(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 896 404**

(51) Int. CI.:

C12Q 1/6886 (2008.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.04.2015 PCT/CN2015/075884**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **08.10.2015 WO15149721**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.04.2015 E 15773840 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.08.2021 EP 3126528**

(54) Título: **Métodos para determinar la capacidad de respuesta a inhibidores de MEK/ERK**

(30) Prioridad:

04.04.2014 CN 201410135569

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.02.2022

(73) Titular/es:

CROWN BIOSCIENCE, INC. (TAICANG) (100.0%)
6 Beijing West Road, Science and Technology Park, Taicang Economie Development Area
Jiangsu 215400, CN

(72) Inventor/es:

GUO, SHENG;
QIAN, WUBIN;
NING, JINYING;
ZHANG, JING;
LI, JIXIAN y
MEI, ZHU

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

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

DESCRIPCIÓN

Métodos para determinar la capacidad de respuesta a inhibidores de MEK/ERK

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUD RELACIONADA

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente china Nº 201410135569.9, presentada el 4 de abril de 2014, titulada "Bio-marcador para terapia del cáncer".

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere de manera general a métodos para determinar la capacidad de respuesta de un sujeto al tratamiento con un inhibidor de MEK o ERK.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La cascada de señalización Ras-Raf-MEK-ERK (vía MEK/ERK) es una de las vías clave de pro-proliferación y pro-supervivencia. Se ha descubierto que las mutaciones en la vía MEK/ERK llevan a un crecimiento descontrolado en muchos cánceres (por ejemplo, melanoma). Los compuestos que inhiben los pasos de la vía MEP/ERK se han usado para tratar el cáncer. Sin embargo, algunos pacientes que albergan mutaciones en la vía MEK/ERK muestran resistencia a los inhibidores de MEK o ERK. La patente de Estados Unidos US2014024539 (A1) divulga entre otras cosas métodos para predecir o diagnosticar una predisposición, existencia, progresión, sensibilidad a quimioterapias y recurrencia de un subtipo de cáncer triple negativo, en particular un subtipo triple negativo de cáncer de mama (TNBC) que también revela implicaciones terapéuticas en sentido descendente como la activación dual de las vías de señalización RAS/RAF/MEK/ERK y PI3K/AKT/mTOR en mTNBC.

Hay una necesidad adicional de un medio eficaz para determinar que pacientes que tienen mutaciones en la vía MEK/ERK resistirán al tratamiento de inhibidores de MEK o ERK y para incorporar tal determinación en un tratamiento eficaz.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCIÓN

En un aspecto, la presente divulgación proporciona un método para predecir la capacidad de respuesta de una célula cancerosa a un inhibidor de MEK. En ciertas realizaciones, el método comprende detectar la presencia de por lo menos una mutación en el gen ADAM12 en la célula cancerosa con por lo menos un oligonucleótido que permite la detección específica de la mutación; en donde la presencia de mutación en ADAM12 es indicativa de una capacidad de respuesta disminuida de la célula cancerosa al inhibidor de MEK.

En ciertas realizaciones, la célula cancerosa se deriva de un paciente con cáncer.

En ciertas realizaciones, el inhibidor de MEK es Trametinib.

En ciertas realizaciones, la mutación en ADAM12 se selecciona del grupo que consiste de la mutación Q650K, R240L, C440Y, Q228E, H247D, M322I, T97fs, P168L yG308E en ADAM12.

En ciertas realizaciones, el paso de detección comprende amplificar por lo menos una parte del gen con el oligonucleótido como cebador y detectar el producto de amplificación y determinar de este modo la presencia de la mutación en el gen.

En ciertas realizaciones, el paso de detección comprende poner en contacto la muestra de ácido nucleico con el oligonucleótido que hibrida específicamente con la mutación del gen para formar un complejo, y detectar la formación del complejo y determinar de este modo la presencia de la mutación en el gen.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para identificar un probable respondedor o un probable no respondedor a un inhibidor de MEK, que comprende detectar la presencia de por lo menos una mutación en ADAM12 en una muestra del paciente, poniendo en contacto la muestra con por lo menos un oligonucleótido que permite la detección específica de la mutación; identificar al paciente como un probable no respondedor al inhibidor de MEK si se detecta por lo menos una mutación en ADAM12 en la muestra.

En ciertas realizaciones, el inhibidor de MEK es Trametinib.

En ciertas realizaciones, la mutación en ADAM12 se selecciona del grupo que consiste de la mutación Q650K, R240L, C440Y, Q228E, H247D, M322I, T97fs, P168L y G308E en ADAM12

En ciertas realizaciones, el método comprende además recomendar al paciente que se ha identificado

como un probable no respondedor que no sea tratado con una monoterapia del inhibidor de ERK, o que no sea tratado con un inhibidor de MEK.

En ciertas realizaciones, el método comprende además recomendar al paciente que se ha identificado como un probable no respondedor que sea tratado con un inhibidor de MEK diferente, o que sea tratado con una terapia combinada de un inhibidor de MEK diferente y un agente terapéutico adicional de distinto mecanismo.

En ciertas realizaciones, el método comprende además recomendar que el paciente que se ha identificado como un probable respondedor sea tratado con el inhibidor de MEK.

En ciertas realizaciones, la muestra es una célula cancerosa o tejido derivado del paciente.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para predecir la capacidad de respuesta de una célula cancerosa a un inhibidor de ERK, que comprende detectar la presencia de por lo menos una mutación en ADAM12 en la célula cancerosa, poniendo en contacto una muestra de ácido nucleico derivada de la célula cancerosa con por lo menos un oligonucleótido que permite la detección específica de la mutación, en donde la presencia de la mutación en ADAM12 es indicativa de una capacidad de respuesta disminuida de la célula cancerosa al inhibidor de ERK.

En ciertas realizaciones, la célula cancerosa se deriva de un paciente con cáncer.

En ciertas realizaciones, el inhibidor de ERK es SCH772984.

En ciertas realizaciones, la mutación en ADAM12 se selecciona del grupo que consiste de la mutación Q650K, R240L, C440Y, Q228E, H247D, M322I, T97fs, P168L y G308E

En ciertas realizaciones, el paso de detección comprende amplificar por lo menos una parte del gen con el oligonucleótido como cebador y detectar el producto de amplificación y determinar de este modo la presencia de la mutación en el gen.

En ciertas realizaciones, el paso de detección comprende poner en contacto la muestra de ácido nucleico con el oligonucleótido que hibrida específicamente con la mutación del gen para formar un complejo, y detectar la formación del complejo y determinar de este modo la presencia de la mutación en el gen.

En otro aspecto más, la presente divulgación proporciona un método para identificar un probable respondedor o un probable no respondedor a un inhibidor de ERK, que comprende detectar la presencia de por lo menos una mutación en ADAM12 en una muestra del paciente, poniendo en contacto la muestra con por lo menos un oligonucleótido que permite la detección específica de la mutación; identificando al paciente como un probable no respondedor al inhibidor de ERK si se detecta por lo menos una mutación en ADAM12 en la muestra.

En ciertas realizaciones, el inhibidor de ERK es SCH772984.

En ciertas realizaciones, la mutación en ADAM12 se selecciona del grupo que consiste de la mutación Q650K, R240L, C440Y, Q228E, H247D, M322I, T97fs, P168L y G308E.

En ciertas realizaciones, el método comprende además recomendar al paciente que se ha identificado como un probable no respondedor que no sea tratado con una monoterapia del inhibidor de ERK, o que no sea tratado con un inhibidor de ERK.

En ciertas realizaciones, el método comprende además recomendar al paciente que se ha identificado como un probable no respondedor que sea tratado con un inhibidor de ERK diferente, o que sea tratado con una terapia combinada de un inhibidor de ERK diferente y un agente terapéutico adicional de distinto mecanismo.

En ciertas realizaciones, la muestra es una célula cancerosa o tejido derivado del paciente.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona el uso de un kit para predecir la capacidad de respuesta de una célula cancerosa a un inhibidor de MEK que comprende por lo menos un oligonucleótido útil para determinar la presencia de por lo menos una mutación en ADAM12.

En ciertas realizaciones, el por lo menos un oligonucleótido comprende un par de cebadores útiles para amplificar por lo menos una parte de la secuencia génica, o comprende una sonda útil para hibridar específicamente con la mutación del gen para formar un complejo.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona el uso de por lo menos un oligonucleótido en la fabricación de un kit para predecir la capacidad de respuesta de una célula cancerosa o un paciente con cáncer a un

inhibidor de MEK en donde el oligonucleótido es útil para detectar la presencia de por lo menos una mutación en u ADAM12.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona el uso de por lo menos un oligonucleótido en la fabricación de un kit para predecir la capacidad de respuesta de una célula cancerosa o un paciente con cáncer a un inhibidor de ERK, en donde el oligonucleótido es útil para detectar la presencia de por lo menos una mutación en ADAM12.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona el uso de un kit como antes, en donde el uso comprende hibridar por lo menos un oligonucleótido con una secuencia de ácidos nucleicos de ADAM12 que codifica por lo menos una mutación seleccionada de Q650K, R240L, C440Y, Q228E, H247D, M322I, T97fs, P168L y G308E

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La FIG. 1 ilustra la sensibilidad aumentada al inhibidor de MEK, Trametinib, en células que albergan mutaciones en el gen ADAM12.
La FIG. 2 ilustra la sensibilidad disminuida al inhibidor de MEK, Trametinib, en células que albergan mutaciones en el gen COL14A1 **(no de acuerdo con la invención)**.
La FIG. 3 ilustra la sensibilidad aumentada al inhibidor de MEK, Trametinib, en células que albergan mutaciones en el gen TNN **(no de acuerdo con la invención)**.
La FIG. 4 ilustra la sensibilidad aumentada al inhibidor de MEK, Trametinib, en células que albergan mutaciones en el gen TP53 **(no de acuerdo con la invención)**.
La FIG. 5 ilustra la sensibilidad aumentada al inhibidor de MEK, Trametinib, en células que albergan múltiples mutaciones en el gen ADAM12, COL14A1, TNN y TP53.
La FIG. 6 ilustra la sensibilidad aumentada al inhibidor de ERK, SCH772984, en células que albergan mutaciones en el gen ADAM12.
La FIG. 7 ilustra la sensibilidad aumentada al inhibidor de ERK, SCH772984, en células que albergan mutaciones en el gen PEX5L **(no de acuerdo con la invención)**.
La FIG. 8 ilustra la sensibilidad aumentada al inhibidor de ERK, SCH772984, en células que albergan mutaciones en el gen TNN **(no de acuerdo con la invención)**.
La FIG. 9 ilustra la sensibilidad aumentada al inhibidor de ERK, SCH772984, en células que albergan mutaciones en el gen TP53 **(no de acuerdo con la invención)**.
La FIG. 10 ilustra la sensibilidad aumentada al inhibidor de ERK, SCH772984, en células que albergan múltiples mutaciones en el gen ADAM12, PEX5L, TNN y TP53.

