tal como manganeso o hierro.

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

El polipéptido en la muestra biológica puede analizarse fácilmente, como se menciona anteriormente, mediante un método de ensayo inmunológico bien conocido basado en una reacción antígeno-anticuerpo utilizando el anticuerpo anti-CAPRINA-1 o el fragmento de unión a antígeno del mismo. Como se menciona anteriormente, no solo la CAPRINA-1 de perro de la SEQ ID NO:6, sino sus homólogos en otros mamíferos, por ejemplo, CAPRINA-1 de un

mamífero distinto de perro (por ejemplo, la CAPRINA-1 humana de la SEQ ID NO: 2 o 4, o la CAPRINA-1 de gato), pueden analizarse utilizando un anticuerpo con capacidad de una reacción antígeno-anticuerpo con, por ejemplo, la CAPRINA-1 de la SEQ ID NO: 6, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, debido a la reactividad cruzada de los anticuerpos.

5 El organismo del que deriva la muestra biológica o al que se aplica el método de la presente invención es un mamífero y es preferiblemente un ser humano, un perro o un gato.

10 Los ejemplos de la muestra biológica que se somete al método de la presente invención normalmente incluyen, aunque sin limitación, a fluidos corporales, tejidos y células. El "fluido corporal" usado en el presente documento se refiere a una muestra biológica en estado líquido. Los ejemplos de los mismos incluyen sangre (incluyendo suero, plasma y líquido intersticial), linfa, ascitis, derrame pleural, líquido cefalorraquídeo, esputo, fluido lagrimal, secreción nasal, saliva, orina, fluido vaginal y semen. Adicionalmente, el fluido corporal puede incluir, por ejemplo, lavados peritoneales con solución salina. El fluido corporal utilizado como muestra biológica en la presente invención es, 15 preferiblemente, suero, plasma, ascitis o derrame pleural.

Por ejemplo, el nivel de expresión de CAPRINA-1 en la muestra biológica se mide usando el anticuerpo anti-CAPRINA-1. Si el nivel de expresión es más alto (preferiblemente, desde el punto de vista estadístico, significativamente más alto) que el de un individuo sano, esta muestra biológica está indicada para contener células cancerosas o tejidos cancerosos. En la presente invención, el "individuo sano" se refiere a un individuo normal no afectado por cáncer de la misma especie de organismo que el sujeto de análisis.

25 De acuerdo con una realización, el anticuerpo anti-CAPRINA-1 puede analizarse inmunohistoquímicamente para determinar su reactividad con CAPRINA-1 en una muestra de tejido, 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, tal como un tejido obtenido 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.

30 El nivel de expresión (nivel de acumulación o abundancia) de CAPRINA-1 en la muestra teñida inmunohistoquímicamente, de este modo, puede determinarse cuantitativamente por puntuación numérica basada en 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 35 las 4 puntuaciones que reflejan su patrón de tinción. En dicho caso, cada puntuación se establece de la siguiente manera.

- 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.
- 40 - 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.
- 45 - 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.

50 Este 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.

55 La proporción de células cancerosas teñidas después de la tinción inmunohistoquímica como se indica 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 60 la siguiente expresión.

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

65 En estos criterios de puntuación, se puede determinar que las muestras biológicas con puntajes 2 y 3 contienen tejidos cancerosos que expresan CAPRINA-1.

Para la tinción inmunohistoquímica, la reacción antígeno-anticuerpo del anticuerpo anti-CAPRINA-1 se puede visualizar por varios métodos. Por ejemplo, el anticuerpo anti-CAPRINA-1 se hace reaccionar con un anticuerpo secundario marcado con una enzima, tal como la peroxidasa de rábano picante o la fosfatasa alcalina, y puede inducirse la reacción (por ejemplo, reacción de color, quimioluminiscencia o fluorescencia química) de la enzima para de ese modo visualizar la unión del anticuerpo anti-CAPRINA-1 a CAPRINA-1. En el marcaje del anticuerpo secundario se puede usar un marcador fluorescente, un marcador de radioisótopo, un marcador de biotina o similar.

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 organismos contienen muchas enzimas proteolíticas, la región extracelular de CAPRINA-1 que se expresa en las células cancerosas en el cuerpo de un paciente con cáncer 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 el exterior de las células, en comparación con la región intracelular de la CAPRINA-1. En consecuencia, la CAPRINA-1 presente no solo en tejidos cancerosos sino también en fluidos corporales o poblaciones celulares derivadas de individuos aquejados de cáncer (por ejemplo, tejidos cancerosos fijados en portaobjetos de vidrio o en el suero de pacientes con cáncer) puede detectarse mediante la detección de CAPRINA-1 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 presente en la superficie de las células cancerosas. Por lo tanto, en la presente invención, se usa preferiblemente un anticuerpo anti-CAPRINA-1 que se une a una porción de la proteína CAPRINA-1 que se expresa en la superficie de las células cancerosas (región extracelular de CAPRINA-1). Los ejemplos del péptido parcial de CAPRINA-1 reconocido por tal anticuerpo incluyen péptidos parciales que consisten en una secuencia en regiones extracelulares en las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO de números pares de las SEQ ID NO: 2 a 30 en el Listado de secuencias, excepto para las SEQ ID NO: 6 y 18. Dicha secuencia en estas regiones extracelulares corresponde a una secuencia de 7 o más aminoácidos consecutivos en la región de restos de aminoácidos (aa) 50 a 98 o restos de aminoácidos (aa) 233 a 344 basándose en la SEQ ID NO: 2 como referencia. Específicamente, tal anticuerpo anti-CAPRINA-1 preferido se une a un péptido parcial de CAPRINA-1 que comprende, por ejemplo, una secuencia en las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 43, 61 y 62, ubicadas en la región extracelular de CAPRINA-1 expresada en células cancerosas. Además, un anticuerpo anti-CAPRINA-1 particularmente usado de forma preferida se une a un péptido que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene el 80 % o más, preferiblemente 85 % o más, más preferiblemente el 90 % o más, más preferiblemente el 95 % o más de identidad de secuencia con cualquier de estas secuencias de aminoácidos. El anticuerpo anti-CAPRINA-1 utilizado en el método de la presente invención, que se une específicamente a (tiene reactividad inmunológica con) el polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 66, puede unirse a la región extracelular de CAPRINA-1. Por lo tanto, CAPRINA-1 puede detectarse con alta sensibilidad mediante el uso del método de la presente invención. El anticuerpo anti-CAPRINA-1 que se une específicamente a (que tiene reactividad inmunológica con) el polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 66 es además, preferiblemente, un anticuerpo (preferiblemente un anticuerpo monoclonal) que tiene una región variable de la cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en 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 de las mismas.

El cáncer que se detectará mediante el método de la presente invención es un cáncer que sobreexpresa CAPRINA-1 y los ejemplos del mismo incluyen, aunque sin limitación, 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, cáncer del pulmón, mastocitoma, leiomioma cutáneo, leiomioma intraperitoneal, leiomioma, leucemia linfocítica crónica, linfoma, linfoma gastrointestinal, linfoma del órgano digestivo, linfoma de células pequeñas/medianas, tumor medular suprarrenal, tumor de células granulosas y feocromocitoma.

En el método de la presente invención, si el nivel de expresión de CAPRINA-1 medido es más alto (preferentemente, desde el punto de vista estadístico, significativamente más alto) que el de un individuo sano, se indica 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) en el organismo (individuo) del cual se deriva la muestra biológica. Basándose en 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 determinar si un fármaco dirigido a CAPRINA-1 es aplicable al cáncer en el paciente (por ejemplo, si el anticuerpo puede atacar el cáncer en el paciente como un fármaco terapéutico para el cáncer).

Por lo tanto, la presente invención permite una identificación de un paciente con cáncer que puede esperarse que obtenga efectos terapéuticos mediante la administración de un fármaco dirigido a CAPRINA-1 que incluye un anticuerpo dirigido contra CAPRINA-1 y, por lo tanto, la provisión un tratamiento más eficaz contra el cáncer.

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:66; y, si el nivel de expresión es más alto (preferentemente, desde el punto de vista estadístico, significativamente más alto) que el de un individuo sano, seleccionar 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 para un cáncer adecuado para la 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.

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.

La presente invención también proporciona un fármaco o kit para el diagnóstico de un cáncer, que comprende, como reactivo, un anticuerpo anti-CAPRINA-1 (particularmente, un anticuerpo anti-CAPRINA-1 que tiene reactividad inmunológica con un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 66) o un fragmento de unión a antígeno del mismo, para uso en la medición de la expresión de CAPRINA-1 de acuerdo con la presente invención. En este caso, el fármaco o kit para el diagnóstico de un cáncer puede comprender, además, por ejemplo, diversos aditivos útiles en la estabilización, o similares, del anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno. El anticuerpo anti-CAPRINA-1 o el fragmento de unión a antígeno puede 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 una mayor cantidad de la proteína antigénica. Por consiguiente, la presencia de células cancerosas que producen la proteína antigénica puede detectarse mediante la medición del metal por RMN, o similar.

## 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

La expresión del gen de CAPRINA-1 en tejidos normales humanos y de perro, y diversos tejidos cancerosos, y líneas celulares de cáncer se examinó mediante RT-PCR de acuerdo con el Ejemplo 1 (4) del documento WO2010/016526. Como resultado, su fuerte expresión se observó en el testículo entre los tejidos normales del perro sano. Asimismo, la expresión se observó en tejidos de cáncer de mama de perro (Figura 1) y de adenocarcinoma. Adicionalmente, la expresión del gen también se confirmó en 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, entre ellas 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 una línea celular de tumor cerebral, una línea celular derivada de leucemia, una línea celular de cáncer de pulmón y una línea celular de cáncer de esófago (Figura 1). 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 contra CAPRINA-1

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

Se mezclaron 100 µg de CAPRINA-1 humana con la secuencia de aminoácidos de 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. Esta 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 inmunización final, 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 (Life Technologies, Inc./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 de a 37 °C durante 7 días en 5 % de CO<sub>2</sub> para obtener hibridomas.

Los hibridomas preparados se exploraron en cuanto a la afinidad de unión de los anticuerpos producidos por los hibridomas contra CAPRINA-1 como indicador. La solución de proteína 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 TMB (Thermo Fisher Scientific Inc.) a 100 µl/pocillo y se dejó reposar durante 15 a 30 minutos para provocar una reacción de color. Después del desarrollo del color, la reacción se finalizó mediante la adición de ácido sulfúrico 1 N a 100 µl/pocillo. Se midió la absorbancia a 450 nm y 595 nm usando un espectrómetro de absorción. Como resultado, se seleccionaron varios hibridomas que producen anticuerpos que tienen 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 hibridomas que formaban colonias individuales en los pocillos. Las células de estos pocillos se cultivaron adicionalmente, y los hibridomas clonados se exploraron en cuanto a la afinidad de unión de los anticuerpos producidos por los hibridomas contra CAPRINA-1 como indicador. Se añadió a una placa de 96 pocillos la solución de proteína CAPRINA-1 de 1 µg/ml a 100 µl/pocillo y se dejó en reposo a 4 °C durante 18 horas. Cada pocillo se lavó tres veces con PBS-T. Después, se añadió una solución de BSA al 0,5 % a 400 µl/pocillo, y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de cada pocillo se desechó y cada pocillo se lavó tres veces con 400 µl de PBS-T. Después, el sobrenadante de cultivo de cada hibridoma obtenido anteriormente se añadió a ello a 100 µl/pocillo y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 2 horas. Cada pocillo se lavó tres veces con PBS-T. Después, se añadieron a ellos anticuerpos anti-IgG (H+L) de ratón marcados con HRP (Life Technologies, Inc.) diluidos 5000 veces con PBS a 100 µl/pocillo y se dejaron en reposo a temperatura ambiente durante 1 hora. Cada pocillo se lavó tres veces con PBS-T. Después, se añadió una solución de sustrato 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 obtuvieron una pluralidad de líneas de hibridoma que producen anticuerpos monoclonales reactivos con CAPRINA-1. Los sobrenadantes de cultivo de estos hibridomas se purificaron usando un portador de proteína G y se obtuvieron 150 tipos de anticuerpos monoclonales que se unen a CAPRINA-1.

A continuación, estos anticuerpos monoclonales se exploraron en cuanto a la reactividad con la superficie de las células de cáncer de mama que expresan CAPRINA-1. Específicamente, se centrifugaron 10<sup>6</sup> 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 (Life Technologies, Inc.) 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 con la adición de un medio en lugar de los anticuerpos como 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 respectivas secuencias 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 de la SEQ ID NO: 44 y la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 45; el anticuerpo monoclonal n.º 2 comprende la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 44 y la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 46; el anticuerpo monoclonal n.º 3 comprende la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 44 y la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 47; el anticuerpo monoclonal n.º 4 comprende la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 44 y la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 48; el anticuerpo monoclonal n.º 5 comprende la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 49 y la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 50; el anticuerpo monoclonal n.º 6 comprende la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 51 y la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 52; el anticuerpo monoclonal n.º 7 comprende la región variable de cadena pesada

de la SEQ ID NO: 53 y la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 54; el anticuerpo monoclonal n.º 8 comprende la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 55 y la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 56; el anticuerpo monoclonal n.º 9 comprende la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 57 y la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 58; y el anticuerpo monoclonal n.º 10 comprende la región variable de cadena pesada de la SEQ ID NO: 59 y la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 60.

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

Los anticuerpos monoclonales de ratón anti-CAPRINA-1 reactivos 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 proteína de 1 µg/µl de CAPRINA-1 recombinante disuelta en PBS, y se hizo reaccionar a 95 °C durante 5 minutos para reducir los enlaces disulfuro en las proteínas 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 de ratón anti-CAPRINA-1 n.º 1 a n.º 10 a 40 µg de las proteínas CAPRINA-1 alquiladas reducidas obtenidas. La cantidad total de cada mezcla se ajustó a 1 ml con 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 o 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 tampón NP-40 (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 un 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 de 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 de la SEQ ID NO: 61, el péptido de la SEQ ID NO: 62 se identificó además como una secuencia parcial reconocida por los anticuerpos monoclonales N.º 1 a N.º 4, N.º 5 a N.º 7, y N.º 9. Como un péptido de secuencia parcial, se descubrió además que el péptido de la SEQ ID NO: 63 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 CAPRINA-1 humana con la secuencia de aminoácidos de 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 pollos 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 obtenidos 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 CO<sub>2</sub> al 5 % para obtener hibridomas.

Los hibridomas preparados se seleccionaron en cuanto a la afinidad de unión de los anticuerpos producidos por los hibridomas contra proteínas CAPRINA-1 como indicador. La solución de proteína 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 soroalbúmina 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.

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 exploraron en cuanto a la afinidad de unión de los anticuerpos producidos por los hibridomas frente a la proteína CAPRINA-1 como indicador. La solución de proteína CAPRINA-11 de 1 µg/ml se añadió a una placa de 96 pocillos a 100 µl/pocillo y se dejó en reposo a 4 ° C durante 18 horas. Cada pocillo se lavó tres veces con PBS-T. Después, se añadió una solución de BSA al 0,5% a 400 µl/pocillo y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de cada pocillo se desechó y cada pocillo se lavó tres veces con 400 µl de PBS-T. Después, el sobrenadante de cultivo de cada hibridoma obtenido anteriormente se añadió a ello a 100 µl/pocillo y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 2 horas. Cada pocillo se lavó tres veces con PBS-T. Después, se añadieron a los mismos anticuerpos anti-IgY de pollo marcados con HRP (Sigma-Aldrich Corp.) diluidos 5000 veces con PBS a 100 µl/pocillo y se dejaron en reposo a temperatura ambiente durante 1 hora. Cada pocillo se lavó tres veces con PBS-T. Después, se añadió una solución de sustrato TMB (Thermo Fisher Scientific Inc.) a 100 µl/pocillo y se dejó en reposo durante 15 a 30 minutos para provocar una reacción de color. Después del desarrollo del color, la reacción se finalizó mediante la adición de ácido sulfúrico 1 N a 100 µl/pocillo. Se midió la absorbancia a 450 nm y 595 nm usando un espectrómetro de absorción. Como resultado, se obtuvo una pluralidad de líneas de hibridoma productoras de anticuerpos monoclonales reactivos con proteínas CAPRINA-1 como líneas candidatas del hibridoma de interés.

A continuación, se exploraron estos anticuerpos monoclonales respecto a la reactividad con la superficie de las células de cáncer de mama que expresan CAPRINA-1. Específicamente, se centrifugaron  $5 \times 10^5$  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 100A 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

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.) en el que se habían insertado 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.) en el que se habían insertado una secuencia líder derivada de anticuerpo de pollo y una región constante de la cadena IgG1 L de ratón.

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  $2 \times 10^5$  células CHO-K1 en 1 ml de 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 1 ml de medio F12 de Ham fresco que contenía FBS al 10 % por pocillo. Los vectores (250 ng de cada uno) disueltos en 30 µl de OptiMEM (life Technologies, Inc.) se mezclaron 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 de pollo anti-CAPRINA-1 humana n.º 11 y las regiones constantes de IgG1 de ratón. La línea celular preparada se cultivó durante 5 días en un

matraz de 150 cm<sup>2</sup> a una densidad de 5 x 10<sup>5</sup> 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

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 quimérico de ratón-pollo anti-CAPRINA-1 humana 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 de 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. El anticuerpo monoclonal de pollo anti-CAPRINA-1 n.º 11 tiene las mismas regiones variables de la cadena pesada y ligera que las del anticuerpo monoclonal quimérico de pollo-ratón anti-CAPRINA-1 humano n.º 12 y como tal, reconoce este péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 66 como una secuencia parcial de CAPRINA-1.

(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.) en el que se habían insertado 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.) en el que se habían insertado 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 monoclonal 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 de pollo N.º 11 se introdujeron en las células CHO-K1 (obtenidas del Banco de células de Riken). Específicamente, se cultivaron 2 x 10<sup>5</sup> células CHO-K1 en 1 ml de 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 1 ml de medio F12 de Ham fresco que contenía FBS al 10 % por pocillo. Los vectores (250 ng de cada uno) disueltos en 30 µl de OptiMEM (life Technologies, Inc.) se mezclaron 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 genética (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 cm<sup>2</sup> a una densidad de 5 x 10<sup>5</sup> 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.

(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 de la SEQ ID NO:66 identificada en el párrafo (5) 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 µg/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 soluciones de proteína CAPRINA-1 de 1 µg/ml preparadas en el ejemplo 3 del documento WO2010/016526 o una proteína de fusión de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 66 usada como inmunógeno y una proteína portadora de KLH. La solución de proteína CAPRINA-1 de 1 µg/ml preparada en el Ejemplo 3 del documento WO2010/016526 y la proteína de fusión (30 µg/ml) de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 66 y una proteína transportadora de KLH se añadieron por separado a placas de 96 pocillos a 100 µg/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 µl/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 µl/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 µl/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 µl/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 µl/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 para la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 66 como una secuencia parcial de CAPRINA-1 como indicador para obtener hibridomas que producen anticuerpos contra el aminoácido de la SEQ ID NO: 66.

Los anticuerpos monoclonales producidos por los hibridomas obtenidos se exploraron en cuanto a la reactividad con la superficie de las células de cáncer de mama que expresan CAPRINA-1. Específicamente, se centrifugaron 10<sup>6</sup> células de una línea celular de cáncer de mama humana MDA-MB-231 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 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 de suero de cada ratón Balb/c de 6 semanas de edad sin tratar, diluido 500 veces con un medio para el cultivo de hibridomas o usando anticuerpos secundarios solos para la reacción como control negativo. 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 monoclonal n.º 14 comprende la región variable de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 70 y la región variable de cadena ligera de la SEQ ID NO: 71.

