



(11) **MX 2017013473 A**

(12)

SOLICITUD de PATENTE

(43) Fecha de publicación: **07/12/2017** (51) Int. Cl: **A61K 35/15** (2015.01)
A61K 31/7088 (2006.01)
(22) Fecha de presentación: **19/10/2017**
(21) Número de solicitud: **2017013473** **A61K 35/17** (2015.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 37/04 (2006.01)

(86) Número de solicitud PCT: **JP 2016/063436**

(87) Número de publicación PCT: **WO 2016/175309 (03/11/2016)**

(30) Prioridad(es): **30/04/2015 JP 2015-093354**

(71) Solicitante:

TORAY INDUSTRIES, INC.
1-1, Nihonbashi-Muromachi 2-chome 1038666 Chuo-
ku Tokyo JP

(72) Inventor(es):

Fumiyoshi OKANO
Basic Research Center, Toray Industries, Inc., 10-1,
Tebiro 6-chome Kamakura-shi Kanagawa 2488555 JP
Akira KURIHARA

(74) Representante:

Xavier HADAD ROJAS
Hamburgo No. 260 CUAUHTEMOC Ciudad de México
06600 MX

(54) Título: **AGENTE INDUCTOR DE INMUNIDAD.**

(54) Title: **IMMUNITY-INDUCING AGENT.**

(57) Resumen

Esta solicitud proporciona un agente inductor de inmunidad que comprende, como un ingrediente activo, al menos un polipéptido que tiene actividad inductora de inmunidad y seleccionado de (a) los polipéptidos que consisten de las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NO: 8, 4, 6, 10, 12, 2 y 14, y los polipéptidos que consisten de 7 o más aminoácidos consecutivos en las secuencias de aminoácidos, (b) los polipéptidos que tienen una identidad secuencial de 85 % o más con las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NO: 8, 4, 6, 10, 12, 2 y 14, y los polipéptidos que consisten de 7 o más aminoácidos consecutivos en las secuencias de aminoácidos, y (c) los polipéptidos que comprenden los polipéptidos de acuerdo a (a) o (b) como las secuencias parciales, o un vector recombinante que comprende un polinucleótido que codifica para el polipéptido, y capaz de expresar el polipéptido in vivo.

(57) Abstract

The present application provides an immunity-inducing agent which includes, as an active ingredient: at least one polypeptide which exhibits immunity-inducing activity, and which is selected from (a) polypeptides comprising the amino acid sequences represented by SEQ. ID NO. 8, 4, 6, 10, 12, 2, and 14 in the sequence listing, and polypeptides comprising at least 7 continuous amino acids in said amino acid sequences, (b) polypeptides exhibiting at least 85% sequence identity with the amino acid sequences represented by SEQ. ID NO. 8, 4, 6, 10, 12, 2, and 14, and polypeptides comprising at least 7 continuous amino acids in the amino acid sequences of said polypeptides, and (c) polypeptides including, as part of

the sequences thereof, any of the polypeptides in (a) and (b); or a recombinant vector which includes a polynucleotide encoding the abovementioned at least one polypeptide, and which is capable of expressing said polypeptide in vivo.

AGENTE INDUCTOR DE INMUNIDAD**Campo de la Invención**

La presente invención se refiere a un novedoso
5 agente inductor de inmunidad que es útil como un agente
terapéutico y/o preventivo o similar, para los cánceres.

La presente invención también se refiere a una
célula presentadora de antígeno o a una célula T citotóxica
para usarse en inmunoterapia contra el cáncer o, a un método
10 para preparar las células.

Antecedentes de la Invención

El cáncer es la causa principal general de
muerte. A la fecha, la forma principal de la técnica de
tratamiento del cáncer es el tratamiento quirúrgico, el
15 cual es llevado a cabo en combinación con radioterapia y
quimioterapia. A pesar del desarrollo de las nuevas
técnicas quirúrgicas y del descubrimiento de nuevos
agentes anticancerosos en años recientes, los resultados
del tratamiento del cáncer todavía permanecen sin mejoras,
20 excepto en casos de algunos tipos de cánceres. En años
recientes, los antígenos del cáncer reconocidos por las
células T citotóxicas que son reactivas hacia el cáncer, y
los genes que codifican los antígenos del cáncer, han sido
identificados junto con el desarrollo de la biología
25 molecular y la inmunología del cáncer, y se han

incrementado las expectativas para la inmunoterapia específica de antígeno.

La inmunoterapia requiere la presencia específica de la célula cancerosa, de un péptido, polipéptido o
5 proteína que es reconocido como un antígeno objetivo, así como la ausencia sustancial del mismo en células normales desde el punto de vista de alivio de los efectos colaterales. En 1991, Boon et al. (the Ludwig Institute for Cancer Research, Bélgica) aisló el antígeno del melanoma
10 humano MAGE1, reconocido por las células T CD8+ por medio de la clonación de expresión del cADN utilizando una línea celular de cáncer autóloga y células T reactivas al cáncer (Literatura 1 No de Patente). Después de esto, el método SEREX (identificación serológica de antígenos por clonación
15 de expresión recombinante), que identifica el antígeno tumoral reconocido por el anticuerpo producido en respuesta al cáncer autólogo en el cuerpo de un paciente con cáncer vía la clonación de expresión de genes, fue reportada (Literatura de Patente 1, Literatura No de Patente 2).
20 Algunos antígenos del cáncer han sido aislados mediante tales técnicas. Además, han sido iniciadas pruebas clínicas de inmunoterapia contra el cáncer, dirigidas a algunos de tales antígenos del cáncer.

Como en el caso de los humanos, se sabe que los
25 perros y gatos sufren de una variedad de tumores, tales

como el cáncer de glándula mamaria y carcinoma de células
escamosas, y los tumores están en los primeros lugares en
las estadísticas para enfermedades caninas o felinas. No
obstante, no existe terapéutica efectiva, agentes
5 preventivos o de diagnóstico para el cáncer canino o
felino a la fecha. La mayoría de los propietarios de
perros o gatos podrían no percibir los tumores caninos o
felinos hasta que los tumores se vuelven avanzados y
agrandados. Incluso si los tumores son removidos por medio
10 de operación quirúrgica o solo administrando fármacos para
uso humano (por ejemplo, fármacos anticancerosos), los
tumores están frecuentemente más allá de la curación, y
los animales frecuentemente mueren poco después del
tratamiento. Bajo tales circunstancias, si los agentes
15 terapéuticos, preventivos y de diagnóstico para el cáncer
que son efectivos para perros o gatos llegan a ser
disponibles, puede ser esperada la aplicación de los
mismos para el cáncer canino o felino.

El Proteoglicano de Sulfato de Condroitina 5
20 (CSPG5, por sus siglas en Inglés) es la proteína
transmembranal tipo 1 y es una de las proteínas de la familia
neurorregulina. Se reporta también que CSPG5 se enlaza a
ErbB3 para actuar como un factor de crecimiento; y que la
expresión de CSPG5 se incrementa en el cáncer de ovario que
25 tiene una mutación BRCA1 (Literaturas No de Patente 3 y 4).

Se sabe además que CSPG5 es altamente expresada en tejidos del sistema nervioso tales como las células de los ganglios retínales, células de purkinje y el hipocampo, y sirve como un factor de proliferación/diferenciación de las células nerviosas involucradas en el alargamiento de los axones nerviosos (Literaturas no de Patente 5, 6 y 7). Sin embargo, no han existido reportes de que la proteína CSPG5 tenga una actividad inductora de inmunidad contra las células cancerosas, y de este modo es útil para tratar y prevenir los cánceres.

LISTA DE CITAS

LITERATURA DE PATENTE

Literatura de Patente 1: Patente de los Estados Unidos No. 5698396

15 LITERATURA NO DE PATENTE

Literatura No de Patente 1: Bruggen, P. et al., Science, 254:1643-1643-1647 (1991)

Literatura No de Patente 2: Sahin, U et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92: 11819-11813 (1995)

20 Literatura No de Patente 3: Kinugasa, Y. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun 321: 1045 (2004)

Literatura No de Patente 4: Press, JZ. et al., Neoplasia. Dec; 12 (12): 993-1002. (2010)

25 Literatura No de Patente 5: Yasyda, Y. et al., Neurosci. Res. 32: 313 (1998)

Literatura No de Patente 6: Aono, S. et al., J. Neurosci. Res. 110 (2006)

Literatura No de Patente 7: Nakanishi, K. et al., J. Biol. Chem. 281:24970 (2006)

5

Breve Descripción de la Invención

PROBLEMA TÉCNICO

Un objetivo de la presente invención es encontrar un novedoso polipéptido útil como un agente terapéutico y/o preventivo para el cáncer, y para proporcionar el uso de tal polipéptido como un agente inductor de inmunidad.

SOLUCIÓN AL PROBLEMA

Los presentes inventores condujeron estudios intensivos, y como resultado, han obtenido ahora un cADN que codifica para una proteína que se enlaza a un anticuerpo presente en los sueros de cuerpos vivientes que poseen cáncer, mediante el método SEREX utilizando una biblioteca de cADN derivada de las pruebas caninas junto con los sueros de perros que tienen cáncer. Con base en el cADn, los presentes inventores prepararon un polipéptido del Proteoglicano de Sulfato de Condroitina 5, canino (de aquí en adelante denominado como "CSPG5") que tiene la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 2. Además, con base en los genes homólogos de humano, gato y ratón para el gen obtenido, ellos prepararon los polipéptidos de CSPG5 de un humano, gato y ratón que tenían las secuencias de

aminoácidos representadas por la SEQ ID NOs: 4, 6, 8, 10, 12, 14 y 16. Los presentes inventores han encontrado también ahora que estos polipéptidos de CSPG5 son específicamente expresados en tejidos o células de cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de cerebro, cáncer de ovario, leucemia, linfoma maligno, adenocarcinoma, mastocitoma, carcinoma de células escamosas, melanoma o neuroblastoma. Además, ellos han encontrado ahora además que las células inmunitarias contra CSPG5 pueden ser inducidas *in vivo* por la administración de estas CSPG5 a cuerpos vivos, y que el tamaño de un tumor en los cuerpos vivientes donde CSPG5 es expresado, puede ser reducido. Además, ellos han encontrado ahora que un vector recombinante capaz de expresar un polinucleótido que codifica para el polipéptido CSPG5 o un fragmento del mismo, induce un efecto antitumoral sobre un cáncer que expresa CSPG5, *in vivo*.

Los presentes inventores han encontrado ahora también que el polipéptido CSPG5 es presentado por una célula presentadora de antígeno y tiene una habilidad (es decir, una actividad inductora de inmunidad) para activar y proliferar una célula T específica citotóxica para el polipéptido; que el polipéptido es útil para el tratamiento y/o prevención de cánceres debido a esa habilidad; y que la célula presentadora de antígeno, la cual estuvo en contacto con el polipéptido, y la célula T, que estuvo en contacto con la célula

presentadora de antígeno, son útiles para el tratamiento y/o prevención de los cánceres. Con base en estos hallazgos, fue lograda la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención tiene las
5 siguientes características.

(1) Un agente inductor de inmunidad que comprende, como un ingrediente activo, (i) al menos un polipéptido que tiene una actividad inductora de inmunidad y seleccionado de los siguientes polipéptidos (a), (b) y (c) o (ii) un vector
10 recombinante que comprende un polinucleótido que codifica para el polipéptido y capaz de expresar el polipéptido *in vivo*;

(a) un polipéptido que consiste de la secuencia de aminoácido representada por la SEQ ID NO: 8, 4, 6, 10, 12, 2
15 o 14 y un polipéptido que consiste de 7 o más aminoácidos consecutivos en la secuencia de aminoácidos;

(b) un polipéptido que tiene una identidad secuencial de 85 % o más con la secuencia de aminoácidos representada por las SEQ ID NO: 8, 4, 6, 10, 12, 2 o 14, y un
20 polipéptido que consiste de 7 o más aminoácidos consecutivos en la secuencia de aminoácidos del polipéptido;

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

(2) El agente inductor de inmunidad de acuerdo a
25 (1), en donde el polipéptido que tiene actividad inductora de

inmunidad es un polipéptido que consiste de la secuencia de aminoácido representada por la SEQ ID NO: 8, 4, 6, 10, 12, 2 o 14.

(3) El agente inductor de inmunidad de conformidad con el (1) o (2), el cual es para usarse en el tratamiento de una célula presentadora de antígeno.

(4) El agente inductor de inmunidad de conformidad con el (1) o (2), el cual es para usarse en el tratamiento y/o prevención del cáncer.

(5) El agente inductor de inmunidad de acuerdo al (4), en donde el cáncer es un cáncer que expresa CSPG5.

(6) El agente inductor de inmunidad de conformidad con el (4) o (5), en donde el cáncer es tumor cerebral, leucemia, linfoma maligno o neuroblastoma.

(7) El agente inductor de inmunidad de conformidad con cualquiera de los incisos (1) al (6), que comprende además un inmunomejorador.

(8) El agente inductor de inmunidad de acuerdo al (7), en donde el inmunomejorador es al menos uno seleccionado del grupo que consiste de adyuvante incompleto de Freund, Montanide, Poly IC y derivados de los mismos, oligonucleótidos CpG, interleucina 12, interleucina 18, interferón α , interferón β , interferón ω , interferón γ , y el ligando Flt 3.

(9) Un método para preparar una célula presentadora

de antígeno que contiene un complejo del polipéptido definido en (1) y una molécula MHC, que comprende poner en contacto el polipéptido con una célula presentadora de antígeno a partir de un sujeto *ex vivo* o *in vitro*.

5 (10) El método de conformidad con la reivindicación (9), en donde la célula presentadora de antígeno es una célula dendrítica o célula B que tiene una molécula MHC de la clase I.

10 (11) Un método para preparar una célula T citotóxica específica para el polipéptido definido en el inciso (1), que comprende poner en contacto la célula presentadora de antígeno obtenida mediante el método de conformidad con el inciso (9) o (10), con una célula T proveniente de un sujeto *ex vivo* o *in vitro*, con lo cual se activa la célula T.

15 (12) Una célula presentadora de antígeno obtenida mediante el método de conformidad con el inciso (9) o (10), y que contiene un complejo del polipéptido definido en el inciso (1) y una molécula MHC.

20 (13) Una célula T citotóxica obtenida mediante el método de conformidad con el inciso (11), y específica para el polipéptido definido en el inciso (1).

La descripción incluye los contenidos descritos en la Solicitud de Patente Japonesa No. 2015 093354 de la cual la presente solicitud reclama la prioridad.

25 De acuerdo a la presente invención, se proporciona

un novedoso agente inductor de inmunidad útil para el tratamiento y/o prevención, o similares, de cánceres. Cuando el polipéptido o el vector que codifica para el polipéptido utilizado en la invención es administrado a un sujeto, las 5 células inmunitarias pueden ser inducidas en el cuerpo viviente del sujeto, y un cáncer que ha aparecido ya puede ser reducido en tamaño o sometido a regresión, como es específicamente mostrado en los ejemplos descritos posteriormente en la presente. De este modo, el polipéptido o 10 el vector es útil para tratar y prevenir cánceres.

Breve Descripción de las Figuras

La Figura 1 muestra los patrones de expresión del gen de CSPG5 identificado en tejidos tumorales caninos o en líneas celulares cancerosas. El número de referencia 1 15 muestra los patrones de expresión del gen CSPG5 canino en tejidos caninos individuales y líneas celulares; y el número de referencia 2 muestra los patrones de expresión del gen GAPDH canino en tejidos caninos individuales y en líneas celulares.

20 La Figura 2 muestra los patrones de expresión del gen de CSPG5 identificado en tejidos tumorales humanos o en líneas celulares cancerosas. Se encontró que el gen de GAPDH humano es expresado en todos los tejidos y líneas celulares humanas.

25 La Figura 3 muestra los patrones de expresión del

gen de CSPG5 identificado en tejidos tumorales de ratón o líneas celulares cancerosas. El número de referencia 3 muestra los patrones de expresión del gen de CSPG5, en tejidos y líneas celulares de ratón, individuales, el número 5 de referencia 4 muestra los patrones de expresión del gen de GAPDH de ratón en líneas celulares y tejidos de ratón, individuales.

Descripción Detallada de la Invención

La presente invención será más específicamente
10 descrita.

1. Polipéptido

Como un polipéptido que tiene actividad inductora de inmunidad y contenido como un ingrediente activo en el agente inductor de inmunidad de la presente invención, los 15 polipéptidos definidos en los siguientes incisos (a) al (c) son incluidos:

(a) un polipéptido que consiste de la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 8, 4, 6, 10, 12, 2 o 14, o un polipéptido que consiste de 7 o más aminoácidos 20 consecutivos en la secuencia de aminoácidos;

(b) un polipéptido que tiene una identidad de secuencia de 85 % o más con la secuencia de aminoácidos representada por las SEQ ID NO: 8, 4, 6, 10, 12, 2 o 14, o un polipéptido que consiste de 7 o más aminoácidos consecutivos 25 en la secuencia de aminoácidos del polipéptido;

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

En la presente el término "polipéptido" se refiere a una molécula formada de una pluralidad de aminoácidos que están enlazados vía enlaces peptídicos, e incluyen no solamente una molécula polipeptídica constituida de un número grande de aminoácidos, sino también una molécula de bajo peso molecular (es decir, un oligopéptido) constituido de un número pequeño de aminoácidos, o una proteína de longitud completa. En la presente invención, la proteína CSPG5 de longitud completa que tiene la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 8, 4, 6, 10, 12, 2 o 14 es también incluida.

En la presente la frase "que tiene una(la) secuencia de aminoácido" significa que los residuos de aminoácido se alinean en el orden mostrado en la secuencia de aminoácidos, a no ser que se especifique de otro modo. Por consiguiente, por ejemplo, el "polipéptido que tiene la secuencia de aminoácido representada por la SEQ ID NO: 8" se refiere a un polipéptido que tiene un tamaño de 566 residuos de aminoácidos y que consiste de la secuencia de aminoácidos de Met Gly Arg Ala, Gly .. (omisión) .. Asn, Asn, Leu y Thr representada por SEQ ID NO: 8. El "polipéptido que tiene la secuencia de aminoácido representada por la SEQ NO: 8" es algunas veces simplemente denominado como, por ejemplo, "el

polipéptido de la SEQ ID NO: 8". Lo mismo es aplicado a la expresión "que tiene una(la) secuencia de nucleótidos". En la frase "que tiene una(la) secuencia de aminoácidos" o "que tiene una(la) secuencia de nucleótidos", el término "que tiene" puede ser remplazado por el término "que consiste de" a no ser que se especifique de otro modo.

En la presente el término "actividad inductora de inmunidad" se refiere a una habilidad para inducir a que las células inmunitarias secreten citocinas tales como el interferón en el cuerpo viviente de un sujeto.

En la presente el término "sujeto" se refiere a un animal en necesidad de inducción de inmunidad para tratar o prevenir un cáncer (o tumor) por el agente inductor de inmunidad de la presente invención, se refiere preferentemente a un mamífero que incluye un humano, un animal de mascota tal como perro o gato, un animal tal como panda nacido en zoológico, un animal de granja tal como vaca o animal de carreras tal como un caballo.

Si el polipéptido anterior tiene o no una actividad inductora de inmunidad, esto puede ser configurado mediante el uso de, por ejemplo, el ensayo ELISpot (Ensayo de Inmunomancha Ligado a Enzima) conocido en la técnica. Más específicamente, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos siguientes, la actividad inductora de inmunidad puede ser evaluada por: la obtención de las células como las

células mononucleares de sangre periférica provenientes de un animal al cual ha sido administrado el polipéptido que va a ser evaluado para la actividad inductora de inmunidad; el cultivo de las células con el polipéptido; y la medición de la cantidad de una citosina producida a partir de las células, mediante el uso de un anticuerpo específico, con lo cual se determina el número de células inmunitarias en las células.

Como se describe en los Ejemplos siguientes, cuando los polipéptidos de los incisos (a) al (c) anteriores (preferentemente el polipéptido recombinante) cada uno son administrados a los cuerpos vivientes que poseen cáncer, los tumores pueden ser revertidos debido a la actividad inductora de inmunidad de los polipéptidos. Por consiguiente, la actividad inductora de inmunidad puede ser evaluada como una habilidad para suprimir la proliferación de las células cancerosas o reducir el tamaño del tejido canceroso (tumor) o eliminar un tejido canceroso (tumor) (de aquí en adelante denominada como "actividad antitumoral"). La actividad antitumoral de un polipéptido puede ser confirmada al administrar efectivamente el polipéptido a los animales que tienen cáncer y examinando, por ejemplo, si un tumor es reducido o no en tamaño, por ejemplo, como se describe específicamente en los ejemplos siguientes. Alternativamente, la actividad antitumoral de un polipéptido puede ser evaluada

mediante el examen, por ejemplo, de si una célula T citotóxica, que es inducida por la administración del polipéptido a los animales que tienen cáncer, muestra actividad hacia un tumor. La actividad citotóxica de una
5 célula T puede ser determinada *in vivo* mediante la administración de un anticuerpo, el cual retira la célula T de un cuerpo viviente, a los animales que tienen cáncer, y examinando si un tumor es o no reducido en tamaño. Sin embargo, el método de determinación de la actividad
10 citotóxica no está limitado a aquellos mencionados anteriormente.

Alternativamente, la actividad antitumoral de los polipéptidos anteriormente mencionados puede ser evaluada mediante el examen de si las células T estimuladas con los
15 polipéptidos (más específicamente, las células T puestas en contacto con las células presentadoras de antígeno que presentan los polipéptidos) muestran o no actividad citotóxica contra las células tumorales *in vitro*. Las células T y las células presentadoras de antígeno pueden ser puestas
20 en contacto una con la otra mediante co-cultivo de ambas células en un medio líquido, como se describe posteriormente. La actividad citotóxica puede ser medida mediante el método conocido llamado ensayo de liberación de ^{51}Cr , por ejemplo, como se describe en D. D. Kharkevitch et al., *Int. J. Cancer*,
25 58: 317-323, 1994. Cuando los polipéptidos anteriormente

mencionados son utilizados para el tratamiento y/o prevención de cánceres, la actividad inductora de inmunidad es preferentemente evaluada mediante el uso de la actividad antitumoral como un indicador, aunque tal evaluación no está particularmente limitada a la misma.

En la presente invención, las secuencias de aminoácidos representadas por la SEQ ID NOs: 8, 4, 6, 10, 12, 2 y 14 como se describe en el Listado de Secuencias son las secuencias de aminoácidos de CSPG5, las cuales fueron aisladas, como los polipéptidos que se enlazan a los anticuerpos específicos presentes en los sueros derivados de perros que tienen cáncer, mediante el método SEREX utilizando una biblioteca de cADN derivada de testículos caninos, y los sueros de perros que tienen cáncer, y como factores homólogos provenientes de humano, gato y ratón (ver, Ejemplo 1). CSPG5 humana, que es un homólogo humano, que es homólogo a la CSPG5 de perro, tiene una identidad de secuencia de nucleótidos de 87 % y una identidad de secuencia de aminoácidos de 87 %. La CSPG5 de gato, la cual es un homólogo de gato, tiene una identidad de secuencia de nucleótidos de 92 % y una identidad de secuencia de aminoácidos de 91 %, La CSPG5 de ratón, la cual es un homólogo de ratón, tiene una identidad de secuencia de nucleótidos de 84 % y una identidad de secuencia de aminoácidos de 85 %.

El polipéptido definido en el inciso (a) anterior

es un polipéptido que consiste de 7 o más aminoácidos consecutivos, preferentemente 8, 9 o 10 o más aminoácidos consecutivos en el polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos representada por las SEQ ID NO: 8, 4, 6, 10, 12, 2 o 14, y que tiene una actividad inductora de inmunidad. Más preferentemente, el polipéptido consiste de una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad secuencial de 85 % o más con la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 8; y particularmente y de manera preferida, el polipéptido tiene la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 8, 4, 6, 10, 12, 2 o 14. Como es conocido en la técnica, si un polipéptido tiene aproximadamente 7 o más residuos de aminoácidos, entonces el polipéptido puede mostrar antigenicidad e inmunogenicidad. Como tal, donde el polipéptido tiene 7 o más residuos de aminoácidos consecutivos en las secuencias de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 8, 4, 6, 10, 12, 2 o 14, éste puede poseer una actividad inductora de inmunidad y de este modo puede ser utilizado para la preparación del agente inductor de inmunidad de la invención.