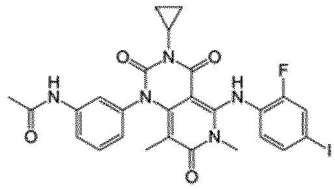
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En un aspecto, la presente divulgación proporciona un método para predecir la capacidad de respuesta de una célula cancerosa a un inhibidor de MEK. En ciertas realizaciones, el método comprende detectar la presencia de por lo menos una mutación en el gen ADAM12 en la célula cancerosa, poniendo en contacto una muestra de ácido nucleico derivada de la célula cancerosa con por lo menos un oligonucleótido que permite la detección específica de la mutación; en donde la presencia de mutación en ADAM12 es indicativa de una capacidad de respuesta disminuida de la célula cancerosa al inhibidor de ERK.

La cascada de quinasa regulada por señal extracelular activada por mitógenos (MEK)-proteínas quinasas reguladas extracelulares (ERK), también conocida como vía de señalización Ras-Raf-MEK-ERK, es una de las vías de señalización clave implicadas en el crecimiento y la progresión oncogénica tumoral. La vía de la señal comienza cuando una molécula de señalización (por ejemplo, un factor de crecimiento) se une al receptor en la superficie celular. Esto hace que Ras (una GTPasa) debilite su GDP para una GTP. El Ras unido a GTP activa entonces Raf, que activa MEK, que activa ERK. ERK luego activa algunas proteínas, como myc, que controlan la división celular y la supervivencia celular. Cuando una o más proteínas en la vía, como Ras, están mutadas, puede llevar a que la vía de señalización se atasque en el estado activado, que es un paso necesario en el desarrollo de muchos cánceres. Como resultado, se han desarrollado inhibidores de la vía de señalización MEK/ERK para tratar el cáncer. Se ha descubierto que ciertos pacientes son resistentes a los inhibidores de MEK o ERK. Los mecanismos subyacentes a la resistencia a estos inhibidores no están claros.

Múltiples inhibidores de MEK y ERK1/2 se encuentran actualmente en investigación clínica para el tratamiento del cáncer y más agentes dirigidos a MEK o ERK1/2 están en desarrollo preclínico. Ejemplos de inhibidores de MEK incluyen, sin limitación, Trametinib (GSK1120212), Selumetinib, Binimetinib (MEK162), PD-325901, Cobimetinib (GDC-0973, XL518), y CI-1040 (PD035901). Los inhibidores de ERK incluyen, sin limitación, SCH772984, FR180204, GDC-0994.

En ciertas realizaciones, el inhibidor de MEK es Trametinib. El Trametinib (nombre comercial Mekinist) tiene el nombre químico N-(3-{3-ciclopropil-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il}fenil)acetamida. La estructura de Trametinib se ilustra a continuación.



Como se usa en la presente, el término "capacidad de respuesta" se refiere a la probabilidad de que una célula/individuo/paciente/sujeto responda al tratamiento del inhibidor de MEK o de ERK, es decir, que muestre una proliferación/crecimiento disminuidos y/o una muerte celular aumentada después de ser tratado con un inhibidor de MEK o de ERK. En ciertas realizaciones, la capacidad de respuesta puede clasificarse como insensible (es decir, menos probable que responda), sensible (probable que responda) e incierta. En ciertas realizaciones, es menos probable que la célula/individuo/paciente/sujeto responda a un tratamiento del inhibidor de MEK o de ER cuando la célula/individuo/paciente/sujeto muestra una probabilidad disminuida de que se producirá una respuesta patológica completa (pcR), es decir, ausencia de cáncer invasivo. En ciertas realizaciones, la probabilidad disminuida significa aproximadamente el 770%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10% de probabilidad de que la pcR se produzca en un paciente de referencia (por ejemplo, un paciente sin mutación en el gen de interés). En ciertas realizaciones, la capacidad de respuesta de una célula puede evaluarse midiendo la CI50 de la célula para un inhibidor de MEK o ERK.

Como se usa en la presente, el término "mutación" se refiere a la desviación de un ADN genómico de una referencia normal (por ejemplo, ADN genómico de tipo salvaje), por ejemplo, adiciones, deleciones, inserciones, reordenamientos, inversiones, transiciones, transversiones, mutaciones de desplazamiento de marco, mutaciones sin sentido, mutaciones de sentido erróneo, translocaciones y polimorfismos de un solo nucleótido.

Los métodos para detectar la presencia de una mutación en un gen se describen en la presente y son conocidos en la técnica (en general, ver, por ejemplo, Molecular Cloning A Laboratory Manual, 2ª Ed., ed. By Sambrook, Fritsch and Maniatis, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989). Los ejemplos del método incluyen, sin limitación, secuenciación de ácidos nucleicos (por ejemplo, secuenciación di-desoxi de Sanger, métodos de secuenciación de "próxima generación" y secuenciación de una sola molécula), ensayo basado en PCR (reacción en cadena de la polimerasa) (PCR en tiempo real, ensayo PCR-RFLP (ver Cancer Research 59 (1999), 5169-5175), genotipado por espectrometría de masas (por ejemplo MALDI-TOF), HPLC, métodos enzimáticos y SSPC (análisis de polimorfismo de conformación de cadena sencilla (ver Pathol Int (1996) 46, 801-804)), ensayo basado en hibridación (por ejemplo, transferencia Northern, transferencia Southern, 5'-exonucleasa (TaqMan™) sonda, balizas moleculares, sondas de transferencia de energía de fluorescencia, sondas Scorpion).

En ciertas realizaciones, el método puede incluir la amplificación enzimática de fragmentos de ADN o de ADNc del gen que se va a evaluar mediante PCR. Los productos de PCR resultantes pueden someterse a métodos convencionales de secuenciación de didesoxi nucleótidos basados en Sanger o métodos de secuenciación paralela ("secuenciación de próxima generación") como los comercializados por Roche (tecnología 454), Illumina (tecnología Solexa) ABI (tecnología Solid) o Invitrogen (IonTorrent). Las mutaciones pueden identificarse a partir de lecturas de secuencias mediante comparación con bases de datos de secuencias de genes disponibles públicamente. Alternativamente, las mutaciones pueden identificarse mediante la incorporación de sondas específicas de alelos que pueden detectarse o usando reacciones de detección enzimática, fluorescencia, espectrometría de masas u otras.

En ciertas realizaciones, el método puede incluir amplificar fragmentos de ADN o de ADNc del gen de interés usando cebadores que se unen específicamente a una de las secuencias normal y mutada. Como resultado, el producto de amplificación solo se puede encontrar en uno de los genes normales y mutados. Como tal, la presencia de la mutación en el gen se puede determinar detectando la presencia del producto de amplificación.

En ciertas realizaciones, el método puede incluir poner en contacto la muestra de ácido nucleico con una sonda de oligonucleótidos que hibrida específicamente con la mutación del gen para formar un complejo. La sonda de oligonucleótidos puede diseñarse para que no hibride con la secuencia normal del gen. La presencia del complejo de hibridación puede detectarse usando señales informadoras, por ejemplo, fluorescencia. Como resultado, la presencia de la mutación en el gen puede determinarse detectando la formación del complejo.

En ciertas realizaciones, la mutación está presente en un exón del gen. En cierta realización, la presencia de la mutación lleva al cambio de aminoácidos del polipéptido codificado por el gen. La Tabla 3 muestra secuencias de ácidos nucleicos ejemplares de las mutaciones que se van a determinar de acuerdo con la presente invención. Como se usa en la presente, una mutación específica se anota como el cambio de aminoácidos resultante. Por ejemplo, la mutación Q650K se refiere a un codón/triplete que codifica el aminoácido K en la posición 650 del gen, donde el aminoácido G existe en la secuencia de tipo salvaje.

El gen ADAM12 (ID de gen: 8038) codifica un miembro de la familia de proteínas ADAM (una desintegrina y metaloproteasa). Los miembros de la familia ADAM son proteínas ancladas a la membrana estructuralmente relacionadas con las desintegrinas del veneno de serpiente, y se han encontrado implicadas en interacciones célula-célula y célula-matriz. El gen ADAM12 tiene dos transcripciones de corte y empalme alternativas: una forma secretada más corta y una forma unida a miembros más larga.

El gen COL14A1 (ID de gen: 7373) codifica la cadena alfa del colágeno tipo XIV, un miembro de la familia de colágeno FACIT (colágenos asociados a fibrillas con hélices triples interrumpidas). El colágeno tipo XIV interactúa con la superficie de las fibrillas y está implicado en la regulación de la fribrilogénesis.

En ciertas realizaciones, la mutación en ADAM12 se selecciona del grupo que consiste de la mutación Q650K, R240L, C440Y, Q228E, H247D, M322I, T97fs, P168L y G308E en ADAM12, “fs” significa que las mutaciones llevan a un cambio de marco.

La célula cancerosa puede derivarse, por ejemplo, de cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCL), cáncer de pulmón de células bronquioloalviolares, cáncer de huesos, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de recto, cáncer de región anal, cáncer de estómago, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de vagina, carcinoma de vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de glándula tiroidea, cáncer de glándula paratiroidea, cáncer de glándula suprarrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de pelvis renal, mesotelioma, cáncer hepatocelular, cáncer biliar, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), tumores del eje espinal, glioma de tronco encefálico, glioblastoma multiforme, astrocitomas, schwanomas, ependimonas, meduloblastomas, meningiomas, carcinomas de células escamosas, adenoma pituitario, incluyendo las versiones refractarias de cualquiera de los cánceres anteriores, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores.

En ciertas realizaciones, la célula cancerosa se deriva de un paciente con cáncer.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para identificar un probable respondedor o un probable no respondedor a un inhibidor de MEK, que comprende detectar la presencia de por lo menos una mutación en ADAM12 en una muestra del paciente, poner en contacto la muestra con por lo menos un oligonucleótido que permite la detección específica de la mutación; identificar al paciente como un probable no respondedor al inhibidor de MEK si se detecta por lo menos una mutación en ADAM12 en la muestra.

Como se usa en la presente, el término "respondedor" puede referirse a un individuo/paciente/sujeto que es más probable que responda a un tratamiento usando un inhibidor de MEK o de ERK.

"Más probable que responda", como se usa en la presente, se refiere a una probabilidad aumentada de que se produzca una respuesta patológica completa en un paciente tratado con un inhibidor de MEK o de ERK. El término "no respondedor" puede referirse a un individuo/paciente/sujeto que es menos probable que responda a un tratamiento que usa un inhibidor de MEK o de ERK. "Menos probable que responda", como se usa en la presente, se refiere a una probabilidad disminuida de que se produzca una respuesta patológica completa en un paciente tratado con un inhibidor de MEK o de ERK.

En ciertas realizaciones, en casos en los que se evalúa que el paciente es un probable "respondedor", se recomienda que dicho paciente sea tratado con un inhibidor de MEK o de ERK.

En los casos en los que se identifica al paciente como un probable no respondedor, se recomienda que dicho paciente no sea tratado con una monoterapia del inhibidor de MEK o de ERK, o que no sea tratado con un inhibidor de MEK o de ERK.