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 de la SEQ ID NO:66, que es una secuencia parcial de CAPRINA-1 usada como inmunógeno. Se añadieron por separado 30 µg/ml de un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 66 en una solución acuosa de carbonato de sodio 0,1 M y 30 µg/ml de un polipéptido que consiste en una secuencia parcial de CAPRINA-1 sin la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 66 en una solución acuosa de carbonato de sodio 0,1 M a placas de 96 pocillos Immobilizer Amino for ELISA (Nunc) a una concentración de 100 µg/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 unidos a péptido resultantes 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 µl/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 µl/pocillo y se hizo reaccionar temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, cada pocillo se 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 µl/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 µl/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 µl/pocillo. Se midió la absorbancia a 450 nm y 595 nm con un espectrómetro de absorción. Como resultado, el anticuerpo monoclonal de ratón N.º 14 no reaccionó con la secuencia parcial de CAPRINA-1 libre de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:66, pero reaccionó específicamente solo con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:66. Por lo tanto, se confirmó que el polipéptido de la SEQ ID NO: 66 contenía una región de epítipo reconocida por el anticuerpo de ratón anti-CAPRINA-1 humana n.º 14.

Ejemplo 3: Análisis de la expresión de la proteína CAPRINA-1 en células cancerosas

A continuación, 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) confirmaron tener una alta tasa de expresión del gen de CAPRINA-1 se examinaron en cuanto a su expresión de proteínas CAPRINA-1 en la superficie celular. Se centrifugaron  $5 \times 10^5$  células de cada línea celular de cáncer de mama humano en un tubo de microcentrifuga de 1,5 ml. Se añadieron al mismo 2  $\mu\text{g}$  (5  $\mu\text{l}$ ) del anticuerpo monoclonal de ratón-pollo anti-CAPRINA-1 humana (n.º 12) preparado en el Ejemplo 2(4), mezclado adicionalmente mediante la adición de 95  $\mu\text{l}$  de PBS que contenía suero fetal bovino al 0,1 %, y se dejó reposar durante 1 hora en hielo. Después de lavar con PBS, las células se mezclaron mediante la adición de 2  $\mu\text{l}$  de anticuerpos IgG anti-ratón de cabra marcados con Alexa 488 (Life Technologies, Inc.) y 98  $\mu\text{l}$  de PBS que contenía suero fetal bovino (FBS) al 0,1% y se dejaron reposar durante 30 horas en 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 anterior usando IgG1 de ratón en lugar del anticuerpo monoclonal de ratón-pollo anti-CAPRINA-1 humana (n.º 12), como control. Como resultado, todas las líneas celulares de cáncer complementadas con el anticuerpo monoclonal de ratón-pollo anti-CAPRINA-1 humana (n.º 12) presentaron una intensidad de fluorescencia al menos el 35 % más fuerte que la del control. Esto demostró que las proteínas CAPRINA-1 se expresan en la superficie de la membrana celular de las líneas celulares de cáncer humano. La tasa de potenciación anterior en la intensidad de fluorescencia estaba indicada por la tasa de aumento en la intensidad de fluorescencia media (IFM) en cada línea celular y se calculó de acuerdo con la siguiente expresión.

$$\text{Tasa de aumento en la intensidad de fluorescencia media (Tasa de potenciación en la intensidad de fluorescencia) (\%)} = ((\text{IFM de células que reaccionaron con el anticuerpo anti-CAPRINA-1}) - (\text{IFM del control})) / (\text{IFM de control}) \times 100$$

Además, se midió la intensidad de fluorescencia para 3 líneas celulares de cáncer de riñón (Caki-1, Caki-2 y A498), una línea celular de cáncer de vejiga (T24), una línea celular de cáncer de ovario (SKOV3), una línea celular de cáncer de pulmón (QG56), una línea celular de cáncer de próstata (PC3), una línea celular de cáncer de cuello uterino (Hela), una línea celular de fibrosarcoma (HT1080), 2 líneas celulares de tumor cerebral (T98G y U87MG), una línea celular de cáncer gástrico (MNK28), una línea celular de cáncer de intestino grueso (Lovo) y líneas celulares de cáncer de páncreas (Capan-2, MIAPaCa-2, Panc-1 y BxPC-3), utilizando el mismo enfoque anterior. Como resultado, todas las líneas celulares de cáncer tenían una intensidad de fluorescencia al menos el 35 % más fuerte que la del control.

Al igual que con los resultados obtenidos anteriormente, la expresión de CAPRINA-1 en la superficie de la célula cancerosa también se confirmó usando el anticuerpo monoclonal quimérico de humano-pollo anti-CAPRINA-1 (n.º 13) obtenido en el Ejemplo 2(6) o el anticuerpo monoclonal de ratón anti-CAPRINA-1 (n.º 14) obtenido en el Ejemplo 2(7).

#### Ejemplo 4: Selección del anticuerpo óptimo para la detección de CAPRINA-1

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

31 muestras de tejido de cáncer de mama de una matriz de tejido de cáncer de mama humano incrustadas en parafina (Medical & Biological Laboratories Co., Ltd.) se utilizaron en tinción inmunohistoquímica. La matriz 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 xileno y se realizaron tres veces los procedimientos de reemplazo del 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 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 una sección se limpió con una Kimwipe. La sección de un portaobjetos de vidrio se rodeó con una pluma Dako (Dako), y se añadió gota a gota una cantidad apropiada de Bloque de Peroxidasa (Dako). 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  $\mu\text{g}/\text{ml}$  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 apropiada de Conjugado de Polímero marcado con Peroxidasa (Dako), 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), 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 de este modo 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 canceroso se determinó como positivo para CAPRINA-1, si sus resultados obtenían una puntuación de 2 o 3.

Como resultado, la expresión de CAPRINA-1 en los tejidos de cáncer de mama se confirmó con éxito utilizando cualquiera de los 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 por lo tanto el número de muestras positivas para CAPRINA-1 fue de 15 muestras. 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 8 muestras, y por lo tanto el número de muestras positivas para CAPRINA-1 fue de 26 muestras. Por lo tanto, el anticuerpo n.º 14 se seleccionó 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 una matriz 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 una Kimwipe. La sección de un portaobjetos de vidrio se rodeó con una pluma Dako (Dako), y se añadió gota a gota una cantidad apropiada de Bloque de Peroxidasa (Dako). 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 aplicó 10 µg/ml del anticuerpo monoclonal anti-CAPRINA-1 humana de ratón 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 apropiada de Conjugado de Polímero marcado con Peroxidasa (Dako), 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) 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 incluyó la sección en medio de montaje Glycergel (Dako), 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 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 emplazaban en la membrana celular o en el citoplasma. Los resultados de detección se evaluaron de este modo 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 determinó que un tejido canceroso con puntuación 2 o 3 era positivo CAPRINA-1.

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

Se usaron diversos tejidos de cáncer de una matriz de tejido de cáncer humano incluido en parafina (US Biomax, Inc.) en tinción inmunohistoquímica. La matriz 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 del 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 una sección se limpió con una Kimwipe. La sección en un portaobjetos de vidrio se rodeó con una pluma Dako (Dako), y se añadió gota a gota una cantidad apropiada de Bloque de Peroxidasa (Dako). 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 aplicó al mismo 10 µg/ml del anticuerpo monoclonal de ratón anti-CAPRINA-1 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 apropiada de Conjugado de Polímero marcado con Peroxidasa (Dako), 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) 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 incluyó en medio de montaje Glycergel (Dako), 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 proteína 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 emplazaban en la membrana celular o en el citoplasma. Los resultados de detección se evaluaron de este modo 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 determinó que un tejido canceroso era positivo para CAPRINA-1, si los resultados de su ensayo obtenían una puntuación de 2 o 3.

Como resultado, CAPRINA-1 mostró ser positiva en 16 de 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 tejido de

5 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

10 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 secciones de 10 a 20 µm usando Cryostat (Leica Biosystems), se montó 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 montada 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 una sección se limpió con una Kimwipe. La sección del portaobjetos de vidrio estaba rodeada por una pluma Dako (Dako). 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 bloqueo 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 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/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) 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 la sección se incluyó en medio de montaje Glycergel (Dako), 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 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 emplazaban en la membrana celular o en el citoplasma. Los resultados de detección se evaluaron de este modo 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.
- 45 - 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.
- 50 - 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 determinó que un tejido de perro portador de cáncer es positivo para CAPRINA-1 y se espera que obtuviera efectos terapéuticos eficaces mediante la administración de un fármaco dirigido a CAPRINA-1, si los resultados de su ensayo obtenían una puntuación de 2 o 3.

Como resultado, se mostró con éxito la expresión de CAPRINA-1 en los tejidos de cáncer de mama de perro utilizando cualquiera de los 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, así, el número de muestras positivas para CAPRINA-1 fue de 80 muestras (80 %). El resultado de la tinción inmunohistoquímica con el anticuerpo n.º 14 mostró una puntuación de 2 para 46 muestras y una puntuación de 3 para 36 muestras y, así, el número de muestras positivas para CAPRINA-1 fue de 82 muestras (82 %).

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

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 secciones de 10 a 20 µm usando Cryostat (Leica Biosystems), se montaron 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 mantada 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 una sección se limpió con una Kimwipe. La sección del portaobjetos de vidrio estaba rodeada por una pluma Dako (Dako). 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, se aplicó al mismo 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 bloqueo. 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 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/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) 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 la sección se incluyó en medio de montaje Glycergel (Dako), 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 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 emplazaban en la membrana celular o en el citoplasma. Los resultados de detección se evaluaron de este modo 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 determinó que un tejido de gato portador de cáncer era positivo para CAPRINA-1 y que se esperaba que obtuviera efectos terapéuticos eficaces mediante la administración de un fármaco dirigido a CAPRINA-1, si sus resultados del ensayo obtenían una puntuación de 2 o 3.

Como resultado, se mostró con éxito la expresión de CAPRINA-1 en los tejidos de cáncer de mama de gato utilizando cualquiera de los 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, así, el número de muestras positivas para CAPRINA-1 fue de 24 muestras (80 %). 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 9 muestras y, así, el número de muestras positivas para CAPRINA-1 fue de 27 muestras (90 %).

Ejemplo 5: Correlación de la expresión de CAPRINA-1 evaluada utilizando una muestra de cáncer con efecto antitumoral del anticuerpo contra CAPRINA-1 - I

(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 transplantaron células cancerosas de ratón

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 células cancerosas transplantadas. 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). El perfundido se desechó. 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, se colocó en él cada tejido canceroso 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, la muestra 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 muestra se dejó en reposo a 4 °C hasta que el tejido de cáncer se precipitó. El tejido canceroso se extrajo y las porciones deseadas 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 colocó en Cryomold. El Cryomold se colocó en hielo seco para congelar rápidamente el tejido, a continuación, se cortó en secciones de 10 a 20 µm usando Cryostat (Leica Biosystems), se montó 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 montada 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, se aplicó a los mismos 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 (-). 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), 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) 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, la sección del portaobjetos de vidrio se incluyó en medio de montaje Glycergel (Dako), seguido de observación. Como resultado de la puntuación como se describe en el Ejemplo 4, los resultados de la tinción inmunohistoquímica con el anticuerpo n.º 8 mostraron una puntuación de 1 tanto para las células 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, pero exhibió una puntuación de 3 para las células cancerosas EMT-6.

## (2) Efecto antitumoral del anticuerpo contra CAPRINA-1

El anticuerpo monoclonal anti-CAPRINA-1 humana quimérico de humano-pollo n.º 13 se estudió por su efecto antitumoral utilizando ratones con cáncer preparados en el párrafo anterior (1). De los ratones portadores cáncer en los que se transplantó cada línea celular de cáncer (B16F10 o 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. El tamaño del tumor se midió todos los días y se observó el efecto antitumoral del anticuerpo n.º 13 (grupo de estudio). 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.

Como resultado de observar el efecto antitumoral, los volúmenes tumorales de los ratones trasplantados con células cancerosas B16F10 en el grupo de estudio que recibió el anticuerpo n.º 13 aumentaron 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 de los ratones trasplantados con células cancerosas EMT-6 en el grupo de estudio 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 tumorales de ambos ratones trasplantados con tumor en el grupo control que recibió PBS (-) aumentaron a aproximadamente el 230 %, 290 %, 470 % y 800 % los días 4, 6, 8 y 11, respectivamente.

De los resultados mencionados anteriormente, los resultados de la medición de la expresión de CAPRINA-1 utilizando el anticuerpo n.º 8 no mostraron que se correlacionaran con los efectos terapéuticos del cáncer basados en la actividad antitumoral del anticuerpo, mientras que los resultados de la medición de la expresión de CAPRINA-1 utilizando el anticuerpo n.º 14 mostraron que correlacionaban con los efectos terapéuticos del cáncer basados en la actividad antitumoral del anticuerpo. Específicamente, los resultados de la medición del nivel de expresión 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 indica la sobreexpresión de CAPRINA-1 y se demostraron los efectos farmacológicos basados en la actividad antitumoral del anticuerpo administrado. Por otro lado, los resultados de la medición del nivel de expresión de CAPRINA-1 utilizando el anticuerpo n.º 14 mostraron una puntuación de 1 para los tejidos cancerosos derivados de B16F10 trasplantadas, lo que indica que no se observó la 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 trasplantaron células cancerosas B16F10.

Estos resultados indicaron que un cáncer o un individuo que se determinó que tiene un alto nivel de expresión de CAPRINA-1 en un tejido canceroso mediante la detección de CAPRINA-1 en el tejido canceroso, usando el

anticuerpo n.º 14 de la presente invención que se une específicamente a CAPRINA-1, puede obtener altos efectos terapéuticos mediante la administración del anticuerpo anti-CAPRINA-1 de acuerdo con la presente invención, basado en el efecto antitumoral del anticuerpo.

- 5 Ejemplo 6: Correlación de la expresión de CAPRINA-1 evaluada usando una muestra de cáncer con el efecto antitumoral de anticuerpo contra CAPRINA-1 - II

(1) Detección de CAPRINA-1 por el método de tinción inmunohistoquímica utilizando tejido canceroso derivado de un ratón portador de cáncer en el que se trasplantaron células cancerosas de ratón

10 Dos líneas celulares de cáncer derivadas de ratón (B16 y CT26) se trasplantaron por vía subcutánea (cada una en 5 ratones) en las regiones dorsales de 26 ratones Balb/c (Japan SLC, Inc.) y se dejaron desarrollarse hasta que el tamaño del tumor alcanzó aproximadamente 7 mm. diámetro. Se seleccionaron tres sujetos de cada uno de estos dos grupos de ratones que tenían respectivamente los 2 tipos de células cancerosas trasplantadas. Se extirpó masa  
15 tumoral de cada ratón, se cortó en PBS y se fijó por perfusión durante una noche en una solución tampón de fosfato 0,1 M (pH 7,4) que contenía paraformaldehído (PFA) al 4 %. El perfundido se descartó. La superficie del tejido de cada órgano se aclaró con PBS. Se añadió una solución de PBS que contenía sacarosa al 10 % a un tubo de centrífuga de 50 ml, después se colocó allí cada tejido canceroso y se agitó a 4 °C durante 2 horas usando un rotor. La solución se reemplazó por una solución de PBS que contenía sacarosa al 20 %, y la muestra se dejó en reposo a  
20 4 °C hasta que precipitó el tejido canceroso. Después, la solución se reemplazó por una solución de PBS que contenía sacarosa al 30 %, y la muestra se dejó en reposo a 4 °C hasta que precipitó el tejido canceroso. Se extrajo el tejido canceroso y se cortaron las porciones deseadas con un cuchillo quirúrgico. A continuación, se vertió compuesto OCT (Tissue Tek) sobre la superficie del tejido y se extendió sobre la superficie. Después, el tejido se colocó en Cryomold. El Cryomold se colocó en hielo seco para congelar rápidamente el tejido, luego se cortó en secciones de 10 a 20 µm utilizando Cryostat (Leica Biosystems), se montó en un portaobjetos de vidrio y se secó al  
25 aire, junto con el portaobjetos de vidrio, durante 30 minutos usando un secador de pelo para preparar un portaobjetos de vidrio con un corte de tejido montada 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 en reposo a temperatura ambiente durante 1 hora en una cámara húmeda. A continuación, se aplicaron 10 µg/ml del anticuerpo monoclonal de ratón anti-CAPRINA-1 humana n.º 8 o n.º 14  
30 preparado en el Ejemplo 2 en una solución de PBS (-). El portaobjetos de vidrio se dejó en reposo durante la noche a 4 °C en una cámara húmeda. Después de lavar cinco veces con PBS (-) durante 5 minutos, se añadió gota a gota una cantidad apropiada de polímero conjugado marcado con peroxidasa (Dako), y el portaobjetos de vidrio se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 30 minutos en una cámara húmeda. Después de lavar seis veces con PBS-T durante 5 minutos, se aplicó una solución de tinción DAB (Dako) al mismo, y el portaobjetos de vidrio se dejó  
35 en reposo a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos. Después, la solución de tinción se desechó y el portaobjetos de vidrio se lavó tres veces con PBS (-) durante 5 minutos. Después, la sección del portaobjetos de vidrio se incluyó en medio de montaje Glycergel (Dako), seguido de observación. Como resultado de la puntuación como se describe en el Ejemplo 4, los resultados de la tinción inmunohistoquímica usando el anticuerpo n.º 8 presentaron una puntuación de 0 para las células de melanoma B16 y una puntuación de 1 para las células de cáncer de intestino grueso CT26. Por lo tanto, no se detectó la expresión de CAPRINA-1. Por otro lado, los resultados de la tinción inmunohistoquímica usando el anticuerpo n.º 14 presentaron una puntuación de 0 para las células cancerosas B16, pero presentaron una puntuación de 2 y, por lo tanto, fueron positivos, para las células cancerosas CT26.

45 (2) Efecto antitumoral del anticuerpo contra CAPRINA-1

El anticuerpo monoclonal quimérico de humano-pollo anti-CAPRINA-1 humana n.º 13 se estudió en cuanto a su efecto antitumoral usando los ratones portadores de cáncer preparados en el párrafo (1) anterior. De los ratones  
50 portadores de cáncer en los que se trasplantó cada línea celular de cáncer (B16 o CT26), 5 ratones portadores de 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. Después, el anticuerpo se administró por vía intraperitoneal a la misma dosis que antes a cada ratón portador de cáncer, un total de 3 veces durante 2 días. El tamaño del tumor se midió todos los días y se observó el efecto antitumoral del anticuerpo n.º 13 (grupo de estudio). Por otro lado, se administró PBS (-) en lugar  
55 del anticuerpo a los 5 ratones restantes con cáncer, que a su vez se usaron como grupo de control.

Como resultado de observar el efecto antitumoral, los volúmenes tumorales de los ratones trasplantados con células cancerosas B16 en el grupo de estudio que recibió el anticuerpo n.º 13 aumentaron hasta aproximadamente el 170 %, 220 %, 390 % y 680 % en los días 4, 6, 8 y 11, respectivamente, con el volumen tumoral al inicio de la  
60 administración de anticuerpo definido como el 100 %. Por otro lado, los volúmenes tumorales de los ratones trasplantados con células cancerosas CT26 en el grupo de estudio se redujeron al 65 % en el día 4, aproximadamente 41 % en el día 6 y 17 % en el día 8, con el volumen tumoral al comienzo de la administración de anticuerpo definido como el 100 %, y sus tumores remitieron casi por completo en los días 10 a 14. Los volúmenes tumorales de ambos ratones trasplantados con tumor en el grupo de control que recibió PBS (-) aumentaron hasta  
65 aproximadamente el 230 %, 290 %, 470 % y 800 % en los días 4, 6, 8 y 11, respectivamente.