Como el principio de inducción inmunitaria por administración de un polipéptido antigénico del cáncer, es conocido el siguiente proceso: un polipéptido es incorporado dentro de una célula presentadora de antígeno y luego degradado en fragmentos más pequeños por las peptidasas en la

célula, seguido por la presentación de los fragmentos sobre la superficie de la célula. Los fragmentos son luego reconocidos por una célula T citotóxica o similar, la cual mata selectivamente las células que presentan el antígeno. El tamaño del polipéptido presentado sobre la superficie de la célula presentadora de antígeno es relativamente pequeño y es de aproximadamente 7 a 30 aminoácidos. Por lo tanto, desde el punto de vista de presentación del polipéptido sobre la superficie de la célula presentadora de antígeno, una modalidad preferida del polipéptido anteriormente descrito (a) es un polipéptido compuesto de aproximadamente 7 a 30 aminoácidos consecutivos en la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 8, 4, 6, 10, 12, 2 o 14, y más preferentemente, un polipéptido compuesto de aproximadamente 8 a 30 o aproximadamente 9 a 30 aminoácidos es suficiente como el polipéptido (a). En algunos casos, estos polipéptidos relativamente pequeños son presentados directamente sobre la superficie de la célula presentadora de antígeno, sin ser incorporados dentro de las células presentadoras de antígeno.

Además, ya que un polipéptido incorporado dentro de una célula presentadora de antígeno es escindido en diversos sitios por los polipéptidos en la célula para producir diversos fragmentos polipeptídicos, que son luego presentados sobre la superficie de la célula presentadora de antígeno, la administración de un polipéptido tal como la región de

longitud completa de la SEQ ID NO: 8, 4, 6, 10, 12, 2 o 14 provoca inevitablemente la producción de fragmentos polipeptídicos mediante degradación en la célula presentadora de antígeno, cuyos fragmentos son efectivos para la inducción de la inmunidad vía la célula presentadora de antígeno. Por lo tanto, también para la inducción inmunitaria vía las células presentadoras de antígeno, puede ser preferentemente utilizado un polipéptido grande, y el polipéptido puede estar compuesto de no menos de 30, preferentemente no menos de 100, más preferentemente no menos de 200, todavía más preferentemente no menos de 250 aminoácidos. El polipéptido puede estar todavía más preferentemente compuesto de la región de longitud completa de la SEQ ID NO: 8, 4, 6, 10, 12, 2 o 14.

El polipéptido descrito en el inciso (b) anterior es: un polipéptido, el cual es obtenido mediante sustitución, supresión y/o adición o inserción de un número pequeño de (preferentemente uno o varios) residuos de aminoácidos en el polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 8, 4, 6, 10, 12, 2 o 14 en el listado de secuencias y descrito en el inciso e(a) anterior, y que tiene actividad inductora de inmunidad, o un polipéptido, el cual tiene una identidad secuencial de 85 % o más, 90 % o más, preferentemente 95 % o más, más preferentemente 98 % o más, todavía más preferentemente 99 %

o más, o 99.5 % o más con la secuencia original (es decir, no modificada), y que tiene actividad inductora de inmunidad. En general, es conocido ampliamente para aquellos expertos en la técnica que un antígeno proteico, incluso si éste tiene una
5 sustitución, supresión o adición o inserción de un número pequeño de residuos de aminoácido en la secuencia de aminoácidos de la proteína, puede tener sustancialmente la misma antigenicidad que la proteína original. Por consiguiente, un polipéptido definido en el inciso (b)
10 anterior puede mostrar actividad inductora de inmunidad, y de este modo, puede ser utilizada en la preparación del antígeno inductor de inmunidad de la presente invención. Es también preferible que el polipéptido del inciso (b) anterior sea preferentemente un polipéptido obtenido mediante sustitución,
15 supresión y/o adición o inserción de uno o varios residuos de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 8, 4, 6, 10, 12, 2 o 14. En la especificación, el término "varios" se refiere a un número entero de 2 a 10, preferentemente de 2 a 6 y aún más preferentemente de 2 a 4.

20 Como se utiliza en la presente, el término "identidad de secuencia o identidad secuencial" de los aminoácidos (o las secuencias de nucleótidos) significa el valor calculado mediante la alineación de dos secuencias de aminoácidos (o secuencias de nucleótidos) que van a ser
25 comparadas tal que el número de residuos de aminoácidos (o

nucleótidos) que coinciden es tan grande como sea posible entre las secuencias de aminoácidos (o las secuencias de nucleótidos), y dividiendo el número de los residuos de aminoácidos coincidentes (o el número de nucleótidos coincidentes) entre el número total de residuos de aminoácidos (o el número total de nucleótidos), cuyo valor es representado como un porcentaje. Cuando la alineación es llevada a cabo, uno o varios espacios vacíos son insertados dentro de una o ambas de las dos secuencias que van a ser comparadas, como se requiera. Tal alineación de secuencias puede ser llevada a cabo utilizando un programa bien conocido tal como BLAST, FASTA o CLUSTAL W. Cuando uno o varios espacios vacíos son insertados, el número total anteriormente descrito de residuos de aminoácidos es el número de residuos calculados mediante el conteo de un espacio vacío como un residuo de aminoácido. Cuando el número total contado de este modo de los residuos de aminoácido es diferente entre las dos secuencias que van a ser comparadas, la identidad secuencial (%) es calculada al dividir el número de residuos de aminoácidos coincidentes entre el número total de residuos de aminoácidos en la secuencia más larga.

Los 20 tipos de aminoácidos que constituyen las proteínas de origen natural pueden ser clasificados en grupos en cada uno de los cuales son compartidas propiedades similares, por ejemplo, en los aminoácidos neutros con

5 cadenas laterales que tienen baja polaridad (Gly, Ile, Val, Leu, Ala, Met, Pro), aminoácidos neutros que tienen cadenas laterales hidrofílicas (Asn, Gln, Thr, Ser, Tyr, Cys), aminoácidos ácidos (Asp, Glu), aminoácidos básicos (Arg, Lys, His) y aminoácidos aromáticos (Phe, Tyr, Trp). Se sabe que, en la mayoría de los casos, las sustituciones de aminoácidos dentro del mismo grupo no cambian las propiedades del polipéptido. Por lo tanto, en casos donde uno o varios residuos de aminoácidos en el polipéptido (a) es/están
10 sustituidos, la probabilidad de que la actividad inductora de inmunidad pueda ser mantenida, se vuelve alta por la sustitución entre aminoácidos dentro de cada grupo, y así pues la sustitución es preferida.

15 El polipéptido (c) comprende el polipéptido (a) o (b) como una secuencia parcial, y tiene una actividad inductora de inmunidad. Es decir, el polipéptido (c) tiene al menos otro residuo de aminoácido o (uno o más) de otros polipéptidos agregados en un extremo o en ambos extremos del polipéptido (a) o (b), y tienen una actividad inductora de
20 inmunidad. Tal polipéptido puede ser también utilizado en la preparación del agente inductor de inmunidad de la presente invención.

25 Los polipéptidos anteriormente descritos pueden ser sintetizados mediante, por ejemplo, un método de síntesis química tal como el método Fmoc (método de

fluorenilmetiloxycarbonilo) o el método tBoc (método de t-butiloxycarbonilo). Además, éstos pueden ser sintetizados mediante métodos convencionales utilizando diversos tipos de sintetizadores de péptidos comercialmente disponibles.

5 Además, el polipéptido de interés puede ser obtenido utilizando técnicas de ingeniería genética conocidas, mediante la preparación de un polinucleótido que codifica para el polipéptido anterior e incorporando el polinucleótido dentro de un vector de expresión, el cual es luego
10 introducido dentro de una célula hospedera, seguido por permitir que el polipéptido sea producido en la célula hospedera.

El polinucleótido que codifica para el polipéptido anterior puede ser fácilmente preparado mediante una técnica
15 conocida de ingeniería genérica o un método convencional utilizando un sintetizador de ácido nucleico comercialmente disponible. Por ejemplo, el ADN que tiene la secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 1 puede ser preparado al llevar a cabo la PCR utilizando un ADN cromosómico canino
20 o una biblioteca de cADN como una plantilla, y un par de cebadores diseñados tal que la secuencia nucleotídica mostrada en la SEQ ID NO: 1 puede ser amplificada utilizando los cebadores. El ADN que tiene la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 3 puede ser similarmente preparado mediante
25 el uso de un ADN cromosómico humano o una biblioteca de cADN

como la plantilla. Las condiciones de reacción para la PCR pueden ser establecidas apropiadamente, y los ejemplos de las mismas incluyen, pero no están limitados a, la repetición del proceso de reacción de 94°C por 30 segundos (desnaturalización), 55°C por 30 segundos a 1 minuto (recocido) y 72°C por 2 minutos (extensión) como un ciclo, por 30 ciclos, por ejemplo, seguido por la reacción a 72°C por 7 minutos. Además, el ADN deseado puede ser aislado mediante la preparación de una o varias sondas apropiadas o uno o varios cebadores, con base en la información de las secuencias nucleotídicas y las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO: 1 y 3 en el Listado de Secuencias descrito en la presente, y seleccionando una biblioteca de cADN de perro, de humano y similar, utilizando la o las sondas o el o los cebadores. La biblioteca de cADN es preferentemente preparada a partir de células, órganos o tejidos que expresan la proteína de las SEQ ID NO: 2 o 4. Las operaciones anteriormente descritas, tales como la preparación de una o varias sondas o uno o varios cebadores, la construcción de una biblioteca de cADN, la selección de una biblioteca de cADN y la clonación de un gen de interés, son conocidas para aquellos expertos en la técnica, y pueden ser llevadas a cabo de acuerdo a los métodos descritos en Molecular Cloning, Second Edition (Cold Spring Harbor Laboratory Press); Current Protocols in Molecular Biology

(JOHN WILLY & SONS): y/o similares. A partir del ADN obtenido de este modo, puede ser obtenido el ADN que codifica para el polipéptido (a). Además, ya que los codones que codifican para cada aminoácido son conocidos, la secuencia de nucleótidos de un polinucleótido que codifica para una secuencia específica de aminoácidos, puede ser fácilmente especificada. Por lo tanto, ya que la secuencia base de un polinucleótido que codifica para el polipéptido (b) o el polipéptido (c) puede ser también fácilmente especificada, tal polinucleótido puede ser también fácilmente sintetizado utilizando un sintetizador de ácido nucleico comercialmente disponible, de acuerdo a un método convencional.

Las células hospederas no están restringidas, siempre y cuando éstas puedan expresar el polipéptido anteriormente descrito, y los ejemplos de las mismas incluyen, pero no están limitados a, células procarióticas tales como *E. coli*; y células eucarióticas tales como células de mamífero cultivadas que incluyen células de riñón de mono COS1 y células de ovario de hámster Chino CHO; levaduras en gemación; levaduras en fisión; células de gusano de seda; y células de huevo de *Xenopus laevis*.

Cuando las células procarióticas son utilizadas como las células hospederas, es utilizado un vector de expresión en el cual un origen que hace posible la aplicación del vector en una célula procariótica, promotor, secuencia de

Shine-Dalgarno (o sitio de enlace al ribosoma), sitio de clonación del ADN, terminador y/o similares, es o están contenidos. Los ejemplos del vector de expresión para *E. coli* incluyen el sistema pUC, el sistema pBluescript II, el sistema de expresión pET y el sistema de expresión pGEX. Mediante la incorporación de un ADN que codifica para el polipéptido anteriormente mencionado dentro de tal vector de expresión, y transformando las células hospederas procarióticas con el vector, seguido por el cultivo de los transformantes resultantes, el polipéptido codificado por el ADN puede ser expresado en las células hospederas procarióticas. En este proceso, el polipéptido puede ser también expresado como una proteína de fusión con otra proteína.

15 Cuando las células eucarióticas son utilizadas como las células hospederas, un vector de expresión para las células eucarióticas que tiene un promotor, región de empalme, sitio de adición poli(A) y/o similares, es utilizado como el vector de expresión. Los ejemplos de tal vector de expresión incluyen pKA1, pCDM8, pSVK3, pMSG, pSVL, pBK-CMV, pBK-RSV, vector de EBV, pRS, pcADN3, pMSG y pYES2. De la misma manera que se describió anteriormente, mediante la incorporación de un ADN que codifica para el polipéptido anteriormente mencionado dentro de tal vector de expresión, y transformando las células hospederas eucarióticas con el

vector, seguido por el cultivo de los transformantes resultantes, el polipéptido codificado por el ADN puede ser expresado en las células hospederas eucarióticas. En casos donde pIND/V5-His, pFLAG-CMV-2, pEGFP-N1, pEGFP-C1 o
5 similares sea utilizado como el vector de expresión, el polipéptido anterior puede ser expresado como una proteína de fusión, en donde fue agregado un marcador tal como un marcador de His, un marcador FLAG, un marcador myc, un marcador HA o GFP.

10 Para la introducción del vector de expresión dentro de las células hospederas, pueden ser utilizados métodos bien conocidos tales como la electroporación, el método de fosfato de calcio, el método de liposoma y el método de DEAE-dextrano.

15 El aislamiento y purificación del polipéptido de interés a partir de las células hospederas puede ser llevado a cabo mediante una combinación de operaciones de separación conocidas. Los ejemplos de operaciones de separación conocidas incluyen, pero no están limitados a, el tratamiento
20 con un desnaturalizante tal como urea o como un tensioactivo; el tratamiento con sonicación; la digestión con enzima; el desplazamiento salino o la precipitación fraccional con solvente; diálisis; centrifugación; ultrafiltración; filtración en gel; SDS-PAGE; enfoque isoelectrico;
25 cromatografía de intercambio iónico; cromatografía

hidrofóbica; cromatografía de afinidad y cromatografía de fase inversa.

Los polipéptidos obtenidos mediante el método anterior también incluyen, como se mencionó anteriormente, aquellos en la forma de una proteína de fusión con otra proteína arbitraria. Los ejemplos de los mismos incluyen las proteínas de fusión con la glutatión-S-transferasa (GST) o con un marcador de His. Tal polipéptido en la forma de una proteína de fusión también cae dentro del alcance de la presente invención como el polipéptido (c) anteriormente descrito. Además, en algunos casos, un polipéptido expresado en una célula transformada es modificado de varias formas en la célula después de la traducción. Tal polipéptido post-traduccionalmente modificado también cae dentro del alcance de la presente invención, siempre y cuando éste tenga una actividad inductora de inmunidad. Los ejemplos de tal modificación post-traducciona l incluyen: la eliminación de la metionina N-terminal; acetilación en N-terminal; glucosilación; degradación limitada por una proteasa intracelular; miristoilación; isoprenilación; y fosforilación.

2. Agente inductor de inmunidad.

Como se describe más específicamente en los Ejemplos descritos posteriormente, un tumor que ya ha ocurrido puede ser revertido mediante la administración del

polipéptido que tiene una actividad inductora de inmunidad, a un animal que lleva el tumor. De este modo, el agente inductor de inmunidad de la presente invención puede ser utilizado para el tratamiento y/o prevención de cánceres.

5 Además, el polipéptido que tiene una actividad inductora de inmunidad puede ser utilizado en un método de tratamiento y/o prevención de los cánceres mediante inducción de inmunidad.

Como se utilizan en la presente, los términos "tumor" y "cáncer" significan un neoplasma maligno, y son
10 utilizados intercambiabilmente.

En este caso, el cáncer objetivo es preferentemente un cáncer que expresa CSPG5, más preferentemente, el cáncer de mama, cáncer de pulmón, tumor cerebral, cáncer de ovario, leucemia, linfoma maligno, adenocarcinoma, mastocitoma,
15 carcinoma de células escamosas, melanoma o neuroblastoma, y particularmente y de manera preferida, cáncer de mama, cáncer de pulmón, tumor cerebral, leucemia, linfoma maligno, mastocitoma, melanoma o neuroblastoma.

El animal de interés (es decir, el sujeto) es
20 preferentemente un mamífero como se describió anteriormente; más preferentemente un mamífero que comprende los primates, animales de mascota, cualquier animal producido en zoológico o similar, animal de granja, y animal de carreras; y particularmente y de manera preferida humanos, perros o
25 gatos.

La vía de administración del agente inductor de inmunidad de la presente invención a un cuerpo viviente, puede ser ya sea mediante administración oral o mediante administración parenteral, y es preferentemente la 5 administración parenteral tal como la administración intramuscular, administración subcutánea, administración intravenosa o administración intra-arterial. Cuando el agente inductor de inmunidad es utilizado para el tratamiento de cánceres, éste puede ser administrado a un nódulo linfático 10 regional en la cercanía del tumor que va a ser tratado, como se describe en los ejemplos siguientes, con el fin de aumentar su actividad anticancerosa. La dosis puede ser cualquier dosis, siempre y cuando la dosis sea efectiva para la inducción de la inmunidad y, por ejemplo, en casos donde 15 el agente sea utilizado en el tratamiento y/o prevención de los cánceres, la dosis puede ser una efectiva para el tratamiento y/o prevención de los cánceres. La dosis efectiva para el tratamiento y/o prevención de los cánceres es apropiadamente seleccionada dependiendo del tamaño y de los 20 síntomas de un tumor y similares, y la dosis efectiva es usualmente de 0.0001 μg hasta 1000 μg , preferentemente 0.001 μg hasta 1000 μg por sujeto animal por día, que pueden ser administrados una vez o varias veces. El agente es preferentemente administrado varias veces, cada varios días a 25 varios meses. Como se indica específicamente en los ejemplos

siguientes, el agente inductor de inmunidad de la presente invención puede provocar la regresión de un tumor que ha ocurrido ya. Por lo tanto, ya que el agente puede ejercer su actividad anticancerosa, también contra un pequeño número de células cancerosas en una etapa temprana, el desarrollo o la recurrencia del cáncer pueden ser prevenidos mediante el uso del agente antes del desarrollo del cáncer o después del tratamiento del cáncer. De este modo, el agente inductor de inmunidad de la presente invención es efectivo para el tratamiento y prevención de los cánceres.

El agente inductor de inmunidad de la presente invención puede consistir de uno o varios polipéptidos solos, o puede estar en la forma de una preparación obtenida al mezclar apropiadamente aditivos tales como un portador, diluyente, excipiente y similares, farmacéuticamente aceptables, los cuales son adecuados para las formas de dosificación. El término "preparación" puede ser intercambiamente utilizado con "una composición para inducir inmunidad" o "un medicamento para inducir inmunidad".

Un método para la elaboración de una preparación, así como los aditivos utilizables, es bien conocido en el campo de las preparaciones farmacéuticas, y puede ser utilizados cualesquiera métodos y aditivos. Los ejemplos de aditivos incluyen, pero no están limitados a, diluyentes tales como soluciones amortiguadoras fisiológicas; excipientes tales

como azúcar, lactosa, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol y glicina; aglutinantes tales como jarabe, gelatina, goma arábiga, sorbitol, cloruro de polivinilo y tragacanto; y lubricantes tales como estearato de magnesio, polietilenglicol, talco y sílice. Los ejemplos de formas de dosis pueden incluir preparaciones orales tales como tabletas, cápsulas, gránulos, polvo y jarabes; y preparaciones parenterales tales como inhalantes, inyecciones, supositorios y soluciones. Estas preparaciones pueden ser producidas mediante métodos en general conocidos en la materia.

El agente inductor de inmunidad de la presente invención puede ser utilizado en combinación con un inmuno-mejorador capaz de mejorar la respuesta inmunitaria en un cuerpo viviente. El inmuno-mejorador puede estar contenido en el agente inductor de inmunidad de la presente invención, o ser administrado como una composición separada a un paciente, en combinación con el agente inductor de inmunidad de la presente invención.

Los ejemplos del inmuno-generador incluyen adyuvantes. Los adyuvantes pueden aumentar la respuesta inmunitaria mediante la provisión de un depósito de antígeno (extracelularmente o dentro de los macrófagos), activando los macrófagos y estimulando grupos específicos de linfocitos, con lo cual se aumenta la respuesta inmunitaria y de este

modo la acción anticancerosa. Por lo tanto, especialmente en casos en donde el agente inductor de inmunidad de la presente invención es utilizado para el tratamiento y/o prevención de cánceres, el agente inductor de inmunidad comprende preferentemente un adyuvante, además del polipéptido anteriormente descrito como un ingrediente efectivo. Muchos tipos de adyuvantes son bien conocidos en la técnica, y cualquiera de estos adyuvantes puede ser utilizado. Los ejemplos específicos de los adyuvantes incluyen MPL (SmithKline Beecham), homólogos del polisacárido Re 595 de *Salmonella minnesota*, obtenido después de la purificación e hidrólisis ácida del lipopolisacárido; QS21 (SmithKline Beecham), saponina QA-21 pura purificada a partir de un extracto de *Quillja saponaria*; DQS21 descrito en la solicitud del PCT W96/33739 (SmithKline Beecham); QS-7, QS-17, QS-18 y QS-L1 (So et al., "Molecules and Cells", 1997, Vol. 7, p. 178-186); adyuvante incompleto de Freund; adyuvante completo de Freund; vitamina E; Montanide; Alumbre o hidróxido de aluminio; oligonucleótidos CpG (ver, por ejemplo, Kreig al., Nature, Vol. 374, P. 546-549); poli-IC y derivados del mismo (por ejemplo, poli-ICLC); y diversas emulsiones agua en aceite preparadas a partir de aceites biodegradables tales como escualeno y/o tocoferol; y α -galactosilceramida. Entre ellos, los preferidos son el adyuvante incompleto de Freund, Montanida, poli-IC y derivados de los mismos, y los

oligonucleótidos CpG. La proporción de mezclado entre el adyuvante anteriormente descrito y el polipéptido es típicamente de aproximadamente de 1:10 a 10:1, preferentemente de aproximadamente 1:5 a 5:1, más preferentemente de aproximadamente 1:1, Sin embargo, el adyuvante no está limitado a los ejemplos anteriormente descritos, y los adyuvantes conocidos en la técnica diferentes de aquellos descritos anteriormente, pueden ser también utilizados cuando el agente inductor de inmunidad de la presente invención es administrado (ver, por ejemplo, Goding, "Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, 2nd edition", 1986). Los métodos de preparación para las mezclas o emulsiones de un polipéptido y un adyuvante, son bien conocidos para aquellos expertos en la técnica de la vacunación.

Adicionalmente, además de los adyuvantes anteriormente descritos, factores que estimulan la respuesta inmunitaria de interés pueden ser utilizados como el inmunomejorador anteriormente descrito. Por ejemplo, diversas citocinas que tienen una propiedad para estimular los linfocitos y/o las células presentadoras de antígeno pueden ser utilizados como el inmunomejorador en combinación con el agente inductor de inmunidad de la presente invención. Un número de tales citocinas capaces de aumentar la respuesta inmunitaria, son conocidos para aquellos expertos en la

técnica, y los ejemplos de los mismos incluyen, pero no están limitados a, interleucina-12 (IL-12), GM-CSF, IL-18, interferón- α , interferón- β , interferón- ω , interferón- γ y el ligando Flt3, los cuales se ha reportado que aumentan la acción profiláctica de las vacunas. Tales factores pueden ser utilizados como el inmuno-mejorador y administrados a un paciente agregándolo al agente inductor de inmunidad de la presente invención, o administrado como una composición independiente en combinación con el agente inductor de inmunidad de la presente invención.

Al poner el polipéptido anteriormente descrito en contacto con las células presentadoras de antígeno (provenientes de un sujeto) *ex vivo*, *in vivo* o *in vitro*, las células presentadoras de antígeno pueden ser promovidas a presentar el polipéptido. Es decir, el polipéptido (a), (b) o (c) descrito anteriormente puede ser utilizado como el agente para tratar las células presentadoras de antígeno. Los ejemplos de las células presentadoras de antígeno que pueden ser preferentemente utilizados incluyen las células dendríticas o células B que tienen una molécula MHC clase I. Diversas moléculas MHC clase I han sido identificadas y son bien conocidas. Las moléculas de MHC en humanos son llamadas HLA. Los ejemplos de moléculas HLA de la clase I incluyen HLA-A, HLA-B, HLA-C, más específicamente HLA-A1, HLA-A0201, HLA-A0204, HLA-A0205, HLA-A0206, HLA-A0207, HLA-A11, HLA-A24,

HLA-A31, HLA-A6801, HLA-B7, HLA-B8, HLA-B2705, HLA-B37, HLA-Cw0401 y HLA-Cw0602.

Los ejemplos del uso del polipéptido anteriormente descrito en el tratamiento de células presentadoras de antígeno, como se describe en la Sección 3 siguiente, incluyen el uso del polipéptido para preparar una célula presentadora de antígeno que contiene un complejo del polipéptido y una molécula de MHC, y utilizando el polipéptido para preparar una célula T citotóxica, específica para el polipéptido.