En ciertas realizaciones, en las que el paciente se identifica como un probable no respondedor a un inhibidor de MEK, se recomienda que el paciente sea tratado con un inhibidor de MEK diferente, o que sea tratado con una terapia combinada de un inhibidor de MEK diferente y un agente terapéutico adicional de mecanismo distinto. Ejemplos de un inhibidor de MEK diferente del Trametinib incluyen, sin limitación, Selumetinib, Binimetinib (MEK162), PD-325901, Cobimetinib (GDC-0973, XL518), y CI-1040 (PD035901).

En ciertas realizaciones, el agente terapéutico adicional de mecanismo distinto puede ser un agente dirigido a la vía de señalización de PI3K-Akt-mTOR. Los agentes que se dirigen a la vía de señalización de PI3K-Akt-mTOR son conocidos en la técnica y comprenden, sin limitación, derivados de pirimidina fusionados como se divulga en la US8022205 (B2) o derivados de pirrolopirimidina fusionados como se divulga en la WO2009/099163.

El agente adicional de mecanismo distinto puede incluir inhibidores de c-Met (por ejemplo, ARQ197

(taventinib, desarrollado por Daichi Sankyo y ArQule), AMG458 (desarrollado por Amgen), GSK1363089 (también conocido como XL880 o foretinib, desarrollado por GSK), crizotinib (también conocido como PF2341066, desarrollado por Pfizer), PF04217903 (desarrollado por Pfizer), INCB28060 (desarrollado por Incyte), E7050 (desarrollado por Eisai), MK-2461 (desarrollado por Merck), BMS-777607 (desarrollado por BMS), JNJ-38877605 (desarrollado por Johnson & Johnson), XL184 (desarrollado por BMS/Exelixis)).

El agente terapéutico adicional de mecanismo distinto puede ser agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, ciclofosfamida (CTX; por ejemplo cytoxan®), clorambucilo (CHL; por ejemplo leukeran®), cisplatino (CisP; por ejemplo platinol®) busulfán (por ejemplo myleran®), melfalán, carmustina (BCNU), estreptozotocina, trietilenmelamina (TEM), mitomicina C)

El agente terapéutico adicional de mecanismo distinto puede ser antimetabolitos, como metotrexato (MTX), etopósido (VP16, por ejemplo vepesid®), 6-mercaptopurina (6MP), 6-tiocguanina (6TG), citarabina (Ara-C), 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina (por ejemplo Xeloda®), dacarbazina (DTIC)).

El agente terapéutico adicional de mecanismo distinto puede ser otros agentes antitumorales, como paclitaxel (por ejemplo taxol®) y derivados de pactitaxel, los agentes citostáticos, glucocorticoides como la dexametasona (DEX, por ejemplo decadron®) y corticosteroides como prednisona, inhibidores de enzimas de nucleósidos como hidroxiurea, enzimas que reducen los aminoácidos como asparaginasa, leucovorina, ácido folínico, raltitrexed, y otros derivados del ácido fólico, y similares, diversos agentes antitumorales.

El agente terapéutico adicional de mecanismo distinto puede ser agentes anti-hormonales (por ejemplo, antagonistas de los receptores de esteroides, anti-estrógenos como tamoxifeno, raloxifeno, 4(5)-imidazoles inhibidores de la aromatasa, otros inhibidores de la aromatasa, 42-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY 117018, onapristona y toremifeno (por ejemplo Fareston®); antiandrógenos como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, y goserelina; y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos o derivados de cualquiera de los anteriores; agonistas y/o antagonistas de hormonas glicoproteicas como la hormona estimulante de folículos (FSH), hormona estimuladora de tiroides (TSH), y hormona luteinizante (LH) y LHRH (hormona liberadora de hormona leuteinizante); el agonista de LHRH acetato de goserelina, disponible comercialmente como Zoladex® (AstraZeneca); el antagonista de LHRH D-alaninamida N-acetil-3-(2-naftalenil)-D-alanil-4-cloro-D-fenilalanil-3-(3-piridinil)-D-alanil-L-seril-N6-(3-piridinilcarbonil)-L-lisil-N6-(3-piridinilcarbonil)-D-lisil-L-leucil-N6-(1-metiletil)-L-lisil-L-prolina (por ejemplo, Antide®, Ares-Serono); el antagonista de LHRH acetato de ganirelix; los antiandrógenos esteroideos acetato de ciproterona (CPA) y acetato de megestrol, disponibles comercialmente como Megace® (Bristol-Myers Oncology); el antiandrógeno no esteroideo flutamida (2-metil-N-[4,20-nitro-3-(trifluorometil)fenilpropanamida), disponible comercialmente como Eulexin® (Schering Corp.); el antiandrógeno no esteroideo nilutamida, (5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil-4'-nitrofenil)-4,4-dimetil-imidazolidin-diona); y antagonistas de otros receptores no permisivos, como antagonistas de RAR, RXR, TR, VDR y similares).

El agente terapéutico adicional de mecanismo distinto pueden ser inhibidores de la angiogénesis (por ejemplo, inhibidores de VEGFR, como SU-5416 y SU-6668 (Sugen Inc. de South San Francisco, Calif., USA), o como se describe en, por ejemplo, las solicitudes internacionales Nº WO 99/24440, WO 99/62890, WO 95/21613, WO 99/61422, WO 98/50356, WO 99/10349, WO 97/32856, WO 97/22596, WO 98/54093, WO 98/02438, WO 99/16755, y WO 98/02437 y las US5883113 (A), US5886020 (A), US5792783 (A), US5834504 (A) and US6235764 (B1); inhibidores de VEGF como IM862 (Cytran Inc. de Kirkland, Wash., USA); angiozima, una ribozima sintética de Ribozima (Boulder, Colo.) y Chiron (Emeryville, Calif.); y anticuerpos contra VEGF, como bevacizumab (por ejemplo, Avastin™, Genentech, South San Francisco, Calif.), un anticuerpo humanizado recombinante contra VEGF, antagonistas del receptor de integrina y antagonistas de integrina, como las integrinas $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$ y $\alpha_v\beta_6$, y subtipos de las mismas, por ejemplo, cilengitida (EMD 121974), o los anticuerpos anti-integrina, como por ejemplo anticuerpos humanizados específicos de $\alpha_v\beta_3$ (por ejemplo Vitaxin®); factores tales como IFN-alfa US4530901 (A), US4503035 (A), y US5231176 (A)); fragmentos de angiostatina y plasminógeno (por ejemplo, kringle 14, kringle 5, kringle 1-3 (O'Reilly, M. S. et al. (1994) Cell 79:315-328; Cao et al. (1996) J. Biol. Chem. 271: 29461-29467; Cao et al. (1997) J. Biol. Chem. 272:22924-22928); endostatina (O'Reilly, M. S. et al. (1997) Cell 88:277; y Publicación de Patente Internacional Nº WO 97/15666), trombospondina (TSP-1, Frazier, (1991) Curr. Opin. Cell Biol. 3:792); factor 4 plaquetario (PF4); inhibidores del activador del plasminógeno/uroquinasa; antagonistas del receptor de uroquinasa; heparinasas; análogos de fumagilina como TNP-4701; suramina y análogos de suramina; esteroides angiostáticos; antagonistas de bFGF; antagonistas de flk-1 y flt-1; agentes anti-angiogénesis como inhibidores de MMP-2 (metaloprotienasa de la matriz 2) e inhibidores de MMP-9 (metaloprotienasa de la matriz 9)).

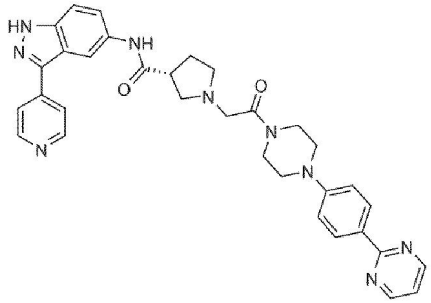
En ciertas realizaciones, la muestra es una célula cancerosa o tejido derivado del paciente.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para predecir la capacidad de respuesta de una célula cancerosa a un inhibidor de ERK, que comprende detectar la presencia de por lo menos una mutación en ADAM12 en la célula cancerosa, poniendo en contacto una muestra de ácido nucleico derivada de la célula cancerosa con por lo menos un oligonucleótido que permite la detección específica de la mutación, en donde la presencia de la mutación en ADAM12 es indicativa de una capacidad de respuesta disminuida de la célula

cancerosa al inhibidor de ERK.

En ciertas realizaciones, la célula cancerosa se deriva de un paciente con cáncer.

En ciertas realizaciones, el inhibidor de ERK es SCH772984. SCH772984, con nombre químico (R)-1-(2-oxo-2-(4-(4-(pirimidin-2-il)fenil)piperazin-1-il)etil)-N-(3-(piridin-4-il)-1H-indazol-5-il)pirrolidina-3-carboxamida, es un nuevo inhibidor selectivo y competitivo de ATP de ERK1/2 (ver Morris EJ et al., Discovery of a novel ERK inhibitor with activity in models of acquired resistance to BRAF and MEK inhibitors, Cancer Discov. 20133(7): 742-50). La estructura de SCH772984 se ilustra a continuación.



En ciertas realizaciones, la mutación en ADAM12 se selecciona del grupo que consiste de la mutación Q650K, R240L, C440Y, Q228E, H247D, M322I, T97fs, P168L y G308E en ADAM12.

En ciertas realizaciones, el paso de detección comprende amplificar por lo menos una parte del gen con el oligonucleótido como cebador y detectar el producto de amplificación y determinar de este modo la presencia de la mutación en el gen.

En ciertas realizaciones, el paso de detección comprende poner en contacto la muestra de ácido nucleico con el oligonucleótido que hibrida específicamente con la mutación del gen para formar un complejo, y detectar la formación del complejo y determinar de este modo la presencia de la mutación en el gen.

En otro aspecto más, la presente divulgación proporciona un método para identificar un probable respondedor o un probable no respondedor a un inhibidor de ERK, que comprende detectar la presencia de por lo menos una mutación en ADAM12 en una muestra del paciente, poniendo en contacto la muestra con por lo menos un oligonucleótido que permite la detección específica de la mutación; identificar al paciente como un probable no respondedor al inhibidor de ERK si se detecta por lo menos una mutación en ADAM12 en la muestra.

En ciertas realizaciones, el método comprende además recomendar al paciente que se ha identificado como un probable no respondedor que no sea tratado con una monoterapia del inhibidor de ERK, o que no sea tratado con un inhibidor de ERK.

En ciertas realizaciones, el método comprende además recomendar al paciente que se ha identificado como un probable no respondedor que sea tratado con un inhibidor de ERK diferente, o que sea tratado con una terapia combinada de un inhibidor de ERK diferente y un agente terapéutico adicional de distinto mecanismo. Ejemplos de inhibidores de ERK distintos de SCH772984 incluyen FR180204, GDC-0994.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un kit que comprende por lo menos un oligonucleótido útil para determinar la presencia de por lo menos una mutación en ADAM12.

En ciertas realizaciones, el por lo menos un oligonucleótido comprende una pareja de un primer oligonucleótido útil para amplificar por lo menos una parte de la secuencia génica.