De los resultados mencionados anteriormente, no se demostró que los resultados de la medición de la expresión de CAPRINA-1 usando el anticuerpo n.º 8 se correlacionen con los efectos terapéuticos del cáncer, basándose en la actividad antitumoral del anticuerpo, mientras que se demostró que los resultados de la medición de la expresión de CAPRINA-1 usando el anticuerpo n.º 14 se correlacionan con los efectos terapéuticos del cáncer, basándose en la actividad antitumoral del anticuerpo. Específicamente, los resultados de la medición del nivel de expresión de CAPRINA-1 usando el anticuerpo n.º 14 presentaron una puntuación 2 para los tejidos cancerosos derivados del trasplante CT26, lo que indica sobreexpresión de CAPRINA-1, y se demostraron los efectos farmacológicos basados en la actividad antitumoral del anticuerpo administrado. Por otro lado, los resultados de la medición del nivel de expresión de CAPRINA-1 usando el anticuerpo n.º 14 presentaron una puntuación 0 para los tejidos de cáncer trasplantados derivados de B16, lo que indica que no se observó 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 trasplantaron las células cancerosas B16.

Estos resultados indicaron que un cáncer o un individuo que se determinó que tiene un alto nivel de expresión de CAPRINA-1 en un tejido canceroso, mediante la detección de CAPRINA-1 en el tejido canceroso usando el anticuerpo n.º 14 de la presente invención que se une específicamente a CAPRINA-1, puede obtener altos efectos terapéuticos mediante la administración del anticuerpo anti-CAPRINA-1 de acuerdo con la presente invención, basándose en el efecto antitumoral del anticuerpo.

## Aplicabilidad industrial

La presente invención puede utilizarse para el diagnóstico de un cáncer y para la determinación de la administración de un fármaco dirigido a CAPRINA-1, tal como un fármaco terapéutico específico de CAPRINA-1.

Texto libre del listado de secuencias

SEQ ID NO: 31 a 36, y 38 a 42: Cebador

## LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Toay Industries, Inc.

<120> Método para detectar cáncer

<130> PH-5624-PCT

<150> JP 2012-160763

<151> 19-07-2012

<160> 71

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 5562

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> CDS

<222> (190)..(2319)

<400> 1

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| cagagggctg ctggctggct aagtcctcc cgtccccgc tctcgctca ctaggagcgg    | 60  |
| ctctcgggtgc 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 ccg aac ctg gag aag aaa aag ggt aag ctt gat gat tac   | 423 |
| Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr   |     |
| 65 70 75                                                          |     |
| cag gaa cga atg aac aaa ggg gaa agg ctt aat caa gat cag ctg gat   | 471 |
| Gln Glu Arg Met Asn Lys Gly Glu Arg Leu Asn Gln Asp Gln Leu Asp   |     |
| 80 85 90                                                          |     |
| gcc gtt tct aag tac cag gaa gtc aca aat aat ttg gag ttt gca aaa   | 519 |
| Ala Val Ser Lys Tyr Gln Glu Val Thr Asn Asn Leu Glu Phe Ala Lys   |     |
| 95 100 105 110                                                    |     |
| gaa tta cag agg agt ttc atg gca cta agt caa gat att cag aaa aca   | 567 |
| Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr   |     |
| 115 120 125                                                       |     |

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

| 370                                                                                                                                                   | 375 | 380 |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|------|
| cag aca ctt gat cct gcc att gta tct gca cag cct atg aat cca aca<br>Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr<br>385 390 395     |     |     | 1383 |
| caa aac atg gac atg ccc cag ctg gtt tgc cct cca gtt cat tct gaa<br>Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His Ser Glu<br>400 405 410     |     |     | 1431 |
| tct aga ctt gct cag cct aat caa gtt cct gta caa cca gaa gcg aca<br>Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr<br>415 420 425 430 |     |     | 1479 |
| cag gtt cct ttg gta tca tcc aca agt gag ggg tac aca gca tct caa<br>Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln<br>435 440 445     |     |     | 1527 |
| ccc ttg tac cag cct tct cat gct aca gag caa cga cca cag aag gaa<br>Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu<br>450 455 460     |     |     | 1575 |
| cca att gat cag att cag gca aca atc tct tta aat aca gac cag act<br>Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr<br>465 470 475     |     |     | 1623 |
| aca gca tca tca tcc ctt cct gct gcg tct cag cct caa gta ttt cag<br>Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln<br>480 485 490     |     |     | 1671 |
| gct ggg aca agc aaa cct tta cat agc agt gga atc aat gta aat gca<br>Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala<br>495 500 505 510 |     |     | 1719 |
| gct cca ttc caa tcc atg caa acg gtg ttc aat atg aat gcc cca gtt<br>Ala Pro Phe Gln Ser Met Gln Thr Val Phe Asn Met Asn Ala Pro Val<br>515 520 525     |     |     | 1767 |
| cct cct gtt aat gaa cca gaa act tta aaa cag caa aat cag tac cag<br>Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys Gln Gln Asn Gln Tyr Gln<br>530 535 540     |     |     | 1815 |
| gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag cct cac caa gta gaa caa<br>Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln Pro His Gln Val Glu Gln<br>545 550 555     |     |     | 1863 |
| aca gag ctt cag caa gaa cag ctt caa aca gtg gtt ggc act tac cat<br>Thr Glu Leu Gln Gln Glu Gln Leu Gln Thr Val Val Gly Thr Tyr His<br>560 565 570     |     |     | 1911 |
| ggc tcc cca gac cag tcc cat caa gtg act ggt aac cac cag cag cct<br>Gly Ser Pro Asp Gln Ser His Gln Val Thr Gly Asn His Gln Gln Pro<br>575 580 585 590 |     |     | 1959 |
| cct cag cag aac act gga ttt cca cgt agc aat cag ccc tat tac aat<br>Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Asn Gln Pro Tyr Tyr Asn<br>595 600 605     |     |     | 2007 |
| agt cgt ggt gtg tct cgt gga ggc tcc cgt ggt gct aga ggc ttg atg<br>Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met<br>610 615 620     |     |     | 2055 |
| 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                                                    |      |
| 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 ggccagtgtt ccataatatg ttaccagaag agttattatc tatttgttct  | 2409 |
| ccctttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca ggactacaat  | 2469 |
| tgtcagcttt ctattacctg gatatggaag gaaactatct ttactctgca tgttctgtcc  | 2529 |
| taagcgtcat cttagcctt gcacatgata ctacagattcc tcacccttgc ttaggagtaa  | 2589 |
| aacaatatac ttacaggggt gataataatc tccatagtta tttgaagtgg cttgaaaaag  | 2649 |
| gcaagattga cttttatgac attggataaa atctacaaat cagccctcga gttattcaat  | 2709 |
| gataactgac aaactaaatt atttccttag aaaggaagat gaaaggagtg gagtgtgggt  | 2769 |
| tggcagaaca actgcatttc acagcttttc cagttaaatt ggagcactga acgttcagat  | 2829 |
| gcataccaaa ttatgcatgg gtcctaatac cacaataaag gctggctacc agctttgaca  | 2889 |
| cagcactgtt catctggcca aacaactgtg gtaaaaaaca catgtaaaat gctttttaac  | 2949 |
| agctgatact gtataagaca aagccaagat gcaaaattag gctttgattg gcactttttg  | 3009 |
| aaaaatatgc aacaaatatg ggatgtaac cggatggccg cttctgtact taatgtgaaa   | 3069 |
| tatttagata cttttttgaa cacttaacag tttctttgag acaatgactt ttgtaaggat  | 3129 |
| tggtactatc tatcattcct tatgacatgt acattgtctg tcactaatcc ttggattttg  | 3189 |
| ctgtattgtc acctaaattg gtacagggtac tgatgaaaat ctctagtggg taatcataac | 3249 |
| actctcgggc acatgttttt ccttcagctt gaaagctttt ttttaaaagg aaaagatacc  | 3309 |
| aaatgcctgc tgctaccacc cttttcaatt gctatctttt gaaaggcacc agtatgtgtt  | 3369 |
| ttagattgat ttccctgttt cagggaatc acggacagta gtttcagttc tgatgggtata  | 3429 |
| agcaaaacaa ataaaacgtt tataaaagtt gtatcttgaa aactgggtgt tcaacagcta  | 3489 |
| gcagcttatg tgattcacc catgccacgt tagtgtcaca aattttatgg tttatctcca   | 3549 |

|             |             |             |             |            |             |      |
|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|-------------|------|
| gcaacatttc  | tctagtaact  | gcacttatta  | tcttttgtct  | aatttaacct | taactgaatt  | 3609 |
| ctccgtttct  | cctggaggca  | tttatattca  | gtgataattc  | cttccottag | atgcataggg  | 3669 |
| agagtctcta  | aatttgatgg  | aatggacac   | ttgagtagtg  | acttagcctt | atgtactctg  | 3729 |
| ttggaatttg  | tgctagcagt  | ttgagcacta  | gttctgtgtg  | cctaggaagt | taatgctgct  | 3789 |
| tattgtctca  | ttctgacttc  | atggagaatt  | aatcccacct  | ttaagcaaag | gctactaagt  | 3849 |
| taatggtatt  | ttctgtgcag  | aaattaaatt  | ttattttcag  | catttagccc | aggaattctt  | 3909 |
| ccagtaggtg  | ctcagctatt  | taaaaaacaaa | actattctca  | aacattcatc | attagacaac  | 3969 |
| tgaggttttt  | gctggttttg  | taacctacca  | aatggatag   | gctgttgaac | attccacatt  | 4029 |
| caaaagtttt  | gtagggtggt  | gggaaatggg  | ggatcttcaa  | tgtttatttt | aaaataaaat  | 4089 |
| aaaataagtt  | cttgactttt  | ctcatgtgtg  | gttgtgtgtac | atcatattgg | aagggttaac  | 4149 |
| ctgttacttt  | ggcaaatgag  | tatttttttg  | ctagcacctc  | cccttgctg  | ctttaaatga  | 4209 |
| catctgcctg  | ggatgtacca  | caaccatatg  | ttacctgtat  | cttaggggaa | tggataaaat  | 4269 |
| atgtgtggtt  | tactgggtaa  | tccctagatg  | atgtatgctt  | gcagtcttat | ataaaaactaa | 4329 |
| atgtgtctatc | tgtgtagaaa  | ataatttcat  | gacatttaca  | atcaggactg | aagtaagttc  | 4389 |
| ttcacacagt  | gacctctgaa  | tcagtttcag  | agaagggatg  | ggggagaaaa | tgccttctag  | 4449 |
| gttttgaact  | tctatgcatt  | agtgcagatg  | ttgtgaatgt  | gtaaagggtg | tcatagtttg  | 4509 |
| actgtttcta  | tgtatgtttt  | ttcaaagaat  | tgttcctttt  | tttgaactat | aatttttctt  | 4569 |
| tttttggtta  | ttttaccatc  | acagttttaa  | tgtatatctt  | ttatgtctct | actcagacca  | 4629 |
| tattttttaa  | ggggtgcctc  | attatggggc  | agagaacttt  | tcaataagtc | tcattaagat  | 4689 |
| ctgaatcttg  | gttctaagca  | ttctgtataa  | tatgtgattg  | cttgtcctag | ctgcagaagg  | 4749 |
| ccttttggtt  | ggtcaaatgc  | atatttttag  | agagtttcaa  | ggaaatgatt | gtcacacatg  | 4809 |
| tcactgtagc  | ctcttggtgt  | agcaagctca  | catacaaaat  | acttttgtat | atgcataata  | 4869 |
| taaatcatct  | catgtggata  | tgaactttct  | tttttaaaac  | ttaaaaaggt | agaatgttat  | 4929 |
| tgattacctt  | gatttagggca | gttttatattc | cagatcctaa  | taattcctaa | aaaatatgga  | 4989 |
| aaagtttttt  | ttcaatcatt  | gtaccttgat  | attaaaacaa  | atatccttta | agtatttcta  | 5049 |
| atcagttagc  | ttctacagtt  | cttttgtctc  | cttttatatg  | cagctcttac | gtgggagact  | 5109 |
| tttccactta  | aaggagacat  | agaatgtgtg  | cttattctca  | gaaggttcat | taactgaggt  | 5169 |
| gatgagttaa  | caactagttg  | agcagtcagc  | ttcctaagtg  | ttttaggaca | tttgttcatt  | 5229 |
| atattttccg  | tcatataact  | agaggaagtg  | gaatgcagat  | aagtgccgaa | ttcaaaccct  | 5289 |
| tcattttatg  | tttaagctcc  | tgaatctgca  | ttccaacttg  | gttggtttta | agcattctaa  | 5349 |
| attttagttg  | attataagtt  | agatttcaca  | gaatcagtat  | tgcccttgat | cttgtccttt  | 5409 |
| ttatggagtt  | aacggggagg  | aagaccctc   | aggaaaacga  | aagtaaattg | ttaaggctca  | 5469 |

tcttcataacc tttttccatt ttgaatccta caaaaataact gcaaaagact agtgaatgtt 5529  
taaaattaca ctagattaaa taatatgaaa gtc 5562

<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 |     |     |     |  |

# ES 2 769 831 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

|                            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |
|----------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 450                        |            |            |            | 455        |            |            |            | 460        |            |            |            |            |            |            |            |
| Asp<br>465                 | Gln        | Ile        | Gln        | Ala        | Thr<br>470 | Ile        | Ser        | Leu        | Asn        | Thr<br>475 | Asp        | Gln        | Thr        | Thr        | Ala<br>480 |
| Ser                        | Ser        | Ser        | Leu        | Pro<br>485 | Ala        | Ala        | Ser        | Gln        | Pro<br>490 | Gln        | Val        | Phe        | Gln        | Ala<br>495 | Gly        |
| Thr                        | Ser        | Lys        | Pro<br>500 | Leu        | His        | Ser        | Ser        | Gly<br>505 | Ile        | Asn        | Val        | Asn        | Ala<br>510 | Ala        | Pro        |
| Phe                        | Gln        | Ser<br>515 | Met        | Gln        | Thr        | Val        | Phe<br>520 | Asn        | Met        | Asn        | Ala        | Pro<br>525 | Val        | Pro        | Pro        |
| Val                        | Asn<br>530 | Glu        | Pro        | Glu        | Thr        | Leu<br>535 | Lys        | Gln        | Gln        | Asn        | Gln<br>540 | Tyr        | Gln        | Ala        | Ser        |
| Tyr<br>545                 | Asn        | Gln        | Ser        | Phe        | Ser<br>550 | Ser        | Gln        | Pro        | His        | Gln<br>555 | Val        | Glu        | Gln        | Thr        | Glu<br>560 |
| Leu                        | Gln        | Gln        | Glu        | Gln<br>565 | Leu        | Gln        | Thr        | Val        | Val<br>570 | Gly        | Thr        | Tyr        | His        | Gly<br>575 | Ser        |
| Pro                        | Asp        | Gln        | Ser<br>580 | His        | Gln        | Val        | Thr        | Gly<br>585 | Asn        | His        | Gln        | Gln        | Pro<br>590 | Pro        | Gln        |
| Gln                        | Asn        | Thr<br>595 | Gly        | Phe        | Pro        | Arg        | Ser<br>600 | Asn        | Gln        | Pro        | Tyr        | Tyr<br>605 | Asn        | Ser        | Arg        |
| Gly                        | Val<br>610 | Ser        | Arg        | Gly        | Gly        | Ser<br>615 | Arg        | Gly        | Ala        | Arg        | Gly<br>620 | Leu        | Met        | Asn        | Gly        |
| Tyr<br>625                 | Arg        | Gly        | Pro        | Ala        | Asn<br>630 | Gly        | Phe        | Arg        | Gly        | Gly<br>635 | Tyr        | Asp        | Gly        | Tyr        | Arg<br>640 |
| Pro                        | Ser        | Phe        | Ser        | Asn<br>645 | Thr        | Pro        | Asn        | Ser        | Gly<br>650 | Tyr        | Thr        | Gln        | Ser        | Gln        | Phe        |
| Ser                        | Ala        | Pro        | Arg<br>660 | Asp        | Tyr        | Ser        | Gly        | Tyr<br>665 | Gln        | Arg        | Asp        | Gly        | Tyr<br>670 | Gln        | Gln        |
| Asn                        | Phe        | Lys<br>675 | Arg        | Gly        | Ser        | Gly        | Gln<br>680 | Ser        | Gly        | Pro        | Arg        | Gly<br>685 | Ala        | Pro        | Arg        |
| Gly                        | Arg<br>690 | Gly        | Gly        | Pro        | Pro        | Arg<br>695 | Pro        | Asn        | Arg        | Gly        | Met<br>700 | Pro        | Gln        | Met        | Asn        |
| Thr Gln Gln Val Asn<br>705 |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |

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

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

<400> 3

```

cagagggctg ctggctggct aagtcctcc cgtcccggc tctcgctca ctaggagcgg      60
ctctcggtgc 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 ccg aac ctg gag aag aaa aag ggt aag ctt gat gat tac      423
Lys Lys Leu Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr
65          70          75

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

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

gaa tta cag agg agt ttc atg gca cta agt caa gat att cag aaa aca      567
Glu Leu Gln Arg Ser Phe Met Ala Leu Ser Gln Asp Ile Gln Lys Thr
115          120          125

ata aag aag aca gca cgt ccg gag cag ctt atg aga gaa gaa gct gaa      615
Ile Lys Lys Thr Ala Arg Arg Glu Gln Leu Met Arg Glu Glu Ala Glu
130          135          140

cag aaa cgt tta aaa act gta ctt gag cta cag tat gtt ttg gac aaa      663
Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu Gln Tyr Val Leu Asp Lys
145          150          155

ttg gga gat gat gaa gtg ccg act gac ctg aaa caa ggt ttg aat gga      711
Leu Gly Asp Asp Glu Val Arg Thr Asp Leu Lys Gln Gly Leu Asn Gly
    
```