Las células dendríticas o células B que tienen una molécula MHC de la clase I pueden ser preparadas a partir de sangre periférica por un método bien conocido. Por ejemplo, las células dendríticas específicas de tumor pueden ser inducidas mediante la inducción de células dendríticas, provenientes de la médula ósea, sangre de cordón umbilical o sangre periférica del paciente, utilizando el factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF, por sus siglas en Inglés) e IL-3 (o IL-4), y luego agregando un péptido asociado al tumor al sistema de cultivo.

Al administrar una cantidad efectiva de tales células dendríticas, puede ser inducida una respuesta deseada para la terapia de un cáncer. Como las células que van a ser empleadas, puede ser utilizada médula ósea o sangre de cordón umbilical donada por un individuo saludable, o médula ósea,

sangre periférica o similares provenientes del paciente mismo. Cuando son utilizadas células autólogas del paciente, puede ser lograda una alta seguridad y se espera que los efectos colaterales serios sean evitados. La sangre

5 periférica o la médula ósea pueden ser cualquiera de una muestra fresca, una muestra almacenada fría o una muestra congelada. Respecto a la sangre periférica, la sangre completa puede ser cultivada o los componentes leucocitarios solos pueden ser separados y cultivados, y lo último es más

10 eficiente y de este modo es preferido. Además, entre los componentes leucocitarios, pueden ser separadas las células mononucleares. En casos donde las células son originarias de la médula ósea o de sangre de cordón umbilical, las células enteras que constituyen la médula ósea pueden ser cultivadas,

15 o las células mononucleares pueden ser separadas de las mismas y cultivadas. La sangre periférica, los componentes leucocitarios de la misma y las células de médula ósea contienen células mononucleares, células madre hematopoyéticas, y células dendríticas inmaduras, a partir de

20 las cuales son originadas las células dendríticas, y también las células positivas a CD4 y similares. Para que sea utilizada la citocina, el método de producción de la misma no está restringido, y una citocina de origen natural o recombinante o similar puede ser empleada, siempre y cuando

25 su seguridad y actividad fisiológica hayan sido confirmadas.

Preferentemente, una preparación con calidad asegurada para usarse médico es utilizada en una cantidad necesaria mínima. La concentración de la o las citocinas que van a ser agregadas, no está restringida con la condición de que las 5 células dendríticas sean inducidas a la concentración y usualmente, la concentración total de la o las citocinas es preferentemente de aproximadamente 10-1000 ng/mL, más preferentemente aproximadamente 20-500 ng/mL. El cultivo puede ser llevado a cabo utilizando un medio bien conocido 10 usualmente utilizado para el cultivo de leucocitos. La temperatura de cultivo no está restringida, siempre y cuando la proliferación de los leucocitos sea lograda a la temperatura, y es más preferida una temperatura de aproximadamente 37°C, la cual es la temperatura corporal del 15 humano. El ambiente atmosférico durante el cultivo no está restringido, siempre y cuando la proliferación de los leucocitos sea lograda bajo el ambiente, y es preferentemente 5 % de CO₂ ventilada. El periodo de cultivo no está restringido, siempre y cuando un número necesario de las 20 células sean inducidas durante tal periodo, siendo usualmente de 3 días a 2 semanas. Respecto a los aparatos utilizados para la separación y cultivo de las células, los aparatos apropiados, preferentemente aquellos cuya seguridad después de la aplicación a los usos médicos ha sido confirmada, y 25 cuyas operaciones son estables y simples, pueden ser

empleados. En particular, respecto al aparato de cultivo de células, no solamente un recipiente general tal como una caja de Petri, matraz o botella, sino también un recipiente tipo capa, recipiente de plataformas múltiples, botella giratoria, 5 botella de rotación, recipiente de cultivo tipo bolsa, columna de fibra hueca o similar, puede ser utilizada.

También, mediante la expresión de un polinucleótido que codifica para los polipéptidos (a), (b) o (c) en el cuerpo de un animal sujeto, la producción de anticuerpo y las 10 células T citotóxicas pueden ser inducidas en el cuerpo viviente, y puede ser obtenido un efecto comparable a aquel obtenido en el caso de la administración del polipéptido. Es decir, el agente inductor de inmunidad de la presente invención puede ser uno que comprende, como un ingrediente 15 efectivo, un vector recombinante que tiene un polinucleótido que codifica para el polinucleótido (a), (b) o (c), cuyo vector recombinante es capaz de expresar el polipéptido en un cuerpo viviente. Tal vector recombinante, capaz de expresar un polipéptido antigénico como es mostrado en los Ejemplos 20 descritos más adelante, es también llamado una vacuna génica.

El vector utilizado para la producción de la vacuna génica no está restringido, siempre y cuando éste sea un vector capaz de expresar el polipéptido en una célula de un sujeto animal (preferentemente en una célula de mamífero) y 25 puede ser ya sea un vector plásmido o un vector viral, o

cualquier vector conocido en el campo de las vacunas génicas, puede ser también utilizado. El polinucleótido tal como el ADN o el ARN que codifica el polipéptido anteriormente descrito, puede ser fácilmente preparado como se mencionó
5 anteriormente mediante un método convencional. La incorporación del polinucleótido dentro del vector puede ser llevada a cabo utilizando un método bien conocido por aquellos expertos en la técnica.

La vía de administración de la vacuna génica es
10 preferentemente una vía parenteral tal como administración intramuscular, subcutánea, intravenosa o intra-arterial, y la dosis puede ser apropiadamente seleccionada dependiendo del tipo del antígeno y similares, y es usualmente de aproximadamente 0.1 μ g a 100 mg, preferentemente de
15 aproximadamente 1 μ g a 10 mg, en términos del peso de la vacuna génica por kilogramo de peso corporal.

Los ejemplos del método que utiliza un vector viral incluyen aquellos en donde un polinucleótido que codifica para el polipéptido anteriormente descrito, es incorporado
20 dentro de un virus de ARN o un virus de ADN, tal como un retrovirus, adenovirus, adeno-virus, virus adenoasociado, virus del herpes, virus de la vaccinia, virus de la viruela, poliovirus o virus Sindbis, y posteriormente un sujeto animal es infectado con el virus resultante. Entre éstos métodos,
25 aquellos que utilizan un retrovirus, adenovirus, virus

adenoasociado, virus de la vaccinia o similar, son especialmente preferidos.

Los ejemplos de otros métodos incluyen un método en donde un plásmido de expresión es directamente administrado intramuscularmente (método de vacuna de ADN), un método de liposoma, un método de lipofectina, un método de microinyección, un método con fosfato de calcio y un método de electroporación, y el método de vacuna de ADN y el método de liposoma son especialmente preferidos.

Los métodos para permitir efectivamente que un gen que codifica para el polipéptido anteriormente descrito utilizado en la presente invención actúe como un fármaco, incluyen un método *in vivo* en donde el gen es directamente introducido dentro del cuerpo, y un método *ex vivo* en donde un cierto tipo de células son recolectadas de un sujeto animal y el gen es introducido dentro de las células fuera del cuerpo, seguido por el retorno de las células al cuerpo (Nikkei Science, 1994, Abril, p. 20-45; The Pharmaceutical Monthly, 1994, Vol. 36, No. 1, p. 23-48; Experimental Medicine, Extra Edition, 1994, Vol. 12, No. 15; y referencias citadas en estas literaturas, y similares). El método *in vivo* es más preferido.

Cuando el gen es administrado mediante el método *in vivo*, éste puede ser administrado a través de una vía de administración apropiada dependiendo de una enfermedad que va

a ser tratada, del síntoma y similares. El gen puede ser administrado mediante, por ejemplo, administración intravenosa, intraarterial, subcutánea o intramuscular. Cuando el gen es administrado mediante el método *in vivo*,
5 éste puede ser formulado en una preparación tal como una solución, y en general, es formulado en una solución de inyección o similar que contiene el ADN que codifica para el péptido anteriormente descrito de la presente invención, como un ingrediente efectivo, y donde sea necesario, un portador
10 farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, solución salina fisiológica o solución amortiguadora) puede ser adicionalmente agregado a la solución. En el caso de un liposoma o liposoma de fusión membranal (por ejemplo, liposoma del virus Sendai (HVJ)) que contiene el ADN, el
15 liposoma puede ser formulado en una preparación de liposoma tal como una suspensión, una preparación congelada, o una preparación congelada concentrada por centrifugación.

En la presente invención, "la secuencia nucleotídica representada por la SEQ ID NO: 1" incluye no
20 solamente la secuencia nucleotídica representada por la SEQ ID NO: 1 misma, sino también la secuencia complementaria a ésta. De este modo, el polinucleótido que tiene la secuencia de nucleótidos representada por la SEQ ID NO: 1" incluye un polinucleótido de una sola hebra que tiene la secuencia de
25 nucleótidos representada por la SEQ ID NO: 1 misma, un

polinucleótido de una sola hebra que tiene la secuencia de nucleótidos complementaria a ésta, y un polinucleótido de doble hebra compuesto de estos polinucleótidos de una sola hebra. Cuando un polinucleótido que codifica para un polipéptido utilizado en la presente invención es preparado, cualquiera de éstas secuencias de nucleótidos es apropiadamente seleccionada, y aquellos expertos en la técnica pueden llevar a cabo fácilmente la selección.

3. Célula presentadora de antígeno o célula T citotóxica

La presente invención proporciona además un método para preparar una célula presentadora de antígeno que contiene un complejo del polipéptido como se mencionó anteriormente, y una molécula MHC, que comprende poner en contacto el polipéptido con una célula presentadora de antígeno proveniente de un sujeto *ex vivo* o *in vitro*.

La presente invención también proporciona una célula presentadora de antígeno caracterizada porque contiene un complejo del polipéptido como se mencionó anteriormente, y una molécula MHC y obtenida mediante el método.

El método mismo de poner en contacto el polipéptido como se mencionó anteriormente con una célula presentadora de antígeno *ex vivo* o *in vitro*, puede ser llevado a cabo mediante un método bien conocido en la técnica, por ejemplo, mediante el cultivo de la célula presentadora de antígeno en

un líquido de cultivo que contiene el polipéptido. Como el medio, puede ser utilizado un medio comercialmente disponible para cultivar las células presentadoras de antígeno. La concentración del polipéptido en el medio, que no está particularmente limitada, es usualmente de aproximadamente 1 a 100 µg/ml y preferentemente de aproximadamente 5 a 20 µg/ml. La densidad celular durante el cultivo, la cual no está particularmente limitada, es usualmente de aproximadamente 10^3 a 10^7 células/ml, y preferentemente aproximadamente 5×10^4 a 5×10^6 células/ml. El cultivo es preferentemente llevado a cabo mediante métodos rutinarios a 37°C en una atmósfera de 5 % de CO₂. La longitud de un péptido que puede ser presentado por la célula presentadora de antígeno sobre la superficie del mismo, es usualmente de aproximadamente 30 residuos de aminoácidos a lo máximo. Por consiguiente, cuando la célula presentadora de antígeno es puesta en contacto con el polipéptido *ex vivo* o *in vitro*, el polipéptido puede ser preparado para tener una longitud de 30 residuos de aminoácidos o menos; sin embargo, la longitud no está limitada a ésta.

Mediante el cultivo de la célula presentadora de antígeno en presencia de un polipéptido como se mencionó anteriormente, el polipéptido es integrado dentro de una molécula MHC de la célula presentadora de antígeno, y presentada sobre la superficie de la célula presentadora de

antígeno. Por consiguiente, es posible preparar una célula presentadora de antígeno, aislada, que contiene un complejo del polipéptido y la molécula MHC. Tal célula presentadora de antígeno puede presentar el polipéptido *in vivo*, *ex vivo* o *in vitro* a una célula T, y puede inducir y depositar una célula T citotóxica específica para el polipéptido.

La presente invención proporciona además un método para preparar una célula T citotóxica específica al polipéptido como se mencionó anteriormente, que comprende poner en contacto la célula presentadora de antígeno con una célula T proveniente de un sujeto *ex vivo* o *in vitro*, para activar la célula T.

La presente invención también proporciona una célula T citotóxica específica para el polipéptido como se mencionó anteriormente, obtenida mediante este método.

Al poner en contacto una célula presentadora de antígeno, la cual contiene un complejo del polipéptido como se mencionó anteriormente y una molécula MHC, preparada de la manera anteriormente mencionada, con una célula T *ex vivo* o *in vitro*, la célula T citotóxica específica para el polipéptido puede ser inducida y proliferada. El contacto puede ser realizado mediante el co-cultivo de la célula presentadora de antígeno y la célula T en un medio líquido; por ejemplo, al suspender la célula presentadora de antígeno en un medio líquido, colocando la suspensión resultante en un

recipiente tales como los pozos de una microplaca, agregando la célula T a los pozos, y cultivándolas. La proporción de mezclado de la célula presentadora de antígeno y la célula T durante el co-cultivo, que no está particularmente limitada, es usualmente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:100, preferentemente aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:20 en términos de una proporción de los números de las células. La densidad de la célula presentadora de antígeno en el medio líquido, que no está particularmente limitada, es usualmente de aproximadamente 100 a 10,000,000 células/ml, y preferentemente de aproximadamente 10,000 a 1,000,000 células/ml. El co-cultivo es preferentemente llevado a cabo mediante métodos rutinarios a 37°C en atmósfera de 5 % de CO₂. Como el medio, puede ser utilizado un medio de cultivo comercialmente disponible para la célula presentadora de antígeno/célula T. El tiempo de cultivo, el cual no está particularmente limitado, es usualmente aproximadamente 2 días a 3 semanas, y preferentemente de aproximadamente 4 días a 2 semanas. El co-cultivo es preferentemente llevado a cabo en presencia de uno o más tipos de interleucinas tales como IL-2, IL-6, IL-7 e IL-12. En este caso, las concentraciones de IL-2 e IL-7 son usualmente de aproximadamente 5 a 20 U/ml, la concentración de IL-6 es usualmente de aproximadamente 500 a 2000 U/ml, y la concentración de IL-12 es usualmente de aproximadamente 5 a 20 ng/ml; sin embargo, las

concentraciones no están limitadas a éstas. El co-cultivo puede ser repetido una vez o varias veces al suplementar la célula presentadora de antígeno, fresca. Por ejemplo, una operación, la cual comprende descartar el sobrenadante de cultivo después del co-cultivo, agregar una suspensión de la célula presentadora de antígeno, fresca, y llevar a cabo el co-cultivo, puede ser repetida una vez o varias veces. Las condiciones de co-cultivo pueden ser las mismas que se describen anteriormente.

10 A través del co-cultivo, la célula T citotóxica, específica para el polipéptido es inducida y proliferada. Por consecuencia, el uso del polipéptido anteriormente mencionado puede ser para preparar una célula T aislada que se enlaza selectivamente a un complejo del polipéptido y la molécula
15 MHC.

 Como se describen en los Ejemplos siguientes, el gen de CSPG5 es específicamente expresado en una célula de cáncer de mama, un tejido de cáncer de mama, una célula de cáncer de pulmón, un tejido de cáncer de pulmón, una célula
20 de cáncer hepático, un tejido de cáncer hepático, una célula de tumor cerebral, un tejido de tumor cerebral, una célula de cáncer de ovario, un tejido de cáncer de ovario, leucemia, linfoma maligno, una célula de adenocarcinoma, un tejido de adenocarcinoma, mastocitoma, una célula de carcinoma de
25 células escamosas, una célula de melanoma, o una célula de

neuroblastoma. Por consiguiente, en estos cánceres, se piensa que CSPG5 está significativamente más ampliamente presente que en las células normales. Si la célula T citotóxica preparada de la manera anteriormente descrita es administrada *in vivo*, tal que una parte del polipéptido CSPG5 que existe en las células cancerosas es presentada por la molécula MHC sobre la superficie de una célula cancerosa, la célula T citotóxica puede dañar a la célula cancerosa mediante el uso de la parte del polipéptido CSPG5 como un marcador. La célula presentadora de antígeno que presenta una parte del polipéptido CSPG5 puede inducir y proliferar la célula T citotóxica específica para el polipéptido *in vivo*. De este modo, las células cancerosas pueden ser también dañadas por la administración de la célula presentadora de antígeno a un cuerpo viviente. Más específicamente, la célula T citotóxica y la célula presentadora de antígeno preparada mediante el uso del polipéptido anteriormente mencionado, son también útiles para tratar y/o prevenir el cáncer, de manera similar al agente inductor de inmunidad de la presente invención.

En los casos donde las células presentadoras de antígeno aisladas, anteriormente descritas, o las células T aisladas son administradas a un cuerpo viviente, éstas son preferentemente preparadas mediante el tratamiento de las células presentadoras de antígeno o las células T recolectadas de un paciente que va a ser tratado con el

polipéptido (a), (b) o (c) como se describe anteriormente, con el fin de evitar la respuesta inmunitaria en el cuerpo viviente que ataca a estas células como cuerpos extraños.

El agente de tratamiento y/o prevención para el
5 cáncer que comprende, como un ingrediente efectivo, las células presentadoras de antígeno o las células T, es preferentemente administrado vía una ruta de administración parenteral, por ejemplo, mediante administración intravenosa o intra-arterial. La dosis es apropiadamente seleccionada
10 dependiendo de los síntomas, el propósito de la administración y similares, y usualmente 1 célula a 10,000,000,000,000 células, preferentemente 1,000,000 de células a 1,000,000,000 de células, cuya dosis es preferentemente administrada una vez cada varios días hasta
15 una vez cada varios meses. La preparación puede ser, por ejemplo, las células suspendidas en solución salina amortiguada, fisiológica, y la preparación puede ser utilizada en combinación con otro u otros agentes anticancerosos, una o varias citocinas o similares. Además,
20 uno o más aditivos bien conocidos en el campo de la técnica farmacéutica pueden ser también agregados.

EJEMPLOS

Ahora, la presente invención será más específicamente descrita enseguida con base en los Ejemplos;
25 sin embargo, el alcance de la presente invención no está

limitado por los Ejemplos.

Ejemplo 1

Obtención de la nueva proteína antigénica del cáncer mediante el método SEREX.

5 (1) Preparación de la biblioteca de cADN

El ARN total fue extraído de testículos caninos de acuerdo con el método de Guanidinio ácido Fenol-Cloroformo, y luego el ARN poli(A) fue purificado mediante el uso del kit de purificación de mARN, Oligotex-dT30 (Takara Shuzo Co.,
10 Ltd., Kioto Japón) de acuerdo con el protocolo anexo al kit.

Utilizando el mARN obtenido (5 µg), fue sintetizada una biblioteca de fagos de cADN. Para la preparación de la biblioteca de fagos de cADN, se utilizaron un kit de Síntesis de cADN, un kit de síntesis de Zap-cADN o un kit de clonación
15 ZAP-cADN GigapackIII Gold (STRATAGENE) de acuerdo con el protocolo anexo al kit. El tamaño de la biblioteca de fagos de cADN preparada, fue de 1×10^6 pfU/ml.

(2) Selección de la biblioteca de cADN con suero

Utilizando la biblioteca de fago de cADN preparada,
20 se llevó a cabo la inmunoselección. Más específicamente, el hospedero *E. coli* (XL1-Blue MRF') fue infectado con el fago para obtener así 2340 clones en una placa de agarosa NZY de $\phi 90 \times 15$ mm y cultivada a 42°C por 3 a 4 horas para obtener las placas. La placa fue cubierta con membrana de
25 nitrocelulosa (Hybond C Extra: GE Healthcare Bio-Science)

impregnada con IPTG (isopropil- β -D-tiogalactósido) a 37°C por 4 horas, para inducir la expresión de la proteína, y la proteína fue transferida a la membrana. Después de esto, la membrana fue tomada, humedecida en TBS (10 mM Tris-HCl, 5 cloruro de sodio 150 mM, pH 7.5) que contenía 0.5 % de leche en polvo descremada, y se agitó a 4°C toda la noche para suprimir una reacción no específica. Este filtro se dejó reaccionar con el suero diluido a 500 veces de un perro enfermo, a temperatura ambiente por 2 a 3 horas.

10 Como los sueros de perro enfermo anteriormente mencionados, fueron utilizados los sueros tomados de perros con cáncer de mama. Los sueros fueron almacenados a -80°C y tratados previamente inmediatamente antes del uso. El método del pretratamiento de los sueros fue como sigue. Es decir, 15 primeramente, el hospedero *Escherichia coli* (XL1-Blue MRF') fue infectado con el fago λ ZAP Express, dentro del cual no fue insertado ningún gen extraño, y luego se cultivó sobre un medio de placa NZY a 37°C toda la noche. Subsecuentemente, se agregó a la placa carbonato ácido de sodio 0.2 M como 20 amortiguador (pH 8.3) que contenía cloruro de sodio 0.5 M, y la placa se dejó reposar a 4°C por 15 horas, seguido por la recolección del sobrenadante como un extracto de *Escherichia coli*/fago. Después de esto, el extracto recolectado de *Escherichia coli*/fago se dejó fluir a través de una columna 25 de NHS (GE Healthcare Bio-Science) para inmovilizar las

proteínas derivadas de *Escherichia coli*/fago sobre la columna. El suero proveniente del paciente canino se dejó fluir a través de y reaccionar con la columna inmovilizada con proteína para remover los anticuerpos adsorbidos a la *Escherichia coli* y al fago desde el suero. La fracción del suero pasada a través de la columna fue diluida 500 veces con TBS que contenía 0.5 % de leche en polvo descremada, y el diluyente resultante se utilizó como un material para la inmunoselección.

10 La membrana sobre la cual el suero tratado de este modo y la proteína de fusión anteriormente descrita fueron transferidos, se lavó 4 veces con TBS-T (0.05 % Tween 20/TBS), y se dejó reaccionar con la IgG de cabra anti-perro (IgG-h+1 de Cabra anti-Perro, conjugada a HRP; BETHYL
15 Laboratories) diluida a 5,000 veces con TBS que contenía 0.5 % de leche en polvo descremada como un anticuerpo secundario a temperatura ambiente por 1 hora, seguido por la detección mediante reacción de coloración enzimática utilizando la solución de reacción NBT/BCIP (Roche). Las colonias en las
20 posiciones donde se observó una reacción de coloración positiva, fueron recuperadas a partir de la placa de agarosa NZY que tenía un tamaño de $\Phi 90 \times 15$ mm, y se disolvió en 500 μ l de amortiguador SM (NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM, Tris-HCl 50 mM, 0.01 % de gelatina; pH 7.5). La selección fue repetida
25 como una segunda y tercera selección de la misma manera que

se describe anteriormente, hasta que fue obtenida una colonia positiva a la reacción de coloración simple, con lo cual se aísla un clon positivo después de seleccionar 9110 clones de fago reactivos con la IgG en el suero.

5 (3) Búsqueda de identidad de secuencia del gen del antígeno aislado

Con el fin de someter el clon positivo simple aislado por el método anteriormente descrito al análisis de la secuencia de nucleótidos, se llevó a cabo una operación
10 para la conversión del vector fago a un vector plásmido. Específicamente, una solución (200 μ L) que contenía el hospedero *Escherichia coli* (XL1-Blue MRF') preparada para mostrar una absorbancia OD₆₀₀ de 1.0, una solución de fago purificado (100 μ L) y 1 μ L adicional del fago auxiliar
15 ExAssist (STRATAGENE) fueron mezclados y se dejaron reaccionar a 37°C por 15 minutos. El medio LB (3 mL) fue agregado y el cultivo fue llevado a cabo a 37°C por 2.5 a 3 horas. El cultivo resultante fue inmediatamente mantenido en un baño de agua a 70°C por 20 minutos, y luego se centrifugó
20 a 4°C a 1000 x g por 15 minutos para recuperar el sobrenadante como una solución de fagémido. Subsecuentemente, una solución que contenía un hospedero fagémido *Escherichia coli* (SOLR) preparado para tener una absorbancia OD₆₀₀ de 1.0 y la solución de fago purificada (10 μ L) se mezclaron y se
25 dejaron reaccionar a 37°C por 15 minutos. La solución

resultante (50 μ L) fue sembrada sobre un medio de agar LB que contenía ampicilina (concentración final: 50 μ g/mL) y se cultivó a 37°C toda la noche. Una colonia de SOLR transformada única fue recogida, cultivada en el medio LB que
5 contenía ampicilina (concentración final: 50 μ g/mL) a 37°C y, después de esto, purificada por el plásmido del Kit QIAGEN Miniprep (QIAGEN) para obtener un ADN plásmido que tenía un inserto deseado.