En ciertas realizaciones, el por lo menos un oligonucleótido comprende una sonda útil para hibridar específicamente con la mutación del gen para formar un complejo.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona el uso de por lo menos un oligonucleótido en la fabricación de un kit para predecir la capacidad de respuesta de una célula cancerosa o un paciente con cáncer a un inhibidor de ERK, en donde el oligonucleótido es útil para detectar la presencia de por lo menos una mutación en ADAM12.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona el uso de por lo menos un oligonucleótido en la fabricación de un kit para predecir la capacidad de respuesta de una célula cancerosa o un paciente con cáncer a un inhibidor de MEK, en donde el oligonucleótido es útil para detectar la presencia de por lo menos una mutación en

ADAM12.

Ejemplo 1

El siguiente es un ejemplo de identificación de genes correlacionados con la sensibilidad a inhibidores de MEK y/o inhibidores de ERK.

Examinamos la actividad antiproliferación de un inhibidor de MEK, trametinib, y un inhibidor de ERK1/2, SCH772984, en un panel de 50 líneas celulares (ver Tabla 1).

Tabla 1. Líneas celulares usadas en la selección

Tipo de cáncer	Nº	Línea celular	Mutación ras/raf	P. de crecimiento	Medio
1. Mama	1.1	BT474	150	Adherente	DMEM+0.01mg/ml insulina bovina
	1.2	DU4475	423	Suspensión	RPMI-1640
	1.3	MDA-MB-231	576	Adherente	L15
	1.4	ZR-75-1	493	Adherente	RPMI-1640
2. Colorrectal	2.1	COLO 205	591	Adherente	RPMI-1640
	2.2	DLD-1	164	Adherente	RPMI-1640
	2.3	HCT-116	444	Adherente	McCoys' 5a
	2.4	HCT-15	627	Adherente	RPMI-1640
	2.5	HCT-8	354	Adherente	RPMI-1640
	2.6	HT-29	504	Adherente	McCoys' 5a
	2.7	KM12 L4	779	Adherente	DMEM
	2.8	LoVo	737	Adherente	F12K
	2.9	LS513	775	Adherente	RPMI-1640
	2.1	RKO	44	Adherente	MEM
	2.11	SW1116	42	Adherente	L15
	2.12	SW480	237	Adherente	L15
	2.13	SW620	590	Adherente	L15
3. Hígado	3.1	Hep G2	243	Adherente	EMEM
	3.2	HuCCT1	396	Adherente	RPMI-1640
	3.3	SK-HEP-1	171	Adherente	MEM + 0.1mMNEAA
	3.4	SNU-387	287	Adherente	RPMI-1640

(continuación)

Tipo de cáncer	Nº	Línea celular	Mutación ras/raf	P. de crecimiento	Medio
4. Pulmón	4.1	A549	101	Adherente	F12K
	4.2	Calu-6	254	Adherente	EMEM
	4.3	NCI-H1155	584	Suspensión	ACL-4
	4.4	NCI-H1299	577	Adherente	RPMI-1640
	4.5	NCI-H1373	360	Adherente	RPMI-1640
	4.6	NCI-H1395	386	Adherente	RPMI-1640
	4.7	NCI-H1573	426	Adherente	ACL-4
	4.8	NCI-H1651	429	Adherente	ACL-4
	4.9	NCI-H1666	425	Adherente	ACL-4
	4.1	NCI-H1792	400	Adherente	RPMI-1640
	4.11	NCI-H2009	513	Adherente	HITES+10%FBS
	4.12	NCI-H2227	501	Adh.&Susp.	HITES+10%FBS
	4.13	NCI-H23	380	Adherente	RPMI-1640
	4.14	NCI-H358	571	Adherente	RPMI-1640
	4.15	NCI-H441	759	Adherente	RPMI-1640
	4.16	NCI-H460	24	Adherente	RPMI-1640
	4.17	SK-LU-1	403	Adherente	EMEM
	4.18	SW1271	471	Adherente	L15
5. Páncreas	5.1	AsPC-1	736	Adherente	RPMI-1640
	5.2	Capan-1	731	Adherente	IMDM+20%FBS
	5.3	CFPAC-1	43	Adherente	IMDM+20%FBS
	5.4	MIA PaCa-2	167	Adherente	DMEM+10%FBS+2.5%H S
	5.5	PANC-1	156	Adherente	DMEM
6.Piel	6.1	PL45	422	Adherente	DMEM
	6.2	A2058	420	Adherente	DMEM
	6.3	A-375	716	Adherente	DMEM
	6.4	SK-MEL-5	154	Adherente	MEM+10%FBS+0.01mM NEAA
7. Estómago	7.1	AGS	295	Adherente	F12K
	7.2	SNU-1	292	Suspensión	RPMI-1640
	7.3	SNU-719	552	Adherente	RPMI-1640

Materiales y métodos

Cultivo celular

Todas las células se cultivarán en el medio suplementado con 10% de FBS excepto las que están marcadas especialmente, a una temperatura de 37º C, 5% de CO_2 y 95% de humedad.

Reactivo de viabilidad celular

La viabilidad celular se evalúa usando el kit de ensayo de viabilidad de células luminiscentes CellTiter-Glo®

(Nº de catálogo: G7572, Promega. Almacenar a -20º C. Para preparar el reactivo CellTiter_Glo, se descongeló el tampón de CellTiter-Glo y se equilibró a temperatura ambiente antes de su uso. Para mayor comodidad, el tampón de CellTiter-Glo puede descongelarse y almacenarse a temperatura ambiente hasta 48 horas antes de su uso. El sustrato de CellTiter-Glo liofilizado se equilibra a temperatura ambiente antes de su uso. El volumen apropiado (100 ml) de tampón de CellTiter-Glo se transfiere a la botella ámbar que contiene sustrato de CellTiter-Glo para reconstituir la mezcla liofilizada de enzima/sustrato, que forma el reactivo CellTiter-Glo. En ciertos casos, puede añadirse todo el volumen de líquido del frasco de tampón de CellTiter-Glo al frasco de sustrato de CellTiter-Glo. Mezclar agitando con vórtice, removiendo o invirtiendo el contenido suavemente para obtener una solución homogénea. El sustrato de CellTiter-Glo debería volverse una solución fácilmente en menos de un minuto.

Inhibidor de MEK y de ERK

El inhibidor de MEK, Trametinib, , se adquirió de Selleckchem (Nº de Cat. S2673) y se almacenó a -20º C antes de su uso. El inhibidor de ERK1/2, SCH772984, se adquirió de Selleckchem (Nº de Cat. S7101) y se almacenó a -20º C antes de su uso.

Equipo

En los experimentos se usó el siguiente equipo: Lector multi marcador de EnVision 2104-0010A, PerkinElmer (USA), Countstar, Inno-Alliance Biotech (USA), Incubadora de CO2 con camisa de agua Forma Series II, Thermo Scientific (USA), Armario de seguridad biológica, Thermo Scientific, (USA); microscopio invertido, Olympus CKX41SF (Japón).

Citotoxicidad y determinación de IC50

El día antes del experimento (día -1), las células se disociaron durante el período de crecimiento logarítmico con tampón de disociación celular (Gibco 13151-014) y se mezclaron con el medio celular apropiado y se centrifugaron a 1000 rpm durante 3 minutos. Las células se volvieron a suspender y se contaron usando Countstar antes de ajustar las concentraciones de células a la densidad optimizada (es decir, $4{,}44x10^4$ células/ml) con medio de cultivo respectivo enumerado en la Tabla 1 para el ensayo CTG de 3 días (La densidad celular se optimizó antes del estudio real; la densidad celular usada en la prueba puede variar para diferentes líneas celulares). Se añadieron suspensiones de células de 90 µl a dos placas de 96 pocillos (placas A y B) con una densidad celular final de $4x10^3$ células/pocillo para el ensayo de CTG de 3 días (la densidad celular se optimizó antes del estudio real; la densidad celular usada en la prueba puede variar para diferentes líneas celulares). El grupo de la placa A y B se incubó durante la noche en una incubadora humidificada a 37º C con 5% de CO_2.

El día 0, para el grupo de la placa A, se añadieron 10 µl de medio de cultivo a cada pocillo para la lectura de TO. El reactivo CellTiter-Glo® se añadió a un volumen igual de medio de cultivo celular presente en cada pocillo (por ejemplo, añadir 100 µl de reactivo a 100 µl de medio que contiene células para una placa de 96 pocillos). Los contenidos se mezclaron durante 2 minutos en un agitador orbital para facilitar la lisis celular. Se dejó incubar la placa a temperatura ambiente durante 10 minutos para estabilizar la señal luminiscente. Se añadió una pegatina negra de sellado posterior al fondo de cada placa. La luminiscencia se registró usando el lector multi marcador EnVision. Esto formó la base del valor TO.

El día 0, los artículos de prueba y los controles positivos se disolvieron a la concentración indicada en el mapa de dilución de artículos de prueba. Se preparó una solución 100X en PBS y luego se diluyó con el medio de cultivo apropiado (1:10) en soluciones de trabajo 10X. Se dispensaron soluciones de fármaco de 10 µl (10x) en cada pocillo (triplicado para cada concentración de fármaco) del grupo de placa B de acuerdo con el mapa de inoculación de placa. Las placas de prueba se incubaron durante 4 días en la incubadora humidificada a 37º con 5% de CO_2.

El día 3, se añadió el reactivo CellTiter-Glo® a un volumen igual de medio de cultivo celular presente en cada pocillo (por ejemplo, añadir 100 µl de reactivo a 100 µl de medio que contiene células para una placa de 96 pocillos). Los contenidos se mezclaron durante 2 minutos en un agitador orbital para inducir la lisis celular. Se dejó incubar la placa a temperatura ambiente durante 10 minutos para estabilizar la señal luminiscente. Se colocó una pegatina negra de sellado posterior en la parte inferior de cada placa. La luminiscencia se registró usando el lector multi marcador EnVision.

Los datos se presentaron gráficamente usando GraphPad Prism 5.0. Para calcular la IC50, se ajustó una curva de respuesta a la dosis usando un modelo de regresión no lineal con una respuesta a la dosis sigmoidal. La fórmula para calcular la tasa de supervivencia se muestra a continuación; la IC50 absoluta se calcula cuando el eje Y se establece al 50% usando el software GraphPad Prism 5.0.

La tasa de supervivencia (%) = ($Lum_{artículo\ de\ prueba}$ - $Lum_{control\ de\ medio}$) / ($Lum_{sin\ tratamiento}$ - $Lum_{control\ de\ medio}$) x 100%.

$Lum_{sin\ tratamiento}$ - $Lum_{control\ de\ medio}$ se establece al 100% y el $Lum_{control\ de\ medio}$ se establece a una tasa de supervivencia del 0%. El valor TO se presentó como porcentaje de $Lum_{sin\ tratramiento}$.

Análisis estadístico

Dividimos las 63 líneas celulares en grupos sensibles, insensibles e inciertos de acuerdo con sus IC50 para SCH772984 y Trametinib, respectivamente, luego detectamos genes con expresión diferencial o diferentes tipos de mutación entre grupos sensibles e insensibles. Estos genes se enriquecieron en varias vías relacionadas con el cáncer.