ES 2 769 831 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 |  | 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 |  | 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 |     |  |     |  |     |

|            |     |            |            |            |            |     |            |            |            |            |            |            |     |     |            |      |
|------------|-----|------------|------------|------------|------------|-----|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----|-----|------------|------|
| Ser<br>415 | Arg | Leu        | Ala        | Gln        | Pro<br>420 | Asn | Gln        | Val        | Pro<br>425 | Val        | Gln        | Pro        | Glu | Ala | Thr<br>430 |      |
| cag        | gtt | cct        | ttg        | gta        | tca        | tcc | aca        | agt        | gag        | ggg        | tac        | aca        | gca | tct | caa        | 1527 |
| Gln        | Val | Pro        | Leu        | Val<br>435 | Ser        | Ser | Thr        | Ser        | Glu<br>440 | Gly        | Tyr        | Thr        | Ala | Ser | Gln<br>445 |      |
| ccc        | ttg | tac        | cag        | cct        | tct        | cat | gct        | aca        | gag        | caa        | cga        | cca        | cag | aag | gaa        | 1575 |
| Pro        | Leu | Tyr        | Gln<br>450 | Pro        | Ser        | His | Ala        | Thr<br>455 | Glu        | Gln        | Arg        | Pro        | Gln | Lys | Glu<br>460 |      |
| cca        | att | gat        | cag        | att        | cag        | gca | aca        | atc        | tct        | tta        | aat        | aca        | gac | cag | act        | 1623 |
| Pro        | Ile | Asp        | Gln<br>465 | Ile        | Gln        | Ala | Thr<br>470 | Ile        | Ser        | Leu        | Asn        | Thr<br>475 | Asp | Gln | Thr        |      |
| aca        | gca | tca        | tca        | tcc        | ott        | oct | gct        | gcg        | tct        | cag        | cct        | caa        | gta | ttt | cag        | 1671 |
| Thr        | Ala | Ser        | Ser        | Ser        | Leu        | Pro | Ala<br>485 | Ala        | Ser        | Gln        | Pro<br>490 | Gln        | Val | Phe | Gln        |      |
| gct        | ggg | aca        | agc        | aaa        | cct        | tta | cat        | agc        | agt        | gga        | atc        | aat        | gta | aat | gca        | 1719 |
| Ala        | Gly | Thr        | Ser        | Lys        | Pro<br>500 | Leu | His        | Ser        | Ser        | Gly<br>505 | Ile        | Asn        | Val | Asn | Ala<br>510 |      |
| gct        | cca | ttc        | caa        | tcc        | atg        | caa | acg        | gtg        | ttc        | aat        | atg        | aat        | gcc | cca | gtt        | 1767 |
| Ala        | Pro | Phe        | Gln<br>515 | Ser        | Met        | Gln | Thr        | Val        | Phe<br>520 | Asn        | Met        | Asn        | Ala | Pro | Val<br>525 |      |
| cct        | cct | gtt        | aat        | gaa        | cca        | gaa | act        | tta        | aaa        | cag        | caa        | aat        | cag | tac | cag        | 1815 |
| Pro        | Pro | Val        | Asn<br>530 | Glu        | Pro        | Glu | Thr        | Leu<br>535 | Lys        | Gln        | Gln        | Asn        | Gln | Tyr | Gln<br>540 |      |
| gcc        | agt | tat        | aac        | cag        | agc        | ttt | tct        | agt        | cag        | cct        | cac        | caa        | gta | gaa | caa        | 1863 |
| Ala        | Ser | Tyr<br>545 | Asn        | Gln        | Ser        | Phe | Ser<br>550 | Ser        | Gln        | Pro        | His        | Gln<br>555 | Val | Glu | Gln        |      |
| aca        | gag | ctt        | cag        | caa        | gaa        | cag | ctt        | caa        | aca        | gtg        | gtt        | ggc        | act | tac | cat        | 1911 |
| Thr        | Glu | Leu        | Gln<br>560 | Gln        | Glu        | Gln | Leu<br>565 | Gln        | Thr        | Val        | Val<br>570 | Gly        | Thr | Tyr | His        |      |
| 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<br>580 | Val        | Thr        | Gly<br>585 | Asn        | His        | Gln | Gln | Pro<br>590 |      |
| cct        | cag | cag        | aac        | act        | gga        | ttt | cca        | cgt        | agc        | aat        | cag        | ccc        | tat | tac | aat        | 2007 |
| Pro        | Gln | Gln        | Asn<br>595 | Thr        | Gly        | Phe | Pro        | Arg        | Ser<br>600 | Asn        | Gln        | Pro        | Tyr | Tyr | Asn<br>605 |      |
| agt        | cgt | ggt        | gtg        | tct        | cgt        | gga | ggc        | tcc        | cgt        | ggt        | gct        | aga        | ggc | ttg | atg        | 2055 |
| Ser        | Arg | Gly        | Val<br>610 | Ser        | Arg        | Gly | Gly<br>615 | Ser        | Arg        | Gly        | Ala        | Arg        | Gly | Leu | Met<br>620 |      |
| aat        | gga | tac        | cgg        | ggc        | cct        | gcc | aat        | gga        | ttc        | aga        | gga        | gga        | tat | gat | ggt        | 2103 |
| Asn        | Gly | Tyr        | Arg<br>625 | Gly        | Pro        | Ala | Asn<br>630 | Gly        | Phe        | Arg        | Gly        | Gly        | Tyr | Asp | Gly<br>635 |      |
| tac        | cgc | cct        | tca        | ttc        | tct        | aac | act        | cca        | aac        | agt        | ggt        | tat        | aca | cag | tct        | 2151 |
| Tyr        | Arg | Pro        | Ser<br>640 | Phe        | Ser        | Asn | Thr<br>645 | Pro        | Asn        | Ser        | Gly<br>650 | Tyr        | Thr | Gln | Ser        |      |
| cag        | ttc | agt        | gct        | ccc        | cgg        | gat | tac        | tct        | ggc        | tat        | caa        | cgg        | gat | gga | tat        | 2199 |
| Gln        | Phe | Ser        | Ala<br>655 | Pro        | Arg        | Asp | Tyr<br>660 | Ser        | Gly        | Tyr<br>665 | Gln        | Arg        | Asp | Gly | Tyr<br>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 aat att ttg tgg tgg tga tcctagctcc taagtggagc 2294  
 Pro Arg Gly Asn Ile Leu Trp Trp  
 690

ttctgttctg gccttggaag agctgttaat agtctgcatg ttaggaatac atttatacctt 2354

tccagacttg ttgctaggga ttaaataaaa tgctctgttt ctaaaactta atcttggacc 2414

caaattttta tttttgaatg atttaatttt cctgtttact atataaactg tcttgaaaac 2474

tagaacatat tctcttctca gaaaaagtgt ttttccaact gaaaattatt tttcaggtcc 2534

taaaacctgc taaatgtttt taggaagtac ttactgaaac atttttgtta gacatttttg 2594

gaatgagatt gaacatttat ataaatttat tattcctctt tcattttttt gaaacatgcc 2654

tattatattt tagggccaga caccctttaa tggccggata agccatagtt aacatttaga 2714

gaaccattta gaagtgatag aactaatgga atttgcaatg ccttttggac ctctattagt 2774

gatataaata tcaagttatt tctgactttt aaacaaaact cccaaattcc taacttattg 2834

agctatactt aaaaaaaatt acagggttag agaggttttt gtttttcttt tactgttgga 2894

aaactacttc ccattttggc aggaagttaa cctatttaac aattagagct agcatttcac 2954

gtagtctgaa attctaaatg gttctctgat ttgagggagg ttaaacaatca aacaggtttc 3014

ctctattggc cataacatgt ataaaatgtg tgttaaggag gaattacaac gtactttgat 3074

ttgaatacta gtagaaactg gccaggaaaa aggtacattt ttctaaaaat taatggatca 3134

cttggaatt actgacttga ctagaagtat caaaggatgt ttgcatgtga atgtgggtta 3194

tgttctttcc cacttgtag catattogat gaaagttgag ttaactgata gctaaaaatc 3254

tgttttaaca gcatgtaaaa agttatttta tctgttaaaa gtcattatac agttttgaat 3314

gttatgtagt ttctttttta cagtttaggt aataaggtct gttttcattc tgggtgctttt 3374

attaattttg atagtatgat gttacttact actgaaatgt aagctagagt gtacactaga 3434

atgtaagctc catgagagca ggtacctgt ctgtcttctc tgctgtatct attcccaacg 3494

cttgatgatg gtgcctggca catagtaggc actcaataaa ttttgttga atgaatgaa 3553

<210> 4  
 <211> 694  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

<400> 4

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

# ES 2 769 831 T3

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

# ES 2 769 831 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 2 769 831 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Asn Ile Leu Trp Trp  
690

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

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

<400> 5

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

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

|                                                                 |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|
| 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 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 2 769 831 T3

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

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

<400> 6

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<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

|                                                                 |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|
| cgc cgc ccc cgc 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                                                     |     |

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

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

agaaggagtg gaatgtggtt 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 aaggttttta 3114  
aaagaaaaag atatcaaag cctgctgcta ccacctttt aaattgctat cttttgaaaa 3174  
gcaccagtat gtgtttttaga ttgatttccc tatttttaggg aaatgacaga cagtagtttc 3234  
agttctgatg gtataagcaa aacaaataaa acatgtttat aaaagttgta tcttgaaaca 3294  
ctggtgttca acagctagca gcttatgtgg ttcaccccat gcattgttag tgtttcagat 3354  
tttatgggta tctccagcag ctgtttctgt agtacttgca tttatctttt gtctaaccct 3414  
aatattctca cggaggcatt tatattcaaa gtggtgatcc cttcacttag acgcataggg 3474  
agagtcacaa gtttgatgaa gaggacagt tagtaattta tatgctgttg gaatttgtgc 3534  
tagcagtttg agcactagtt ctgtgtgcct atgaacttaa tgctgcttgt catattccac 3594  
tttgacttca tggagaatta atcccatcta ctcagcaaag gctatactaa tactaagtta 3654  
atggtatttt ctgtgcagaa attgaatttt gttttattag catttagcta aggaattttt 3714  
ccagtaggtg ctcagctact aaagaaaaac aaaaacaaga cacaaaacta ttctcaaaca 3774  
ttcattgtta gacaactgga gtttttgctg gttttgtaac ctactaaaat ggataggctg 3834  
ttgaacattc cacattcaaa agttttttgt aggggtggtgg ggaagggggg gtgtcttcaa 3894  
tgtttatttt aaaataaaat aagttcttga cttttctcat gtgtggttgt ggtacatcat 3954  
attggaaggg ttatctgttt acttttgcaa atgagtattt ctcttgctag cacctcccg 4014  
tgtgcgcttt aaatgacatc tgccctgggat gtaccacaac catatgttag ctgtatttta 4074  
tggggaatag ataaaatatt cgtgggtttat tgggtaatcc ctagatgtgt atgcttacia 4134  
tcctatatat aaaactaaat 4154

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<400> 9

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

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

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| 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 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 gccttgaag agctgttcca tagtctgcat   | 2169 |
| gtaggttaca tgtaggaat acatttatca ttaccagact tgttgctagg gattaaatga   | 2229 |
| aatgctctgt ttctaaaact tctcttgaac ccaaatttaa ttttttgaat gactttccct  | 2289 |
| gttactatat aaattgtctt gaaaactaga acatttctcc tcctcagaaa aagtgttttt  | 2349 |
| ccaactgcaa attatttttc aggtcctaaa acctgctaaa tgtttttagg aagtacttac  | 2409 |
| tgaacacattt ttgtaagaca tttttggaat gagattgaac atttatataa atttattatt | 2469 |

|                                                                      |      |
|----------------------------------------------------------------------|------|
| attcctctttt catttttgaa catgcatatt atatttttagg gtcagaaatc ctttaaatggc | 2529 |
| caaataagcc atagttacat ttagagaacc atttagaagt gatagaacta actgaaatth    | 2589 |
| caatgccttt ggatcattaa tagcgatata aattttcaaat tgtttctgac ttttaataaa   | 2649 |
| aacatccaaa atcctaacta acttcctgaa ctatatthaa aaattacagg ttttaaggagt   | 2709 |
| ttctggtttt ttttctctta ccataggaaa actgtttcct gtttggccag gaagtcaacc    | 2769 |
| tgtgtaataa ttagaagtag catttcatat gatctgaagt tctaaatggt tctctgattt    | 2829 |
| aagggaaagt aaattgaata ggtttcctct agttattggc cataacatgt ataaaatgta    | 2889 |
| tattaaggag gaatacaaaag tactttgatt tcaatgctag tagaaactgg ccagcaaaaa   | 2949 |
| ggtgcatttt attttttaaat taatggatca cttgggaatt actgacttga agtatcaaag   | 3009 |
| gatatttgca tgtgaatgtg ggttatgttc tttctcacct tgtagcatat tctatgaaag    | 3069 |
| ttgagttgac tggtagctaa aaatctgttt taacagcatg taaaaagtta ttttatctgt    | 3129 |
| tacaagtcot tatacaatth tgaatgttat gtagtttctt tttaacagtt taggtaacaa    | 3189 |
| ggtctgtttt tcattctggg gcttttatta attttgatag tatgatgtta cttactactg    | 3249 |
| aaatgtaagc tagagtgtac actagaatgt aagctccatg agagcaggta ccttgtctgt    | 3309 |
| cttcaactgct gtatctatth ccaacgcctg atgacagtgc ctgacacata gtaggcactc   | 3369 |
| aataaatact tgttgaatga atgaatgaat gagtactggg ggaataactcc attagctcta   | 3429 |
| ctcttctttt agctagagaa catgagcaaa tttgcgcatg acaacttcca ggacaggtga    | 3489 |
| acactgaaga attgacctct taaacctaat aatgtgggtga caagctgcc acatgcttct    | 3549 |
| tgacttcaga tgaaaatctg cttgaaggca aagcaaataa tatttgaaag aaaaaccaa     | 3609 |
| tgccattttt gtcttctagg tcgtggaggg cccccaagac ccaacagagg gatgccgcaa    | 3669 |
| atgaacactc agcaagtga ttaatctgat tcacaggatt atgttttaaac gccaaaaaca    | 3729 |
| cactggccag tgtaccataa tatgttacca gaagagttat tatctatttg ttctccctth    | 3789 |
| caggaaactt attgtaaagg gactgttttc atcccataaa gacaggacta caattgtcag    | 3849 |
| ctttatatta cctggatatg gaaggaaact atttttattc tgcattgttct tcctaagcgt   | 3909 |
| catcttgagc cttgcacatg atactcagat tcctcacctt tgcttaggag taaaacataa    | 3969 |
| tacactttac aggggtgatat ctccatagtt atttgaagtg gcttggaataa agcaagatta  | 4029 |
| acttctgaca ttggataaaa atcaacaaat cagccctaga gttattcaaa tggttaattga   | 4089 |
| caaaaactaa aatattthcc ttcgagaagg agtggaatgt ggtttggcag aacaactgca    | 4149 |
| tttcacagct tttccggtta aattggagca ctaaacgttt agatgcatac caaattatgc    | 4209 |
| atggggccctt aatataaaaag gctggctacc agctttgaca cagcaactatt catcctctgg | 4269 |
| ccaaacaact gtgggttaaac aacacatgta aattgctttt taacagctga tactataata   | 4329 |

```

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

```

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

<400> 10

# ES 2 769 831 T3

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

# ES 2 769 831 T3

|                                                                 |  |     |  |     |
|-----------------------------------------------------------------|--|-----|--|-----|
| 130                                                             |  | 135 |  | 140 |
| Met Arg Glu Glu Ala Glu Gln Lys Arg Leu Lys Thr Val Leu Glu Leu |  |     |  |     |
| 145                                                             |  | 150 |  | 155 |
|                                                                 |  |     |  |     |
| 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 |
| Leu Lys Glu Ile Val Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser |  |     |  |     |
|                                                                 |  | 245 |  | 250 |
|                                                                 |  |     |  | 255 |
| Thr His Asn His Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser |  |     |  |     |
|                                                                 |  | 260 |  | 265 |
|                                                                 |  |     |  | 270 |
| Ala Pro Thr Val Glu Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala |  |     |  |     |
|                                                                 |  | 275 |  | 280 |
|                                                                 |  |     |  | 285 |
| Glu Glu Tyr Thr Glu Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn |  |     |  |     |
|                                                                 |  | 290 |  | 295 |
|                                                                 |  |     |  | 300 |
| Arg Gln Phe Met Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln |  |     |  |     |
|                                                                 |  | 305 |  | 310 |
|                                                                 |  |     |  | 315 |
| Val Asp Glu Trp Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln |  |     |  |     |
|                                                                 |  | 325 |  | 330 |
|                                                                 |  |     |  | 335 |
| Gln Gln Pro Gln Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu |  |     |  |     |
|                                                                 |  | 340 |  | 345 |
|                                                                 |  |     |  | 350 |
| Thr Pro Val Ala Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln |  |     |  |     |
|                                                                 |  | 355 |  | 360 |
|                                                                 |  |     |  | 365 |
| Asp Leu Met Ala Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser |  |     |  |     |
|                                                                 |  | 370 |  | 375 |
|                                                                 |  |     |  | 380 |

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Gln Arg 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

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

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

|                                                                     |      |
|---------------------------------------------------------------------|------|
| 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 ccttttcagg aaacttattg taaagggact gttttcatcc   | 2190 |
| cataaagaca ggactacaat tgtcagcttt atattacctg gatatggaag gaaactatct   | 2250 |
| ttattctgca tgttcttctt aagcgtcatc ttgagccttg cacatgatac tcagattcct   | 2310 |
| cacccttgct taggagtaaa acataatata ctttacaggg tgatatctcc atagttatct   | 2370 |
| gaagtggctt ggaaaaagca agattaactt ctgacattgg ataaaaatca acaaactcagc  | 2430 |
| cctagagtta ttcaaagtgt aattgacaaa aactaaaata tttcccttcg agaaggagtg   | 2490 |
| gaatgtgggt tggcagaaca actgcatttc acagcttttc cggttaaat ggagcactaa    | 2550 |
| acgttttagat gcataccaaa ttatgcatgg gcccttaata taaaaggctg gctaccagct  | 2610 |
| ttgacacagc actattcatc ctctggccaa acaactgtgg ttaaacaaca catgtaaatt   | 2670 |
| gctttttaac agctgatact ataataagac aaagccaaaa tgcaaaaatt gggctttgat   | 2730 |
| tggcactttt tgaaaaatat gcaacaaata tgggatgtta tctggatggc cgcttctgta   | 2790 |
| cttaatgtga agtatttaga tacctttttg aacacttaac agtttcttct gacaatgact   | 2850 |
| tttgtaagga ttggtactat ctatcattcc ttataatgta cattgtctgt cactaatcct   | 2910 |
| cagatcttgc tgtattgtca cctaaattgg tacaggctact gatgaaaata tctaattggat | 2970 |
| aatcataaca ctcttggtca catgtttttc ctgcagcctg aaggttttta aaagaaaaag   | 3030 |
| atatcaaagt cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat cttttgaaaa gcaccagtat   | 3090 |
| gtgttttaga ttgatttccc tattttaggg aaatgacaga cagtagtttc agttctgatg   | 3150 |
| gtataagcaa aacaaataaa acatgtttat aaaagttgta tcttgaaaca ctggtgttca   | 3210 |
| acagctagca gcttatgtgg ttcaccccat gcattgttag tgtttcagat tttatgggta   | 3270 |
| tctccagcag ctgtttctgt agtacttgca tttatc                             | 3306 |

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

<400> 12

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 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 2 769 831 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 |     |     |

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 Glu Gln Leu Gln Thr  
565 570 575

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

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

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

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

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

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

Tyr Gln Arg Gly Cys Arg Lys  
675

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

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

<400> 13

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

ES 2 769 831 T3

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

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

| 530                                                                  | 535 | 540 |      |
|----------------------------------------------------------------------|-----|-----|------|
| caa caa aat cag tac cag gcc agt tat aac cag agc ttt tct agt cag      |     |     | 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 | 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 ttaaacgccca aaaacacact ggccagtgtgta ccataatatg |     |     | 2214 |
| ttaccagaag agttattatc tatttggaact gttttcatcc cataaagaca ggactacaat   |     |     | 2274 |
| tgtcagc                                                              |     |     | 2281 |

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

<400> 14

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

# ES 2 769 831 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 |     |     |  |

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

|                                                                 |  |     |  |     |
|-----------------------------------------------------------------|--|-----|--|-----|
| 515                                                             |  | 520 |  | 525 |
| Asn Met Asn Ala Pro Val Pro Pro Val Asn Glu Pro Glu Thr Leu Lys |  |     |  |     |
| 530                                                             |  | 535 |  | 540 |
| Gln Gln Asn Gln Tyr Gln Ala Ser Tyr Asn Gln Ser Phe Ser Ser Gln |  |     |  |     |
| 545                                                             |  | 550 |  | 555 |
| 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 |
| Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn |  |     |  |     |
|                                                                 |  | 645 |  | 650 |
|                                                                 |  |     |  | 655 |
| Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly |  |     |  |     |
|                                                                 |  | 660 |  | 665 |
|                                                                 |  |     |  | 670 |
| Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln |  |     |  |     |
|                                                                 |  | 675 |  | 680 |
|                                                                 |  |     |  | 685 |
| Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg Pro |  |     |  |     |
|                                                                 |  | 690 |  | 695 |
|                                                                 |  |     |  | 700 |
| Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn             |  |     |  |     |
|                                                                 |  | 705 |  | 710 |
|                                                                 |  |     |  | 715 |