El plásmido purificado fue sometido a la caminata
10 de cebador utilizando el cebador T3 representado por la SEQ ID NO: 17, y el cebador T7 representado por la SEQ ID NO: 18, para analizar la secuencia de longitud completa del inserto. La secuencia génica representada por la SEQ ID NO: 1 fue obtenida mediante el análisis de secuenciamiento. Utilizando
15 la secuencia nucleotídica del gen y la secuencia de aminoácidos para la misma, la búsqueda de identidad secuencial, la cual es una búsqueda para la secuencia idéntica con genes conocidos, fue llevada a cabo mediante el programa de búsqueda de identidad de secuencia BLAST
20 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>). Como resultado, se encontró que el gen obtenido anteriormente es el gen de CSPG5. En la CSPG5 humana, la cual es un factor humano homólogo con la CSPG5 canina, fueron ambas 87 %. En la CSPG5 de cat, la identidad de secuencia de nucleótidos fue de 92 %
25 y la identidad de la secuencia de aminoácidos fue de 91 %. En

el factor homólogo de ratón, es decir, CSPG5 de ratón, la identidad de secuencia de nucleótidos fue de 84 % y la identidad de la secuencia de aminoácidos fue de 85 %. Las secuencias de nucleótidos de la CSPG5 humana son representadas por las SEQ ID NOs: 3, 5, 7, 9 y 11, y las secuencias de aminoácidos para las mismas son representadas por las SEQ ID NO: 4, 6, 8, 10 y 12. La secuencia de nucleótidos de la CSPG5 de gato es representada por la SEQ ID NO: 13, y la secuencia de aminoácidos para la misma es representada por la SEQ ID NO: 14. La secuencia de nucleótidos de la CSPG5 de ratón es representada por la SEQ ID NO: 15 y la secuencia de aminoácidos de la misma es representada por la SEQ ID NO: 16.

15 (4) Análisis de expresión de genes en diferentes tejidos

La expresión de los genes obtenidos mediante el método anterior en tejidos normales y en tejidos cancerosos, y las líneas celulares cancerosas provenientes de perros, humanos y ratones, fue examinada mediante un método de RT-PCR (PCR de Transcripción Inversa). La reacción de transcripción inversa fue llevada a cabo como sigue. Primeramente, los ARNs totales fueron extraídos de los tejidos individuales (50-100 mg) y las líneas celulares individuales (5-10 x 10⁶ células) mediante el uso del reactivo TRIZOL (Invitrogen) de acuerdo con el protocolo anexo. Utilizando los ARNs totales, los

cADNs fueron sintetizados mediante el uso del Sistema de Síntesis de Primera Hebra Superscript (Superscript First-Strand Synthesis System) para RT-PCR (Invitrogen) de acuerdo con el protocolo anexo. Como los cADNs de los tejidos normales humanos (provenientes de cerebro, hipocampo, testículos, colón y placenta), fueron utilizados el cADN de combinado de genes (Invitrogen), el cADN QUICK-Clone (Clontech) y la Biblioteca de cADN Large-Insert (Clontech). La reacción de PCR fue llevada a cabo mediante el uso de los cebadores específicos de genes obtenidos (los cebadores caninos son representados por la SEQ ID NOS: 19 y 20, los cebadores humanos son representados por la SEQ ID NOS: 21 y 22, los cebadores de ratón son representados por la SEQ ID NOS: 23 y 24), como sigue: Es decir, los reactivos fueron agregados al amortiguador anexo en donde los reactivos que contienen 0.25 μ M de la muestra, preparados mediante la reacción de transcripción inversa, los cebadores anteriores (2 μ l para cada uno), los dNTPs (0.2 mM para cada uno) y 0.65 U de la polimerasa Extaq (Takara Shuzo Co., Ltd.). 25 μ L de la mezcla de reacción en total fueron sometidos a PCR utilizando un Ciclador Térmico (BIO RAD). En la PCR, fueron repetidos 30 ciclos, en donde un ciclo consiste de los tratamientos: a 94°C por 30 segundos; 55°C por 30 segundos; y a 72°C por un minuto. Para comparación, los cebadores específicos de GAPDH (es decir, los cebadores de GAPDH canino

y humano, representados por las SEQ ID NOs: 25 y 26, y los cebadores de GAPDH de ratón representados por las SEQ ID NOs: 27 y 28) fueron simultáneamente utilizados. Como resultado, como se muestra en la Figura 1, el gen de CSPG5 canino no fue expresado en casi todos los tejidos caninos normales, pero éste fue fuertemente expresado en tejidos tumorales caninos. De manera similar al gen de CSPG5 canino, la expresión de los genes de CSPG5 de humano y de ratón, en tejidos normales de humano y de ratón fue casi no confirmada; sin embargo, la expresión de los mismos fue detectada en células cancerosas, es decir cáncer de mama, cáncer de pulmón, tumor cerebral, cáncer de ovario, leucemia, líneas celulares de linfoma maligno (Figuras 2 y 3).

Ejemplo 2

15 Análisis para la antigenicidad de cáncer *in vivo* de CSPG5

(1) Preparación del vector recombinante que expresa CSPG5 *in vivo*

Un vector recombinante que expresa CSPG5 *in vivo* fue preparado con base en la secuencia de nucleótidos representada por la SEQ ID NO: 15, de acuerdo con el siguiente método. La PCR fue llevada a cabo como sigue. Se preparó una mezcla de reacción mediante la adición de los reactivos: una molécula de cADN (1 μ L), la cual fue preparada a partir de la línea celular de neuroblastoma de ratón 1

(N2a: adquirida de la ATCC) cuya expresión fue observada en el Ejemplo 1, dos tipos de cebadores (0.4 μ M para cada uno) que tenían las secuencias escindidas con las secuencias de restricción HindIII y XbaI (representadas por las SEQ ID NOs: 29 y 30), 0.2 mM de dNTPs, y 1.25 U de la polimerasa PrimeSTAR HS (Takara Shuzo Co., Ltd.), y el amortiguador anexo para obtener así una cantidad total de 50 μ L; y se sometió a PCR utilizando un Ciclador Térmico (BIO RAD). En la PCR, fueron repetidos 30 ciclos, en donde un ciclo consiste de los tratamientos: a 98°C por 10 segundos; a 55°C por 15 segundos; y a 72°C por 4 minutos. Los dos tipos anteriormente mencionados de cebadores fueron utilizados para amplificar una región que codifica para una secuencia de aminoácidos de longitud completa representada por la SEQ ID NO: 15. Después de la PCR, el ADN amplificado fue sometido a electroforesis sobre gel de agarosa al 1 %, y un fragmento de ADN apropiadamente de 1000 pares de bases (bp) fue purificado mediante el uso del Kit de Extracción en Gel QIAquick (QIAGEN).

El fragmento de ADN purificado fue ligado al vector de clonación pCR-Blunt (Invitrogen), cuyo vector fue luego transformado dentro de las células de *E. coli*, seguido por la recuperación del vector plásmido. Mediante su secuenciamiento, se confirmó que la secuencia del fragmento del gen amplificado fue idéntica con una secuencia deseada.

El plásmido cuya secuencia fue idéntica con la secuencia deseada, fue tratado con las enzimas de restricción HindIII y XbaI. Después de que fue llevada a cabo la purificación con el Kit de Extracción en Gel QIAquick, fue insertada una
5 secuencia génica deseada dentro del vector de expresión de mamífero PCDNA3.1 (Invitrogen) tratado con las enzimas de restricción HindIII y XbaI. Debido al uso del vector, la proteína CSPG5 es producida en una célula de mamífero.

El ADN plásmido (100 µg) preparado anteriormente,
10 50 µg de partículas de oro (Bio Rad), espermidina (100 µl) (SIGMA) y cloruro de calcio 1M (100 µl (SIGMA)) fueron agregados. La mezcla se agitó con un agitador en torbellino y se dejó reposar por 10 minutos a temperatura ambiente (de aquí en adelante denominadas como "partículas de oro-ADN").
15 Después de la centrifugación a 3000 rpm por un minuto, el sobrenadante fue desechado, seguido por el lavado del botón tres veces con 100 % de etanol (WAKO). A las partículas de oro-ADN, se agregó 100 % de etanol (6 ml), y la mezcla se agitó suficientemente en torbellino. Las partículas de oro-
20 ADN fueron vaciadas en una Tubería Tefzel (Bio Rad) para precipitarlas sobre su pared. La Tubería Tefzel con las partículas de oro-ADN adheridas, fue secada al aire mediante la eliminación del etanol, y después de esto cortada en piezas que tenían una longitud adecuada para usarse en la
25 pistola de genes.

(2) Efecto antitumoral de CSPG5 mediante el método de vacuna de ADN

Diez ratones A/J (de 7 semanas de edad, machos, adquiridos de Japan SLC) fueron utilizados. El tubo preparado
5 anteriormente fue inmovilizado sobre una pistola de genes. Una vacuna de ADN fue percutáneamente administrada a la cavidad peritoneal afeitada de los ratones con la ayuda de gas helio puro a una presión de 28.12 kg/cm² (400 psi) tres veces cada 7 días (cantidad de inoculación del ADN plásmido:
10 2 µg/animal). Después de la administración percutánea, las células N2a, las cuales son una línea celular de neuroblastoma de ratón, fueron injertadas a cada ratón, para evaluar el efecto antitumoral (denominado como un modelo de prevención). Para el control, el ADN plásmido sin el gen de
15 CSPG5 insertado, fue administrado a 10 ratones en cada grupo modelo.

El efecto antitumoral fue evaluado para el tamaño de un tumor (diámetro largo x (diámetro corto)² / 2) y la proporción de ratones sobrevivientes. Como resultado, en el
20 modelo de prevención, los tamaños del tumor después de 21 días del grupo control y el grupo de administración del plásmido CSPG5, fueron de 1866 mm³ y 459 mm³, respectivamente. De este modo, se encontró que el tamaño del tumor fue significativamente reducido en el grupo de administración del
25 plásmido CSPG5. Como resultado de que la situación de

supervivencia fuera observada en el modelo de prevención, los casos completos del grupo control murieron 54 días después de la administración; mientras que en el grupo de administración con el plásmido CSPG5, 60 % de los ratones estaban vivos. A partir de estos resultados, fue demostrado el efecto antitumoral significativo sobre el grupo de administración con el plásmido CSPG5, en comparación al grupo control.

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

La presente invención proporciona un agente inductor de inmunidad que comprende un polipéptido que muestra una actividad antitumoral hacia los cánceres, y de este modo es útil para tratar y/o prevenir los cánceres.

TEXTO LIBRE DEL LISTADO DE SECUENCIAS

SEQ ID NO: 17: cebador T3

15 SEQ ID NO: 18: cebador R7

SEQ ID NO: 19: cebador RT de canis (perro) en antisentido

SEQ ID NO: 20: cebador RT de canis (perro) en antisentido

20 SEQ ID NO: 21; cebador RT humano en sentido

SEQ ID NO: 22; cebador RT humano en antisentido

SEQ ID NO: 23; cebador RT de ratón en sentido

SEQ ID NO: 24; cebador RT de ratón en antisentido

SEQ ID NOs: 25 y 26; cebador GAPDH

25 SEQ ID NOs: 27 y 28; cebador GAPDH

SEQ ID NO: 29: cebador mus-fullCSPG5 en sentido

SEQ ID NO: 30: cebador mus-fullCSPG5 en antisentido

Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes citadas aquí son incorporadas por referencia en su
5 totalidad.

Se hace constar que con relación a esta fecha el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

5 1. Un agente inductor de inmunidad, caracterizado porque comprende, como un ingrediente activo, (i) al menos un polipéptido que tiene actividad inductora de inmunidad y seleccionado de los siguientes polipéptidos (a), (b) y (c), o
10 (ii) un vector recombinante que comprende un polinucleótido que codifica el polipéptido, y capaz de expresar el polipéptido *in vivo*:

 (a) un polipéptido que consiste de la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 8, 4, 6, 10, 12, 2 o 14, y un polipéptido que consiste de 7 o más aminoácidos
15 consecutivos en la secuencia de aminoácidos;

 (b) un polipéptido que tiene una identidad secuencial de 85 % o más, con la secuencia de aminoácidos representada por la SEQ ID NO: 8, 4, 6, 10, 12, 2 o 14, y un polipéptido que consiste de 7 o más aminoácidos consecutivos
20 en la secuencia de aminoácidos del polipéptido;

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

 2. El agente inductor de inmunidad de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el polipéptido
25 que tiene actividad inductora de inmunidad es un polipéptido

que consiste de la secuencia de aminoácidos representada por las SEQ ID NO: 8, 4, 6, 10, 12, 2 o 14.

3. El agente inductor de inmunidad de conformidad con la reivindicación 1 o 2, para usarse en el tratamiento de
5 células presentadoras de antígeno.

4. El agente inductor de inmunidad de conformidad con la reivindicación 1 o 2, para usarse en el tratamiento y/o prevención del cáncer.

5. El agente inductor de inmunidad para usarse de
10 conformidad con la reivindicación 4, en donde el cáncer es un cáncer que expresa CSPG5.

6. El agente inductor de inmunidad para usarse de conformidad con la reivindicación 4 o 5, en donde el cáncer es tumor cerebral, leucemia, linfoma maligno o neuroblastoma.

15 7. El agente inductor de inmunidad para usarse de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende además un inmunomejorador.

8. El agente inductor de inmunidad para usarse de conformidad con la reivindicación 7, en donde el
20 inmunomejorador es al menos uno seleccionado del grupo que consiste de adyuvante incompleto de Freund, Montanide, Poly IC y derivados de los mismos, oligonucleótidos CpG, interleucina 12, interleucina 18, interferón- α , interferón β , interferón- ω , interferón- γ , y el ligando Flt 3.

25 9. Un método para preparar una célula presentadora

de antígeno que contiene un complejo del polipéptido definido de conformidad con la reivindicación 1 y una molécula MHC, caracterizado porque comprende poner en contacto el polipéptido con una célula presentadora de antígeno
5 proveniente de un sujeto *ex vivo* o *in vitro*.

10. El método de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque la célula presentadora de antígeno es una célula dendrítica o célula B que tiene una molécula MHC de la clase I.

10 11. Un método para preparar una célula T citotóxica específica para el polipéptido definido de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende poner en contacto la célula presentadora de antígeno obtenida mediante el método de conformidad con la reivindicación 9 o 10, con
15 una célula T proveniente de un sujeto *ex vivo* o *in vitro*, con lo cual se activa la célula T.

12. Una célula presentadora de antígeno, caracterizada porque es obtenida mediante el método de conformidad con la reivindicación 9 o 10 y que contiene un
20 complejo del polipéptido definido de conformidad con la reivindicación 1 y una molécula MHC.

13. Una célula T citotóxica, caracterizada porque es obtenida mediante el método de conformidad con la reivindicación 11 y específica para el polipéptido definido
25 de conformidad con la reivindicación 1.

RESUMEN DE LA INVENCION

Esta solicitud proporciona un agente inductor de inmunidad que comprende, como un ingrediente activo, al menos un polipéptido que tiene actividad inductora de inmunidad y
5 seleccionado de (a) los polipéptidos que consisten de las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NO: 8, 4, 6, 10, 12, 2 y 14, y los polipéptidos que consisten de 7 o más aminoácidos consecutivos en las secuencias de aminoácidos, (b) los polipéptidos que tienen una identidad
10 secuencial de 85 % o más con las secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NO: 8, 4, 6, 10, 12, 2 y 14, y los polipéptidos que consisten de 7 o más aminoácidos consecutivos en las secuencias de aminoácidos, y (c) los polipéptidos que comprenden los polipéptidos de acuerdo a (a)
15 o (b) como las secuencias parciales, o un vector recombinante que comprende un polinucleótido que codifica para el polipéptido, y capaz de expresar el polipéptido *in vivo*.

Fig. 1

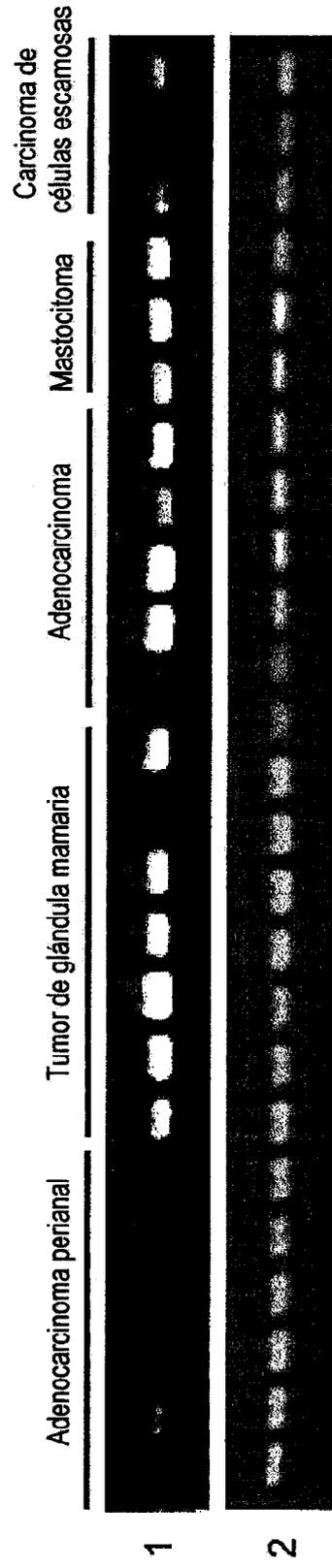


Fig. 2

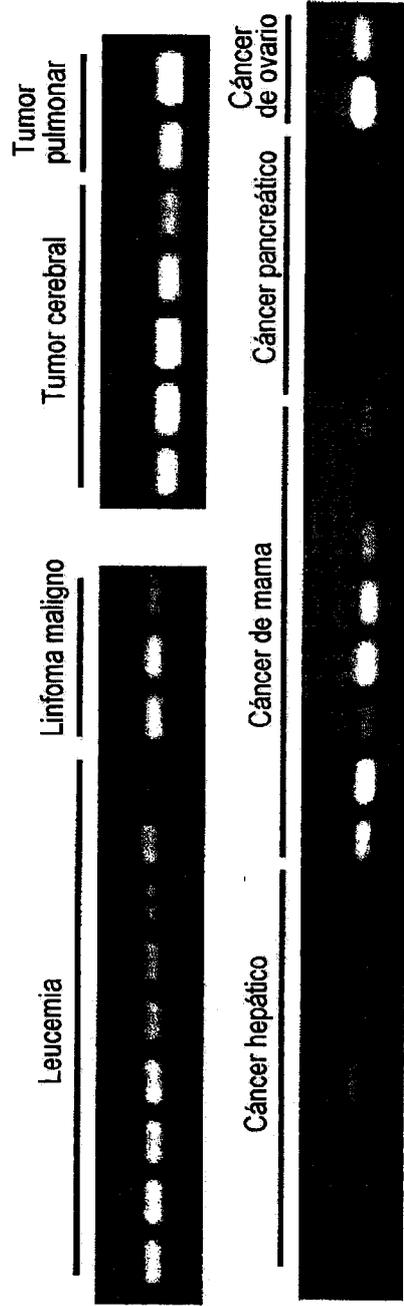
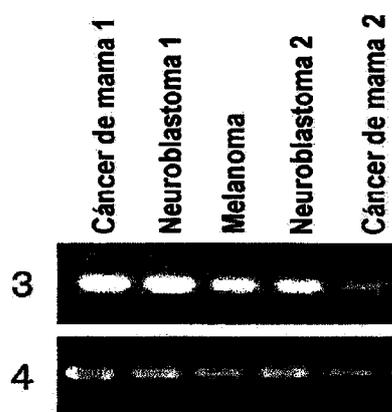


Fig. 3



LISTADO DE SECUENCIAS

<110> TORAY INDUSTRIES, INC.

5 <120> AGENTE INDUCTOR DE INMUNIDAD

<130> PH-6534-PCT

<150> JP 2015-093354

10 <151> 2015-04-30

<160> 30

<170> PatentIn versión 3.1

15 <210> 1

<211> 2270

<212> ADN

<213> Canis familiaris

20 <220>

<221> CDS

<222> (1)..(1434)

<223>

25 <400> 1

ggg gag gag gag acc tcg tgt act gca cct ggc ggc ctg ccg gcc gtg 48
 Gly Glu Glu Glu Thr Ser Cys Thr Ala Pro Gly Gly Leu Pro Ala Val
 1 5 10 15

30 gtg ggg cct ggg gtc ggg cca gag gag gcg ctg gag gcg tcc gcg gcc 96
 Val Gly Pro Gly Val Gly Pro Glu Glu Ala Leu Glu Ala Ser Ala Ala
 20 25 30

35 gtg acc ggc aca gcc tgg ctg gag gct gac agc ccg ggc ctg ggc gga 144
 Val Thr Gly Thr Ala Trp Leu Glu Ala Asp Ser Pro Gly Leu Gly Gly
 35 40 45

40 gcg acc gta gag gct ggc agc ggc gac acc cag gcc ctt ccg gcc acg 192
 Ala Thr Val Glu Ala Gly Ser Gly Asp Thr Gln Ala Leu Pro Ala Thr
 50 55 60

45 ctc ccg act ccg gag gag gcc ctc cga cgt gca tcg gtg gcc ccc gcc 240
 Leu Pro Thr Pro Glu Glu Ala Leu Arg Arg Ala Ser Val Ala Pro Ala
 65 70 75 80

50 acc ccc gag act aca gag gcc agc gga cca ccc tcc ccc act cct gcc 288
 Thr Pro Glu Thr Thr Glu Ala Ser Gly Pro Pro Ser Pro Thr Pro Gly
 85 90 95

55 gac cag cta cgc cca ggc ccc gaa ctc ccc aag gag agc ccc ttg gag 336
 Asp Gln Leu Arg Pro Gly Pro Glu Leu Pro Lys Glu Ser Pro Leu Glu
 100 105 110

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

gcctctctgc ctggcttgca aagagccatc ttcttgctat gtcctcaciaa ggccttttgt 2094
 ctgtgcacat ctcttcctct tctgataagg acaccagtcc tattggccta ggatccattt 2154
 5 aacctcaatt acctcctcat aggcctact ccagatacag tcacacttag gggttatggc 2214
 ttcaacatga cttttgggggt gacataattc agtcacaag tctgtagcac ctgatt 2270

10 <210> 2
 <211> 477
 <212> PRT
 <213> Canis familiaris

15 <400> 2
 Gly Glu Glu Glu Thr Ser Cys Thr Ala Pro Gly Gly Leu Pro Ala Val
 1 5 10 15
 20 Val Gly Pro Gly Val Gly Pro Glu Glu Ala Leu Glu Ala Ser Ala Ala
 20 25 30
 25 Val Thr Gly Thr Ala Trp Leu Glu Ala Asp Ser Pro Gly Leu Gly Gly
 35 40 45
 30 Ala Thr Val Glu Ala Gly Ser Gly Asp Thr Gln Ala Leu Pro Ala Thr
 50 55 60
 35 Leu Pro Thr Pro Glu Glu Ala Leu Arg Arg Ala Ser Val Ala Pro Ala
 65 70 75 80
 40 Thr Pro Glu Thr Thr Glu Ala Ser Gly Pro Pro Ser Pro Thr Pro Gly
 85 90 95
 45 Asp Gln Leu Arg Pro Gly Pro Glu Leu Pro Lys Glu Ser Pro Leu Glu
 100 105 110
 50 Val Trp Leu Asn Leu Gly Gly Ser Thr His Asp Pro His Gly Pro Glu
 115 120 125
 55 Pro Thr Phe Pro Phe Gln Gly Thr Leu Glu Pro Arg Pro Ala Ser Asp
 130 135 140
 Ile Ile Asp Ile Asp Tyr Phe Glu Gly Leu Asp Gly Glu Gly Arg Gly
 145 150 155 160