Las 63 líneas celulares se dividieron en 3 grupos (Ver Tabla 1): un grupo sensible (los valores de IC50 fueron menores de 1), un grupo insensible (los valores IC50 son mayores de 10), y un grupo incierto (el resto). Por consiguiente, obtuvimos 25 líneas celulares sensibles y 22 insensibles para SCH772984, y 34 líneas celulares sensibles y 24 insensibles para Trametinib. En el análisis posterior solo se usaron líneas celulares con datos genómicos. Los genes expresados diferencialmente y las vías enriquecidas se analizaron usando el software GSEA, los genes con diferentes tipos de mutación se detectaron usando la prueba exacta de Fisher.

Resultados

Para Trametinib, 32 líneas celulares sensibles y 23 insensibles tienen expresión génica perfilada por matrices Affymetrix U219, 34 conjuntos de genes están significativamente enriquecidos con un valor p nominal < 1% (Ver Tabla S2). 29 líneas celulares sensibles y 20 insensibles tienen información de mutación, y ADAM12, (COL14A1, TNN y TP53 no son de acuerdo con la invención) se identificaron por un valor de corte de P de 0,01 (Ver Tabla 3 y FIG: 1-5).

Para SCH772984, 23 líneas celulares sensibles y 22 insensibles tienen expresión génica perfilada por matrices Affymetrix U219, 10 conjuntos de genes están significativamente enriquecidos con un valor p nominal < 1%. 21 líneas celulares sensibles y 18 insensibles tienen información de mutación, y ADAM12, (PEX5L, TNN y TP53; no son de acuerdo con la invención) se identificaron por un valor de corte de P de 0,01 (Ver Tabla 3 y FIG. 6-10).

Tabla 2. Información de IC50

Número	Línea celular	**IC50 absoluta（uM）**	
		SCH772984	Trametinib
1	A549	1.78	0.24
2	A2058	NA	0.12
3	Calu6	0.56	0.14
4	DLD-1	52.77	6.52
5	HCT116	0.45	0.04
6	HepG2	0.13	0.00
7	MDA-MB-231	32.28	23.98
8	NCI-H23	3.69	0.30
9	NCI-H460	5.53	NA
10	RKO	17.46	6.70

11	SW620	0.26	0.01
12	SW480	NA	6.65
13	HCT-8	1.27	0.05
14	HCT-15	15.57	29.33
15	HT29	0.23	0.01
16	LoVo	0.41	0.11
17	LS513	0.78	0.01
18	NCI-H358	0.52	0.05
19	NCI-H441	NA	324.66
20	NCI-H1299	NA	0.91
21	NCI-H1792	4.70	0.16
22	PANC-1	64.31	330.05
23	Sk-Hep-1	5.29	29.14
24	Sk-Mel-5	0.20	0.01
25	BT474	NA	39.00
26	Colo205	0.04	0.00
27	KM12L4	0.36	0.01
28	MIAPaCa2	0.21	0.03
29	NCI-H1155	NA	636.34
30	NCI-H1373	NA	NA
31	NCI-H1651	48.79	NA
32	NCI-H1666	0.92	0.13
33	NCI-H2009	4.36	0.41
34	NCI-H2227	28.74	NA
35	PL45	0.66	0.12
36	SK-LU-1	4.69	NA
37	SNU-1	0.64	0.10
38	ZR-75-1	NA	NA
39	22RV1	5.01	202.02
40	BxPc-3	0.32	0.03
41	HCC2935	NA	NA
42	HCC4006	2.77	0.41
43	Hela	5.38	NA
44	Hep3B	0.25	0.05
45	HM-7	0.79	0.39
46	HT1376	4.27	NA
47	KYSE150	1.72	5.28
48	NCI-H1703	NA	14.99
49	PC-3	14.29	NA
50	Du145	NA	NA

Tabla 3. Mutaciones génicas detectadas en líneas celulares no sensibles al inhibidor de MEK/ERK.

Gen	Clasificación de variante	Tipo de variante	Muestra de tumor	Cambio de genoma	Cambio de ADNc	Cambio de codón	Cambio de proteína
ADAM12	Sentido erróneo	SNP	DU145	g.chr10:127734680G>T	c.1948C>A	c.(1948-1950) CAA>AAA	p.Q650K
ADAM12	Sentido erróneo	SNP	DU145	g.chr10:127797193C>A	c.719G>T	c.(718-720)CGA>CTA	p.R240L
ADAM12	Sentido erróneo	SNP	NCIH1573	g.chr10:127760059C>T	c.1319G>A	c.(1318-1320)TGT>TAT	p.C440Y
ADAM12	Sentido erróneo	SNP	NCIH1573	g.chr10:127797230G>C	c.682C>G	c.(682-684)CAG>GAG	p.Q228E
ADAM12	Sentido erróneo	SNP	NCIH1703	g.chr10:127797173G>C	c.739C>G	c.(739-741)CAC>GAC	P.H247D
ADAM12	Sentido erróneo	SNP	RKO	g.chr10:127787024C>T	c.966G>A	c.(964-966)ATG>ATA	p.M322I
ADAM12	Del de cambio de marco	DEL	RKO	g.chr10: 127843846_127843846delT	c.289_289delA	c.(289-291)ACCfs	p.T97fs
ADAM12	Sentido erróneo	SNP	SW480	g.chr10:127806716G>A	c.503C>T	c.(502-504)CCA>CTA	p.P168L
ADAM12	Sentido errónea	SNP	HCT15	g.chr10:127787067C>T	c.923G>A	c.(922-924)GGG>GAG	p.G308E

ES 2 896 404 T3

Aunque la invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencia a realizaciones específicas (algunas de las cuales son realizaciones preferidas), los expertos en la técnica deben entender que pueden realizarse a la misma varios cambios en la forma y los detalles.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Crown Bioscience, Inc. (Taicang)

<120> Métodos para determinar la capacidad de respuesta a inhibidores de MEK/ERK

<130> 061557-8005WO01

<150> CN201410135569.9
<151> 2014-04-04

<160> 10

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 8050
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 1

```
acgccgccaa ctggcggggg tgcgggggag acaataattt gttccgcggt aataagaacg      60
gtgactgctg gccgtggatc catttcacag gcctgccttc tctcactaac gctcttccta     120
gtccccgggc caactcggac agtttgctca tttattgcaa cggtcaaggc tggcttgtgc     180
cagaacggcg cgcgcgcgcg cacgcacgca cacacacggg gggaaacttt tttaaaaatg     240
aaaggctaga agagctcagc ggcggcgcgg gcgctgcgcg agggctccgg agctgactcg     300
ccgaggcagg aaatccctcc ggtcgcgacg cccggccccg gctcggcgcc cgcgtgggat     360
ggtgcagcgc tcgccgccgg gcccgagagc tgctgcactg aaggccggcg acgatggcag     420
cgcgcccgct gcccgtgtcc cccgcccgcg ccctcctgct cgccctggcc ggtgctctgc     480
tcgcgccctg cgaggcccga ggggtgagct tatggaacca aggaagagct gatgaagttg     540
tcagtgcctc tgttgggagt ggggacctct ggatcccagt gaagagcttc gactccaaga     600
atcatccaga agtgctgaat attcgactac aacgggaaag caaagaactg atcataaatc     660
tggaaagaaa tgaaggtctc attgccagca gtttcacgga aacccactat ctgcaagacg     720
gtactgatgt ctccctcgct cgaaattaca cggtaattct gggtcactgt tactaccatg     780
gacatgtacg gggatattct gattcagcag tcagtctcag cacgtgttct ggtctcaggg     840
gacttattgt gtttgaaaat gaaagctatg tcttagaacc aatgaaaagt gcaaccaaca     900
gatacaaact cttcccagcg aagaagctga aaagcgtccg gggatcatgt ggatcacatc     960
acaacacacc aaacctcgct gcaaagaatg tgtttccacc accctctcag acatgggcaa    1020
gaaggcataa aagagagacc ctcaaggcaa ctaagtatgt ggagctggtg atcgtggcag    1080
acaaccgaga gtttcagagg caaggaaaag atctggaaaa agttaagcag cgattaatag    1140
agattgctaa tcacgttgac aagttttaca gaccactgaa cattcggatc gtgttggtag    1200
gcgtggaagt gtggaatgac atggacaaat gctctgtaag tcaggaccca ttcaccagcc    1260
```