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

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

<400> 15

cgcgctctcgc cccgtccacc gattgactcg ccgctcttctg ccttccctccc gctctttctt

60

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

| 235                                                                                                                                                   | 240 | 245 | 250 |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|------|
| cag aat ggt ctg tgt gag gaa gag gag gca gcc tca gca cct aca gtt<br>Gln Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val<br>255 260 265     |     |     |     | 879  |
| gaa gac cag gca gct gaa gct gaa cct gag cca gtg gaa gaa tat act<br>Glu Asp Gln Ala Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Val Glu Glu Tyr Thr<br>270 275 280     |     |     |     | 927  |
| gaa caa aat gag gtt gaa tca aca gag tat gta aat aga caa ttt atg<br>Glu Gln Asn Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met<br>285 290 295     |     |     |     | 975  |
| gca gaa aca cag ttc agc agt ggt gaa aag gag cag gta gat gat tgg<br>Ala Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Asp Trp<br>300 305 310     |     |     |     | 1023 |
| aca gtt gaa aca gtt gag gtg gta aat tca ctc cag cag caa cct cag<br>Thr Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln<br>315 320 325 330 |     |     |     | 1071 |
| gct gca tct cct tca gta cca gaa ccc cac tct ttg acc cca gtg gct<br>Ala Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala<br>335 340 345     |     |     |     | 1119 |
| caa gcc gat ccc ctc gtg aga aga cag cga gta cag gac ctt atg gca<br>Gln Ala Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala<br>350 355 360     |     |     |     | 1167 |
| caa atg cag ggg ccc tat aat ttc ata cag gat tca atg ttg gat ttt<br>Gln Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Asp Ser Met Leu Asp Phe<br>365 370 375     |     |     |     | 1215 |
| gaa aac cag aca ctt gat cct gcc att gta tct gca cag ccg atg aat<br>Glu Asn Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val Ser Ala Gln Pro Met Asn<br>380 385 390     |     |     |     | 1263 |
| cca gca cag aac atg gac ata ccc cag ctg gtt tgc cct cca gtt cat<br>Pro Ala Gln Asn Met Asp Ile Pro Gln Leu Val Cys Pro Pro Val His<br>395 400 405 410 |     |     |     | 1311 |
| tct gaa tct aga ctt gct caa cct aat caa gtt tct gta cag cca gaa<br>Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Pro Asn Gln Val Ser Val Gln Pro Glu<br>415 420 425     |     |     |     | 1359 |
| gct aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca agt gag gga tat aca gca<br>Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr Ser Glu Gly Tyr Thr Ala<br>430 435 440     |     |     |     | 1407 |
| tct caa ccc ttg tac caa cct tct cat gct act gac caa cga cca caa<br>Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala Thr Asp Gln Arg Pro Gln<br>445 450 455     |     |     |     | 1455 |
| aag gaa ccg att gat cag att cag gcg acg atc tct tta aat aca gac<br>Lys Glu Pro Ile Asp Gln Ile Gln Ala Thr Ile Ser Leu Asn Thr Asp<br>460 465 470     |     |     |     | 1503 |
| cag act aca gca tca tca tcc ctt cct gct gct tct cag cct caa gtg<br>Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val<br>475 480 485 490 |     |     |     | 1551 |
| ttc cag gct ggg aca agc aaa cct tta cat agc agt gga atc aat gta                                                                                       |     |     |     | 1599 |

|             |            |              |              |            |            |     |     |     |     |     |            |            |     |     |     |      |
|-------------|------------|--------------|--------------|------------|------------|-----|-----|-----|-----|-----|------------|------------|-----|-----|-----|------|
| Phe         | Gln        | Ala          | Gly          | Thr        | Ser        | Lys | Pro | Leu | His | Ser | Ser        | Gly        | Ile | Asn | Val |      |
|             |            |              |              | 495        |            |     |     |     | 500 |     |            |            |     | 505 |     |      |
| aat         | gca        | gct          | cca          | ttc        | caa        | ccc | 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 | ggccagtgtgta | ccataatatg   | ttaccagaag | agttattatc |     |     |     |     |     |            |            |     |     |     | 2288 |
| tattttgttct | ccctttcagg | aaacttattg   | ttaaagggtact | gttttcatcc | cataaagaca |     |     |     |     |     |            |            |     |     |     | 2348 |
| ggactacaat  | tgtcagcttt | atattacctg   | gatatggaag   | gaaactat   | ttactctgca |     |     |     |     |     |            |            |     |     |     | 2408 |
| tgttctgtcc  | taagcgtcat | cttgagcctt   | gcacatgata   | ctcagattcc | tcacccttgc |     |     |     |     |     |            |            |     |     |     | 2468 |

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

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

<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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|
| 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 |     |     |  |  |

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

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

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

<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 |

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

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

# ES 2 769 831 T3

|                                                                     |      |
|---------------------------------------------------------------------|------|
| ggc tat cag cgg gat gga tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg     | 1824 |
| Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly     |      |
| 595 600 605                                                         |      |
| cag agt gga ccc cgg gga gcc cca cga ggt cgt gga ggg ccc cca aga     | 1872 |
| Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg     |      |
| 610 615 620                                                         |      |
| ccc aac aga ggg atg ccg caa atg aac act cag caa gtg aat taa         | 1917 |
| Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Val Asn                 |      |
| 625 630 635                                                         |      |
| tctgattcac aggattatct ttaatcgcca aaacacactg gccagtgtac cataatatgt   | 1977 |
| taccagaaga gttattatct atttgttctc cctttcagga aacttattgt aaagggactg   | 2037 |
| ttttcatccc ataaagacag gactacagtt gtcagcttta tattacctgg atatggaagg   | 2097 |
| aaactatttt tactctgcat gttctgtcct aagcgtcatc ttgagccttg cacatgatac   | 2157 |
| tcagattcct ttccttctgt taggagtaaa acataatata ctttatgggg tgataaatatc  | 2217 |
| tccatagtta tttgaagtgg cttggaaaaa gcaagattga cttttgacat tggataaaat   | 2277 |
| ctacaaatca gccctagagt ttcattggtca ttcacaaaac taaaatatatt cccttgaaag | 2337 |
| gaagatggaa ggactggagt gtggtttggc agaacaactg catttcacag cttttcctat   | 2397 |
| taaattggag cactgaatgt taaatgcata ccaaattatg catgggccct taatcacaca   | 2457 |
| tacatggcta ccagctttga cacagcacta ttcactcctc ggccaaacga ctgtgggttaa  | 2517 |
| aaacacgtgt aaattgcttt ttaacagctg atactgtaaa agacaaagct aaaatgcaaa   | 2577 |
| attaggtctt cattggcact tttcgaaaaa tatgcaacaa atttgggatg taatctggat   | 2637 |
| ggccacttct gtacttaatg tgaagtatct agataccttt ttgaacactt aacagtttct   | 2697 |
| tcgacaatga cttttgtaag gattggtagt atatatcatt ccttatgaca tacattgtct   | 2757 |
| gttgctaata cttggatctt gctgtattgt cacctaaatt ggtacaggta ctgatgaaaa   | 2817 |
| tctctcatgg ataaaccta cactcttctg cacatgtttt tctgcagcc tgaaggtttt     | 2877 |
| taaaaggaaa agatatcaaa tgcctgctgc taccaccctt ttaaattgct atcttttgaa   | 2937 |
| aagcaccagt atgtgttttt agattgattt ccctatttta gggaaatgac agtcagtagt   | 2997 |
| ttcagttctg atggtataag caaagcaaat aaaacgtgtt tataaaagt 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

# ES 2 769 831 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 |     |

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

Thr Gly Asn His Gln Gln Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg  
515 520 525

Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser  
530 535 540

Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly  
545 550 555 560

Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro  
565 570 575

Asn Ser Gly Tyr Thr Gln Ser Gln Phe Ser Ala Pro Arg Asp Tyr Ser  
580 585 590

Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly  
595 600 605

Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg Gly Gly Pro Pro Arg  
610 615 620

Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln Gln Val Asn  
625 630 635

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

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

<400> 19

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

|                                                                 |      |
|-----------------------------------------------------------------|------|
| 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 ctg 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 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 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 |     |     |      |
| ggccagtgtgta ccataatatg ttaccagaag agttattatc tatttggttct ccctttcagg |     |     |     | 2402 |
| aaacttattg taaagggact gttttcatcc cataaagaca ggactgcaat tgtcagcttt    |     |     |     | 2462 |
| acattacctg gatatggaag gaaactatgt ttattctgca tgttctgtcc taagogtcat    |     |     |     | 2522 |
| cttgagcctt gcacacaata caatactcag attcctcacc cttgcttagg agtaaaacat    |     |     |     | 2582 |
| tatatactta tgggggtgata atatctccat agttagttga agtggcttgg aaaaaaatg    |     |     |     | 2642 |
| caagattgaa tttttgacct tggataaaat ctacaatcag ccctagaact attcagtggt    |     |     |     | 2702 |
| aattgacaaa gttaaagcat tttctttgaa aggaagatgg aaggagtgga gtgtgggtta    |     |     |     | 2762 |
| gcaaaactgc atttcatagc tttccatta aattggagca ccgacagatt aaaagcatac     |     |     |     | 2822 |
| caaattatgc atgggtcctt actcacacaa gtgaggctgg ctaccagcct tgacatagca    |     |     |     | 2882 |
| ctcactagtc ttctggccaa acgactgtga ttaaaacaca tgtaaatgac tcttttagtag   |     |     |     | 2942 |
| tggatactgt gtaagacaaa gccaaattgc aaatcaggct ttgattggct cttctggaaa    |     |     |     | 3002 |

|             |             |             |             |             |             |      |
|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------|
| atatgcatca  | aatatggggg  | ataatctgga  | tgggctgctg  | ctgtgctcaa  | tgtgaactat  | 3062 |
| ttagatacct  | ttggaacact  | taacagtttc  | tctgaacaat  | gacttacatg  | gggatttggtc | 3122 |
| ctgtttgtca  | ttcctcacca  | taattgcatt  | gtcatcacta  | atccttggat  | cttgctgtat  | 3182 |
| tgttactcaa  | attggtaata  | ggtactgatg  | gaaatcgcta  | atggatggat  | aatcataaca  | 3242 |
| cttttggtca  | catgttttct  | cctgcagcct  | gaaagttcct  | aaagaaaaag  | atatcaaattg | 3302 |
| cctgctgcta  | ccaccctttt  | aaattgctat  | ctttagaaaa  | gcaccgggat  | gtgttttaga  | 3362 |
| ttcatttccc  | tgttttaggg  | aaatgcacgg  | cagtagtttc  | agttctgatg  | gcaaaacaaa  | 3422 |
| taaaaacatg  | tttctaaaag  | ttgtatcttg  | aaacactggg  | gttcaacagc  | tagcagctaa  | 3482 |
| agtaattcaa  | cccatgcatt  | gctagtgtca  | cagcctttgg  | ttatgtctag  | tagctgtttc  | 3542 |
| tgaagtatct  | tcattttatct | tttgtcaa    | ttaaccctgt  | ttgaattctc  | tcctttcctc  | 3602 |
| aaggagacac  | ttatgttcaa  | agtgttgatt  | ctttgcctta  | ggtgcataga  | gagtagacag  | 3662 |
| tttgagatg   | gaaagggttag | cagtgaactta | gccatatggt  | ctgtgttgga  | atttgtgcta  | 3722 |
| gcagtttgag  | cactagctct  | gogtgccat   | gaactgaatg  | ctgcttgtcc  | cattccattt  | 3782 |
| tatgtcatgg  | agaaataatt  | ccacttggtg  | acacaaaggc  | taagttaattg | ttattttctg  | 3842 |
| tacagaaaatt | aaattttact  | tttagccttt  | tgtaaaacttt | tttttttttt  | ttccaagccg  | 3902 |
| gtatcagcta  | ctcaaaacaa  | ttctcagata  | ttcatcatta  | gacaactgga  | gtttttgctg  | 3962 |
| gttttgtagc  | ctactaaaac  | tgttgaggct  | gttgaacatt  | ccacattcaa  | aagttttgta  | 4022 |
| gggtggtgga  | taatggggaa  | gcttcaatgt  | ttatttttaa  | ataaataaaa  | taagttcttg  | 4082 |
| acttttctca  | tgtgtgggta  | tgggtacatca | tattggaagg  | gttatctgtt  | tacttttgcc  | 4142 |
| aagactatct  | tgccagcacc  | tacacttggt  | tgttttaaaa  | 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  | ttctacccaa  | agtgtagggc  | agaagggtgta | aaagttgttt  | gtagtttgac  | 4442 |
| ttgtttatct  | tttaagttgc  | ttattccttt  | caacagcaac  | atatcattag  | ctgtcattct  | 4502 |
| accattgcag  | ttctagttag  | ttttaacgtc  | tgcattcaag  | actgttttaa  | aagcaacctc  | 4562 |
| actggacaga  | gaactgctaa  | agtcttttcc  | ttaagatctg  | agtctttgtt  | actcagtatc  | 4622 |
| ttctataata  | tgcaaatgct  | tgtctagagg  | cagaagacct  | tttgtttggt  | caagtgtgta  | 4682 |
| ttttaccaga  | gtacagggaa  | ctgatgggtc  | tacatgtctc  | ttagttagt   | aagactataa  | 4742 |
| aatcttttgt  | acatgcacaa  | ttcacagtat  | gtttagatac  | cacgtgtata  | atgccccccc  | 4802 |
| ctccccagg   | tagcatgcca  | ttgatgaact  | tttgcttagg  | gccattttat  | taccagggcc  | 4862 |

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

5

10

ES 2 769 831 T3

|            |            |            |            |            |           |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Thr<br>50  | Glu        | Ala        | Met        | Lys        | Gln       | Ile<br>55  | Leu        | Gly        | Val        | Ile        | Asp<br>60  | Lys        | Lys        | Leu        | Arg        |
| Asn<br>65  | Leu        | Glu        | Lys        | Lys        | Lys<br>70 | Gly        | Lys        | Leu        | Asp        | Asp<br>75  | Tyr        | Gln        | Glu        | Arg        | Met<br>80  |
| Asn        | Lys        | Gly        | Glu        | Arg<br>85  | Leu       | Asn        | Gln        | Asp        | Gln<br>90  | Leu        | Asp        | Ala        | Val        | Ser<br>95  | Lys        |
| Tyr        | Gln        | Glu        | Val<br>100 | Thr        | Asn       | Asn        | Leu        | Glu<br>105 | Phe        | Ala        | Lys        | Glu        | Leu<br>110 | Gln        | Arg        |
| Ser        | Phe        | Met<br>115 | Ala        | Leu        | Ser       | Gln        | Asp<br>120 | Ile        | Gln        | Lys        | Thr        | Ile<br>125 | Lys        | Lys        | Thr        |
| Ala        | Arg<br>130 | Arg        | Glu        | Gln        | Leu       | Met<br>135 | Arg        | Glu        | Glu        | Ala        | Glu<br>140 | Gln        | Lys        | Arg        | Leu        |
| Lys<br>145 | Thr        | Val        | Leu        | Glu<br>150 | Leu       | Gln        | Tyr        | Val        | Leu        | Asp<br>155 | Lys        | Leu        | Gly        | Asp        | Asp<br>160 |
| Asp        | Val        | Arg        | Thr        | Asp<br>165 | Leu       | Lys        | Gln        | Gly        | Leu<br>170 | Ser        | Gly        | Val        | Pro        | Ile<br>175 | Leu        |
| Ser        | Glu        | Glu        | Glu<br>180 | Leu        | Ser       | Leu        | Leu        | Asp<br>185 | Glu        | Phe        | Tyr        | Lys        | Leu<br>190 | Val        | Asp        |
| Pro        | Glu        | Arg<br>195 | Asp        | Met        | Ser       | Leu        | Arg<br>200 | Leu        | Asn        | Glu        | Gln        | Tyr<br>205 | Glu        | His        | Ala        |
| Ser        | Ile<br>210 | His        | Leu        | Trp        | Asp       | Leu<br>215 | Leu        | Glu        | Gly        | Lys        | Glu<br>220 | Lys        | Pro        | Val        | Cys        |
| Gly<br>225 | Thr        | Thr        | Tyr        | Lys<br>230 | Ala       | Leu        | Lys        | Glu        | Ile        | Val<br>235 | Glu        | Arg        | Val        | Phe        | Gln<br>240 |
| Ser        | Asn        | Tyr        | Phe        | Asp<br>245 | Ser       | Thr        | His        | Asn        | His<br>250 | Gln        | Asn        | Gly        | Leu        | Cys<br>255 | Glu        |
| Glu        | Glu        | Glu        | Ala<br>260 | Ala        | Ser       | Ala        | Pro        | Thr<br>265 | Val        | Glu        | Asp        | Gln        | Val<br>270 | Ala        | Glu        |
| Ala        | Glu        | Pro<br>275 | Glu        | Pro        | Ala       | Glu        | Glu<br>280 | Tyr        | Thr        | Glu        | Gln        | Ser<br>285 | Glu        | Val        | Glu        |
| Ser        | Thr<br>290 | Glu        | Tyr        | Val        | Asn       | Arg<br>295 | Gln        | Phe        | Met        | Ala        | Glu<br>300 | Thr        | Gln        | Phe        | Ser        |

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 2 769 831 T3

|                                                                 |  |     |  |     |  |     |
|-----------------------------------------------------------------|--|-----|--|-----|--|-----|
| 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 |  | 640 |
| Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala |  |     |  |     |  |     |
|                                                                 |  | 645 |  | 650 |  | 655 |
| Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe |  |     |  |     |  |     |
|                                                                 |  | 660 |  | 665 |  | 670 |
| Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Arg |  |     |  |     |  |     |
|                                                                 |  | 675 |  | 680 |  | 685 |
| Gly Gly Pro Pro Arg Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Thr Gln |  |     |  |     |  |     |
|                                                                 |  | 690 |  | 695 |  | 700 |
| Gln Val Asn                                                     |  |     |  |     |  |     |
|                                                                 |  | 705 |  |     |  |     |

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

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

<400> 21

# ES 2 769 831 T3

```

ccccccgcgc gcgcgcgtag ccgcctgccc gcccgcccgc tgcgcgtttt gtcccgcgtc      60
tctccccgtc cgtctctctga cttgctggtc ttgtccttcc ctcccgcttt ttctctctcc      120
tctcttctcg gtctaaag atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc      171
                Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly
                1                5                10
agc aaa tcg tcg gga ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag      219