Ala Asp Leu Gly Ser Phe Pro Val Ser Pro Gly Thr Ser Glu His His
165 170 175

5 Pro Asp Thr Gly Gly Glu Thr Pro Ser Trp Ser Leu Leu Asp Leu Tyr
180 185 190

10 Asp Asp Phe Thr Pro Phe Asp Glu Ser Asp Phe Tyr Pro Thr Thr Ser
195 200 205

15 Phe Tyr Asp Asp Leu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Asp Asp Asp Lys
210 215 220

20 Asp Ala Ala Glu Gly Gly Asp Leu Glu Asp Glu Ser Asp Leu Leu Val
225 230 235 240

25 Pro Thr Glu Lys Pro Gly Leu Arg Pro Gly Pro Gly Gln Pro Thr Ser
245 250 255

30 Arg Trp His Ala Val Pro Pro Gln His Thr Leu Gly Leu Val Pro Gly
260 265 270

35 Ser Ser Ile Ala Leu Arg Pro Arg Pro Gly Glu Pro Gly Arg Asp Leu
275 280 285

40 Ala Pro Ser Glu Asn Gly Thr Glu Cys Arg Ser Gly Phe Val Arg His
290 295 300

45 Asn Gly Ser Cys Arg Ser Val Cys Asp Leu Phe Pro Ser Tyr Cys His
305 310 315 320

50 Asn Gly Gly Gln Cys Tyr Leu Val Asp Asn Ile Gly Ala Phe Cys Arg
325 330 335

55 Cys Asn Thr Gln Asp Tyr Ile Trp His Lys Gly Met Arg Cys Glu Ser
340 345 350

Ile Ile Thr Asp Phe Gln Val Met Cys Val Ala Val Gly Ser Ala Ala
355 360 365

Leu Val Leu Leu Leu Leu Phe Met Met Thr Val Phe Phe Ala Lys Lys
370 375 380

	Leu Tyr Leu Leu Lys Thr Glu Asn Thr Lys Leu Arg Arg Thr Asn Lys	
	385	390 395 400
5	Phe Arg Thr Pro Ser Glu Leu His Asn Asp Asn Phe Ser Leu Ser Thr	
		405 410 415
10	Ile Ala Glu Gly Ser His Pro Asn Asp Asp Pro Ser Ala Ser His Lys	
		420 425 430
15	Ile Gln Glu Val Leu Lys Ser Cys Leu Lys Glu Glu Glu Ser Phe Asn	
		435 440 445
20	Ile Gln Asn Ser Met Ser Pro Lys Leu Glu Gly Gly Lys Gly Asp Gln	
		450 455 460
25	Ala Asp Leu Glu Val Asn Cys Leu Gln Asn Asn Leu Thr	
		465 470 475
30	<210> 3	
	<211> 2175	
	<212> ADN	
	<213> Homo sapiens	
35	<220>	
	<221> CDS	
	<222> (177)..(1796)	
	<223>	
	<400> 3	
35	ggggaggcgc ggcgcgccgg ggacagcggc ggacggcggc ggcggcggca tgcggtcct	60
	cgcgctgccc atcgtgggct gaggcggccg cagaaccggc gggaggcgcg gcggccgggc	120
40	gagccgaggg cgcagccagc cgggcggacc gcggacagcg gtcggggcgc cgcgcc atg	179
		Met
		1
45	ggg cga gcc ggg ggc ggg ggc ccg ggc cgg ggg ccg ccg cca ctg ctg	227
	Gly Arg Ala Gly Gly Gly Gly Pro Gly Arg Gly Pro Pro Pro Leu Leu	
		5 10 15
50	ctg ttt ctg ggg gcc gcg ctg gtc ctg gcc tct ggg gcc gtg ccg gcg	275
	Leu Phe Leu Gly Ala Ala Leu Val Leu Ala Ser Gly Ala Val Pro Ala	
		20 25 30
55	cgt gag gcg ggc agc gcg gtt gag gcc gaa gag ctg gtg aag ggc agc	323
	Arg Glu Ala Gly Ser Ala Val Glu Ala Glu Glu Leu Val Lys Gly Ser	
		35 40 45

	ccg gcg tgg gag ccg cct gcc aac gac acg cgg gaa gaa gcc ggc cca	371
	Pro Ala Trp Glu Pro Pro Ala Asn Asp Thr Arg Glu Glu Ala Gly Pro	
	50 55 60 65	
5	cca gcg gct ggg gaa gat gag gcg tcg tgg acg gcg ccc ggt ggc gag	419
	Pro Ala Ala Gly Glu Asp Glu Ala Ser Trp Thr Ala Pro Gly Gly Glu	
	70 75 80	
10	ctg gcc ggg cca gaa gag gtg ctg cag gag tcg gct gcg gtg acc ggc	467
	Leu Ala Gly Pro Glu Glu Val Leu Gln Glu Ser Ala Ala Val Thr Gly	
	85 90 95	
15	acc gcc tgg ctg gaa gct gac agc cca ggc ctg gga gga gtg acc gca	515
	Thr Ala Trp Leu Glu Ala Asp Ser Pro Gly Leu Gly Gly Val Thr Ala	
	100 105 110	
20	gag gcg ggc agc ggc gat gcc cag gcc ctt cca gct acg ctc cag gct	563
	Glu Ala Gly Ser Gly Asp Ala Gln Ala Leu Pro Ala Thr Leu Gln Ala	
	115 120 125	
25	ccc cac gag gtc ctc ggg cag tca atc atg ccc cct gcc att cct gag	611
	Pro His Glu Val Leu Gly Gln Ser Ile Met Pro Pro Ala Ile Pro Glu	
	130 135 140 145	
30	gct aca gag gcc agc ggg cca ccc tcc ccc acc ccc ggc gac aag ctg	659
	Ala Thr Glu Ala Ser Gly Pro Pro Ser Pro Thr Pro Gly Asp Lys Leu	
	150 155 160	
35	agc cca gct tct gaa ctc ccc aag gag agc ccc ttg gag gtt tgg ctg	707
	Ser Pro Ala Ser Glu Leu Pro Lys Glu Ser Pro Leu Glu Val Trp Leu	
	165 170 175	
40	aac ctg ggg ggc agc aca ccc gac cct caa ggg cca gag ctg act tac	755
	Asn Leu Gly Gly Ser Thr Pro Asp Pro Gln Gly Pro Glu Leu Thr Tyr	
	180 185 190	
45	cca ttt cag ggc acc ctg gag ccc caa ccg gca tca gat atc att gac	803
	Pro Phe Gln Gly Thr Leu Glu Pro Gln Pro Ala Ser Asp Ile Ile Asp	
	195 200 205	
50	atc gac tac ttc gaa gga ctg gat ggt gag ggt cgt ggc gca gat ctg	851
	Ile Asp Tyr Phe Glu Gly Leu Asp Gly Glu Gly Arg Gly Ala Asp Leu	
	210 215 220 225	
55	ggg agc ttc cca ggg tca cca gga acc tca gag aac cac cct gat act	899
	Gly Ser Phe Pro Gly Ser Pro Gly Thr Ser Glu Asn His Pro Asp Thr	
	230 235 240	
60	gag gga gag acc cct tcc tgg agc ctg ctt gac tta tac gat gat ttc	947
	Glu Gly Glu Thr Pro Ser Trp Ser Leu Leu Asp Leu Tyr Asp Asp Phe	
	245 250 255	
65	acc ccc ttc gat gaa tct gat ttc tac ccc acc aca tcc ttt tat gat	995
	Thr Pro Phe Asp Glu Ser Asp Phe Tyr Pro Thr Thr Ser Phe Tyr Asp	
	260 265 270	

	gac ttg gat gaa gag gag gag gaa gag gag gat gac aaa gat gca gta	1043
	Asp Leu Asp Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Asp Asp Lys Asp Ala Val	
	275 280 285	
5	gga ggt gga gac cta gaa gat gaa aat gag ctt cta gtg ccc act ggg	1091
	Gly Gly Gly Asp Leu Glu Asp Glu Asn Glu Leu Leu Val Pro Thr Gly	
	290 295 300 305	
10	aag cct ggt ctg ggg ccc ggg aca ggc cag ccc acc agt cgg tgg cat	1139
	Lys Pro Gly Leu Gly Pro Gly Thr Gly Gln Pro Thr Ser Arg Trp His	
	310 315 320	
15	gct gtc cct cca cag cac act ctg ggg tcg gtc ccc ggc agc agc atc	1187
	Ala Val Pro Pro Gln His Thr Leu Gly Ser Val Pro Gly Ser Ser Ile	
	325 330 335	
20	gcc ctc agg ccc cgc cca gga gag cca ggc agg gac ttg gcc tcc agt	1235
	Ala Leu Arg Pro Arg Pro Gly Glu Pro Gly Arg Asp Leu Ala Ser Ser	
	340 345 350	
25	gaa aat ggc act gag tgc cgc agt ggc ttt gtg cgg cat aac ggc tcc	1283
	Glu Asn Gly Thr Glu Cys Arg Ser Gly Phe Val Arg His Asn Gly Ser	
	355 360 365	
30	tgc cgg tca gtg tgc gac ctc ttc cca agt tac tgt cac aat ggc ggc	1331
	Cys Arg Ser Val Cys Asp Leu Phe Pro Ser Tyr Cys His Asn Gly Gly	
	370 375 380 385	
35	cag tgc tac ctg gtg gag aac ata ggg gcc ttc tgc agg tgc aac acg	1379
	Gln Cys Tyr Leu Val Glu Asn Ile Gly Ala Phe Cys Arg Cys Asn Thr	
	390 395 400	
40	cag gac tac atc tgg cac aag ggg atg cgc tgc gag tcc atc atc acc	1427
	Gln Asp Tyr Ile Trp His Lys Gly Met Arg Cys Glu Ser Ile Ile Thr	
	405 410 415	
45	gac ttc cag gtg atg tgc gtg gcc gtg ggc tcg gct gcc ctc gtc ctg	1475
	Asp Phe Gln Val Met Cys Val Ala Val Gly Ser Ala Ala Leu Val Leu	
	420 425 430	
50	ctc ctg ctc ttc atg atg acg gtg ttc ttt gcc aag aag ctc tac ctg	1523
	Leu Leu Leu Phe Met Met Thr Val Phe Phe Ala Lys Lys Leu Tyr Leu	
	435 440 445	
55	ctc aag acg gag aat acc aag ctg cgt agg acc aac aaa ttc cgg acc	1571
	Leu Lys Thr Glu Asn Thr Lys Leu Arg Arg Thr Asn Lys Phe Arg Thr	
	450 455 460 465	
60	cca tct gag ctc cac aat gat aac ttc tcc ctc tcc acc att gcc gag	1619
	Pro Ser Glu Leu His Asn Asp Asn Phe Ser Leu Ser Thr Ile Ala Glu	
	470 475 480	
65	ggc tct cac cca aat gat gat cct agt gct ccc cac aaa atc cag gag	1667
	Gly Ser His Pro Asn Asp Asp Pro Ser Ala Pro His Lys Ile Gln Glu	
	485 490 495	

gtt ctc aag tcc tgc ctg aaa gag gag gag tca ttt aac atc cag aac 1715
 Val Leu Lys Ser Cys Leu Lys Glu Glu Glu Ser Phe Asn Ile Gln Asn
 500 505 510

5 tcc atg tcg ccc aaa ctt gag ggt ggc aaa ggt gac cag gct gac ttg 1763
 Ser Met Ser Pro Lys Leu Glu Gly Gly Lys Gly Asp Gln Ala Asp Leu
 515 520 525

10 gat gtg aac tgt ctt cag aat aat tta acc taa agcagagcaa gaagagagga 1816
 Asp Val Asn Cys Leu Gln Asn Asn Leu Thr
 530 535

agcgggggta gtgggtgggg ggtaggggaa gaaacattat ctctcttgt acagagtcta 1876

15 tttcttgtaa ccatttgtaa aactcttttc ttttctgat ctcatggcat gcttttatgt 1936
 attttgtaaca ggaggcaaaa aaataacttaa aataagcaaa gaaactgaac agaattgcat 1996

20 acattggggtt gtttttctg tgctgtctgt acattgcttc tgctgctgtg atttctaac 2056
 ctgtgctggtt attcaactga ctttttttg tactttgacc cacgtttttt tgaaatacca 2116

gtaaaaaaca aagttcttga aataaaactt tttaaaaagt taaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2175
 <210> 4
 25 <211> 539
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 4

30 Met Gly Arg Ala Gly Gly Gly Gly Pro Gly Arg Gly Pro Pro Pro Leu
 1 5 10 15

35 Leu Leu Phe Leu Gly Ala Ala Leu Val Leu Ala Ser Gly Ala Val Pro
 20 25 30

40 Ala Arg Glu Ala Gly Ser Ala Val Glu Ala Glu Glu Leu Val Lys Gly
 35 40 45

45 Ser Pro Ala Trp Glu Pro Pro Ala Asn Asp Thr Arg Glu Glu Ala Gly
 50 55 60

Pro Pro Ala Ala Gly Glu Asp Glu Ala Ser Trp Thr Ala Pro Gly Gly
 65 70 75 80

50 Glu Leu Ala Gly Pro Glu Glu Val Leu Gln Glu Ser Ala Ala Val Thr
 85 90 95

55

Gly Thr Ala Trp Leu Glu Ala Asp Ser Pro Gly Leu Gly Gly Val Thr
 100 105 110

5 Ala Glu Ala Gly Ser Gly Asp Ala Gln Ala Leu Pro Ala Thr Leu Gln
 115 120 125

10 Ala Pro His Glu Val Leu Gly Gln Ser Ile Met Pro Pro Ala Ile Pro
 130 135 140

15 Glu Ala Thr Glu Ala Ser Gly Pro Pro Ser Pro Thr Pro Gly Asp Lys
 145 150 155 160

Leu Ser Pro Ala Ser Glu Leu Pro Lys Glu Ser Pro Leu Glu Val Trp
 165 170 175

20 Leu Asn Leu Gly Gly Ser Thr Pro Asp Pro Gln Gly Pro Glu Leu Thr
 180 185 190

25 Tyr Pro Phe Gln Gly Thr Leu Glu Pro Gln Pro Ala Ser Asp Ile Ile
 195 200 205

30 Asp Ile Asp Tyr Phe Glu Gly Leu Asp Gly Glu Gly Arg Gly Ala Asp
 210 215 220

35 Leu Gly Ser Phe Pro Gly Ser Pro Gly Thr Ser Glu Asn His Pro Asp
 225 230 235 240

Thr Glu Gly Glu Thr Pro Ser Trp Ser Leu Leu Asp Leu Tyr Asp Asp
 245 250 255

40 Phe Thr Pro Phe Asp Glu Ser Asp Phe Tyr Pro Thr Thr Ser Phe Tyr
 260 265 270

45 Asp Asp Leu Asp Glu Glu Glu Glu Glu Glu Asp Asp Lys Asp Ala
 275 280 285

50 Val Gly Gly Gly Asp Leu Glu Asp Glu Asn Glu Leu Leu Val Pro Thr
 290 295 300

55 Gly Lys Pro Gly Leu Gly Pro Gly Thr Gly Gln Pro Thr Ser Arg Trp
 305 310 315 320

His Ala Val Pro Pro Gln His Thr Leu Gly Ser Val Pro Gly Ser Ser
 325 330 335

5 Ile Ala Leu Arg Pro Arg Pro Gly Glu Pro Gly Arg Asp Leu Ala Ser
 340 345 350

10 Ser Glu Asn Gly Thr Glu Cys Arg Ser Gly Phe Val Arg His Asn Gly
 355 360 365

15 Ser Cys Arg Ser Val Cys Asp Leu Phe Pro Ser Tyr Cys His Asn Gly
 370 375 380

20 Gly Gln Cys Tyr Leu Val Glu Asn Ile Gly Ala Phe Cys Arg Cys Asn
 385 390 395 400

25 Thr Gln Asp Tyr Ile Trp His Lys Gly Met Arg Cys Glu Ser Ile Ile
 405 410 415

30 Leu Leu Leu Leu Phe Met Met Thr Val Phe Phe Ala Lys Lys Leu Tyr
 420 425 430 435 440 445

35 Leu Leu Lys Thr Glu Asn Thr Lys Leu Arg Arg Thr Asn Lys Phe Arg
 450 455 460

40 Thr Pro Ser Glu Leu His Asn Asp Asn Phe Ser Leu Ser Thr Ile Ala
 465 470 475 480

45 Glu Gly Ser His Pro Asn Asp Asp Pro Ser Ala Pro His Lys Ile Gln
 485 490 495

50 Glu Val Leu Lys Ser Cys Leu Lys Glu Glu Glu Ser Phe Asn Ile Gln
 500 505 510

55 Asn Ser Met Ser Pro Lys Leu Glu Gly Gly Lys Gly Asp Gln Ala Asp
 515 520 525

Leu Asp Val Asn Cys Leu Gln Asn Asn Leu Thr
 530 535

```

<210> 5
<211> 2253
<212> ADN
<213> Homo sapiens
5
<220>
<221> CDS
<222> (669)..(1874)
<223>
10
<400> 5
agtcacgtga ggaataactg tagataagat gagatgatgg gcattaagtg taactgctga      60
gaagccttca tagagggaaa ggtgataaga actgagtttt tctggcatga ggagtttacc      120
15
aggcaggaga ggtggagacg ctaggctagg caaataggct gcagccatag ttctgctgag      180
aaacaggttt tgaaccaagg caactccatc tggagatatg tatcagaaag attaggagat      240
20
agaatctcca tcttgggtcac ttatttggtc ttctaagaca gcaatgggac cgtctcttaa      300
atactggagt tgtcctatct ccttgggctg ataccctgaa ctgtcatttg gcgctgagg      360
cgggcagcgc ggttgaggcc gaagagctgg tgaagggcag cccggcgtgg gagccgctg      420
25
ccaacgacac gcgggaagaa gccggccac cagcggctgg ggaagatgag gcgtcgtgga      480
cggcgcccg gggcgagctg gccgggcccag aagaggtgct gcaggagtgc gctgcggtga      540
30
ccggcaccgc ctggctggaa gctgacagcc caggcctggg aggagtgacc gcagagcgcg      600
gcagcggcga tgcccaggcc cttccagcta cgctccaggc tccccacgag gtccctcgggc      660
agtcaatc atg ccc cct gcc att cct gag gct aca gag gcc agc ggg cca      710
35
    Met Pro Pro Ala Ile Pro Glu Ala Thr Glu Ala Ser Gly Pro
        1             5             10
ccc tcc ccc acc ccc ggc gac aag ctg agc cca gct tct gaa ctc ccc      758
40
Pro Ser Pro Thr Pro Gly Asp Lys Leu Ser Pro Ala Ser Glu Leu Pro
  15             20             25             30
aag gag agc ccc ttg gag gtt tgg ctg aac ctg ggg ggc agc aca ccc      806
Lys Glu Ser Pro Leu Glu Val Trp Leu Asn Leu Gly Gly Ser Thr Pro
             35             40             45
45
gac cct caa ggg cca gag ctg act tac cca ttt cag ggc acc ctg gag      854
Asp Pro Gln Gly Pro Glu Leu Thr Tyr Pro Phe Gln Gly Thr Leu Glu
             50             55             60
50
ccc caa ccg gca tca gat atc att gac atc gac tac ttc gaa gga ctg      902
Pro Gln Pro Ala Ser Asp Ile Ile Asp Ile Asp Tyr Phe Glu Gly Leu
             65             70             75
55

```

	gat ggt gag ggt cgt ggc gca gat ctg ggg agc ttc cca ggg tca cca	950
	Asp Gly Glu Gly Arg Gly Ala Asp Leu Gly Ser Phe Pro Gly Ser Pro	
	80 85 90	
5	gga acc tca gag aac cac cct gat act gag gga gag acc cct tcc tgg	998
	Gly Thr Ser Glu Asn His Pro Asp Thr Glu Gly Glu Thr Pro Ser Trp	
	95 100 105 110	
10	agc ctg ctt gac tta tac gat gat ttc acc ccc ttc gat gaa tct gat	1046
	Ser Leu Leu Asp Leu Tyr Asp Asp Phe Thr Pro Phe Asp Glu Ser Asp	
	115 120 125	
15	ttc tac ccc acc aca tcc ttt tat gat gac ttg gat gaa gag gag gag	1094
	Phe Tyr Pro Thr Thr Ser Phe Tyr Asp Asp Leu Asp Glu Glu Glu Glu	
	130 135 140	
20	gaa gag gag gat gac aaa gat gca gta gga ggt gga gac cta gaa gat	1142
	Glu Glu Glu Asp Asp Lys Asp Ala Val Gly Gly Gly Asp Leu Glu Asp	
	145 150 155	
25	gaa aat gag ctt cta gtg ccc act ggg aag cct ggt ctg ggg ccc ggg	1190
	Glu Asn Glu Leu Leu Val Pro Thr Gly Lys Pro Gly Leu Gly Pro Gly	
	160 165 170	
30	aca ggc cag ccc acc agt cgg tgg cat gct gtc cct cca cag cac act	1238
	Thr Gly Gln Pro Thr Ser Arg Trp His Ala Val Pro Pro Gln His Thr	
	175 180 185 190	
35	ctg ggg tcg gtc ccc ggc agc agc atc gcc ctc agg ccc cgc cca gga	1286
	Leu Gly Ser Val Pro Gly Ser Ser Ile Ala Leu Arg Pro Arg Pro Gly	
	195 200 205	
40	gag cca ggc agg gac ttg gcc tcc agt gaa aat ggc act gag tgc cgc	1334
	Glu Pro Gly Arg Asp Leu Ala Ser Ser Glu Asn Gly Thr Glu Cys Arg	
	210 215 220	
45	agt ggc ttt gtg cgg cat aac ggc tcc tgc cgg tca gtg tgc gac ctc	1382
	Ser Gly Phe Val Arg His Asn Gly Ser Cys Arg Ser Val Cys Asp Leu	
	225 230 235	
50	ttc cca agt tac tgt cac aat ggc ggc cag tgc tac ctg gtg gag aac	1430
	Phe Pro Ser Tyr Cys His Asn Gly Gly Gln Cys Tyr Leu Val Glu Asn	
	240 245 250	
55	ata ggg gcc ttc tgc agg tgc aac acg cag gac tac atc tgg cac aag	1478
	Ile Gly Ala Phe Cys Arg Cys Asn Thr Gln Asp Tyr Ile Trp His Lys	
	255 260 265 270	
60	ggg atg cgc tgc gag tcc atc atc acc gac ttc cag gtg atg tgc gtg	1526
	Gly Met Arg Cys Glu Ser Ile Ile Thr Asp Phe Gln Val Met Cys Val	
	275 280 285	
65	gcc gtg ggc tcg gct gcc ctc gtc ctg ctc ctg ctc ttc atg atg acg	1574
	Ala Val Gly Ser Ala Ala Leu Val Leu Leu Leu Leu Phe Met Met Thr	
	290 295 300	