tccatgaatt tctggactgg aggaagatga agcttctacc tcgcaaatcc catgacaatg 1320

cgcagcttgt cagtggggtt tatttccaag ggaccaccat cggcatggcc ccaatcatga 1380

gcatgtgcac ggcagaccag tctgggggaa ttgtcatgga ccattcagac aatccccttg 1440

gtgcagccgt gaccctggca catgagctgg gccacaattt cgggatgaat catgacacac 1500

tggacagggg ctgtagctgt caaatggcgg ttgagaaagg aggctgcatc atgaacgctt 1560

ccaccgggta cccatttccc atggtgttca gcagttgcag caggaaggac ttggagacca 1620

gcctggagaa aggaatgggg gtgtgcctgt ttaacctgcc ggaagtcagg gagtctttcg 1680

ggggccagaa gtgtgggaac agatttgtgg aagaaggaga ggagtgtgac tgtggggagc 1740

cagaggaatg tatgaatcgc tgctgcaatg ccaccacctg taccctgaag ccggacgctg 1800

tgtgcgcaca tgggctgtgc tgtgaagact gccagctgaa gcctgcagga acagcgtgca 1860

gggactccag caactcctgt gacctcccag agttctgcac aggggccagc cctcactgcc 1920

cagccaacgt gtacctgcac gatgggcact catgtcagga tgtggacggc tactgctaca 1980

atggcatctg ccagactcac gagcagcagt gtgtcacgct ctggggacca ggtgctaaac 2040

ctgcccctgg gatctgcttt gagagagtca attctgcagg tgatccttat ggcaactgtg 2100

gcaaagtctc gaagagttcc tttgccaaat gcgagatgag agatgctaaa tgtggaaaaa 2160

tccagtgtca aggaggtgcc agccggccag tcattggtac caatgccgtt tccatagaaa 2220

caaacatccc cctgcagcaa ggaggccgga ttctgtgccg ggggacccac gtgtacttgg 2280

gcgatgacat gccggaccca gggcttgtgc ttgcaggcac aaagtgtgca gatggaaaaa 2340

tctgcctgaa tcgtcaatgt caaaatatta gtgtctttgg ggttcacgag tgtgcaatgc 2400

agtgccacgg cagaggggtg tgcaacaaca ggaagaactg ccactgcgag gcccactggg 2460

cacctccctt ctgtgacaag tttggctttg gaggaagcac agacagcggc cccatccggc 2520

aagcagataa ccaaggttta accataggaa ttctggtgac catcctgtgt cttcttgctg 2580

ccggatttgt ggtttatctc aaaaggaaga ccttgatacg actgctgttt acaaataaga 2640

agaccaccat tgaaaaacta aggtgtgtgc gcccttcccg gccaccccgt ggcttccaac 2700

cctgtcaggc tcacctcggc caccttggaa aaggcctgat gaggaagccg ccagattcct 2760

acccaccgaa ggacaatccc aggagattgc tgcagtgtca gaatgttgac atcagcagac 2820

ccctcaacgg cctgaatgtc cctcagcccc agtcaactca gcgagtgctt cctcccctcc 2880

accgggctcc acgtgcacct agcgtccctg ccagacccct gccagccaag cctgcactta 2940

ggcaggccca ggggacctgt aagccaaacc cccctcagaa gcctctgcct gcagatcctc 3000

tggccagaac aactcggctc actcatgcct tggccaggac cccaggacaa tgggagactg 3060

ggctccgcct ggcacccctc agacctgctc cacaatatcc acaccaagtg cccagatcca 3120

cccacaccgc ctatattaag tgagaagccg acacctttt tcaacagtga agacagaagt 3180

ttgcactatc tttcagctcc agttggagtt ttttgtacca acttttagga ttttttttaa 3240

tgtttaaaac atcattacta taagaacttt gagctactgc cgtcagtgct gtgctgtgct 3300

atggtgctct gtctacttgc tcaggtactt gtaaattatt aatttatgca gaatgttgat 3360

tacagtgcag tgcgctgtag taggcatttt taccatcact gagttttcca tggcaggaag 3420

gcttgttgtg cttttagtat tttagtgaac ttgaaatatc ctgcttgatg ggattctgga 3480

caggatgtgt ttgctttctg atcaaggcct tattggaaag cagtccccca actaccccca 3540

gctgtgctta tggtaccaga tgcagctcaa gagatcccaa gtagaatctc agttgatttt 3600

ctggattccc catctcaggc cagagccaag gggcttcagg tccaggctgt gtttggcttt 3660

cagggaggcc ctgtgcccct tgacaactgg caggcaggct cccagggaca cctgggagaa 3720

atctggcttc tggccaggaa gctttggtga gaacctgggt tgcagacagg aatcttaagg 3780

tgtagccaca ccaggataga gactggaaca ctagacaagc cagaacttga ccctgagctg 3840

accagccgtg agcatgtttg gaaggggtct gtagtgtcac tcaaggcggt gcttgataga 3900

aatgccaagc acttcttttt ctcgctgtcc tttctagagc actgccacca gtaggttatt 3960

tagcttggga aaggtggtgt ttctgtaaga aacctactgc ccaggcactg caaaccgcca 4020

cctccctata ctgcttggag ctgagcaaat caccacaaac tgtaatacaa tgatcctgta 4080

ttcagacaga tgaggctttc catgggacca caactatttt cagatgtgaa ccattaacca 4140

gatctagtca atcaagtctg tttactgcaa ggttcaactt attaacaatt aggcagactc 4200

tttatgcttg caaaaactac aaccaatgga atgtgatgtt catgggtata gttcatgtct 4260

gctatcatta ttcgtagata ttggacaaag aaccttctct atggggcatc ctctttttcc 4320

aacttggctg caggaatctt taaaagatgc ttttaacaga gtctgaacct atttcttaaa 4380

cacttgcaac ctacctgttg agcatcacag aatgtgataa ggaaatcaac ttgcttatca 4440

acttcctaaa tattatgaga tgctggcttg ggcagcatcc ccttgaactc ttcactcttc 4500

aaatgcctga ctagggagcc atgtttcaca aggtctttaa agtgactaat ggcatgagaa 4560

atacaaaaat actcagataa ggtaaaatgc catgatgcct ctgtcttctg gactggtttt 4620

cacattagaa gacaattgac aacagttaca taattcactc tgagtgtttt atgagaaagc 4680

cttcttttgg gggtcaacag ttttcctatg ctttgaaaca gaaaaatatg taccaagaat 4740

cttggtttgc cttccagaaa acaaaactgc atttcacttt cccggtgttc cccactgtat 4800

ctaggcaaca tagtattcat gactatggat aaactaaaca cgtgacacaa acacacacaa 4860

aagggaaccc agctctaata cattccaact cgtatagcat gcatctgttt attctatagt 4920

tattaagttc tttaaaatgt aaagccatgc tggaaaataa tactgctgag atacatacag 4980

aattactgta actgattaca cttggtaatt gtactaaagc caaacatata tatactatta 5040

aaaaggttta cagaatttta tggtgcatta cgtgggcatt gtctttttag atgcccaaat 5100

ccttagatct ggcatgttag cccttcctcc aattataaga ggatatgaac tgagtttttc 5160

ttttgttgtt tgttcttagc tgtaattcct atgcttctat ttcagagagc caggagagtt 5220

tgatattaaa ggaggttaaa actgtgatct tatgccatgt catcaatggc cacttagggg 5280

ccatggctga tgacacattc ttatctctac agtactaatg tgttattata gagccatgca 5340

ttttatttct gaataagaac atatttaaac taatattccc ttacaatatg gacagtatta 5400

atccttccaa gatgcagtat ttatcaagtg aagcatattt agcagcaaat tccattttaa 5460

cataacttag gaaccaataa ccagggtgtt ttgtggttgg gggaggcacg gggtggagta 5520

ttctttttta tatcctcaaa acaaaaaaaa tcaatactta tatttcaatg gcaatctagt 5580

atttttttaa aagactgtat aggcatgaat aatagaggtg gtttgagttt tgtagggcca 5640

tcacctggaa agtcaatgtg actagacaca aagtagccca gaggctactt ttcttcctac 5700

agcttattat agttgtaggt tctatgacct cacttcatgg gttccaggca attccgctga 5760

aaggtttgtc tcctgaaatt ttttaagttt gttttcctga cacatgtaat cagatgtgta 5820

gcaaccgagg gaaacgaagc ctaacattct ccattgtgga aatacacaca ggaggttaca 5880

tttcacagcg tggatttttc cagcttacac atgtgggatg acatcacaga aaccacaaaa 5940

gcagcaaatt aaactgtagg agagtcaata ctcctgacga gtctcggggg gggggcattt 6000

ttatgccttc ttaactttat gagaattctc aggctgaact ataggccatt gttcccaggc 6060

aaatcaatac atcaatgcat cctcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaacc ggctaaaact 6120

gtgtcaaaat gttcttaagg agcctatggt ctccacggtg ctaaaaagag cctggtgctg 6180

ggccgactgg cagggctgag catcctcctg ccccctcgcc actgatgttt actaagcact 6240

ctgagccaat gagaccccca gcagcagaaa gggcacaagg tggcgccagg gcagcagggc 6300

cagatctttc tcatgcacct cgacctcttg cagactttct tcgtgagatg tactactcat 6360

ttcaaaactg ctttgcaggg ctcccctatg tattcggggg gcccacggca cactcaggct 6420

ggagatcctt cctcactgcg ctcaagatgg cctcagccag acaccagtta cccagctgaa 6480

agtcacaatc cctcccagaa gtctcccaac actagtgctg accagaggtg gggctctcag 6540

gctaggagtt tcacacacaa tgacaggctg ctgggggaca ttgcaggacc ccttttcctc 6600

tcctctccat gctagaagcc agccctaggc agctgcagtt actccctgtg actcagcagc 6660

aggctgattc aacacagctg cccacacaaa gccagtggct aatacatctg tttacctttc 6720

cctatcaccc agacacaagc ccctttccca ggtcaaacca caggccgatg catctccagt 6780

ttgacagtca aatcactact tccattgcta ctttagatca gccaaagtgg tgactgctgc 6840

agtgtgtggc tatccctaca aggcccaccc aagggatgcc caaagcccaa ccttctccag 6900

ggctgcagcc cagagcaacc ccaccagcct aagtccagca gaggacctcc cacccaatgt 6960

cttgttctaa ttagaagggg aagttagcca cagaaaatca acttatctat aattacaaaa 7020

ttctcttgac tcaccttaaa gttcctattg acatctactg cttttaaacc tatttgaaaa 7080

ctctgatact aaaacaaatg acactctaag aaagtttggg agccccatgc tgagaaccat 7140

ttctgtgcag tgaggatgtt tccagaagct acttacctac atgtgaatgt gccattttct 7200

ttccttttgt agagaaaatc ccctttactt tttggaacag taatggcagc ttctagtaca 7260

gccattacag tttcatatga gaaaaattaa gaataactat aaaattgtta aaatatccaa 7320

taatggataa tgatggccag aagatttaac atacaaagta attctcaatg taaagctatt 7380

cagctcttcc aggttgaatg ccctgtaacc caccctgacc ttccacatca tcttcaaaaa 7440

gcagtttctc tgttccccat gattctccta taaggtaact ctttagtcct ccatttagca 7500

cattttaaat cctccaaaga ataagtatca tgtgattatt ttagctttac aaaaaaaaag 7560

ttgaatggcg ttttattttc atggcctata agcaggtacc ttagtagggc agatatagga 7620

aaaacaaatt agagcaaaac aaatcctcta caaatccaag gcaggaaaag tggtggcaga 7680

gtgactcatt ctcctgtccc tcccatcagg tcaaatcagg aggctgcagt gaatgcctgt 7740

tctttgaatg tgtagcagtt gttcctgtaa ctctttaaaa cttggctata ggctgtttag 7800

cacagtacag attaaagata cagttacgta aacagcaaag taattttata gtgcttcatc 7860

catttatcat gctttggttt gctaattttt tcacatacct ttttctatca cagtctgttg 7920

cttttgtaca catttctcat attggggttc gacaggtaaa cacaaactgc tatttcagta 7980

gaaaaagtta ttgttatgaa tattaaaccc aataaattgt ataaaggtaa atatcaaaaa 8040

aaaaaaaaaa 8050

<210> 2
<211> 909
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Ala Ala Arg Pro Leu Pro Val Ser Pro Ala Arg Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