```

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Lys | Ser | Ser | Gly | Pro | Pro | Pro | Pro | Ser | Gly | Ser | Ser | Gly | Ser | Glu |     |
|     |     |     | 15  |     |     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |
| gcg | gcg | gcc | ggg | gca | gct | gcg | cgg | gct | tct | cag | cat | cgg | 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 |     | Ala | Met | Lys | Gln | Ile | Leu | Gly | Val | Ile |     |
|     | 45  |     |     |     |     | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     |     |
| gac | aag | aaa | ctt | cgg | aac | ctg | gag | aag | aaa | aag | ggg | 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 | ggg | ttg | agt | 651 |
| Lys | Leu | Gly | Asp | Asp | Asp | Val | Arg | Thr | Asp | Leu | Lys | Gln | Gly | Leu | Ser |     |
|     |     |     |     | 160 |     |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |
| gga | gtg | cca | ata | ttg | tct | gag | gag | gag | ttg | tca | ttg | ctg | gat | gag | ttc | 699 |
| Gly | Val | Pro | Ile | Leu | Ser | Glu | Glu | Glu | Leu | Ser | Leu | Leu | Asp | Glu | Phe |     |
|     |     |     | 175 |     |     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |
| tac | aag | ctc | gta | gat | cct | gag | cgt | gac | atg | agt | tta | agg | tta | aat | gag | 747 |
| Tyr | Lys | Leu | Val | Asp | Pro | Glu | Arg | Asp | Met | Ser | Leu | Arg | Leu | Asn | Glu |     |
|     |     | 190 |     |     |     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     |
| cag | tat | gaa | cat | gcc | tca | att | cac | ttg | tgg | gat | ttg | ctg | gaa | ggg | aaa | 795 |
| Gln | Tyr | Glu | His | Ala | Ser | Ile | His | Leu | Trp | Asp | Leu | Leu | Glu | Gly | Lys |     |
|     | 205 |     |     |     |     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     |     |
| gaa | aag | cct | gtg | tgt | gga | aca | acc | tat | aaa | gct | cta | aag | gaa | att | gtt | 843 |
| Glu | Lys | Pro | Val | Cys | Gly | Thr | Thr | Tyr | Lys | Ala | Leu | Lys | Glu | Ile | Val |     |
| 220 |     |     |     |     | 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |
| gag | cgt | gtt | ttc | cag | tca | aac | tac | ttt | gat | agc | act | cac | aat | cat | caa | 891 |
| Glu | Arg | Val | Phe | Gln | Ser | Asn | Tyr | Phe | Asp | Ser | Thr | His | Asn | His | Gln |     |
|     |     |     |     | 240 |     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |
| aat | ggg | ttg | tgt | gag | gag | gaa | gag | gcg | gct | tca | gcg | ccc | aca | gtg | gag | 939 |
| Asn | Gly | Leu | Cys | Glu | Glu | Glu | Glu | Ala | Ala | Ser | Ala | Pro | Thr | Val | Glu |     |
|     |     |     | 255 |     |     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |

|            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |      |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------|
| gac<br>Asp | cag<br>Gln | gta<br>Val | gct<br>Ala | gaa<br>Glu | gct<br>Ala | gaa<br>Glu | cct<br>Pro | gag<br>Glu | cca<br>Pro | gcg<br>Ala | gaa<br>Glu | gaa<br>Glu | tac<br>Tyr | aca<br>Thr | gag<br>Glu | 987  |
|            |            | 270        |            |            |            |            | 275        |            |            |            |            | 280        |            |            |            |      |
| caa<br>Gln | agt<br>Ser | gag<br>Glu | gtt<br>Val | gaa<br>Glu | tca<br>Ser | aca<br>Thr | gag<br>Glu | tat<br>Tyr | gtc<br>Val | aat<br>Asn | agg<br>Arg | cag<br>Gln | ttc<br>Phe | atg<br>Met | gca<br>Ala | 1035 |
|            | 285        |            |            |            |            | 290        |            |            |            |            | 295        |            |            |            |            |      |
| gaa<br>Glu | aca<br>Thr | cag<br>Gln | ttc<br>Phe | agc<br>Ser | agt<br>Ser | ggt<br>Gly | gag<br>Glu | aag<br>Lys | gag<br>Glu | caa<br>Gln | gtg<br>Val | gat<br>Asp | gag<br>Glu | tgg<br>Trp | aca<br>Thr | 1083 |
| 300        |            |            |            |            | 305        |            |            |            |            | 310        |            |            |            |            | 315        |      |
| gtt<br>Val | gaa<br>Glu | aca<br>Thr | gtt<br>Val | gag<br>Glu | gtt<br>Val | gta<br>Val | aac<br>Asn | tca<br>Ser | ctc<br>Leu | cag<br>Gln | cag<br>Gln | caa<br>Gln | cct<br>Pro | cag<br>Gln | gct<br>Ala | 1131 |
|            |            |            |            | 320        |            |            |            |            | 325        |            |            |            |            |            | 330        |      |
| gcg<br>Ala | tcc<br>Ser | cct<br>Pro | tca<br>Ser | gtc<br>Val | cca<br>Pro | gag<br>Glu | ccc<br>Pro | cac<br>His | tct<br>Ser | ttg<br>Leu | act<br>Thr | cca<br>Pro | gtg<br>Val | gct<br>Ala | cag<br>Gln | 1179 |
|            |            |            | 335        |            |            |            |            | 340        |            |            |            |            | 345        |            |            |      |
| tca<br>Ser | gat<br>Asp | cca<br>Pro | ctt<br>Leu | gtg<br>Val | aga<br>Arg | agg<br>Arg | cag<br>Gln | cgt<br>Arg | gta<br>Val | caa<br>Gln | gat<br>Asp | ctt<br>Leu | atg<br>Met | gca<br>Ala | caa<br>Gln | 1227 |
|            |            | 350        |            |            |            |            | 355        |            |            |            |            | 360        |            |            |            |      |
| atg<br>Met | caa<br>Gln | ggg<br>Gly | ccc<br>Pro | tat<br>Tyr | aat<br>Asn | ttc<br>Phe | ata<br>Ile | cag<br>Gln | gat<br>Asp | tca<br>Ser | atg<br>Met | ttg<br>Leu | gat<br>Asp | ttt<br>Phe | gaa<br>Glu | 1275 |
|            | 365        |            |            |            |            | 370        |            |            |            |            | 375        |            |            |            |            |      |
| aat<br>Asn | cag<br>Gln | acg<br>Thr | ctt<br>Leu | gat<br>Asp | cct<br>Pro | gcc<br>Ala | att<br>Ile | gta<br>Val | tcc<br>Ser | gca<br>Ala | cag<br>Gln | cct<br>Pro | atg<br>Met | aac<br>Asn | cct<br>Pro | 1323 |
| 380        |            |            |            |            | 385        |            |            |            |            | 390        |            |            |            |            | 395        |      |
| acc<br>Thr | cag<br>Gln | aac<br>Asn | atg<br>Met | gat<br>Asp | atg<br>Met | cct<br>Pro | cag<br>Gln | ctg<br>Leu | gtt<br>Val | tgc<br>Cys | cct<br>Pro | cag<br>Gln | gtt<br>Val | cat<br>His | tct<br>Ser | 1371 |
|            |            |            |            | 400        |            |            |            | 405        |            |            |            |            |            | 410        |            |      |
| gaa<br>Glu | tct<br>Ser | aga<br>Arg | ctt<br>Leu | gcc<br>Ala | caa<br>Gln | tct<br>Ser | aat<br>Asn | caa<br>Gln | gtt<br>Val | cct<br>Pro | gta<br>Val | caa<br>Gln | cca<br>Pro | gaa<br>Glu | gcc<br>Ala | 1419 |
|            |            |            | 415        |            |            |            | 420        |            |            |            |            |            | 425        |            |            |      |
| aca<br>Thr | cag<br>Gln | gtt<br>Val | cct<br>Pro | ttg<br>Leu | gtt<br>Val | tca<br>Ser | tcc<br>Ser | aca<br>Thr | agt<br>Ser | gag<br>Glu | ggg<br>Gly | tat<br>Tyr | aca<br>Thr | gca<br>Ala | tct<br>Ser | 1467 |
|            |            | 430        |            |            |            |            | 435        |            |            |            |            | 440        |            |            |            |      |
| cag<br>Gln | ccc<br>Pro | ttg<br>Leu | tac<br>Tyr | cag<br>Gln | cca<br>Pro | tct<br>Ser | cat<br>His | gct<br>Ala | acg<br>Thr | gag<br>Glu | cag<br>Gln | cgg<br>Arg | cgg<br>Pro | cag<br>Gln | aaa<br>Lys | 1515 |
|            | 445        |            |            |            |            | 450        |            |            |            |            | 455        |            |            |            |            |      |
| gag<br>Glu | cca<br>Pro | atg<br>Met | gat<br>Asp | cag<br>Gln | att<br>Ile | cag<br>Gln | gca<br>Ala | aca<br>Thr | ata<br>Ile | tct<br>Ser | ttg<br>Leu | aat<br>Asn | aca<br>Thr | gac<br>Asp | cag<br>Gln | 1563 |
| 460        |            |            |            |            | 465        |            |            |            |            | 470        |            |            |            |            | 475        |      |
| act<br>Thr | aca<br>Thr | gca<br>Ala | tcc<br>Ser | tca<br>Ser | tcc<br>Ser | ctt<br>Leu | cct<br>Pro | gct<br>Ala | gct<br>Ala | tct<br>Ser | cag<br>Gln | cct<br>Pro | caa<br>Gln | gtg<br>Val | ttc<br>Phe | 1611 |
|            |            |            |            | 480        |            |            |            | 485        |            |            |            |            |            | 490        |            |      |
| cag<br>Gln | gct<br>Ala | ggg<br>Gly | aca<br>Thr | agt<br>Ser | aaa<br>Lys | cct<br>Pro | ttg<br>Leu | cac<br>His | agc<br>Ser | agt<br>Ser | gga<br>Gly | atc<br>Ile | aat<br>Asn | gta<br>Val | aat<br>Asn | 1659 |
|            |            | 495        |            |            |            |            | 500        |            |            |            |            | 505        |            |            |            |      |
| gca<br>Ala | gct<br>Ala | cca<br>Pro | ttc<br>Phe | cag<br>Gln | tcc<br>Ser | atg<br>Met | caa<br>Gln | acg<br>Thr | gtg<br>Val | ttc<br>Phe | aat<br>Asn | atg<br>Met | aat<br>Asn | gct<br>Ala | cca<br>Pro | 1707 |
|            |            | 510        |            |            |            |            | 515        |            |            |            |            | 520        |            |            |            |      |

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

aaggagtgga gtgtgggttta gcaaaaactgc atttcatagc tttcccatta aattggagca 2762  
ccgacagatt aaaagcatatc caaattatgc atgggtcctt actcacacaa gtgaggctgg 2822  
ctaccagcct tgacatagca ctactagtc ttctggccaa acgactgtga ttaaaacaca 2882  
tgtaaattgc tcttttagtag tggatactgt gtaagacaaa gccaaattgc aaatcaggct 2942  
ttgattggct cttctggaaa atatgcatca aatatggggg ataactctga tgggctgctg 3002  
ctgtgctcaa tgtgaactat ttagatacct ttggaacact taacagtttc tctgaacaat 3062  
gacttacatg gggattggtc ctgtttgtca ttcctcacca taattgcatt gtcactacta 3122  
atccttggat cttgctgtat tgttactcaa attggtaata ggtactgatg gaaatcgcta 3182  
atggatggat aatcataaca cttttgggtca catgttttct cctgcagcct gaaagtctct 3242  
aaagaaaaag atatcaaattg cctgctgcta ccaccctttt aaattgctat ctttagaaaa 3302  
gcaccggtat gtgttttaga ttcatttccc tgttttaggg aaatgacagg cagtagtttc 3362  
agttctgatg gcaaaacaaa taaaaacatg tttctaaaag ttgtatcttg aaacactggg 3422  
gttcaacagc tagcagctaa agtaattcaa cccatgcatt gctagtgtca cagcctttgg 3482  
ttatgtctag tagctgtttc tgaagtattt tcatttatct tttgtcaaat ttaaccctgt 3542  
ttgaattctc tcctttcctc aaggagacac ttatgttcaa agtgttgatt ctttgcctta 3602  
ggtgcataga gagtagacag tttggagatg gaaagggttag cagtgactta gccatatgtt 3662  
ctgtgttgga atttgtgcta gcagtttgag cactagctct gcgtgcctat gaactgaatg 3722  
ctgcttgtcc cattccattt tatgtcatgg agaaataatt ccacttggtta acacaaaggc 3782  
taagttaatg ttattttctg tacagaaatt aaattttact tttagccttt tgtaaaacttt 3842  
tttttttttt ttccaagccg gtatcagcta ctcaaaacaa ttctcagata ttcactatta 3902  
gacaactgga gtttttgctg gttttgtagc ctactaaaac tgctgaggct gttgaacatt 3962  
ccacattcaa aagttttgta ggggtgggtga taatggggaa gcttcaatgt ttattttaaa 4022  
ataaataaaa taagtctctg actttttctc tgtgtgggtta tggtagatca tattggaagg 4082  
gttatctgtt tacttttgcc aagactattt tgccagcacc tacacttgtg tgctttaaaa 4142  
gacaactacc tgggatgtac cacaaccata tgttaattgt attttattgg gatggataaa 4202  
atgtttgtgg tttattggat aatccctaga tgggtgtgta cgtgtgtaga atataatttt 4262  
atgatagtaa gaaagcaaaa ttgaagaaaa taagtttagt attgaatttg agttctgaag 4322  
tgaattcagg gaatgtctca cgtttcgggc ttctacccaa agtgtagggc agaagggtga 4382  
aaagttgttt gtagtttgac ttgtttattt ttttaagttgc ttattccttt caacagcaac 4442  
atatcattag ctgtcattct accattgcag ttctagttag ttttaacgtc tgcattcaag 4502  
actgttttaa aagcaacctc actggacaga gaactgctaa agtcttttcc ttaagatctg 4562  
agtctttgtt actcagtatc ttctataata tgcaaatgct tgtctagagg cagaagacct 4622

```

tttgtttggt caagtgtgta ttttaccaga gtacagggaa ctgatgggtcc tacatgtctc 4682
ttagtgtagt aagactataa aatcttttgt acatgcacaa ttcacagtat gtttagatac 4742
cacgtgtata atgccccccc ctccccagg tagcatgcca ttgatgactt tttgcttagg 4802
gccattttat taccagggcc ttaatatcc taaaaagatg attttttttc atcctttctc 4862
ctcttttgat cattgtatct tgatattaaa aacatgacct tccaatgatt gtagtaaatt 4922
aacttctata gttcttttgt ctctatatgt attcatatat atgctattgt atagagactt 4982
caaggagaca tggagatgca tgcttattct caggttcatt cactaagggtg ottggcagac 5042
aaccagtttc taagtgcaga atgtagttaa gcagcttcat atatgtgcca 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
aagtgtctct tgaagagaga agaaacaatt ctgggtctgg tctttttaag aacaaagcta 5462
gactactgta tgtagcact gtacattaat agtctgttgt gaagcttgag cagtttctctg 5522
catagccttg atccttcacc gttggcattg aaaatagcag tatccctgat gtacttaaaa 5582
cttaaagtca ggttttggta tatttatttg taagtcttaa tttcctctaa atactatata 5642
tcttttagcga gacaacctga aatttattag cacatttggg tatctcttgc ttggcattat 5702
ggccagtgtt aactattcag tggtgaaaaa attaccctc aagacactgg agtgacccca 5762
gatgtgtgta gtaagtggca tgggtcaact gtgtgggttaa tgataaatat atgacttagt 5822
cggtatgatc tggaaagact tgattgaaag ataattcagc tgacataagg atgagtgagg 5882
agtggcaaac tggataaaaag agtcaagaga cctgtattcc agtgactcct gttttgttta 5942
agcattagca agatctgtct ggggaaactg gatagggcag ttttcttcca tgttttagttt 6002
ttgtctcaac atttggaagc tattgaaggt tttaaaatgg tgtgtattgt ttttttttg 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

5

10

ES 2 769 831 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

|                                                                 |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 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 | 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 | 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 |
| Ser Leu Pro Ala Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser |     |     |
| 485                                                             | 490 | 495 |
| Lys Pro Leu His Ser Ser Gly Ile Asn Val Asn Ala Ala Pro Phe Gln |     |     |
| 500                                                             | 505 | 510 |

# ES 2 769 831 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Val Asn  
705

<210> 23  
<211> 6114  
<212> ADN  
<213> *Mus musculus*

<220>  
<221> CDS  
<222> (139) .. (2235)

<400> 23

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| cccaccgcgc gcgcgcgtag ccgcctgccc gcccgcccgc tgcgcgtttt gtcccgcgtc | 60  |
| tctcccgcgc cgtctcctga cttgctgggc ttgtccttcc ctcccgcgtt tttcctctcc | 120 |
| tctctttctcg gtctaaag atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc  | 171 |
| Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly                       |     |
| 1 5 10                                                            |     |
| agc aaa tcg tcg gga ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag   | 219 |
| Ser Lys Ser Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu   |     |
| 15 20 25                                                          |     |
| gcg gcg gcc ggg gca gct gcg ccg gct tct cag cat ccg gca acc ggc   | 267 |
| Ala Ala Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly   |     |
| 30 35 40                                                          |     |
| acc ggc gcc gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggc gta atc   | 315 |
| Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile   |     |
| 45 50 55                                                          |     |
| 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<br>Glu Arg Val Phe Gln Ser Asn Tyr Phe Asp Ser Thr His Asn His Gln<br>240 245 250     | 891  |
| aat ggg ttg tgt gag gag gaa gag gcg gct tca gcg ccc aca gtg gag<br>Asn Gly Leu Cys Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Val Glu<br>255 260 265     | 939  |
| gac cag gta gct gaa gct gaa cct gag cca gcg gaa gaa tac aca gag<br>Asp Gln Val Ala Glu Ala Glu Pro Glu Pro Ala Glu Tyr Thr Glu<br>270 275 280         | 987  |
| caa agt gag gtt gaa tca aca gag tat gtc aat agg cag ttc atg gca<br>Gln Ser Glu Val Glu Ser Thr Glu Tyr Val Asn Arg Gln Phe Met Ala<br>285 290 295     | 1035 |
| gaa aca cag ttc agc agt ggt gag aag gag caa gtg gat gag tgg aca<br>Glu Thr Gln Phe Ser Ser Gly Glu Lys Glu Gln Val Asp Glu Trp Thr<br>300 305 310 315 | 1083 |
| gtt gaa aca gtt gag gtt gta aac tca ctc cag cag caa cct cag gct<br>Val Glu Thr Val Glu Val Val Asn Ser Leu Gln Gln Gln Pro Gln Ala<br>320 325 330     | 1131 |
| gcg tcc cct tca gtc cca gag ccc cac tct ttg act cca gtg gct cag<br>Ala Ser Pro Ser Val Pro Glu Pro His Ser Leu Thr Pro Val Ala Gln<br>335 340 345     | 1179 |
| tca gat cca ctt gtg aga agg cag cgt gta caa gat ctt atg gca caa<br>Ser Asp Pro Leu Val Arg Arg Gln Arg Val Gln Asp Leu Met Ala Gln<br>350 355 360     | 1227 |
| atg caa ggg ccc tat aat ttc ata cag acg ctt gat cct gcc att gta<br>Met Gln Gly Pro Tyr Asn Phe Ile Gln Thr Leu Asp Pro Ala Ile Val<br>365 370 375     | 1275 |
| tcc gca cag cct atg aac cct acc cag aac atg gat atg cct cag ctg<br>Ser Ala Gln Pro Met Asn Pro Thr Gln Asn Met Asp Met Pro Gln Leu<br>380 385 390 395 | 1323 |
| gtt tgc cct cag gtt cat tct gaa tct aga ctt gcc caa tct aat caa<br>Val Cys Pro Gln Val His Ser Glu Ser Arg Leu Ala Gln Ser Asn Gln<br>400 405 410     | 1371 |
| gtt cct gta caa cca gaa gcc aca cag gtt cct ttg gtt tca tcc aca<br>Val Pro Val Gln Pro Glu Ala Thr Gln Val Pro Leu Val Ser Ser Thr<br>415 420 425     | 1419 |
| agt gag ggg tat aca gca tct cag ccc ttg tac cag cca tct cat gct<br>Ser Glu Gly Tyr Thr Ala Ser Gln Pro Leu Tyr Gln Pro Ser His Ala<br>430 435 440     | 1467 |
| acg gag cag cgg ccg cag aaa gag cca atg gat cag att cag gca aca<br>Thr Glu Gln Arg Pro Gln Lys Glu Pro Met Asp Gln Ile Gln Ala Thr<br>445 450 455     | 1515 |
| ata tct ttg aat aca gac cag act aca gca tcc tca tcc ctt cct gct<br>Ile Ser Leu Asn Thr Asp Gln Thr Thr Ala Ser Ser Ser Leu Pro Ala<br>460 465 470 475 | 1563 |
| gct tct cag cct caa gtg ttc cag gct ggg aca agt aaa cct ttg cac<br>Ala Ser Gln Pro Gln Val Phe Gln Ala Gly Thr Ser Lys Pro Leu His                    | 1611 |

|                                                                    |     |     |     | 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 |     |     |     |     |     |     |     |      |
| 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 |     |     |     |     |     |     |     |      |
| 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 ggccagtgtg ccataatatg  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 2295 |
| ttaccagaag agttattatc tatttgttct ccctttcagg aaacttattg taaagggact  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 2355 |
| gttttcatcc cataaagaca ggactgcaat tgtcagcttt acattacctg gatatggaag  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 2415 |
| gaaactattt ttattctgca tgttctgtcc taagcgtcat cttgagcctt gcacacaata  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 2475 |
| caatactcag attcctcacc cttgcttagg agtaaaaacat tatatactta tggggtgata |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 2535 |

|             |             |            |             |             |             |      |
|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|------|
| atatctccat  | agttagttga  | agtggcttgg | aaaaaaaaatg | caagattgaa  | tttttgacct  | 2595 |
| tggataaaat  | ctacaatcag  | ccctagaact | attcagtggt  | aattgacaaa  | gttaaagcat  | 2655 |
| tttctttgaa  | aggaagatgg  | aaggagtgga | gtgtgggtta  | gcaaaaactgc | atttcatagc  | 2715 |
| tttcccatta  | aattggagca  | ccgacagatt | aaaagcatac  | caaattatgc  | atgggtcctt  | 2775 |
| actcacacaa  | gtgaggctgg  | ctaccagcct | tgacatagca  | ctcactagtc  | ttctggccaa  | 2835 |
| acgactgtga  | ttaaaacaca  | tgtaaattgc | tcttttagtag | tggatactgt  | gtaagacaaa  | 2895 |
| gccaaattgc  | aaatcaggct  | 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  | cttttggtca  | catgttttct  | 3195 |
| cctgcagcct  | gaaagttctt  | aaagaaaaag | atatcaaattg | cctgctgcta  | ccaccctttt  | 3255 |
| aaattgctat  | ctttagaaaa  | gcaccggtat | gtgttttaga  | ttcatttccc  | tgttttaggg  | 3315 |
| aaatgacagg  | cagtagtttc  | agttctgatg | gcaaaacaaa  | taaaaacatg  | tttctaaaag  | 3375 |
| ttgtatcttg  | aaacactggg  | gttcaacagc | tagcagctaa  | agtaattcaa  | cccatgcatt  | 3435 |
| gctagtgtca  | cagccttttg  | ttatgtctag | tagctgtttc  | tgaagtattt  | tcatttatct  | 3495 |
| tttgtcaaat  | ttaaccctgt  | ttgaattctc | tcctttcctc  | aaggagacac  | ttatgttcaa  | 3555 |
| agtgttgatt  | ctttgcctta  | ggtgcataga | gagtagacag  | tttggagatg  | gaaaggttag  | 3615 |
| cagtgaacta  | gccatatggt  | ctgtgttgga | 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  | gggtggtgga  | taatggggaa  | 3975 |
| gcttcaatgt  | ttattttaaa  | ataaataaaa | taagttcttg  | acttttctca  | tgtgtggtta  | 4035 |
| tgggtacatca | tattggaagg  | gttatctggt | tacttttgcc  | aagactattt  | tgccagcacc  | 4095 |
| tacacttggtg | tgcttttaaaa | gacaactacc | tgggatgtac  | cacaaccata  | tgtaattgtt  | 4155 |
| attttattgg  | gatggataaa  | atgtttgtgg | tttattggat  | aatccctaga  | tgggtgtgta  | 4215 |
| cgtgtgtaga  | atataatttt  | atgatagtaa | gaaagcaaaa  | ttgaagaaaa  | taagtttagt  | 4275 |
| attgaatttg  | agttctgaag  | tgaattcagg | gaatgtctca  | cgtttcgggc  | ttctacccaa  | 4335 |
| agtgtagggc  | agaagggtga  | aaagttgttt | gtagtttgac  | ttgtttattt  | tttaagttgc  | 4395 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| ttattccttt caacagcaac atatcattag ctgtcattct accattgcag ttctagttag  | 4455 |
| ttttaacgtc tgcattcaag actgttttaa aagcaacctc actggacaga gaactgctaa  | 4515 |
| agtcttttcc ttaagatctg agtctttgtt actcagtatc ttctataata tgcaaatgct  | 4575 |
| tgtcttagagg cagaagacct tttgtttggt caagtgtgta ttttaccaga gtacagggaa | 4635 |
| ctgatggtcc tacatgtctc ttagtgtagt aagactataa aatcttttgt acatgcacaa  | 4695 |
| ttcacagtat gtttagatac cacgtgtata atgccccccc ctccccagg tagcatgcc    | 4755 |
| ttgatgactt tttgcttagg gccattttat taccagggcc ttaatatcc taaaaagatg   | 4815 |
| atTTTTTTTc atcctttctc ctcttttgat cattgtatct tgatattaaa aacatgacct  | 4875 |
| tccaatgatt gtagtaaatt aacttctata gttcttttgt ctctatatgt attcatatat  | 4935 |
| atgctattgt atagagactt caaggagaca tggagatgca tgcttattct caggttcatt  | 4995 |
| cactaagggtg cttggcagac aaccagtttc taagtgcaga atgtagttaa gcagcttcat | 5055 |
| atatgtgcc                                                          | 5115 |
| ggcaatttgt tttgttaa                                                | 5175 |
| atctctac ttaaggaa                                                  | 5235 |
| atagggtg                                                           | 5295 |
| atagggtg                                                           | 5355 |
| atagggtg                                                           | 5415 |
| atagggtg                                                           | 5475 |
| atagggtg                                                           | 5535 |
| atagggtg                                                           | 5595 |
| atagggtg                                                           | 5655 |
| atagggtg                                                           | 5715 |
| atagggtg                                                           | 5775 |
| atagggtg                                                           | 5835 |
| atagggtg                                                           | 5895 |
| atagggtg                                                           | 5955 |
| atagggtg                                                           | 6015 |
| atagggtg                                                           | 6075 |
| atagggtg                                                           | 6114 |

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

&lt;400&gt; 24