Ser Pro Leu Glu Val Trp Leu Asn Leu Gly Gly Ser Thr Pro Asp Pro
 35 40 45

5 Gln Gly Pro Glu Leu Thr Tyr Pro Phe Gln Gly Thr Leu Glu Pro Gln
 50 55 60

10 Pro Ala Ser Asp Ile Ile Asp Ile Asp Tyr Phe Glu Gly Leu Asp Gly
 65 70 75 80

Glu Gly Arg Gly Ala Asp Leu Gly Ser Phe Pro Gly Ser Pro Gly Thr
 85 90 95

15 Ser Glu Asn His Pro Asp Thr Glu Gly Glu Thr Pro Ser Trp Ser Leu
 100 105 110

20 Leu Asp Leu Tyr Asp Asp Phe Thr Pro Phe Asp Glu Ser Asp Phe Tyr
 115 120 125

25 Pro Thr Thr Ser Phe Tyr Asp Asp Leu Asp Glu Glu Glu Glu Glu
 130 135 140

30 Glu Asp Asp Lys Asp Ala Val Gly Gly Gly Asp Leu Glu Asp Glu Asn
 145 150 155 160

Glu Leu Leu Val Pro Thr Gly Lys Pro Gly Leu Gly Pro Gly Thr Gly
 165 170 175

35 Gln Pro Thr Ser Arg Trp His Ala Val Pro Pro Gln His Thr Leu Gly
 180 185 190

40 Ser Val Pro Gly Ser Ser Ile Ala Leu Arg Pro Arg Pro Gly Glu Pro
 195 200 205

45 Gly Arg Asp Leu Ala Ser Ser Glu Asn Gly Thr Glu Cys Arg Ser Gly
 210 215 220

50 Phe Val Arg His Asn Gly Ser Cys Arg Ser Val Cys Asp Leu Phe Pro
 225 230 235 240

Ser Tyr Cys His Asn Gly Gly Gln Cys Tyr Leu Val Glu Asn Ile Gly
 245 250 255

55

	ggg cga gcc ggg ggc ggg ggc ccg ggc cgg ggg ccg ccg cca ctg ctg	227
	Gly Arg Ala Gly Gly Gly Gly Pro Gly Arg Gly Pro Pro Pro Leu Leu	
	5 10 15	
5	ctg ttt ctg ggg gcc gcg ctg gtc ctg gcc tct ggg gcc gtg ccg gcg	275
	Leu Phe Leu Gly Ala Ala Leu Val Leu Ala Ser Gly Ala Val Pro Ala	
	20 25 30	
10	cgt gag gcg ggc agc gcg gtt gag gcc gaa gag ctg gtg aag ggc agc	323
	Arg Glu Ala Gly Ser Ala Val Glu Ala Glu Glu Leu Val Lys Gly Ser	
	35 40 45	
15	ccg gcg tgg gag ccg cct gcc aac gac acg cgg gaa gaa gcc ggc cca	371
	Pro Ala Trp Glu Pro Pro Ala Asn Asp Thr Arg Glu Glu Ala Gly Pro	
	50 55 60 65	
20	cca gcg gct ggg gaa gat gag gcg tcg tgg acg gcg ccc ggt ggc gag	419
	Pro Ala Ala Gly Glu Asp Glu Ala Ser Trp Thr Ala Pro Gly Gly Glu	
	70 75 80	
25	ctg gcc ggg cca gaa gag gtg ctg cag gag tcg gct gcg gtg acc ggc	467
	Leu Ala Gly Pro Glu Glu Val Leu Gln Glu Ser Ala Ala Val Thr Gly	
	85 90 95	
30	acc gcc tgg ctg gaa gct gac agc cca ggc ctg gga gga gtg acc gca	515
	Thr Ala Trp Leu Glu Ala Asp Ser Pro Gly Leu Gly Gly Val Thr Ala	
	100 105 110	
35	gag gcg ggc agc ggc gat gcc cag gcc ctt cca gct acg ctc cag gct	563
	Glu Ala Gly Ser Gly Asp Ala Gln Ala Leu Pro Ala Thr Leu Gln Ala	
	115 120 125	
40	ccc cac gag gtc ctc ggg cag tca atc atg ccc cct gcc att cct gag	611
	Pro His Glu Val Leu Gly Gln Ser Ile Met Pro Pro Ala Ile Pro Glu	
	130 135 140 145	
45	gct aca gag gcc agc ggg cca ccc tcc ccc acc ccc ggc gac aag ctg	659
	Ala Thr Glu Ala Ser Gly Pro Pro Ser Pro Thr Pro Gly Asp Lys Leu	
	150 155 160	
50	agc cca gct tct gaa ctc ccc aag gag agc ccc ttg gag gtt tgg ctg	707
	Ser Pro Ala Ser Glu Leu Pro Lys Glu Ser Pro Leu Glu Val Trp Leu	
	165 170 175	
55	aac ctg ggg ggc agc aca ccc gac cct caa ggg cca gag ctg act tac	755
	Asn Leu Gly Gly Ser Thr Pro Asp Pro Gln Gly Pro Glu Leu Thr Tyr	
	180 185 190	
60	cca ttt cag ggc acc ctg gag ccc caa ccg gca tca gat atc att gac	803
	Pro Phe Gln Gly Thr Leu Glu Pro Gln Pro Ala Ser Asp Ile Ile Asp	
	195 200 205	
65	atc gac tac ttc gaa gga ctg gat ggt gag ggt cgt ggc gca gat ctg	851
	Ile Asp Tyr Phe Glu Gly Leu Asp Gly Glu Gly Arg Gly Ala Asp Leu	
	210 215 220 225	

	ggg agc ttc cca ggg tca cca gga acc tca gag aac cac cct gat act	899
	Gly Ser Phe Pro Gly Ser Pro Gly Thr Ser Glu Asn His Pro Asp Thr	
	230 235 240	
5	gag gga gag acc cct tcc tgg agc ctg ctt gac tta tac gat gat ttc	947
	Glu Gly Glu Thr Pro Ser Trp Ser Leu Leu Asp Leu Tyr Asp Asp Phe	
	245 250 255	
10	acc ccc ttc gat gaa tct gat ttc tac ccc acc aca tcc ttt tat gat	995
	Thr Pro Phe Asp Glu Ser Asp Phe Tyr Pro Thr Thr Ser Phe Tyr Asp	
	260 265 270	
15	gac ttg gat gaa gag gag gag gaa gag gag gat gac aaa gat gca gta	1043
	Asp Leu Asp Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Asp Asp Lys Asp Ala Val	
	275 280 285	
20	gga ggt gga gac cta gaa gat gaa aat gag ctt cta gtg ccc act ggg	1091
	Gly Gly Gly Asp Leu Glu Asp Glu Asn Glu Leu Leu Val Pro Thr Gly	
	290 295 300 305	
	aag cct ggt ctg ggg ccc ggg aca ggc cag ccc acc agt cgg tgg cat	1139
	Lys Pro Gly Leu Gly Pro Gly Thr Gly Gln Pro Thr Ser Arg Trp His	
	310 315 320	
25	gct gtc cct cca cag cac act ctg ggg tcg gtc ccc ggc agc agc atc	1187
	Ala Val Pro Pro Gln His Thr Leu Gly Ser Val Pro Gly Ser Ser Ile	
	325 330 335	
30	gcc ctc agg ccc cgc cca gga gag cca ggc agg gac ttg gcc tcc agt	1235
	Ala Leu Arg Pro Arg Pro Gly Glu Pro Gly Arg Asp Leu Ala Ser Ser	
	340 345 350	
35	gaa aat ggc act gag tgc cgc agt ggc ttt gtg cgg cat aac ggc tcc	1283
	Glu Asn Gly Thr Glu Cys Arg Ser Gly Phe Val Arg His Asn Gly Ser	
	355 360 365	
	tgc cgg tca gtg tgc gac ctc ttc cca agt tac tgt cac aat ggc ggc	1331
	Cys Arg Ser Val Cys Asp Leu Phe Pro Ser Tyr Cys His Asn Gly Gly	
	370 375 380 385	
40	cag tgc tac ctg gtg gag aac ata ggg gcc ttc tgc agg tgc aac acg	1379
	Gln Cys Tyr Leu Val Glu Asn Ile Gly Ala Phe Cys Arg Cys Asn Thr	
	390 395 400	
45	cag gac tac atc tgg cac aag ggg atg cgc tgc gag tcc atc atc acc	1427
	Gln Asp Tyr Ile Trp His Lys Gly Met Arg Cys Glu Ser Ile Ile Thr	
	405 410 415	
50	gac ttc cag gtg atg tgc gtg gcc gtg ggc tcg gct gcc ctc gtc ctg	1475
	Asp Phe Gln Val Met Cys Val Ala Val Gly Ser Ala Ala Leu Val Leu	
	420 425 430	
55	ctc ctg ctc ttc atg atg acg gtg ttc ttt gcc aag aag ctc tac ctg	1523
	Leu Leu Leu Phe Met Met Thr Val Phe Phe Ala Lys Lys Leu Tyr Leu	
	435 440 445	

ctc aag acg gag aat acc aag ctg cgt agg acc aac aaa ttc cgg acc 1571
 Leu Lys Thr Glu Asn Thr Lys Leu Arg Arg Thr Asn Lys Phe Arg Thr
 450 455 460 465

5 cca tct gag ctc cac aat gat aac ttc tcc ctc tcc acc att gcc gag 1619
 Pro Ser Glu Leu His Asn Asp Asn Phe Ser Leu Ser Thr Ile Ala Glu
 470 475 480

10 ggc tct cac cca aat gta agg aaa ctt tgc aac act ccc cgt acc tcc 1667
 Gly Ser His Pro Asn Val Arg Lys Leu Cys Asn Thr Pro Arg Thr Ser
 485 490 495

15 tcc ccc cat gcc cgt gcc ttg gct cac tat gat aac gtt atc tgt cag 1715
 Ser Pro His Ala Arg Ala Leu Ala His Tyr Asp Asn Val Ile Cys Gln
 500 505 510

gat gat cct agt gct ccc cac aaa atc cag gag gtt ctc aag tcc tgc 1763
 Asp Asp Pro Ser Ala Pro His Lys Ile Gln Glu Val Leu Lys Ser Cys
 515 520 525

20 ctg aaa gag gag gag tca ttt aac atc cag aac tcc atg tcg ccc aaa 1811
 Leu Lys Glu Glu Glu Ser Phe Asn Ile Gln Asn Ser Met Ser Pro Lys
 530 535 540 545

25 ctt gag ggt ggc aaa ggt gac cag gct gac ttg gat gtg aac tgt ctt 1859
 Leu Glu Gly Gly Lys Gly Asp Gln Ala Asp Leu Asp Val Asn Cys Leu
 550 555 560

30 cag aat aat tta acc taa agcagagcaa gaagagagga agcgggggta 1907
 Gln Asn Asn Leu Thr
 565

gtgggtgggg ggtaggggaa gaaacattat ctctcttgt acagagtcta tttcttgtaa 1967

35 ccatttgтта aactcttttc tttttctgat ctcatggcat gcttttatgt attttgтaca 2027

ggaggcaaaa aaataacttaa aataagcaaa gaaactgaac agaattgcat acattggggtt 2087

40 gttttttctg tgctgtctgt acattgcttc tgctgctgtg atttctaaac ctgtgctgtt 2147

attcaactga ctttttttg tactttgacc cacgtttttt tgaaatacca gtaaaaaaca 2207

aagttcttga aataaaactt tttaaaaagt taaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2256

45 <210> 8
 <211> 566
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

50 <400> 8

Met Gly Arg Ala Gly Gly Gly Gly Pro Gly Arg Gly Pro Pro Pro Leu
 1 5 10 15

55

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

Thr Glu Gly Glu Thr Pro Ser Trp Ser Leu Leu Asp Leu Tyr Asp Asp
 245 250 255

5 Phe Thr Pro Phe Asp Glu Ser Asp Phe Tyr Pro Thr Thr Ser Phe Tyr
 260 265 270

10 Asp Asp Leu Asp Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Asp Asp Lys Asp Ala
 275 280 285

15 Val Gly Gly Gly Asp Leu Glu Asp Glu Asn Glu Leu Leu Val Pro Thr
 290 295 300

Gly Lys Pro Gly Leu Gly Pro Gly Thr Gly Gln Pro Thr Ser Arg Trp
 305 310 315 320

20 His Ala Val Pro Pro Gln His Thr Leu Gly Ser Val Pro Gly Ser Ser
 325 330 335

25 Ile Ala Leu Arg Pro Arg Pro Gly Glu Pro Gly Arg Asp Leu Ala Ser
 340 345 350

30 Ser Glu Asn Gly Thr Glu Cys Arg Ser Gly Phe Val Arg His Asn Gly
 355 360 365

35 Ser Cys Arg Ser Val Cys Asp Leu Phe Pro Ser Tyr Cys His Asn Gly
 370 375 380

Gly Gln Cys Tyr Leu Val Glu Asn Ile Gly Ala Phe Cys Arg Cys Asn
 385 390 395 400

40 Thr Gln Asp Tyr Ile Trp His Lys Gly Met Arg Cys Glu Ser Ile Ile
 405 410 415

45 Thr Asp Phe Gln Val Met Cys Val Ala Val Gly Ser Ala Ala Leu Val
 420 425 430

50 Leu Leu Leu Leu Phe Met Met Thr Val Phe Phe Ala Lys Lys Leu Tyr
 435 440 445

55 Leu Leu Lys Thr Glu Asn Thr Lys Leu Arg Arg Thr Asn Lys Phe Arg
 450 455 460

	Thr	Pro	Ser	Glu	Leu	His	Asn	Asp	Asn	Phe	Ser	Leu	Ser	Thr	Ile	Ala	
	465					470					475					480	
5	Glu	Gly	Ser	His	Pro	Asn	Val	Arg	Lys	Leu	Cys	Asn	Thr	Pro	Arg	Thr	
					485					490					495		
10	Ser	Ser	Pro	His	Ala	Arg	Ala	Leu	Ala	His	Tyr	Asp	Asn	Val	Ile	Cys	
				500					505					510			
15	Gln	Asp	Asp	Pro	Ser	Ala	Pro	His	Lys	Ile	Gln	Glu	Val	Leu	Lys	Ser	
			515					520					525				
20	Cys	Leu	Lys	Glu	Glu	Glu	Ser	Phe	Asn	Ile	Gln	Asn	Ser	Met	Ser	Pro	
	530						535					540					
25	Lys	Leu	Glu	Gly	Gly	Lys	Gly	Asp	Gln	Ala	Asp	Leu	Asp	Val	Asn	Cys	
	545					550					555					560	
30	Leu	Gln	Asn	Asn	Leu	Thr											
					565												
	<210>	9															
	<211>	2099															
	<212>	ADN															
	<213>	Homo sapiens															
	<220>																
35	<221>	CDS															
	<222>	(177)..(1610)															
	<223>																
40	<400>	9															
	ggggagggcgc	ggcgcgccgg	ggacagcggc	ggacggcggc	ggcggcggca	tgcggctcct										60	
	cgcgctgcc	atcgtgggct	gaggcggccg	cagaaccggc	gggagggcgcg	gcggccggggc										120	
45	gagccgaggg	cgcagccagc	cgggcggacc	gcggacagcg	gtcggggcgc	cgcgcc atg										179	
						Met										1	
						1											
50	ggg cga gcc	ggg ggc	ggg ggc	ccg ggc	cgg ggg	ccg ccg	cca ctg	ctg								227	
	Gly Arg Ala	Gly Gly	Gly Gly	Pro Gly	Arg Gly	Pro Pro	Pro Leu	Leu									
		5			10		15										
55	ctg ttt	ctg ggg	gcc gcg	ctg gtc	ctg gcc	tct ggg	gcc gtg	ccg gcg								275	
	Leu Phe	Leu Gly	Ala Ala	Leu Val	Leu Ala	Ser Gly	Ala Val	Pro Ala									
		20			25		30										

	cgt gag gcg ggc agc gcg gtt gag gcc gaa gag ctg gtg aag ggc agc	323
	Arg Glu Ala Gly Ser Ala Val Glu Ala Glu Glu Leu Val Lys Gly Ser	
	35 40 45	
5	ccg gcg tgg gag ccg cct gcc aac gac acg cgg gaa gaa gcc ggc cca	371
	Pro Ala Trp Glu Pro Pro Ala Asn Asp Thr Arg Glu Glu Ala Gly Pro	
	50 55 60 65	
10	cca gcg gct ggg gaa gat gag gcg tcg tgg acg gcg ccc ggt ggc gag	419
	Pro Ala Ala Gly Glu Asp Glu Ala Ser Trp Thr Ala Pro Gly Gly Glu	
	70 75 80	
15	ctg gcc ggg cca gaa gag gtg ctg cag gag tgc gct gcg gtg acc ggc	467
	Leu Ala Gly Pro Glu Glu Val Leu Gln Glu Ser Ala Ala Val Thr Gly	
	85 90 95	
20	acc gcc tgg ctg gaa gct gac agc cca ggc ctg gga gga gtg acc gca	515
	Thr Ala Trp Leu Glu Ala Asp Ser Pro Gly Leu Gly Gly Val Thr Ala	
	100 105 110	
25	gag gcg ggc agc ggc gat gcc cag gcc ctt cca gct acg ctc cag gct	563
	Glu Ala Gly Ser Gly Asp Ala Gln Ala Leu Pro Ala Thr Leu Gln Ala	
	115 120 125	
30	ccc cac gag gtc ctc ggg cag tca atc atg ccc cct gcc att cct gag	611
	Pro His Glu Val Leu Gly Gln Ser Ile Met Pro Pro Ala Ile Pro Glu	
	130 135 140 145	
35	gct aca gag gcc agc ggg cca ccc tcc ccc acc ccc ggc gac aag ctg	659
	Ala Thr Glu Ala Ser Gly Pro Pro Ser Pro Thr Pro Gly Asp Lys Leu	
	150 155 160	
40	agc cca gct tct gaa ctc ccc aag gag agc ccc ttg gag gtt tgg ctg	707
	Ser Pro Ala Ser Glu Leu Pro Lys Glu Ser Pro Leu Glu Val Trp Leu	
	165 170 175	
45	aac ctg ggg ggc agc aca ccc gac cct caa ggg cca gag ctg act tac	755
	Asn Leu Gly Gly Ser Thr Pro Asp Pro Gln Gly Pro Glu Leu Thr Tyr	
	180 185 190	
50	cca ttt cag ggc acc ctg gag ccc caa ccg gca tca gat atc att gac	803
	Pro Phe Gln Gly Thr Leu Glu Pro Gln Pro Ala Ser Asp Ile Ile Asp	
	195 200 205	
55	atc gac tac ttc gaa gga ctg gat ggt gag ggt cgt ggc gca gat ctg	851
	Ile Asp Tyr Phe Glu Gly Leu Asp Gly Glu Gly Arg Gly Ala Asp Leu	
	210 215 220 225	
55	ggg agc ttc cca ggg tca cca gga acc tca gag aac cac cct gat act	899
	Gly Ser Phe Pro Gly Ser Pro Gly Thr Ser Glu Asn His Pro Asp Thr	
	230 235 240	
55	gag gga gag acc cct tcc tgg agc ctg ctt gac tta tac gat gat ttc	947
	Glu Gly Glu Thr Pro Ser Trp Ser Leu Leu Asp Leu Tyr Asp Asp Phe	
	245 250 255	

	acc ccc ttc gat gaa tct gat ttc tac ccc acc aca tcc ttt tat gat	995
	Thr Pro Phe Asp Glu Ser Asp Phe Tyr Pro Thr Thr Ser Phe Tyr Asp	
	260 265 270	
5	gac ttg gat gaa gag gag gag gaa gag gag gat gac aaa gat gca gta	1043
	Asp Leu Asp Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Asp Asp Lys Asp Ala Val	
	275 280 285	
10	gga ggt gga gac cta gaa gat gaa aat gag ctt cta gtg ccc act ggg	1091
	Gly Gly Gly Asp Leu Glu Asp Glu Asn Glu Leu Leu Val Pro Thr Gly	
	290 295 300 305	
15	aag cct ggt ctg ggg ccc ggg aca ggc cag ccc acc agt cgg tgg cat	1139
	Lys Pro Gly Leu Gly Pro Gly Thr Gly Gln Pro Thr Ser Arg Trp His	
	310 315 320	
20	gct gtc cct cca cag cac act ctg ggg tcg gtc ccc ggc agc agc atc	1187
	Ala Val Pro Pro Gln His Thr Leu Gly Ser Val Pro Gly Ser Ser Ile	
	325 330 335	
25	gcc ctc agg ccc cgc cca gga gag cca ggc agg gac ttg gcc tcc agt	1235
	Ala Leu Arg Pro Arg Pro Gly Glu Pro Gly Arg Asp Leu Ala Ser Ser	
	340 345 350	
30	gaa aat ggc act gag tgc cgc agt ggc ttt gtg cgg cat aac ggc tcc	1283
	Glu Asn Gly Thr Glu Cys Arg Ser Gly Phe Val Arg His Asn Gly Ser	
	355 360 365	
35	tgc cgg tca gtg tgc gac ctc ttc cca agt tac tgt cac aat ggc ggc	1331
	Cys Arg Ser Val Cys Asp Leu Phe Pro Ser Tyr Cys His Asn Gly Gly	
	370 375 380 385	
40	cag tgc tac ctg gtg gag aac ata ggg gcc ttc tgc agg tgc aac acg	1379
	Gln Cys Tyr Leu Val Glu Asn Ile Gly Ala Phe Cys Arg Cys Asn Thr	
	390 395 400	
45	cag gac tac atc tgg cac aag ggg atg cgc tgc gag tcc atc atc acc	1427
	Gln Asp Tyr Ile Trp His Lys Gly Met Arg Cys Glu Ser Ile Ile Thr	
	405 410 415	
50	gac ttc cag gtg atg tgc gtg gcc gtg ggc tcg gct gcc ctc gtc ctg	1475
	Asp Phe Gln Val Met Cys Val Ala Val Gly Ser Ala Ala Leu Val Leu	
	420 425 430	
55	ctc ctg ctc ttc atg atg acg gtg ttc ttt gcc aag aag ctc tac ctg	1523
	Leu Leu Leu Phe Met Met Thr Val Phe Phe Ala Lys Lys Leu Tyr Leu	
	435 440 445	
60	ctc aag acg gag aat acc aag ctg cgt agg acc aag atg atc cta gtg	1571
	Leu Lys Thr Glu Asn Thr Lys Leu Arg Arg Thr Lys Met Ile Leu Val	
	450 455 460 465	
65	ctc ccc aca aaa tcc agg agg ttc tca agt cct gcc tga aagaggagga	1620
	Leu Pro Thr Lys Ser Arg Arg Phe Ser Ser Pro Ala	
	470 475	

```

gtcatttaac atccagaact ccatgctgcc caaacttgag ggtggcaaag gtgaccaggc 1680
tgacttggat gtgaactgtc ttcagaataa tttaacctaa agcagagcaa gaagagagga 1740
5 agcgggggta gtgggtgggg ggtaggggaa gaaacattat ctcctcttgt acagagtcta 1800
tttcttgtaa ccatttgta aactcttttc tttttctgat ctcatggcat gcttttatgt 1860
atthttgtaca ggaggcaaaa aaataactta aataagcaaa gaaactgaac agaattgcat 1920
10 acattggggtt gttttttctg tgctgtctgt acattgcttc tgctgtctgt atttctaaac 1980
ctgtgtctgtt attcaactga ctttttttgg tactttgacc cacgtttttt tgaaatacca 2040
15 gtaaaaaaca aagttcttga aataaaactt tttaaaaagt taaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2099

<210> 10
<211> 477
20 <212> PRT
    <213> Homo sapiens

<400> 10
25 Met Gly Arg Ala Gly Gly Gly Gly Pro Gly Arg Gly Pro Pro Pro Leu
    1          5          10          15

Leu Leu Phe Leu Gly Ala Ala Leu Val Leu Ala Ser Gly Ala Val Pro
30          20          25          30

Ala Arg Glu Ala Gly Ser Ala Val Glu Ala Glu Glu Leu Val Lys Gly
35          35          40          45

Ser Pro Ala Trp Glu Pro Pro Ala Asn Asp Thr Arg Glu Glu Ala Gly
50          55          60

40 Pro Pro Ala Ala Gly Glu Asp Glu Ala Ser Trp Thr Ala Pro Gly Gly
    65          70          75          80

45 Glu Leu Ala Gly Pro Glu Glu Val Leu Gln Glu Ser Ala Ala Val Thr
    85          90          95

50 Gly Thr Ala Trp Leu Glu Ala Asp Ser Pro Gly Leu Gly Gly Val Thr
    100         105

Ala Glu Ala Gly Ser Gly Asp Ala Gln Ala Leu Pro Ala Thr Leu Gln
55          115         120         125

```

	Ala	Pro	His	Glu	Val	Leu	Gly	Gln	Ser	Ile	Met	Pro	Pro	Ala	Ile	Pro
	130						135					140				
5	Glu	Ala	Thr	Glu	Ala	Ser	Gly	Pro	Pro	Ser	Pro	Thr	Pro	Gly	Asp	Lys
	145					150					155					160
10	Leu	Ser	Pro	Ala	Ser	Glu	Leu	Pro	Lys	Glu	Ser	Pro	Leu	Glu	Val	Trp
					165					170					175	
15	Leu	Asn	Leu	Gly	Gly	Ser	Thr	Pro	Asp	Pro	Gln	Gly	Pro	Glu	Leu	Thr
				180					185					190		
20	Tyr	Pro	Phe	Gln	Gly	Thr	Leu	Glu	Pro	Gln	Pro	Ala	Ser	Asp	Ile	Ile
			195					200					205			
25	Asp	Ile	Asp	Tyr	Phe	Glu	Gly	Leu	Asp	Gly	Glu	Gly	Arg	Gly	Ala	Asp
	210						215					220				
30	Leu	Gly	Ser	Phe	Pro	Gly	Ser	Pro	Gly	Thr	Ser	Glu	Asn	His	Pro	Asp
	225					230					235					240
35	Thr	Glu	Gly	Glu	Thr	Pro	Ser	Trp	Ser	Leu	Leu	Asp	Leu	Tyr	Asp	Asp
					245					250					255	
40	Phe	Thr	Pro	Phe	Asp	Glu	Ser	Asp	Phe	Tyr	Pro	Thr	Thr	Ser	Phe	Tyr
				260					265					270		
45	Asp	Asp	Leu	Asp	Glu	Asp	Asp	Lys	Asp	Ala						
			275				280						285			
50	Val	Gly	Gly	Gly	Asp	Leu	Glu	Asp	Glu	Asn	Glu	Leu	Leu	Val	Pro	Thr
	290						295					300				
55	Gly	Lys	Pro	Gly	Leu	Gly	Pro	Gly	Thr	Gly	Gln	Pro	Thr	Ser	Arg	Trp
	305					310					315					320
60	His	Ala	Val	Pro	Pro	Gln	His	Thr	Leu	Gly	Ser	Val	Pro	Gly	Ser	Ser
					325					330					335	
65	Ile	Ala	Leu	Arg	Pro	Arg	Pro	Gly	Glu	Pro	Gly	Arg	Asp	Leu	Ala	Ser
				340					345					350		