Ala Leu Ala Gly Ala Leu Leu Ala Pro Cys Glu Ala Arg Gly Val Ser
20 25 30

Leu Trp Asn Gln Gly Arg Ala Asp Glu Val Val Ser Ala Ser Val Gly
35 40 45

Ser Gly Asp Leu Trp Ile Pro Val Lys Ser Phe Asp Ser Lys Asn His
50 55 60

```
Pro Glu Val Leu Asn Ile Arg Leu Gln Arg Glu Ser Lys Glu Leu Ile
65                  70                  75                  80

Ile Asn Leu Glu Arg Asn Glu Gly Leu Ile Ala Ser Ser Phe Thr Glu
                85                  90                  95

Thr His Tyr Leu Gln Asp Gly Thr Asp Val Ser Leu Ala Arg Asn Tyr
            100                 105                 110

Thr Val Ile Leu Gly His Cys Tyr Tyr His Gly His Val Arg Gly Tyr
        115                 120                 125

Ser Asp Ser Ala Val Ser Leu Ser Thr Cys Ser Gly Leu Arg Gly Leu
    130                 135                 140

Ile Val Phe Glu Asn Glu Ser Tyr Val Leu Glu Pro Met Lys Ser Ala
145                 150                 155                 160

Thr Asn Arg Tyr Lys Leu Phe Pro Ala Lys Lys Leu Lys Ser Val Arg
                165                 170                 175

Gly Ser Cys Gly Ser His His Asn Thr Pro Asn Leu Ala Ala Lys Asn
            180                 185                 190

Val Phe Pro Pro Pro Ser Gln Thr Trp Ala Arg Arg His Lys Arg Glu
        195                 200                 205

Thr Leu Lys Ala Thr Lys Tyr Val Glu Leu Val Ile Val Ala Asp Asn
    210                 215                 220

Arg Glu Phe Gln Arg Gln Gly Lys Asp Leu Glu Lys Val Lys Gln Arg
225                 230                 235                 240

Leu Ile Glu Ile Ala Asn His Val Asp Lys Phe Tyr Arg Pro Leu Asn
                245                 250                 255

Ile Arg Ile Val Leu Val Gly Val Glu Val Trp Asn Asp Met Asp Lys
            260                 265                 270

Cys Ser Val Ser Gln Asp Pro Phe Thr Ser Leu His Glu Phe Leu Asp
        275                 280                 285

Trp Arg Lys Met Lys Leu Leu Pro Arg Lys Ser His Asp Asn Ala Gln
    290                 295                 300

Leu Val Ser Gly Val Tyr Phe Gln Gly Thr Thr Ile Gly Met Ala Pro
305                 310                 315                 320
```

```
Ile Met Ser Met Cys Thr Ala Asp Gln Ser Gly Gly Ile Val Met Asp
                325                 330                 335

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

Gly His Asn Phe Gly Met Asn His Asp Thr Leu Asp Arg Gly Cys Ser
        355                 360                 365

Cys Gln Met Ala Val Glu Lys Gly Gly Cys Ile Met Asn Ala Ser Thr
    370                 375                 380

Gly Tyr Pro Phe Pro Met Val Phe Ser Ser Cys Ser Arg Lys Asp Leu
385                 390                 395                 400

Glu Thr Ser Leu Glu Lys Gly Met Gly Val Cys Leu Phe Asn Leu Pro
                405                 410                 415

Glu Val Arg Glu Ser Phe Gly Gly Gln Lys Cys Gly Asn Arg Phe Val
            420                 425                 430

Glu Glu Gly Glu Glu Cys Asp Cys Gly Glu Pro Glu Glu Cys Met Asn
        435                 440                 445

Arg Cys Cys Asn Ala Thr Thr Cys Thr Leu Lys Pro Asp Ala Val Cys
    450                 455                 460

Ala His Gly Leu Cys Cys Glu Asp Cys Gln Leu Lys Pro Ala Gly Thr
465                 470                 475                 480

Ala Cys Arg Asp Ser Ser Asn Ser Cys Asp Leu Pro Glu Phe Cys Thr
                485                 490                 495

Gly Ala Ser Pro His Cys Pro Ala Asn Val Tyr Leu His Asp Gly His
            500                 505                 510

Ser Cys Gln Asp Val Asp Gly Tyr Cys Tyr Asn Gly Ile Cys Gln Thr
        515                 520                 525

His Glu Gln Gln Cys Val Thr Leu Trp Gly Pro Gly Ala Lys Pro Ala
    530                 535                 540

Pro Gly Ile Cys Phe Glu Arg Val Asn Ser Ala Gly Asp Pro Tyr Gly
545                 550                 555                 560

Asn Cys Gly Lys Val Ser Lys Ser Ser Phe Ala Lys Cys Glu Met Arg
                565                 570                 575
```

```
Asp Ala Lys Cys Gly Lys Ile Gln Cys Gln Gly Gly Ala Ser Arg Pro
            580                 585                 590

Val Ile Gly Thr Asn Ala Val Ser Ile Glu Thr Asn Ile Pro Leu Gln
        595                 600                 605

Gln Gly Gly Arg Ile Leu Cys Arg Gly Thr His Val Tyr Leu Gly Asp
    610                 615                 620

Asp Met Pro Asp Pro Gly Leu Val Leu Ala Gly Thr Lys Cys Ala Asp
625                 630                 635                 640

Gly Lys Ile Cys Leu Asn Arg Gln Cys Gln Asn Ile Ser Val Phe Gly
                645                 650                 655

Val His Glu Cys Ala Met Gln Cys His Gly Arg Gly Val Cys Asn Asn
            660                 665                 670

Arg Lys Asn Cys His Cys Glu Ala His Trp Ala Pro Pro Phe Cys Asp
        675                 680                 685

Lys Phe Gly Phe Gly Gly Ser Thr Asp Ser Gly Pro Ile Arg Gln Ala
    690                 695                 700

Asp Asn Gln Gly Leu Thr Ile Gly Ile Leu Val Thr Ile Leu Cys Leu
705                 710                 715                 720

Leu Ala Ala Gly Phe Val Val Tyr Leu Lys Arg Lys Thr Leu Ile Arg
                725                 730                 735

Leu Leu Phe Thr Asn Lys Lys Thr Thr Ile Glu Lys Leu Arg Cys Val
            740                 745                 750

Arg Pro Ser Arg Pro Pro Arg Gly Phe Gln Pro Cys Gln Ala His Leu
        755                 760                 765

Gly His Leu Gly Lys Gly Leu Met Arg Lys Pro Pro Asp Ser Tyr Pro
    770                 775                 780

Pro Lys Asp Asn Pro Arg Arg Leu Leu Gln Cys Gln Asn Val Asp Ile
785                 790                 795                 800

Ser Arg Pro Leu Asn Gly Leu Asn Val Pro Gln Pro Gln Ser Thr Gln
                805                 810                 815

Arg Val Leu Pro Pro Leu His Arg Ala Pro Arg Ala Pro Ser Val Pro
```