```

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

```

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 2 769 831 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<400> 25

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

ES 2 769 831 T3

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

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

aaagcgtttt tccaactgga aatttatttt tcaggtctta aaacctgcta aatgttttta 2537  
 ggaagtacct actgaaactt tttgtaagac atttttggaa cgagcttgaa catttatata 2597  
 aatttattac cctctttgat ttttgaaaca tgcataattat atttaggctg agaagccctt 2657  
 caaatggcca gataagccac agtttttagct agagaacccat ttagaattga cataactaat 2717  
 ctaaacttga acacttttag gaccaatggt agtggtctaa ataccaacat atttctgatg 2777  
 tttaaacaga tctcccaaata tottaggacc ttgatgtcat taaaatttag aatgacaagc 2837  
 ttaagaggct ttagtttcat ttgtttttca agtaatgaaa aataatttct tacatgggca 2897  
 gatagttaat ttgttgaaca attacaggta gcatttcatg taatctgatg ttctaaatgg 2957  
 ttctcttatt gaaggagggt aaagaattag gtttcttaca gtttttggct ggccatgaca 3017  
 tgtataaaat gtatattaag gaggaattat aaagtacttt aatttgaatg ctagtggcaa 3077  
 ttgatcatta agaaagtact ttaaagcaaa aggttaatgg gtcactctggg aaaaatactg 3137  
 aagtatcaaa ggtatttgca tgtgaatgtg gggtatgttc ttctatccca cctttagtagca 3197  
 tattctatga aagttgaggt aaatgatagc taaaatatct gtttcaacag catgtaaaaa 3257  
 gttattttta ctgttacaag tcattataca attttgaatg ttctgtagtt tctttttaac 3317  
 agtttaggta caaagggtctg ttttcattct ggtgcttttt attaatattg atagtatgat 3377  
 gtcacttcct attgaaatgt aagctagcgt gtacctaga atgtgagctc catgagagca 3437  
 ggtaccttgt ttgtcttcac tgctgtatct attcccaacg cctcatgaca gtgcctggca 3497  
 catagtaggc actcaataaa tacttggtga 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  |     |

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

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

|                                                                 |     |  |     |  |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|--|-----|--|-----|
|                                                                 | 580 |  | 585 |  | 590 |
| Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr Asn Ser Arg Gly Val | 595 |  | 600 |  | 605 |
| Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu Met Asn Gly Tyr Arg | 610 |  | 615 |  | 620 |
| Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp Gly Tyr Arg Pro Ser | 625 |  | 630 |  | 635 |
|                                                                 |     |  |     |  | 640 |
| Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln Ser Gln Phe Thr Ala | 645 |  | 650 |  | 655 |
| Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly Tyr Gln Gln Asn Phe | 660 |  | 665 |  | 670 |
| Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly Ala Pro Arg Gly Asn | 675 |  | 680 |  | 685 |
| Ile Leu Trp Trp                                                 | 690 |  |     |  |     |

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

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

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 27                                                           |     |
| cccaccgcgc gcgcgcgtag ccgcctgccc gcccgccgcg tcgcgcgtttt gtcccgcgtc | 60  |
| tctccccgtc cgtctctctga cttgctggtc ttgtccttcc ctcccgcttt ttctctctcc | 120 |
| tctcttctcg gtctaaag atg ccc tcg gcc acc agc cac agc gga agc ggc    | 171 |
| Met Pro Ser Ala Thr Ser His Ser Gly Ser Gly                        |     |
| 1 5 10                                                             |     |
| agc aaa tcg tcg gga ccg ccg ccg ccg tcc ggt tcc tcc ggg agt gag    | 219 |
| Ser Lys Ser Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gly Ser Ser Gly Ser Glu    |     |
| 15 20 25                                                           |     |
| gcg gcg gcc ggg gca gct gcg ccg gct tct cag cat ccg gca acc ggc    | 267 |
| Ala Ala Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gln His Pro Ala Thr Gly    |     |
| 30 35 40                                                           |     |
| acc ggc gcc gtc cag acc gag gcc atg aag cag att ctc ggc gta atc    | 315 |
| Thr Gly Ala Val Gln Thr Glu Ala Met Lys Gln Ile Leu Gly Val Ile    |     |
| 45 50 55                                                           |     |
| gac aag aaa ctt cgg aac ctg gag aag aaa aag ggt aaa ctt gat gat    | 363 |

|           |     |     |     |     |           |     |     |     |     |           |     |     |     |           |     |  |      |
|-----------|-----|-----|-----|-----|-----------|-----|-----|-----|-----|-----------|-----|-----|-----|-----------|-----|--|------|
| Asp<br>60 | Lys | Lys | Leu | Arg | Asn<br>65 | Leu | Glu | Lys | Lys | Lys<br>70 | Gly | Lys | Leu | Asp<br>75 | Asp |  |      |
| tac       | cag | gaa | cga | atg | aat       | aaa | ggg | gaa | agg | ctc       | aat | caa | gac | cag       | ctg |  | 411  |
| Tyr       | Gln | Glu | Arg | Met | Asn       | Lys | Gly | Glu | Arg | Leu       | Asn | Gln | Asp | Gln       | Leu |  |      |
|           |     |     |     | 80  |           |     |     |     | 85  |           |     |     |     | 90        |     |  |      |
| gat       | gcc | gta | tct | aag | tac       | cag | gaa | gtc | aca | aat       | aat | ttg | gag | ttt       | gca |  | 459  |
| Asp       | Ala | Val | Ser | Lys | Tyr       | Gln | Glu | Val | Thr | Asn       | Asn | Leu | Glu | Phe       | Ala |  |      |
|           |     |     | 95  |     |           |     |     | 100 |     |           |     |     | 105 |           |     |  |      |
| aag       | gaa | tta | cag | agg | agt       | ttc | atg | gca | tta | agt       | caa | gat | att | cag       | aaa |  | 507  |
| Lys       | Glu | Leu | Gln | Arg | Ser       | Phe | Met | Ala | Leu | Ser       | Gln | Asp | Ile | Gln       | Lys |  |      |
|           |     | 110 |     |     |           |     | 115 |     |     |           |     | 120 |     |           |     |  |      |
| aca       | ata | aag | aag | aca | gca       | cgt | cgg | gaa | cag | ctt       | atg | aga | gaa | gaa       | gca |  | 555  |
| Thr       | Ile | Lys | Lys | Thr | Ala       | Arg | Arg | Glu | Gln | Leu       | Met | Arg | Glu | Glu       | Ala |  |      |
|           | 125 |     |     |     |           | 130 |     |     |     |           | 135 |     |     |           |     |  |      |
| gaa       | cag | aag | cgc | tta | aaa       | act | gta | ctt | gag | tta       | cag | tat | gta | ttg       | gat |  | 603  |
| Glu       | Gln | Lys | Arg | Leu | Lys       | Thr | Val | Leu | Glu | Leu       | Gln | Tyr | Val | Leu       | Asp |  |      |
| 140       |     |     |     |     | 145       |     |     |     |     | 150       |     |     |     |           | 155 |  |      |
| aag       | ctg | gga | gat | gat | gat       | gtg | aga | aca | gat | ctg       | aaa | caa | ggt | ttg       | agt |  | 651  |
| Lys       | Leu | Gly | Asp | Asp | Asp       | Val | Arg | Thr | Asp | Leu       | Lys | Gln | Gly | Leu       | Ser |  |      |
|           |     |     |     | 160 |           |     |     |     | 165 |           |     |     |     | 170       |     |  |      |
| gga       | gtg | cca | ata | ttg | tct       | gag | gag | gag | ttg | tca       | ttg | ctg | gat | gag       | ttc |  | 699  |
| Gly       | Val | Pro | Ile | Leu | Ser       | Glu | Glu | Glu | Leu | Ser       | Leu | Leu | Asp | Glu       | Phe |  |      |
|           |     |     | 175 |     |           |     |     | 180 |     |           |     |     | 185 |           |     |  |      |
| tac       | aag | ctc | gta | gat | cct       | gag | cgt | gac | atg | agt       | tta | agg | tta | aat       | gag |  | 747  |
| Tyr       | Lys | Leu | Val | Asp | Pro       | Glu | Arg | Asp | Met | Ser       | Leu | Arg | Leu | Asn       | Glu |  |      |
|           |     | 190 |     |     |           |     | 195 |     |     |           |     | 200 |     |           |     |  |      |
| cag       | tat | gaa | cat | gcc | tca       | att | cac | ttg | tgg | gat       | ttg | ctg | gaa | ggg       | aaa |  | 795  |
| Gln       | Tyr | Glu | His | Ala | Ser       | Ile | His | Leu | Trp | Asp       | Leu | Leu | Glu | Gly       | Lys |  |      |
|           | 205 |     |     |     |           | 210 |     |     |     |           | 215 |     |     |           |     |  |      |
| gaa       | aag | cct | gtg | tgt | gga       | aca | acc | tat | aaa | gct       | cta | aag | gaa | att       | gtt |  | 843  |
| Glu       | Lys | Pro | Val | Cys | Gly       | Thr | Thr | Tyr | Lys | Ala       | Leu | Lys | Glu | Ile       | Val |  |      |
| 220       |     |     |     |     | 225       |     |     |     | 230 |           |     |     |     |           | 235 |  |      |
| gag       | cgt | gtt | ttc | cag | tca       | aac | tac | ttt | gat | agc       | act | cac | aat | cat       | caa |  | 891  |
| Glu       | Arg | Val | Phe | Gln | Ser       | Asn | Tyr | Phe | Asp | Ser       | Thr | His | Asn | His       | Gln |  |      |
|           |     |     |     | 240 |           |     |     |     | 245 |           |     |     |     | 250       |     |  |      |
| aat       | ggg | ttg | tgt | gag | gag       | gaa | gag | gcg | gct | tca       | gcg | ccc | aca | gtg       | gag |  | 939  |
| Asn       | Gly | Leu | Cys | Glu | Glu       | Glu | Glu | Ala | Ala | Ser       | Ala | Pro | Thr | Val       | Glu |  |      |
|           |     |     | 255 |     |           |     |     | 260 |     |           |     |     | 265 |           |     |  |      |
| gac       | cag | gta | gct | gaa | gct       | gaa | cct | gag | cca | gcg       | gaa | gaa | tac | aca       | gag |  | 987  |
| Asp       | Gln | Val | Ala | Glu | Ala       | Glu | Pro | Glu | Pro | Ala       | Glu | Glu | Tyr | Thr       | Glu |  |      |
|           |     | 270 |     |     |           |     | 275 |     |     |           |     | 280 |     |           |     |  |      |
| caa       | agt | gag | gtt | gaa | tca       | aca | gag | tat | gtc | aat       | agg | cag | ttc | atg       | gca |  | 1035 |
| Gln       | Ser | Glu | Val | Glu | Ser       | Thr | Glu | Tyr | Val | Asn       | Arg | Gln | Phe | Met       | Ala |  |      |
|           | 285 |     |     |     |           | 290 |     |     |     |           | 295 |     |     |           |     |  |      |
| gaa       | aca | cag | ttc | agc | agt       | ggt | gag | aag | gag | caa       | gtg | gat | gag | tgg       | aca |  | 1083 |
| Glu       | Thr | Gln | Phe | Ser | Ser       | Gly | Glu | Lys | Glu | Gln       | Val | Asp | Glu | Trp       | Thr |  |      |
| 300       |     |     |     |     | 305       |     |     |     |     | 310       |     |     |     |           | 315 |  |      |

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

|                                                                                                                                                       |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| cat gga tcc cag gac cag cct cat caa gtg cct ggt aac cac cag caa<br>His Gly Ser Gln Asp Gln Pro His Gln Val Pro Gly Asn His Gln Gln<br>575 580 585     | 1899 |
| ccc cca cag cag aac act ggc ttt cca cgt agc agt cag cct tat tac<br>Pro Pro Gln Gln Asn Thr Gly Phe Pro Arg Ser Ser Gln Pro Tyr Tyr<br>590 595 600     | 1947 |
| aac agt cgt ggg gta tct cga gga ggg tct cgt ggt gcc aga ggc ttg<br>Asn Ser Arg Gly Val Ser Arg Gly Gly Ser Arg Gly Ala Arg Gly Leu<br>605 610 615     | 1995 |
| atg aat gga tac agg ggc cct gcc aat gga ttt aga gga gga tat gat<br>Met Asn Gly Tyr Arg Gly Pro Ala Asn Gly Phe Arg Gly Gly Tyr Asp<br>620 625 630 635 | 2043 |
| ggt tac cgc cct tca ttc tcg aac act cca aac agt ggt tat tca cag<br>Gly Tyr Arg Pro Ser Phe Ser Asn Thr Pro Asn Ser Gly Tyr Ser Gln<br>640 645 650     | 2091 |
| tct cag ttc act gct ccc cgg gac tac tct ggt tac cag cgg gat gga<br>Ser Gln Phe Thr Ala Pro Arg Asp Tyr Ser Gly Tyr Gln Arg Asp Gly<br>655 660 665     | 2139 |
| tat cag cag aat ttc aag cga ggc tct ggg cag agt gga cca cgg gga<br>Tyr Gln Gln Asn Phe Lys Arg Gly Ser Gly Gln Ser Gly Pro Arg Gly<br>670 675 680     | 2187 |
| gcc cca cga ggt aat ata ttg tgg tgg tga tcc tagctcc tatgtggagc<br>Ala Pro Arg Gly Asn Ile Leu Trp Trp<br>685 690                                      | 2237 |
| ttctgttctg gccttggaag aactgttcat agtccgcatg taggttacat gtttaggaata                                                                                    | 2297 |
| catttatctt ttccagactt gttgctaaag attaaatgaa atgctctgtt 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 tgcattattat                                                                                    | 2597 |
| atttaggctg agaagccctt caaatggcca gataagccac agtttttagct agagaaccat                                                                                    | 2657 |
| ttagaattga cataactaat ctaaacttga acacttttag gaccaatgtt agtgttctaa                                                                                     | 2717 |
| ataccaacat atttctgatg tttaaacaga tctcccaaatt tcttaggacc ttgatgtcat                                                                                    | 2777 |
| taaaatttag aatgacaagc ttaagaggct ttagtttcat ttgtttttca agtaatgaaa                                                                                     | 2837 |
| aataatttct tacatgggca gatagttaat ttgttgaaaca attacaggta gcatttcatg                                                                                    | 2897 |
| taatctgatg ttctaaatgg ttctcttatt gaaggagggt aaagaattag gtttcttaca                                                                                     | 2957 |
| gtttttggct ggccatgaca tgtataaaat gtatattaag gaggaattat aaagtacttt                                                                                     | 3017 |
| aatttgaatg ctagtggcaa ttgatcatta agaaagtact ttaaagcaaa aggttaatgg                                                                                     | 3077 |
| gtcatctggg aaaaatactg aagtatcaaa ggtatttgca tgtgaatgtg gggtatgttc                                                                                     | 3137 |

# ES 2 769 831 T3

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

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

5

# ES 2 769 831 T3

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

| 165 |     |     |     |     |     |     |     | 170 |     |     |     | 175 |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Glu | Glu | Glu | Leu | Ser | Leu | Leu | Asp | Glu | Phe | Tyr | Lys | Leu | Val | Asp |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |
| Pro | Glu | Arg | Asp | Met | Ser | Leu | Arg | Leu | Asn | Glu | Gln | Tyr | Glu | His | Ala |
|     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |
| Ser | Ile | His | Leu | Trp | Asp | Leu | Leu | Glu | Gly | Lys | Glu | Lys | Pro | Val | Cys |
|     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |
| Gly | Thr | Thr | Tyr | Lys | Ala | Leu | Lys | Glu | Ile | Val | Glu | Arg | Val | Phe | Gln |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |
| 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 |     |

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

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

Ile Leu Trp Trp  
690

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

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

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

ES 2 769 831 T3

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

| 420               |                   |                   |                   |                   |                   | 425               |                   |                   |            |                   |                   | 430               |                   |                   |                   |      |  |  |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------|--|--|
| gag<br>Glu        | gga<br>Gly        | tat<br>Tyr<br>435 | aca<br>Thr        | gcc<br>Ala        | tcc<br>Ser        | cag<br>Gln        | ccc<br>Pro<br>440 | atg<br>Met        | tat<br>Tyr | cag<br>Gln        | cct<br>Pro        | tct<br>Ser<br>445 | cat<br>His        | acc<br>Thr        | aca<br>Thr        | 1344 |  |  |
| gag<br>Glu        | caa<br>Gln<br>450 | cgg<br>Arg        | cca<br>Pro        | cag<br>Gln        | aag<br>Lys        | gaa<br>Glu<br>455 | tcc<br>Ser        | att<br>Ile        | gac<br>Asp | cag<br>Gln        | att<br>Ile<br>460 | cag<br>Gln        | gct<br>Ala        | tca<br>Ser        | atg<br>Met        | 1392 |  |  |
| tca<br>Ser<br>465 | ctg<br>Leu        | aat<br>Asn        | gca<br>Ala        | gac<br>Asp        | cag<br>Gln<br>470 | acc<br>Thr        | ccg<br>Pro        | tca<br>Ser        | tca<br>Ser | tca<br>Ser<br>475 | tca<br>Ser        | ctt<br>Leu        | ccc<br>Pro        | act<br>Thr        | gca<br>Ala<br>480 | 1440 |  |  |
| tcc<br>Ser        | cag<br>Gln        | ccg<br>Pro        | caa<br>Gln        | gtt<br>Val<br>485 | ttc<br>Phe        | caa<br>Gln        | gct<br>Ala        | gga<br>Gly<br>490 | tct<br>Ser | agc<br>Ser        | aaa<br>Lys        | cct<br>Pro        | ttg<br>Leu        | cat<br>His<br>495 | agc<br>Ser        | 1488 |  |  |
| agc<br>Ser        | gga<br>Gly        | atc<br>Ile        | aat<br>Asn<br>500 | gtt<br>Val        | aat<br>Asn        | gca<br>Ala        | gct<br>Ala        | cca<br>Pro<br>505 | ttc<br>Phe | caa<br>Gln        | tcc<br>Ser        | atg<br>Met        | caa<br>Gln<br>510 | aca<br>Thr        | gta<br>Val        | 1536 |  |  |
| ttc<br>Phe        | aac<br>Asn<br>515 | atg<br>Met        | aat<br>Asn        | gca<br>Ala        | cct<br>Pro        | gtt<br>Val        | cct<br>Pro<br>520 | cct<br>Pro        | gtt<br>Val | aat<br>Asn        | gag<br>Glu        | cca<br>Pro<br>525 | gaa<br>Glu        | gcc<br>Ala        | ctt<br>Leu        | 1584 |  |  |
| aag<br>Lys        | caa<br>Gln<br>530 | caa<br>Gln        | aat<br>Asn        | cag<br>Gln        | tac<br>Tyr        | cag<br>Gln<br>535 | gcc<br>Ala        | agt<br>Ser        | tac<br>Tyr | aac<br>Asn        | cag<br>Gln<br>540 | agt<br>Ser        | ttc<br>Phe        | tcc<br>Ser        | aat<br>Asn        | 1632 |  |  |