Ser Glu Asn Gly Thr Glu Cys Arg Ser Gly Phe Val Arg His Asn Gly
355 360 365

5 Ser Cys Arg Ser Val Cys Asp Leu Phe Pro Ser Tyr Cys His Asn Gly
370 375 380

10 Gly Gln Cys Tyr Leu Val Glu Asn Ile Gly Ala Phe Cys Arg Cys Asn
385 390 395 400

15 Thr Gln Asp Tyr Ile Trp His Lys Gly Met Arg Cys Glu Ser Ile Ile
405 410 415

20 Thr Asp Phe Gln Val Met Cys Val Ala Val Gly Ser Ala Ala Leu Val
420 425 430

25 Leu Leu Leu Leu Phe Met Met Thr Val Phe Phe Ala Lys Lys Leu Tyr
435 440 445

30 Val Leu Pro Thr Lys Ser Arg Arg Phe Ser Ser Pro Ala
465 470 475

<210> 11
<211> 2334
<212> ADN
35 <213> Homo sapiens

<220>
<221> CDS
<222> (669)..(1955)
40 <223>

<400> 11
agtcacgtga ggaataactg tagataagat gagatgatgg gcattaagtg taactgctga 60

45 gaagccttca tagagggaaa ggtgataaga actgagtttt tctggcatga ggagtttacc 120
aggcaggaga ggtggagacg ctaggctagg caaataggct gcagccatag ttctgctgag 180
aaacaggttt tgaaccaagg caactccatc tggagatatg tatcagaaaag attaggagat 240

50 agaatctcca tcttggtcac ttatttggtc ttctaagaca gcaatgggac cgtctcttaa 300
atactggagt tgtcctatct ccttgggctg atacctgaa ctgtcatttg gcgcgtgagg 360

55 cgggcagcgc ggttgaggcc gaagagctgg tgaagggcag cccggcgtgg gagccgcctg 420

	ccaacgacac gcggaagaa gccggccac cagcggctgg ggaagatgag gcgtcgtgga	480
	cgccgcccgg tggcgagctg gccggccag aagaggtgct gcaggagtgc gctgcggtga	540
5	ccggcaccgc ctggctgga gctgacagcc caggcctggg aggagtgacc gcagagggcg	600
	gcagcggcga tgcccaggcc cttccagcta cgctccaggc tccccacgag gtcctcgggc	660
10	agtcaatc atg ccc cct gcc att cct gag gct aca gag gcc agc ggg cca Met Pro Pro Ala Ile Pro Glu Ala Thr Glu Ala Ser Gly Pro	710
	1 5 10	
15	ccc tcc ccc acc ccc ggc gac aag ctg agc cca gct tct gaa ctc ccc Pro Ser Pro Thr Pro Gly Asp Lys Leu Ser Pro Ala Ser Glu Leu Pro	758
	15 20 25 30	
20	aag gag agc ccc ttg gag gtt tgg ctg aac ctg ggg ggc agc aca ccc Lys Glu Ser Pro Leu Glu Val Trp Leu Asn Leu Gly Gly Ser Thr Pro	806
	35 40 45	
25	gac cct caa ggg cca gag ctg act tac cca ttt cag ggc acc ctg gag Asp Pro Gln Gly Pro Glu Leu Thr Tyr Pro Phe Gln Gly Thr Leu Glu	854
	50 55 60	
30	ccc caa ccg gca tca gat atc att gac atc gac tac ttc gaa gga ctg Pro Gln Pro Ala Ser Asp Ile Ile Asp Ile Asp Tyr Phe Glu Gly Leu	902
	65 70 75	
35	gat ggt gag ggt cgt ggc gca gat ctg ggg agc ttc cca ggg tca cca Asp Gly Glu Gly Arg Gly Ala Asp Leu Gly Ser Phe Pro Gly Ser Pro	950
	80 85 90	
40	gga acc tca gag aac cac cct gat act gag gga gag acc cct tcc tgg Gly Thr Ser Glu Asn His Pro Asp Thr Glu Gly Glu Thr Pro Ser Trp	998
	95 100 105 110	
45	agc ctg ctt gac tta tac gat gat ttc acc ccc ttc gat gaa tct gat Ser Leu Leu Asp Leu Tyr Asp Asp Phe Thr Pro Phe Asp Glu Ser Asp	1046
	115 120 125	
50	ttc tac ccc acc aca tcc ttt tat gat gac ttg gat gaa gag gag gag Phe Tyr Pro Thr Thr Ser Phe Tyr Asp Asp Leu Asp Glu Glu Glu Glu	1094
	130 135 140	
55	gaa gag gag gat gac aaa gat gca gta gga ggt gga gac cta gaa gat Glu Glu Glu Asp Asp Lys Asp Ala Val Gly Gly Gly Asp Leu Glu Asp	1142
	145 150 155	
60	gaa aat gag ctt cta gtg ccc act ggg aag cct ggt ctg ggg ccc ggg Glu Asn Glu Leu Leu Val Pro Thr Gly Lys Pro Gly Leu Gly Pro Gly	1190
	160 165 170	
65	aca ggc cag ccc acc agt cgg tgg cat gct gtc cct cca cag cac act Thr Gly Gln Pro Thr Ser Arg Trp His Ala Val Pro Pro Gln His Thr	1238
	175 180 185 190	

	ctg ggg tcg gtc ccc ggc agc agc atc gcc ctc agg ccc cgc cca gga	1286
	Leu Gly Ser Val Pro Gly Ser Ser Ile Ala Leu Arg Pro Arg Pro Gly	
	195 200 205	
5	gag cca ggc agg gac ttg gcc tcc agt gaa aat ggc act gag tgc cgc	1334
	Glu Pro Gly Arg Asp Leu Ala Ser Ser Glu Asn Gly Thr Glu Cys Arg	
	210 215 220	
10	agt ggc ttt gtg cgg cat aac ggc tcc tgc cgg tca gtg tgc gac ctc	1382
	Ser Gly Phe Val Arg His Asn Gly Ser Cys Arg Ser Val Cys Asp Leu	
	225 230 235	
15	ttc cca agt tac tgt cac aat ggc ggc cag tgc tac ctg gtg gag aac	1430
	Phe Pro Ser Tyr Cys His Asn Gly Gly Gln Cys Tyr Leu Val Glu Asn	
	240 245 250	
20	ata ggg gcc ttc tgc agg tgc aac acg cag gac tac atc tgg cac aag	1478
	Ile Gly Ala Phe Cys Arg Cys Asn Thr Gln Asp Tyr Ile Trp His Lys	
	255 260 265 270	
	ggg atg cgc tgc gag tcc atc atc acc gac ttc cag gtg atg tgc gtg	1526
	Gly Met Arg Cys Glu Ser Ile Ile Thr Asp Phe Gln Val Met Cys Val	
	275 280 285	
25	gcc gtg ggc tcg gct gcc ctc gtc ctg ctc ctg ctc ttc atg atg acg	1574
	Ala Val Gly Ser Ala Ala Leu Val Leu Leu Leu Leu Phe Met Met Thr	
	290 295 300	
30	gtg ttc ttt gcc aag aag ctc tac ctg ctc aag acg gag aat acc aag	1622
	Val Phe Phe Ala Lys Lys Leu Tyr Leu Leu Lys Thr Glu Asn Thr Lys	
	305 310 315	
35	ctg cgt agg acc aac aaa ttc cgg acc cca tct gag ctc cac aat gat	1670
	Leu Arg Arg Thr Asn Lys Phe Arg Thr Pro Ser Glu Leu His Asn Asp	
	320 325 330	
	aac ttc tcc ctc tcc acc att gcc gag ggc tct cac cca aat gta agg	1718
	Asn Phe Ser Leu Ser Thr Ile Ala Glu Gly Ser His Pro Asn Val Arg	
	335 340 345 350	
40	aaa ctt tgc aac act ccc cgt acc tcc tcc ccc cat gcc cgt gcc ttg	1766
	Lys Leu Cys Asn Thr Pro Arg Thr Ser Ser Pro His Ala Arg Ala Leu	
	355 360 365	
45	gct cac tat gat aac gtt atc tgt cag gat gat cct agt gct ccc cac	1814
	Ala His Tyr Asp Asn Val Ile Cys Gln Asp Asp Pro Ser Ala Pro His	
	370 375 380	
50	aaa atc cag gag gtt ctc aag tcc tgc ctg aaa gag gag gag tca ttt	1862
	Lys Ile Gln Glu Val Leu Lys Ser Cys Leu Lys Glu Glu Glu Ser Phe	
	385 390 395	
55	aac atc cag aac tcc atg tcg ccc aaa ctt gag ggt ggc aaa ggt gac	1910
	Asn Ile Gln Asn Ser Met Ser Pro Lys Leu Glu Gly Gly Lys Gly Asp	
	400 405 410	

cag gct gac ttg gat gtg aac tgt ctt cag aat aat tta acc taa 1955
 Gln Ala Asp Leu Asp Val Asn Cys Leu Gln Asn Asn Leu Thr
 415 420 425

5 agcagagcaa gaagagagga agcgggggta gtgggtgggg ggtaggggaa gaaacattat 2015
 ctctctttgt acagagtcta tttcttgtaa ccatttgta aactcttttc tttttctgat 2075
 ctcatggcat gcttttatgt attttgtaaca ggaggcaaaa aaataacttaa aataagcaaa 2135
 10 gaaactgaac agaattgcat acattggggtt gttttttctg tgctgtctgt acattgcttc 2195
 tgctgtctgtg atttctaaac ctgtgctgtt attcaactga cttttttttg tactttgacc 2255
 15 cacgtttttt tgaataacca gtaaaaaaca aagtcttga aataaaactt ttaaaaaagt 2315
 taaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2334

20 <210> 12
 <211> 428
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <400> 12

Met Pro Pro Ala Ile Pro Glu Ala Thr Glu Ala Ser Gly Pro Pro Ser
 1 5 10 15

30 Pro Thr Pro Gly Asp Lys Leu Ser Pro Ala Ser Glu Leu Pro Lys Glu
 20 25 30

35 Ser Pro Leu Glu Val Trp Leu Asn Leu Gly Gly Ser Thr Pro Asp Pro
 35 40 45

40 Gln Gly Pro Glu Leu Thr Tyr Pro Phe Gln Gly Thr Leu Glu Pro Gln
 50 55 60

45 Pro Ala Ser Asp Ile Ile Asp Ile Asp Tyr Phe Glu Gly Leu Asp Gly
 65 70 75 80

Glu Gly Arg Gly Ala Asp Leu Gly Ser Phe Pro Gly Ser Pro Gly Thr
 85 90 95

50 Ser Glu Asn His Pro Asp Thr Glu Gly Glu Thr Pro Ser Trp Ser Leu
 100 105 110

55

Leu Asp Leu Tyr Asp Asp Phe Thr Pro Phe Asp Glu Ser Asp Phe Tyr
 115 120 125

5 Pro Thr Thr Ser Phe Tyr Asp Asp Leu Asp Glu Glu Glu Glu Glu
 130 135 140

10 Glu Asp Asp Lys Asp Ala Val Gly Gly Gly Asp Leu Glu Asp Glu Asn
 145 150 155 160

15 Glu Leu Leu Val Pro Thr Gly Lys Pro Gly Leu Gly Pro Gly Thr Gly
 165 170 175

Gln Pro Thr Ser Arg Trp His Ala Val Pro Pro Gln His Thr Leu Gly
 180 185 190

20 Ser Val Pro Gly Ser Ser Ile Ala Leu Arg Pro Arg Pro Gly Glu Pro
 195 200 205

25 Gly Arg Asp Leu Ala Ser Ser Glu Asn Gly Thr Glu Cys Arg Ser Gly
 210 215 220

30 Phe Val Arg His Asn Gly Ser Cys Arg Ser Val Cys Asp Leu Phe Pro
 225 230 235 240

35 Ser Tyr Cys His Asn Gly Gly Gln Cys Tyr Leu Val Glu Asn Ile Gly
 245 250 255

Ala Phe Cys Arg Cys Asn Thr Gln Asp Tyr Ile Trp His Lys Gly Met
 260 265 270

40 Arg Cys Glu Ser Ile Ile Thr Asp Phe Gln Val Met Cys Val Ala Val
 275 280 285

45 Gly Ser Ala Ala Leu Val Leu Leu Leu Leu Phe Met Met Thr Val Phe
 290 295 300

50 Phe Ala Lys Lys Leu Tyr Leu Leu Lys Thr Glu Asn Thr Lys Leu Arg
 305 310 315 320

55 Arg Thr Asn Lys Phe Arg Thr Pro Ser Glu Leu His Asn Asp Asn Phe
 325 330 335

Ser Leu Ser Thr Ile Ala Glu Gly Ser His Pro Asn Val Arg Lys Leu
340 345 350

5 Cys Asn Thr Pro Arg Thr Ser Ser Pro His Ala Arg Ala Leu Ala His
355 360 365

10 Tyr Asp Asn Val Ile Cys Gln Asp Asp Pro Ser Ala Pro His Lys Ile
370 375 380

15 Gln Glu Val Leu Lys Ser Cys Leu Lys Glu Glu Glu Ser Phe Asn Ile
385 390 395 400

20 Gln Asn Ser Met Ser Pro Lys Leu Glu Gly Gly Lys Gly Asp Gln Ala
405 410 415

25 Asp Leu Asp Val Asn Cys Leu Gln Asn Asn Leu Thr
420 425

<210> 13
<211> 2592
<212> ADN
<213> Felis catus

30 <220>
<221> CDS
<222> (1)..(2217)
<223>

35 <400> 13
atg ggc ttt ggc tat gga cgg att agg tct gat ccg att aga gcc cgg 48
Met Gly Phe Gly Tyr Gly Arg Ile Arg Ser Asp Pro Ile Arg Ala Arg
1 5 10 15

40 gcc gtc ggc ttc gcc ccc ttg cct ggc gct gcc agc gcc cgc ccc gcc 96
Ala Val Gly Phe Ala Pro Leu Pro Gly Ala Ala Ser Ala Arg Pro Ala
20 25 30

45 ctc gtg gac acc cgc aga cct ccc cga gac cct tcc cct ccc cga aca 144
Leu Val Asp Thr Arg Arg Pro Pro Arg Asp Pro Ser Pro Pro Arg Thr
35 40 45

50 cgg cat tgg cgc aga aat ctg aga ggt ccg tgc acc ccg ggc tcg gct 192
Arg His Trp Arg Arg Asn Leu Arg Gly Pro Cys Thr Pro Gly Ser Ala
50 55 60

55 cat ttc cac agc tcc agc tcg ggc ttc cgc ccc ctg cgg ccc ttc cga 240
His Phe His Ser Ser Ser Ser Gly Phe Arg Pro Leu Arg Pro Phe Arg
65 70 75 80

	gcc ccg ccc caa gct tgc ggg tgt ctg ggc ccc cgc ctc cgt gct cgc	288
	Ala Pro Pro Gln Ala Cys Gly Cys Leu Gly Pro Arg Leu Arg Ala Arg	
	85 90 95	
5	cgc gtg gcg ggt ggg ttc ctc gca ggt ggg ggg ccc gtg cca gct ctc	336
	Arg Val Ala Gly Gly Phe Leu Ala Gly Gly Gly Pro Val Pro Ala Leu	
	100 105 110	
10	cac ggg gag ggc ggg ccc cgc ccc aca ggt ctc ccg ccc gtg cac ctg	384
	His Gly Glu Gly Gly Pro Arg Pro Thr Gly Leu Pro Pro Val His Leu	
	115 120 125	
15	tcg gct aac gcc acg cac ggc gct gtg ctc cgc acc cgc gct act cca	432
	Ser Ala Asn Ala Thr His Gly Ala Val Leu Arg Thr Arg Ala Thr Pro	
	130 135 140	
20	cgt ccg ttt gtc tcg gcg tcc cga gcc ggg ggt acc gac tgc gac cag	480
	Arg Pro Phe Val Ser Ala Ser Arg Ala Gly Gly Thr Asp Cys Asp Gln	
	145 150 155 160	
25	gac ccc cgc ggc cct cgc gcc cca ccc tgg gcc agg gtc ccg ctg gcc	528
	Asp Pro Arg Gly Pro Arg Ala Pro Pro Trp Ala Arg Val Pro Leu Ala	
	165 170 175	
30	tcg ggt aca ggc gga gtt agc gag ctg tgg caa ggg ggc ggg gca gct	576
	Ser Gly Thr Gly Gly Val Ser Glu Leu Trp Gln Gly Gly Gly Ala Ala	
	180 185 190	
35	cct tgc ccg cga ccg ggg cgg ggg aag ggg cgc gcg aag agg tgg gat	624
	Pro Cys Pro Arg Pro Gly Arg Gly Lys Gly Arg Ala Lys Arg Trp Asp	
	195 200 205	
40	act tgg ggg agg ccg agg ggt tgg ggg cgg ccc cgg ccc ggg tgt ccg	672
	Thr Trp Gly Arg Pro Arg Gly Trp Gly Arg Pro Arg Pro Gly Cys Pro	
	210 215 220	
45	gac aga gcc cgt gag gct ggc agc gcc gtc gag gcc cac gag cag gtg	720
	Asp Arg Ala Arg Glu Ala Gly Ser Ala Val Glu Ala His Glu Gln Val	
	225 230 235 240	
50	aag agc atc ctg gcg agg gag ccg act gcc aac gaa acg agg gag aag	768
	Lys Ser Ile Leu Ala Arg Glu Pro Thr Ala Asn Glu Thr Arg Glu Lys	
	245 250 255	
55	gcc ggc cca cca gca gct gag gaa gac gag acc tcg tgg acc gca cct	816
	Ala Gly Pro Pro Ala Ala Glu Glu Asp Glu Thr Ser Trp Thr Ala Pro	
	260 265 270	
60	ggc ggt gag cag gcc atg atg ggg cct agt gtc ggg cca gag gag gtg	864
	Gly Gly Glu Gln Ala Met Met Gly Pro Ser Val Gly Pro Glu Glu Val	
	275 280 285	
65	ctg gag gcg tcg gca gcg gtg acc ggc gca ccc tgg ctg gag gct gac	912
	Leu Glu Ala Ser Ala Ala Val Thr Gly Ala Pro Trp Leu Glu Ala Asp	
	290 295 300	

	agc cct ggc ctg ggt gga gtg acc gca gag gcc ggc agc ggc gac acc	960
	Ser Pro Gly Leu Gly Gly Val Thr Ala Glu Ala Gly Ser Gly Asp Thr	
	305 310 315 320	
5	cag gcc ctt cca gct acg ctc ccg gct ccc aag gag gcc ctg gga cag	1008
	Gln Ala Leu Pro Ala Thr Leu Pro Ala Pro Lys Glu Ala Leu Gly Gln	
	325 330 335	
10	tca tcg atg gcc ccc tcc atc ccc aag gct aca gag gcc agc aga cca	1056
	Ser Ser Met Ala Pro Ser Ile Pro Lys Ala Thr Glu Ala Ser Arg Pro	
	340 345 350	
15	ccc tcc ccc aca cct ggc gac atg ctg agc ccc ggc cca gaa cac ccc	1104
	Pro Ser Pro Thr Pro Gly Asp Met Leu Ser Pro Gly Pro Glu His Pro	
	355 360 365	
20	aag gag agt ccc ttg gag gtt tgg ttg aac ctg gga ggc agc aca cat	1152
	Lys Glu Ser Pro Leu Glu Val Trp Leu Asn Leu Gly Gly Ser Thr His	
	370 375 380	
25	gac cct cat ggg cca gag ccc aca ttc ccc ttt cag ggc aca atg gag	1200
	Asp Pro His Gly Pro Glu Pro Thr Phe Pro Phe Gln Gly Thr Met Glu	
	385 390 395 400	
30	ccc cag cca gtg tca gat ata att gac atc gac tac ttc gaa gga ttg	1248
	Pro Gln Pro Val Ser Asp Ile Ile Asp Ile Asp Tyr Phe Glu Gly Leu	
	405 410 415	
35	gat ggt gag ggc cgt ggt gcc gac ctg gag agc ttc cca ggg tcg cca	1296
	Asp Gly Glu Gly Arg Gly Ala Asp Leu Glu Ser Phe Pro Gly Ser Pro	
	420 425 430	
40	gga acc tca gag cac cac cct gat act ggg gga gag acc cct tcc tgg	1344
	Gly Thr Ser Glu His His Pro Asp Thr Gly Gly Glu Thr Pro Ser Trp	
	435 440 445	
45	agc ctg ctt gac tta tac gat gac ttc acc ccc ttt gat gaa tct gac	1392
	Ser Leu Leu Asp Leu Tyr Asp Asp Phe Thr Pro Phe Asp Glu Ser Asp	
	450 455 460	
50	ttc tac ccc acc aca tcc ttc tat gat gac ctt gat gaa gag gag gag	1440
	Phe Tyr Pro Thr Thr Ser Phe Tyr Asp Asp Leu Asp Glu Glu Glu Glu	
	465 470 475 480	
55	gaa gag gat gac aag gat gca gcg gga ggt gaa gac ctg gaa gat gaa	1488
	Glu Glu Asp Asp Lys Asp Ala Ala Gly Gly Glu Asp Leu Glu Asp Glu	
	485 490 495	
60	agt gac ctt ctg gtg cct acc gag aag cct ggt ctg ggg ccc ggg act	1536
	Ser Asp Leu Leu Val Pro Thr Glu Lys Pro Gly Leu Gly Pro Gly Thr	
	500 505 510	
65	ggc cag cct acc agt cgg tgg cat gct gtg ccc cca cag cat act ctg	1584
	Gly Gln Pro Thr Ser Arg Trp His Ala Val Pro Pro Gln His Thr Leu	
	515 520 525	

	ggg atg gtc cct ggc agc agc atc gcc ctc agg ccc cgc cct gga gag	1632
	Gly Met Val Pro Gly Ser Ser Ile Ala Leu Arg Pro Arg Pro Gly Glu	
	530 535 540	
5	cca ggc agg gac ctg acc cca agc gag aat ggc act gag tgc cgc agc	1680
	Pro Gly Arg Asp Leu Thr Pro Ser Glu Asn Gly Thr Glu Cys Arg Ser	
	545 550 555 560	
10	ggc ttt gtg cga cat aac ggc tcc tgc cgg tca gtg tgc gac ctc ttt	1728
	Gly Phe Val Arg His Asn Gly Ser Cys Arg Ser Val Cys Asp Leu Phe	
	565 570 575	
15	cca agt tac tgt cac aat ggc ggc cag tgc tac ctg gtg gag aac ata	1776
	Pro Ser Tyr Cys His Asn Gly Gly Gln Cys Tyr Leu Val Glu Asn Ile	
	580 585 590	
20	ggg gcc ttc tgc agg tgc aac aca cag gac tac atc tgg cac aag ggg	1824
	Gly Ala Phe Cys Arg Cys Asn Thr Gln Asp Tyr Ile Trp His Lys Gly	
	595 600 605	
25	atg cgc tgc gag tcc atc atc acc gac ttc cag gtg atg tgc gtg gcc	1872
	Met Arg Cys Glu Ser Ile Ile Thr Asp Phe Gln Val Met Cys Val Ala	
	610 615 620	
30	gtc ggc tcg gct gcc ctt gta ctg ctc ctg ctc ttc atg atg aca gtg	1920
	Val Gly Ser Ala Ala Leu Val Leu Leu Leu Leu Phe Met Met Thr Val	
	625 630 635 640	
35	ttc ttc gcc aag aag cta tat ctg ctc aag aca gag aat acc aag ctg	1968
	Phe Phe Ala Lys Lys Leu Tyr Leu Leu Lys Thr Glu Asn Thr Lys Leu	
	645 650 655	
40	cgt agg acc aac aaa ttc cgg acc ccg tct gaa ctc cac aac gat aac	2016
	Arg Arg Thr Asn Lys Phe Arg Thr Pro Ser Glu Leu His Asn Asp Asn	
	660 665 670	
45	ttc tcc ctc tcc acc att gcc gaa ggc tct cac cca aac gat gac cct	2064
	Phe Ser Leu Ser Thr Ile Ala Glu Gly Ser His Pro Asn Asp Asp Pro	
	675 680 685	
50	agt gct ccc cac aaa atc cag gaa gct ctc aag tcc tgc ctg aaa gag	2112
	Ser Ala Pro His Lys Ile Gln Glu Ala Leu Lys Ser Cys Leu Lys Glu	
	690 695 700	
55	gag gag tca ttt aac atc cag aac tcc atg tca ccc aaa ctt gag ggt	2160
	Glu Glu Ser Phe Asn Ile Gln Asn Ser Met Ser Pro Lys Leu Glu Gly	
	705 710 715 720	
55	ggc aaa ggt gac cag gct gac ttg gag gtg aac tgt ctt cag aat aac	2208
	Gly Lys Gly Asp Gln Ala Asp Leu Glu Val Asn Cys Leu Gln Asn Asn	
	725 730 735	
55	cta acc taa agcagaacaa gaagagagga aatggggggga gggggggtac	2257
	Leu Thr	

ggggagaaac atgacctcct cttgtacaga gtctatttct tgtaaccatt tgttaaactc 2317
 ttttcttttt ctgatctcat ggcattgctt gatgtatttt gtacaggagg ggaaacacac 2377
 5 acacacacac acacacacac acacacacac acacacacta agcaaagaac ccagacaaaa 2437
 ttgcatacgt tgggttggtt tgtctgtgct gtctgtacat tgcttctgct gctgtgattt 2497
 ctaaacttac gctgttattc aactactttt ttttgtact ttgaccacc ttttttgaa 2557
 10 ataagagtaa aaaacaaagt tcttgaata aaact 2592