| cag<br>Gln<br>545 | cca<br>Pro        | cac<br>His        | caa<br>Gln        | gta<br>Val        | gaa<br>Glu<br>550 | caa<br>Gln        | tca<br>Ser        | gat<br>Asp        | ctt<br>Leu | cag<br>Gln<br>555 | caa<br>Gln        | gaa<br>Glu        | cag<br>Gln        | ctc<br>Leu        | cag<br>Gln<br>560 | 1680 |  |  |
| aca<br>Thr        | gtg<br>Val        | gtt<br>Val        | ggt<br>Gly        | act<br>Thr<br>565 | tac<br>Tyr        | cat<br>His        | ggt<br>Gly        | tct<br>Ser<br>570 | ccg<br>Pro | gac<br>Asp        | cag<br>Gln        | acc<br>Thr        | cat<br>His        | caa<br>Gln<br>575 | gtg<br>Val        | 1728 |  |  |
| gca<br>Ala        | gga<br>Gly        | aac<br>Asn<br>580 | cac<br>His        | cag<br>Gln        | caa<br>Gln        | cct<br>Pro        | ccc<br>Pro        | cag<br>Gln<br>585 | cag<br>Gln | aat<br>Asn        | act<br>Thr        | gga<br>Gly<br>590 | ttt<br>Phe        | cca<br>Pro        | cgc<br>Arg        | 1776 |  |  |
| aac<br>Asn        | agt<br>Ser        | cag<br>Gln<br>595 | cct<br>Pro        | tat<br>Tyr        | tac<br>Tyr        | aac<br>Asn        | agt<br>Ser<br>600 | cgg<br>Arg        | gga<br>Gly | gtg<br>Val        | tct<br>Ser<br>605 | cgt<br>Arg        | ggt<br>Gly        | gga<br>Gly        | tca<br>Ser        | 1824 |  |  |
| cgt<br>Arg        | ggg<br>Gly<br>610 | act<br>Thr        | cgt<br>Arg        | gga<br>Gly        | ttg<br>Leu        | atg<br>Met<br>615 | aat<br>Asn        | ggt<br>Gly        | tac<br>Tyr | agg<br>Arg        | gga<br>Gly<br>620 | cct<br>Pro        | gca<br>Ala        | aat<br>Asn        | gga<br>Gly        | 1872 |  |  |
| ttt<br>Phe<br>625 | aga<br>Arg        | gga<br>Gly        | gga<br>Gly        | tat<br>Tyr        | gat<br>Asp<br>630 | ggc<br>Gly        | tac<br>Tyr        | cgt<br>Arg        | cct<br>Pro | tca<br>Ser<br>635 | ttt<br>Phe        | toc<br>Ser        | aac<br>Asn        | act<br>Thr        | ccg<br>Pro<br>640 | 1920 |  |  |
| aac<br>Asn        | agt<br>Ser        | ggt<br>Gly        | tac<br>Tyr<br>645 | acg<br>Thr        | cag<br>Gln        | ccc<br>Pro        | caa<br>Gln        | ttt<br>Phe<br>650 | aat<br>Asn | gct<br>Ala        | cct<br>Pro        | cga<br>Arg        | gat<br>Asp<br>655 | tat<br>Tyr        | tca<br>Ser        | 1968 |  |  |
| aac<br>Asn        | tac<br>Tyr        | cag<br>Gln        | cgg<br>Arg<br>660 | gat<br>Asp        | gga<br>Gly        | tat<br>Tyr        | cag<br>Gln        | cag<br>Gln<br>665 | aac<br>Asn | ttc<br>Phe        | aaa<br>Lys        | cgt<br>Arg<br>670 | ggt<br>Gly        | tct<br>Ser        | gga<br>Gly        | 2016 |  |  |
| caa               | agt               | ggg               | cct               | cgg               | gga               | gct               | cct               | cga               | ggt        | cgt               | gga               | ggg               | ccc               | cca               | aga               | 2064 |  |  |

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

cca aac aga ggg atg cct caa atg aac gct cag caa gtg aat taa 2109  
Pro Asn Arg Gly Met Pro Gln Met Asn Ala Gln Gln Val Asn  
690 695 700

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

<400> 30

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

# ES 2 769 831 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 |     |     |     |

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

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

<210> 37  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 5  
 <220>  
 <223> péptidos  
 <400> 37  
 10  
 Arg Asn Leu Glu Lys Lys Lys Gly Lys Leu Asp Asp Tyr Gln  
 1 5 10  
 <210> 38  
 <211> 22  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 15  
 <220>  
 <223> cebador  
 20  
 <400> 38  
 aggtsharct gcagsagtcw gg 22  
 <210> 39  
 <211> 23  
 <212> ADN  
 <213> Artificial  
 25  
 <220>  
 <223> cebador  
 30  
 <400> 39  
 ctcgagttaa ttcacttgct gag 23  
 35  
 <210> 40  
 <211> 22  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 40  
 <220>  
 <223> cebador  
 <400> 40  
 ggtaccattc acttgctgag tg 22  
 45  
 <210> 41  
 <211> 23  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 50  
 <220>  
 <223> cebador  
 <400> 41  
 gagctcatgc cctcgccac cag 23  
 55  
 <210> 42  
 <211> 23  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 60  
 <220>  
 <223> cebador

<400> 42  
ctcgagttaa ttcaactgct gag 23

<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

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

<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

<210> 45  
<211> 132  
<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<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

5

<210> 46

<211> 117

<212> PRT

10 <213> *Mus musculus*

<400> 46

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*

<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

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

5

<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 2 769 831 T3

[illegible]

<210> 50  
<211> 90  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

<400> 50

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

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

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

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

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

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

<210> 51  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

<400> 51

# ES 2 769 831 T3

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser Asn  
115

5 <210> 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

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

<400> 53

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

Asp Thr Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu  
20 25 30

Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Asp Pro  
35 40 45

Lys Phe Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr  
50 55 60

Ala Tyr Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
65 70 75 80

Tyr Cys Ala Arg Pro Ile His Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser Leu Ala Tyr  
85 90 95

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

# ES 2 769 831 T3

<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

<400> 55

# ES 2 769 831 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 57  
<211> 111  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

&lt;400&gt; 57

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

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

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

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

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

Ala Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Pro Leu Leu Tyr  
85 90 95

Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser  
100 105 110

5

&lt;210&gt; 58

&lt;211&gt; 102

&lt;212&gt; PRT

<213> *Mus musculus*

10

&lt;400&gt; 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

# ES 2 769 831 T3

85

90

95

Pro Ser Trp Lys Ser Asn  
100

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

5

<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*

15

<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

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*

<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

<210> 62  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

<400> 62

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

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

<400> 63

# ES 2 769 831 T3

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

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

<400> 64

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

Gly Leu Ser Leu Val Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Ser Tyr  
20 25 30

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

Ala Ala Ile Asn Lys Phe Gly Asn Ser Thr Gly His Gly Ala Ala Val  
50 55 60

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

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

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

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

<210> 65  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> *Gallus gallus*

<400> 65

# ES 2 769 831 T3

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

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

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

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

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

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

Phe Gly Ala Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu Gly Gln  
 100 105

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

10 <400> 66

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 ctcttgcccg ccctgccagg tgagggcgct 60  
 gtggggctct atggggctct atggggctct agcggggctc tgcgggctca atgggggcca 120  
 aagggggggg ctgcgggctc tatggggggg tcaacggggg gtctcacggg gggccggctc 180  
 cgcgaggccg tgtggcgccg 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  |
| ctcgcggaaca gtttaagaacc cagggggcctc tgcgccttgg gccagctct gtcccacacc | 180  |
| gcggtcacat ggcaccacct ctcttgacgc ctccaccaag ggcccatcgg tcttccccct   | 240  |
| ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tggtaagga    | 300  |
| ctacttcccc gaaccgggtga cgggtgctgt gaactcaggc gccctgacca gcggcgtgca  | 360  |
| caccttcccc gctgtcctac agtcctcagg actctactcc ctgagcagcg tggtgaccgt   | 420  |
| gccctccagc agcttgggca cccagacct catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa    | 480  |
| caccaagggtg gacaagaaag ttggtgagag gccagcacag ggagggaggg tgtctgctgg  | 540  |
| aagccaggct cagcgtcct gcctggacgc atcccggcta tgcagcccca gtccagggca    | 600  |
| gcaaggcagg ccccgctctgc ctcttcaccc ggaggcctct gcccgcccca ctcatgctca  | 660  |
| gggagagggt cttctggctt tttccccagg ctctgggcag gcacaggcta ggtgccccta   | 720  |
| accagggccc tgcacacaaa ggggcagggt ctgggctcag acctgccaag agccatatcc   | 780  |
| gggaggaccc tgcccctgac ctaagcccac cccaaaggcc aaactctcca ctccctcagc   | 840  |
| toggacacct tctctcctcc cagattccag taactcccaa tcttctctct gcagagccca   | 900  |
| aatcttgtga caaaactcac acatgccac cgtgccagg taagccagcc caggcctcgc     | 960  |
| cctccagctc aaggcgggac aggtgcccta gactagcctg catccaggga caggccccag   | 1020 |
| ccgggtgctg acacgtccac ctccatctct tctcagcac ctgaactcct ggggggaccg    | 1080 |
| tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacacctca tgatctcccg gacccctgag    | 1140 |
| gtcacatgcg tgggtggtga cgtgagccac gaagacctg aggtcaagtt caactggtac    | 1200 |
| gtggacggcg tggagggtga taatgccaa acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc    | 1260 |
| acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag   | 1320 |
| tacaagtga aggtctccaa caaagccctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa     | 1380 |
| gccaaagggt ggaccctgtg ggtgagggg ccacatggac agaggccggc tcggccacc     | 1440 |
| ctctgccctg agagtgaccg ctgtaccaac ctctgtccct acagggcagc cccgagaacc   | 1500 |
| acagggtgtac accctgcccc catccggga tgagctgacc aagaaccagg tcagcctgac   | 1560 |
| ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg gaggggaga gcaatgggca    | 1620 |
| gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac tccgacggt ccttcttct     | 1680 |
| ctacagcaag ctaccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc    | 1740 |
| cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cagcagaag agcctctccc tgtctccggg    | 1800 |
| taaatga                                                             | 1807 |

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

<400> 69

```

cagaatggct gcaaagagct ccaacaaaac aatttagaac tttattaagg aataggggga      60
agctaggaag aaactcaaaa catcaagatt ttaaatacgc ttcttgggtct ccttgctata      120
attatctggg ataagcatgc tgttttctgt ctgtccctaa catgccctgt gattatccgc      180
aaacaacaca cccaagggca gaactttgtt acttaaacac catcctgttt gcttctttcc      240
tcaggaactg tggctgcacc atctgtcttc atcttcccg ccatctgatga 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 gtgtagg                                     567

```

5

<210> 70  
 <211> 114  
 <212> PRT  
 <213> *Mus musculus*

10

<400> 70

```

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Met Arg Leu Ser Cys Val
1           5           10           15

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ser Trp Phe Asn Trp Val Arg Gln
20           25           30

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

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

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn
65           70           75           80

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr Tyr Cys Thr Arg Pro Glu Thr
85           90           95

Ala Arg Ala Thr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
100          105          110

Ser Ser

```

15

<210> 71  
 <211> 118

&lt;212&gt; PRT

<213> *Mus musculus*

&lt;400&gt; 71

5

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

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

Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln  
 35 40 45

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

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

Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr  
 85 90 95

Tyr Cys Phe Gln Gly Ser His Val Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr  
 100 105 110

Lys Leu Asn Gln Thr Gly  
 115

**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 una reacción de antígeno-anticuerpo usando un anticuerpo, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que tiene reactividad inmunológica con un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 66.
2. El método para detectar un cáncer de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la CAPRINA-1 que se va a medir es:
  - (a) un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en cualquier SEQ ID NO con número par de las SEQ ID NO: 2 a 28 en el Listado de Secuencias, o
  - (b) un polipéptido que tiene una identidad de secuencia del 85 % o más alta con el polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en cualquier SEQ ID NO de número par de las SEQ ID NO: 2 a 28 en el Listado de Secuencias.
3. El método para detectar un 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.
4. El método para detectar un 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 la secuencia de aminoácidos mostrada en las SEQ ID NO: 6, 8, 10, 12 o 14.
5. El método para detectar un 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 la secuencia de aminoácidos mostrada en las SEQ ID NO: 2 o 4.
6. El método para detectar un cáncer de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que un nivel de expresión de CAPRINA-1 medido que es más alto que el de un individuo sano, indica la presencia del cáncer al que va dirigido el anticuerpo como un fármaco terapéutico para el cáncer.
7. El método para detectar un cáncer de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la medición del nivel de expresión de CAPRINA-1 se lleva a cabo utilizando un método de ensayo inmunológico.
8. El método para detectar un cáncer de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el método de ensayo inmunológico es ELISA y/o un método de tinción inmunohistoquímica.
9. El método para detectar un cáncer de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la muestra biológica es un fluido corporal, un tejido o una célula.
10. El método para detectar un cáncer de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el cáncer es al menos un cáncer seleccionado del grupo que consiste en 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 de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de testículo, osteosarcoma y fibrosarcoma.
11. El método para detectar un cáncer de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 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 mostrada en 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.
12. Uso de un fármaco que comprende un anticuerpo, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que tiene reactividad inmunológica con un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 66, para diagnóstico del cáncer, en donde el uso no constituye un método de diagnóstico practicado en el cuerpo humano o animal.
13. Uso de un kit que comprende un anticuerpo, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que tiene reactividad inmunológica con un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 66, para diagnóstico del cáncer, en donde el uso no constituye un método de diagnóstico practicado en el cuerpo humano o animal.
14. Un fármaco que comprende un anticuerpo, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que tiene reactividad inmunológica con un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 66, para su uso en el diagnóstico de un cáncer mediante administración al cuerpo.

15. Un kit que comprende un anticuerpo, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, que tiene reactividad inmunológica con un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 66, para su uso en el diagnóstico de un cáncer mediante administración al cuerpo.
- 5 16. El uso de acuerdo con la reivindicación 12 o la reivindicación 13, 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 SEQ ID NO: 70, y una región variable de la cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 71.
- 10 17. El anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo para su uso en el diagnóstico de un cáncer de acuerdo con la reivindicación 14 o la reivindicación 15, 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 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.
- 15 18. 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 inmunológica con un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 66 o un fragmento de unión a antígeno del mismo; y, si el nivel de expresión es, desde el punto de vista estadístico, significativamente más alto que el de un individuo sano, seleccionar un fármaco dirigido a CAPRINA-1 como un fármaco terapéutico para un cáncer adecuado para la administración al individuo del cual deriva la muestra biológica.
- 20 19. El método para seleccionar un fármaco terapéutico específico del individuo para un cáncer de acuerdo con la reivindicación 18, 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.
- 25

Fig. 1