 <210> 14
 15 <211> 738
 <212> PRT
 <213> Felis catus

 <400> 14
 20 Met Gly Phe Gly Tyr Gly Arg Ile Arg Ser Asp Pro Ile Arg Ala Arg
 1 5 10 15
 25 Ala Val Gly Phe Ala Pro Leu Pro Gly Ala Ala Ser Ala Arg Pro Ala
 20 25 30
 30 Leu Val Asp Thr Arg Arg Pro Pro Arg Asp Pro Ser Pro Pro Arg Thr
 35 40 45
 Arg His Trp Arg Arg Asn Leu Arg Gly Pro Cys Thr Pro Gly Ser Ala
 50 55 60
 35 His Phe His Ser Ser Ser Ser Gly Phe Arg Pro Leu Arg Pro Phe Arg
 65 70 75 80
 40 Ala Pro Pro Gln Ala Cys Gly Cys Leu Gly Pro Arg Leu Arg Ala Arg
 85 90 95
 45 Arg Val Ala Gly Gly Phe Leu Ala Gly Gly Gly Pro Val Pro Ala Leu
 100 105 110
 50 His Gly Glu Gly Gly Pro Arg Pro Thr Gly Leu Pro Pro Val His Leu
 115 120 125
 55 Ser Ala Asn Ala Thr His Gly Ala Val Leu Arg Thr Arg Ala Thr Pro
 130 135 140

Arg Pro Phe Val Ser Ala Ser Arg Ala Gly Gly Thr Asp Cys Asp Gln
 145 150 155 160

5 Asp Pro Arg Gly Pro Arg Ala Pro Pro Trp Ala Arg Val Pro Leu Ala
 165 170 175

10 Ser Gly Thr Gly Gly Val Ser Glu Leu Trp Gln Gly Gly Gly Ala Ala
 180 185 190

15 Pro Cys Pro Arg Pro Gly Arg Gly Lys Gly Arg Ala Lys Arg Trp Asp
 195 200 205

20 Thr Trp Gly Arg Pro Arg Gly Trp Gly Arg Pro Arg Pro Gly Cys Pro
 210 215 220

25 Asp Arg Ala Arg Glu Ala Gly Ser Ala Val Glu Ala His Glu Gln Val
 225 230 235 240

30 Lys Ser Ile Leu Ala Arg Glu Pro Thr Ala Asn Glu Thr Arg Glu Lys
 245 250 255

35 Ala Gly Pro Pro Ala Ala Glu Glu Asp Glu Thr Ser Trp Thr Ala Pro
 260 265 270

40 Gly Gly Glu Gln Ala Met Met Gly Pro Ser Val Gly Pro Glu Glu Val
 275 280 285

45 Leu Glu Ala Ser Ala Ala Val Thr Gly Ala Pro Trp Leu Glu Ala Asp
 290 295 300

50 Ser Pro Gly Leu Gly Gly Val Thr Ala Glu Ala Gly Ser Gly Asp Thr
 305 310 315 320

55 Gln Ala Leu Pro Ala Thr Leu Pro Ala Pro Lys Glu Ala Leu Gly Gln
 325 330 335

Ser Ser Met Ala Pro Ser Ile Pro Lys Ala Thr Glu Ala Ser Arg Pro
 340 345 350

Pro Ser Pro Thr Pro Gly Asp Met Leu Ser Pro Gly Pro Glu His Pro
 355 360 365

Lys Glu Ser Pro Leu Glu Val Trp Leu Asn Leu Gly Gly Ser Thr His
 370 375 380

5 Asp Pro His Gly Pro Glu Pro Thr Phe Pro Phe Gln Gly Thr Met Glu
 385 390 395 400

10 Pro Gln Pro Val Ser Asp Ile Ile Asp Ile Asp Tyr Phe Glu Gly Leu
 405 410 415

15 Asp Gly Glu Gly Arg Gly Ala Asp Leu Glu Ser Phe Pro Gly Ser Pro
 420 425 430

Gly Thr Ser Glu His His Pro Asp Thr Gly Gly Glu Thr Pro Ser Trp
 435 440 445

20 Ser Leu Leu Asp Leu Tyr Asp Asp Phe Thr Pro Phe Asp Glu Ser Asp
 450 455 460

25 Phe Tyr Pro Thr Thr Ser Phe Tyr Asp Asp Leu Asp Glu Glu Glu Glu
 465 470 475 480

30 Glu Glu Asp Asp Lys Asp Ala Ala Gly Gly Glu Asp Leu Glu Asp Glu
 485 490 495

35 Ser Asp Leu Leu Val Pro Thr Glu Lys Pro Gly Leu Gly Pro Gly Thr
 500 505 510

Gly Gln Pro Thr Ser Arg Trp His Ala Val Pro Pro Gln His Thr Leu
 515 520 525

40 Gly Met Val Pro Gly Ser Ser Ile Ala Leu Arg Pro Arg Pro Gly Glu
 530 535 540

45 Pro Gly Arg Asp Leu Thr Pro Ser Glu Asn Gly Thr Glu Cys Arg Ser
 545 550 555 560

50 Gly Phe Val Arg His Asn Gly Ser Cys Arg Ser Val Cys Asp Leu Phe
 565 570 575

55 Pro Ser Tyr Cys His Asn Gly Gly Gln Cys Tyr Leu Val Glu Asn Ile
 580 585 590

	gaaggatttg gttggttagt tggttctaga cagggattac agacataagc taccataacc	180
	agcaaataca attatthttgc agtactagga attgaacctg aagtctcact cattthtaggc	240
5	aagtgctctc cctaactctt aagtgtthta ccataagtag gaaaagactt tattgtgacc	300
	atgccctagc atgaaaggac ttacatagga tctcctgtgt ggtaggaact tccaccaaca	360
10	tccactthttg acaactacca cccaggaatt gaagagagaa ataggtatta tatctgggta	420
	agcaagcccc ctcttgactg gaactccaaa ctaggacacg tatgtctggt tgccactctc	480
	tagatgtcat acagacccta catagccacc tccgagccag gatataagag cctagctgct	540
15	ggaatthttgt cagccttgag gggactctaa gctgcaacca tacttgtgag agaaaaggag	600
	tgttgaacca aggcaactca ctagaagaca ggtatgagac agattaaatg atggctctcc	660
20	atcttgttca tathttggta ctgacagaag actatcaaca ccagcatcgc ccttggacta	720
	acccttggac tgagctgaac atgatcattt aggtcgataa taaaacatca atatgtaggc	780
	tathttggagg cggggaaagc caggtgacta agctgtagtt ctgcctccct tccaacaggt	840
25	ctcccagtaa gcagtgaacc tgggttagga acagagacct ctctctccac gttgcatgtg	900
	cacctggcag tgatctagac ctcttggtht aaccaggaac ttgggtthttg gtagtactgg	960
30	tcacctgcgg aaggccgccc tggatttaga aaacgcaagg tggagtccaa atactgggga	1020
	ccggataaca cgttgggtgg acctggctgt gcaagattta aactaatggc thtggctgtg	1080
	gacagattag gtctgatcca attagagcct aggccgtagt attcgctcc ttgccaggct	1140
35	ctgtcgatgt tctccctgct ctccggaaga agacttagag tccgactgga gaaccttctg	1200
	gacaccgaat tctggattgg caccggacag tccgtgcccc gggctccgct ctctccacac	1260
40	tgggggcgcg ggettcgccc cctgtggccc ctcccgagcc ccgccccgag cctgcggggtg	1320
	tccggagccc cgacgtcccc gctccccctg cgcgcgctg gcgggtgggt tctctgcagg	1380
	tccgcgcccc agcgcgctca gcactggaag cgcaagcggg ccccgthggc tgccgcccgt	1440
45	gcacctgtcg gcttccccca gtggctctgc tgccgcccc ctgcgcccgc cttgcatcgc	1500
	tctccacgtc ccgtgccaga ggggtctgac tgtccccctg cgaggaagac cgagaggggc	1560
50	cggcgtcaac gcgacgtgct gcggggcggg cggagtgggg gcggcgccga acgcggcagc	1620
	ggcaagcggc agcggcggcg cgggagggcg ggaggcgcgg cgctcggagg acagcggctg	1680
	acggcggcat gcggcgctc atgctgcccc ccgtgggctg aggcggccgc acacgggcgg	1740
55	caggcgcagc ggccgggcaa gccgagggcg cagccaagcc gcgcgcccg cgcacagcgg	1800

	caggggctcc gcgca atg ggc cga gct gga ggc ggg ggc ccg gac tgg ggg	1851
	Met Gly Arg Ala Gly Gly Gly Gly Pro Asp Trp Gly	
	1 5 10	
5	ccg ccg cca gtg ctg ctg ctt ctg ggg gtc acg ctg gtg ctc acc gct	1899
	Pro Pro Pro Val Leu Leu Leu Leu Gly Val Thr Leu Val Leu Thr Ala	
	15 20 25	
10	ggg gcc gta ccg gca cgg gaa aca ggc agt gcg atc gag gct gaa gag	1947
	Gly Ala Val Pro Ala Arg Glu Thr Gly Ser Ala Ile Glu Ala Glu Glu	
	30 35 40	
15	ctg gtg agg agc agc ctg gca tgg gag tcg cgt gcc aat gac acg cgg	1995
	Leu Val Arg Ser Ser Leu Ala Trp Glu Ser Arg Ala Asn Asp Thr Arg	
	45 50 55 60	
20	gag gaa gcc ggc ctg cca gca gct ggg gaa gat gag acc tcg tgg aca	2043
	Glu Glu Ala Gly Leu Pro Ala Ala Gly Glu Asp Glu Thr Ser Trp Thr	
	65 70 75	
20	gag cgg ggc agt gag atg gct gcg gtg ggc cct ggg gtc ggg cca gag	2091
	Glu Arg Gly Ser Glu Met Ala Ala Val Gly Pro Gly Val Gly Pro Glu	
	80 85 90	
25	gag gca cta gag gca tcg gct gca gtg act ggc act gcc tgg cta gag	2139
	Glu Ala Leu Glu Ala Ser Ala Ala Val Thr Gly Thr Ala Trp Leu Glu	
	95 100 105	
30	gca gat ggc cca ggc ctg ggt gga gtg act gca gag gct ggc agt ggc	2187
	Ala Asp Gly Pro Gly Leu Gly Gly Val Thr Ala Glu Ala Gly Ser Gly	
	110 115 120	
35	gac gcc cag acc ctt cca gct acg ctc cag gct cct gat gag gcc ctt	2235
	Asp Ala Gln Thr Leu Pro Ala Thr Leu Gln Ala Pro Asp Glu Ala Leu	
	125 130 135 140	
40	ggg tca tct aca atg ccc cct gcc atc cct gag gct act gaa acc agt	2283
	Gly Ser Ser Thr Met Pro Pro Ala Ile Pro Glu Ala Thr Glu Thr Ser	
	145 150 155	
40	gga cct ccc tcc cct gct gtc cat gat aag cct agt gta ggc cct gaa	2331
	Gly Pro Pro Ser Pro Ala Val His Asp Lys Pro Ser Val Gly Pro Glu	
	160 165 170	
45	ctc cct aaa gag atc ccc ttg gag gtt cgg ctg aac ctg gga ggc agc	2379
	Leu Pro Lys Glu Ile Pro Leu Glu Val Arg Leu Asn Leu Gly Gly Ser	
	175 180 185	
50	aca cca gag ccc act ttt ccc ctt cag ggc act ctc gag acc caa cca	2427
	Thr Pro Glu Pro Thr Phe Pro Leu Gln Gly Thr Leu Glu Thr Gln Pro	
	190 195 200	
55	gcc tca gat ata att gac att gat tac ttt gaa gga ttg gat agt gag	2475
	Ala Ser Asp Ile Ile Asp Ile Asp Tyr Phe Glu Gly Leu Asp Ser Glu	
	205 210 215 220	

	ggt cgt ggt gca gac atg ggc agc ttc ccg ggg tca cca gga acc tca	2523
	Gly Arg Gly Ala Asp Met Gly Ser Phe Pro Gly Ser Pro Gly Thr Ser	
	225 230 235	
5	gaa aat cac cct gat acc gaa gga gag acc cct tcc tgg agc ctg ctt	2571
	Glu Asn His Pro Asp Thr Glu Gly Glu Thr Pro Ser Trp Ser Leu Leu	
	240 245 250	
10	gat ttg tat gat gac ttc acc cct ttt gat gag tct gat ttc tac ccc	2619
	Asp Leu Tyr Asp Asp Phe Thr Pro Phe Asp Glu Ser Asp Phe Tyr Pro	
	255 260 265	
	acc aca tcc ttc tat gat gat ttg gaa gag gag gaa gaa gag gag gag	2667
	Thr Thr Ser Phe Tyr Asp Asp Leu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu	
	270 275 280	
15	gat aag gat aca gta gga ggt gga gac ctg gaa gat gaa aac gac ctt	2715
	Asp Lys Asp Thr Val Gly Gly Gly Asp Leu Glu Asp Glu Asn Asp Leu	
	285 290 295 300	
20	ctc ctg ccc tct caa aag cct ggt gtg ggg cct ggg aca gga cag ccc	2763
	Leu Leu Pro Ser Gln Lys Pro Gly Val Gly Pro Gly Thr Gly Gln Pro	
	305 310 315	
25	acc aac cgg tgg cat gct gtt ccc cca cag cat act ctg ggg atg gta	2811
	Thr Asn Arg Trp His Ala Val Pro Pro Gln His Thr Leu Gly Met Val	
	320 325 330	
30	cct ggc agc agc atc tct ctt agg ccc cgc ccc gga gat cca ggc aag	2859
	Pro Gly Ser Ser Ile Ser Leu Arg Pro Arg Pro Gly Asp Pro Gly Lys	
	335 340 345	
	gac ctg gcc tca gga gaa aat ggc aca gag tgc cga gtt ggc ttc gtc	2907
	Asp Leu Ala Ser Gly Glu Asn Gly Thr Glu Cys Arg Val Gly Phe Val	
	350 355 360	
35	agg cac aat ggc tcc tgc cgg tca gtc tgt gac ctc ttt ccg agt tac	2955
	Arg His Asn Gly Ser Cys Arg Ser Val Cys Asp Leu Phe Pro Ser Tyr	
	365 370 375 380	
40	tgt cac aac ggc ggc cag tgc tac ctg gtg gag aac ata ggg gct ttc	3003
	Cys His Asn Gly Gly Gln Cys Tyr Leu Val Glu Asn Ile Gly Ala Phe	
	385 390 395	
45	tgc agg tgt aac acc cag gac tac atc tgg cac aag ggg atg cgc tgt	3051
	Cys Arg Cys Asn Thr Gln Asp Tyr Ile Trp His Lys Gly Met Arg Cys	
	400 405 410	
50	gag tcc atc atc acg gac ttc cag gtg atg tgc gtg gcc gtt ggc tcg	3099
	Glu Ser Ile Ile Thr Asp Phe Gln Val Met Cys Val Ala Val Gly Ser	
	415 420 425	
55	gct gct ctc gtg ctt ctc ctc ctg ttc atg atg act gtg ttc ttt gcc	3147
	Ala Ala Leu Val Leu Leu Leu Leu Phe Met Met Thr Val Phe Phe Ala	
	430 435 440	

aag aag ctc tat ctg ctc aag act gag aat acc aag ctg cgg agg acc 3195
 Lys Lys Leu Tyr Leu Leu Lys Thr Glu Asn Thr Lys Leu Arg Arg Thr
 445 450 455 460

5 aat aaa ttc cgg acc cca tct gag ctc cac aac gac aac ttc tcc ctc 3243
 Asn Lys Phe Arg Thr Pro Ser Glu Leu His Asn Asp Asn Phe Ser Leu
 465 470 475

10 tcc acc att gcc gag ggc tct cat cca aat gta agg aaa ttt tgc gac 3291
 Ser Thr Ile Ala Glu Gly Ser His Pro Asn Val Arg Lys Phe Cys Asp
 480 485 490

15 act ccc cgt gtc tcc tcc ccc cat gcc cgt gcc ttg gct cac tat gat 3339
 Thr Pro Arg Val Ser Ser Pro His Ala Arg Ala Leu Ala His Tyr Asp
 495 500 505

aac att gtc tgt cag gac gac ccc agc gct ccc cac aaa atc cag gac 3387
 Asn Ile Val Cys Gln Asp Asp Pro Ser Ala Pro His Lys Ile Gln Asp
 510 515 520

20 cct ctc aag tcc cgc ctg aag gag gaa gag tcc ttt aac atc cag aac 3435
 Pro Leu Lys Ser Arg Leu Lys Glu Glu Glu Ser Phe Asn Ile Gln Asn
 525 530 535 540

25 tcc atg tca ccc aaa ctt gag ggt ggc aaa ggt gac cag gat gac ttg 3483
 Ser Met Ser Pro Lys Leu Glu Gly Gly Lys Gly Asp Gln Asp Asp Leu
 545 550 555

30 ggg gtg aac tgt ctg cag aat aac cta acc tga gactgaggaa gaagagagga 3536
 Gly Val Asn Cys Leu Gln Asn Asn Leu Thr
 560 565

aaggggggtg ggggagggaa ggactgttgt ctctctcgg gcagagtcgg cttcttghtaa 3596

35 ccatttgtaa agcttttctt tttctgatct catggcatgc tctgatgtgt tttgtaggag 3656

gggaaacact taaaataagc aaagaaaccg agcaggattg catatatcgg atggttcttg 3716

40 tctgtgctct ctgtacgttg cttctgcagc tgtgatttct aaacctctgc tggcactcag 3776

ctgacttttt gttttgtact ttgaccgcc tttttttgga ataccaagtt aaaaaaaaaa 3836

agttcttgaa ataaaacttt ttaaaaagct gtccaaaaaa aaaaa 3881

45 <210> 16
 <211> 566
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

50 <400> 16

Met Gly Arg Ala Gly Gly Gly Gly Pro Asp Trp Gly Pro Pro Pro Val
 1 5 10 15

55

Leu Leu Leu Leu Gly Val Thr Leu Val Leu Thr Ala Gly Ala Val Pro
 20 25 30

5 Ala Arg Glu Thr Gly Ser Ala Ile Glu Ala Glu Glu Leu Val Arg Ser
 35 40 45

10 Ser Leu Ala Trp Glu Ser Arg Ala Asn Asp Thr Arg Glu Glu Ala Gly
 50 55 60

15 Leu Pro Ala Ala Gly Glu Asp Glu Thr Ser Trp Thr Glu Arg Gly Ser
 65 70 75 80

20 Glu Met Ala Ala Val Gly Pro Gly Val Gly Pro Glu Glu Ala Leu Glu
 85 90 95

Ala Ser Ala Ala Val Thr Gly Thr Ala Trp Leu Glu Ala Asp Gly Pro
 100 105 110

25 Gly Leu Gly Gly Val Thr Ala Glu Ala Gly Ser Gly Asp Ala Gln Thr
 115 120 125

30 Leu Pro Ala Thr Leu Gln Ala Pro Asp Glu Ala Leu Gly Ser Ser Thr
 130 135 140

35 Met Pro Pro Ala Ile Pro Glu Ala Thr Glu Thr Ser Gly Pro Pro Ser
 145 150 155 160

Pro Ala Val His Asp Lys Pro Ser Val Gly Pro Glu Leu Pro Lys Glu
 165 170 175

40 Ile Pro Leu Glu Val Arg Leu Asn Leu Gly Gly Ser Thr Pro Glu Pro
 180 185 190

45 Thr Phe Pro Leu Gln Gly Thr Leu Glu Thr Gln Pro Ala Ser Asp Ile
 195 200 205

50 Ile Asp Ile Asp Tyr Phe Glu Gly Leu Asp Ser Glu Gly Arg Gly Ala
 210 215 220

55 Asp Met Gly Ser Phe Pro Gly Ser Pro Gly Thr Ser Glu Asn His Pro
 225 230 235 240

Asp Thr Glu Gly Glu Thr Pro Ser Trp Ser Leu Leu Asp Leu Tyr Asp
 245 250 255

5 Asp Phe Thr Pro Phe Asp Glu Ser Asp Phe Tyr Pro Thr Thr Ser Phe
 260 265 270

10 Tyr Asp Asp Leu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Asp Lys Asp Thr
 275 280 285

15 Val Gly Gly Gly Asp Leu Glu Asp Glu Asn Asp Leu Leu Leu Pro Ser
 290 295 300

Gln Lys Pro Gly Val Gly Pro Gly Thr Gly Gln Pro Thr Asn Arg Trp
 305 310 315 320

20 His Ala Val Pro Pro Gln His Thr Leu Gly Met Val Pro Gly Ser Ser
 325 330 335

25 Ile Ser Leu Arg Pro Arg Pro Gly Asp Pro Gly Lys Asp Leu Ala Ser
 340 345 350

30 Gly Glu Asn Gly Thr Glu Cys Arg Val Gly Phe Val Arg His Asn Gly
 355 360 365

35 Ser Cys Arg Ser Val Cys Asp Leu Phe Pro Ser Tyr Cys His Asn Gly
 370 375 380

Gly Gln Cys Tyr Leu Val Glu Asn Ile Gly Ala Phe Cys Arg Cys Asn
 385 390 395 400

40 Thr Gln Asp Tyr Ile Trp His Lys Gly Met Arg Cys Glu Ser Ile Ile
 405 410 415

45 Thr Asp Phe Gln Val Met Cys Val Ala Val Gly Ser Ala Ala Leu Val
 420 425 430

50 Leu Leu Leu Leu Phe Met Met Thr Val Phe Phe Ala Lys Lys Leu Tyr
 435 440 445

55 Leu Leu Lys Thr Glu Asn Thr Lys Leu Arg Arg Thr Asn Lys Phe Arg
 450 455 460

<220>
 <223> canis RT primer sense

 <400> 19
 5 aagttactgt cacaacggcg 20

 <210> 20
 10 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Artificial

 <220>
 15 <223> cebador antisentido RT de canis

 <400> 20
 tcatcatgaa gagcaggagc 20

 20 <210> 21
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Artificial
 25
 <220>
 <223> cebador en sentido RT de humano

 <400> 21
 30 aagttactgt cacaatggcg g 21

 <210> 22
 <211> 20
 35 <212> ADN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> cebador antisentido RT de humano
 40
 <400> 22
 tcatcatgaa gagcaggagc 20

 45 <210> 23
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Artificial

 50 <220>
 <223> cebador en sentido RT de ratón

 <400> 23
 55 gagttactgt cacaacggcg 20

	<210> 24	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Artificial	
5	<220>	
	<223> cebador antisentido RT de ratón	
	<400> 24	
10	tcatcatgaa caggaggaga	20
	<210> 25	
	<211> 18	
15	<212> ADN	
	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> cebador GAPDH	
20	<400> 25	
	gggctgcttt taactctg	18
	<210> 26	
25	<211> 18	
	<212> ADN	
	<213> Artificial	
	<220>	
30	<223> cebador GAPDH	
	<400> 26	
35	ccaggaaatg agcttgac	18
	<210> 27	
	<211> 20	
	<212> ADN	
40	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> cebador GAPDH	
	<400> 27	
45	cttcaccacc atggagaagg	20
	<210> 28	
50	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Artificial	
	<220>	
55	<223> cebador GAPDH	

<400> 28
 tgaagtcgca ggagacaacc 20

5 <210> 29
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> cebador en sentido mus-fullCSPG5

<400> 29
 atgggccgag ctggaggcgg gggcccggac 30

15

<210> 30
 <211> 30
 <212> ADN
 20 <213> Artificial

<220>
 <223> cebador antisentido mus-fullCSPG5

25 <400> 30
 tcaggtagg ttattctgca gacagttcac 30