820 825 830

Ala Arg Pro Leu Pro Ala Lys Pro Ala Leu Arg Gln Ala Gln Gly Thr
835 840 845

Cys Lys Pro Asn Pro Pro Gln Lys Pro Leu Pro Ala Asp Pro Leu Ala
850 855 860

Arg Thr Thr Arg Leu Thr His Ala Leu Ala Arg Thr Pro Gly Gln Trp
865 870 875 880

Glu Thr Gly Leu Arg Leu Ala Pro Leu Arg Pro Ala Pro Gln Tyr Pro
885 890 895

His Gln Val Pro Arg Ser Thr His Thr Ala Tyr Ile Lys
900 905

<210> 3
<211> 6464
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 3

atctgatcct gggctcccag ctggagaggc ggaggcagct ccaggggct ggaagtggaa 60

gcgcagcggc agaaggagag ggagagagaa agagagagag gctaattaaa aaaggatact 120

ccgagggaag agagcaaggg cggtgcgccg ccaaggacca actagcggcg gagcttcgat 180

cttgcctagg cgcggagagc tcccaacctg ggctggaacc ttgcccagca caggtggctg 240

ctacacccca tgtaaaaagc ggaaaataaa atgaagattt tccagcgcaa gatgcggtac 300

tggttgcttc caccttttt ggcaattgtt tatttctgca ccattgtcca aggtcaagtg 360

gctccaccca caaggttaag atataatgta atatctcatg acagtataca gatttcatgg 420

aaggctccaa gagggaaatt tggtggttac aaacttcttg tgactccaac ttcaggtgga 480

aaaactaacc agctgaatct gcagaacact gcaactaaag caattattca aggccttatg 540

ccagaccaga attacacagt tcaaattatt gcatacaata aagataaaga aagcaagcca 600

gctcaaggcc aattcagaat taaagattta gaaaaaagaa aggatccaaa gcccagagtc 660

aaagttgtgg acagaggaaa tgggagtaga ccatcttcac cagaagaagt gaaatttgtc 720

tgtcaaactc cagcaattgc tgacattgta atcctggtcg atggttcatg gagtattgga 780

agattcaact tcagactggt tcggcatttc ttggaaaacc tggttacagc attcgatgtg 840

ggctcagaga agacacgaat tggtcttgca cagtatagtg gtgaccccag aatagaatgg 900

cacttgaatg catttagcac aaaagatgaa gtgattgaag ctgtccgaaa cctcccatat 960

aaaggaggaa atacactaac aggtcttgct ttgaactaca tttttgaaaa tagcttcaaa 1020

ccagaagcag gatcaaggac tggagtatcc aaaattggca ttttaatcac agatggaaaa 1080

tcccaagatg acattattcc accatctaga aatcttcgtg agtctggtgt agaactgttt 1140

gccatagggg tgaaaaacgc ggatgtgaat gagctgcagg agatcgcctc tgaaccagac 1200

agcactcatg tgtacaatgt tgccgaattc gatctgatgc acacagttgt ggagagtctg 1260

accaggactc tctgctctag agtggaagaa caggacagag aaattaaagc ctcagcccat 1320

gccatcactg ggccgcctac ggagttgatt acttctgaag tcactgccag aagctttatg 1380

gttaactgga ctcatgcccc aggaaatgtg gaaaaataca gagttgtgta ttatcctacc 1440

aggggtggaa aaccagacga ggtggtggta gatggaactg tatcttccac agtgttgaaa 1500

aacttgatgt ctttaactga atatcagata gcagtctttg caatctatgc ccacactgct 1560

agtgaaggcc tacggggaac tgaaactaca cttgctttac cgatggcttc tgaccttcta 1620

ctgtacgacg tgactgagaa cagcatgcga gtcaaatggg atgcagtgcc tggggcctca 1680

ggttacctga tcctttatgc tcctctaaca gagggcctgg ctggggatga aaaagagatg 1740

aaaattggag agacccacac agatattgaa ttgagtgggt tgttgcccaa tacagaatac 1800

acagtcacag tttatgccat gtttggagaa gaggccagtg atcctgttac gggacaagaa 1860

acaacattgg ctttaagtcc accaagaaac ctgagaatct ccaatgttgg ctctaacagt 1920

gctcgattaa cctgggaccc aacttcaaga cagatcaatg gttatcgaat tgtatataac 1980

aatgcagatg ggactgaaat caatgaggtt gaagtcgatc ctattactac cttccctctg 2040

aagggcttga cacctctcac agagtatact attgctattt tctccatcta tgatgaagga 2100

cagtcagagc ctctgactgg agtttttacc accgaggaag ttccagccca gcaatactta 2160

gaaattgatg aggtgacgac agacagtttt agggtgacct ggcatcccct ctcagctgat 2220

gaagggctac acaaattgat gtggattcca gtctatgggg ggaagactga ggaggttgtc 2280

ctgaaagaag agcaggactc acatgttatt gaaggcctgg agcccggtac ggagtatgaa 2340

gtttcactat tggccgtact tgatgatgga agcgagagtg aggtggtgac tgctgtcggg 2400

accacacttg acagtttttg gacagaacca gctacaacca tagtgcctac cacatctgtg 2460

acttcagttt tccagacggg aatcagaaac ctagttgtag gtgatgaaac tacttctagc 2520

ctgcgggtaa aatgggacat ttctgacagc gatgtgcagc agtttagggt gacctacatg 2580

acagctcaag gggaccctga ggaagaagtc ataggaacgg ttatggtgcc tggaagccag 2640

aacaacctcc ttctgaagcc tctgcttcct gatactgaat acaaagtcac agtgactccc 2700

atctacacgg atggcgaagg cgtcagcgtc tccgctcctg gaaaaacctt accatcctcg 2760

gggccccaga acttgcgggt gtccgaggaa tggtataacc ggttgcgcat tacgtgggac 2820

cccccatctt ccccggtgaa aggctataga attgtctaca aacctgtcag tgttcctggt 2880

ccaacactgg aaacgtttgt gggagctgac attaacacca tccttatcac aaacctcctc 2940

agcggaatgg actacaatgt gaagatattt gcctcccagg cctcaggctt cagcgacgcc 3000

ctgacaggca tggtgaaaac attgttcttg ggtgttacca atctccaagc caaacatgtt 3060

gaaatgacca gcttgtgtgc ccactggcag gtacatcgcc atgccacagc ctatagggtt 3120

gttatagaat ccctccagga taggcaaaag caagaatcca ctgtgggtgg agggacaacc 3180

aggcattgct tctatggact tcagcctgat tctgaatata aaatcagtgt ttatacaaag 3240

ctccaggaga ttgaaggacc tagtgtgagc ataatggaaa aaacacaatc acttcctaca 3300

cgaccaccaa cttttcctcc aaccattcca ccagcaaaag aagtatgtaa ggcggccaag 3360

gctgacctgg tatttatggt ggatggatcc tggagcattg gagatgaaaa tttcaataag 3420

atcatcagct ttctatacag cactgttgga gccctgaaca agattggcac agatggaacc 3480

caagttgcaa tggttcagtt cactgatgat cccagaacag aatttaaact aaatgcttac 3540

aaaaccaaag agactcttct tgatgcaatt aaacacattt catacaaagg aggaaataca 3600

aaaacaggaa aagcaattaa gtatgttcga gataccttgt tcactgcaga gtcaggtaca 3660

agaaggggca tcccaaaggt atcgtggtt ataactgatg gaagatcaca agatgatgtg 3720

aacaaaatct ccagggagat gcaattagat ggctatagca tttttgcaat tggtgtggcc 3780

gatgcagatt actcggagtt ggttagcatt ggcagtaagc ccagcgcacg ccatgtcttc 3840

tttgtggatg actttgacgc ctttaagaaa atcgaagatg agttaattac ttttgtctgc 3900

gaaacagcat cagcaacctg tccagtggta cacaaggatg gcattgatct tgcaggattt 3960

aagatgatgg aaatgtttgg tttggttgaa aaagattttt catcagtgga aggggtttct 4020

atggagcctg gtaccttcaa tgtgtttcca tgttaccaac tccataaaga tgccctggtt 4080

tcccagccaa ccaggtactt gcacccagaa ggattgccct ccgactacac aatcagtttt 4140

ctattccgga ttcttcctga cactccacag gagccatttg ctctttggga gattttaaat 4200

aaaaattctg acccattggt tggggttatt ttagacaatg gtgggaaaac tctaacatat 4260

ttcaactatg accagagtgg ggattttcaa actgttactt tcgaaggacc tgaaattagg 4320

aaaatttttt atggaagctt tcacaagcta cacattgttg tcagtgagac tttggtcaaa 4380

gtggttattg actgcaagca agtgggtgag aaggcaatga acgcatcagc taatatcacg 4440

tcagatggtg tagaagtgct agggaaaatg gttcgatcaa gaggaccagg tggaaactct 4500

gcaccgttcc agttacagat gtttgatatt gtttgctcca catcatgggc caatacagac 4560

aaatgctgtg aacttccagg cctgagagat gatgagtctt gcccagacct tccccattcc 4620

tgctcctgtt ctgaaaccaa tgaagtggct ctgggaccag cgggcccacc aggtggtcca 4680

ggactccgag gaccaaaggg ccagcaaggt gaaccgggtc caaagggacc agatggccct 4740

cggggtgaaa ttggtctgcc aggacctcag ggtccacctg gacctcaagg accaagtggt 4800

ctgtccattc aaggaatgcc cggaatgcca ggagaaaaag gagagaaagg agatactggc 4860

cttccaggtc cacagggtat cccaggaggc gttggttcac caggacgtga tggctcacca 4920

ggccagaggg gccttccggg aaaggatgga tcctcgggac ctccaggacc accagggcca 4980

ataggcattc ctggcacccc tggagtccca gggatcacag gaagcatggg accgcaaggc 5040

gccctgggac cacctggtgt ccctggagca aaggggggaac gaggagagcg gggtgacctg 5100

cagtctcaag ccatggtgag atcagtggcg cgtcaagtat gcgaacagct catccagagt 5160

cacatggcca ggtacactgc catcctcaac cagattccca gccactcctc atccatccgg 5220

actgtccaag ggcctcctgg ggagcctggg aggccaggct cacctggagc ccctggtgaa 5280

caaggacccc caggcacacc aggcttcccc ggaaatgcag gcgtgccagg gaccccagga 5340

gaacgaggtc taactggtat caaaggagaa aaaggaaatc caggcgttgg aacccaaggt 5400

ccaagaggcc cccctggacc agcaggacct tcaggggaga gtcggcctgg cagccctggg 5460

ccccctggct ctcctggacc aagaggccca ccaggtcatc tgggggttcc tggaccccaa 5520

ggtccttctg gccagcctgg atattgtgac ccctcatcat gttctgccta tggtgtgaga 5580

gctccccatc cagatcagcc agagttcacc cctgtccaag atgagctgga agccatggaa 5640

ctgtggggcc ctggagtctg atagcctcag gagaaatttg aagaccaact gcaagaactc 5700

ttaaggaatc ttgtttgaga aaatgttgtt atgtggtttg tatgctactt ttgggggggca 5760

gggctcattt cagcagccta aatctcctcc ttggataatg ttaatattat tattattatt 5820

aacaaaaaat atatattttt aaaaagttcc cttaatctat gacatggtag caatgatttc 5880

cctttggtgt cttaatggca tgtcagataa tttgtttttc cagagaagag agctcaaaga 5940

ggaattggga aaaataaatt gaactctgga atcttctctc tcaagtccta aaatgaacaa 6000

acagatatga ttgtgtttga gggaaatatg tccctagcag gaaaagaatt caaagaggtt 6060

caaagaatat gtcacttact cctacttgct gtaggaataa ccttgctgat aagaaaaaaa 6120

gggacaatat tggagaaact acctcttgtt taattgatct gtccaactct gagatcactt 6180

ggtaactggt ttcatgtgta tccaaaaatc agcatttgga tttaagcttt ctgaatttgg 6240

tagtttaaga aacagattta gtttttcagt ggttttaact catgtgaaat aatgattttc 6300

caccagctct gatgcaaaga gatataattt taatgaacga tttatccagc agtgtgttcc 6360

aggggttgcc tctccttatc tacggggatt actttgtaca tgcagataag ttttcgcaaa 6420

cctatttcca ttttcttttg taagcaaata aaactttaaa acaa 6464

<210> 4
<211> 1796
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 4

```
Met Lys Ile Phe Gln Arg Lys Met Arg Tyr Trp Leu Leu Pro Pro Phe
1               5                  10                  15

Leu Ala Ile Val Tyr Phe Cys Thr Ile Val Gln Gly Gln Val Ala Pro
            20                  25                  30

Pro Thr Arg Leu Arg Tyr Asn Val Ile Ser His Asp Ser Ile Gln Ile
        35                  40                  45

Ser Trp Lys Ala Pro Arg Gly Lys Phe Gly Gly Tyr Lys Leu Leu Val
    50                  55                  60

Thr Pro Thr Ser Gly Gly Lys Thr Asn Gln Leu Asn Leu Gln Asn Thr
65                  70                  75                  80

Ala Thr Lys Ala Ile Ile Gln Gly Leu Met Pro Asp Gln Asn Tyr Thr
                85                  90                  95

Val Gln Ile Ile Ala Tyr Asn Lys Asp Lys Glu Ser Lys Pro Ala Gln
            100                 105                 110

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

Arg Val Lys Val Val Asp Arg Gly Asn Gly Ser Arg Pro Ser Ser Pro
    130                 135                 140

Glu Glu Val Lys Phe Val Cys Gln Thr Pro Ala Ile Ala Asp Ile Val
145                 150                 155                 160

Ile Leu Val Asp Gly Ser Trp Ser Ile Gly Arg Phe Asn Phe Arg Leu
                165                 170                 175

Val Arg His Phe Leu Glu Asn Leu Val Thr Ala Phe Asp Val Gly Ser
            180                 185                 190

Glu Lys Thr Arg Ile Gly Leu Ala Gln Tyr Ser Gly Asp Pro Arg Ile
        195                 200                 205

Glu Trp His Leu Asn Ala Phe Ser Thr Lys Asp Glu Val Ile Glu Ala
    210                 215                 220

Val Arg Asn Leu Pro Tyr Lys Gly Gly Asn Thr Leu Thr Gly Leu Ala
225                 230                 235                 240

Leu Asn Tyr Ile Phe Glu Asn Ser Phe Lys Pro Glu Ala Gly Ser Arg
                245                 250                 255
```

```
Thr Gly Val Ser Lys Ile Gly Ile Leu Ile Thr Asp Gly Lys Ser Gln
            260                 265                 270

Asp Asp Ile Ile Pro Pro Ser Arg Asn Leu Arg Glu Ser Gly Val Glu
        275                 280                 285

Leu Phe Ala Ile Gly Val Lys Asn Ala Asp Val Asn Glu Leu Gln Glu
    290                 295                 300

Ile Ala Ser Glu Pro Asp Ser Thr His Val Tyr Asn Val Ala Glu Phe
305                 310                 315                 320

Asp Leu Met His Thr Val Val Glu Ser Leu Thr Arg Thr Leu Cys Ser
                325                 330                 335

Arg Val Glu Glu Gln Asp Arg Glu Ile Lys Ala Ser Ala His Ala Ile
            340                 345                 350

Thr Gly Pro Pro Thr Glu Leu Ile Thr Ser Glu Val Thr Ala Arg Ser
        355                 360                 365

Phe Met Val Asn Trp Thr His Ala Pro Gly Asn Val Glu Lys Tyr Arg
    370                 375                 380

Val Val Tyr Tyr Pro Thr Arg Gly Gly Lys Pro Asp Glu Val Val Val
385                 390                 395                 400

Asp Gly Thr Val Ser Ser Thr Val Leu Lys Asn Leu Met Ser Leu Thr
                405                 410                 415

Glu Tyr Gln Ile Ala Val Phe Ala Ile Tyr Ala His Thr Ala Ser Glu
            420                 425                 430

Gly Leu Arg Gly Thr Glu Thr Thr Leu Ala Leu Pro Met Ala Ser Asp
        435                 440                 445

Leu Leu Leu Tyr Asp Val Thr Glu Asn Ser Met Arg Val Lys Trp Asp
    450                 455                 460

Ala Val Pro Gly Ala Ser Gly Tyr Leu Ile Leu Tyr Ala Pro Leu Thr
465                 470                 475                 480

Glu Gly Leu Ala Gly Asp Glu Lys Glu Met Lys Ile Gly Glu Thr His
                485                 490                 495

Thr Asp Ile Glu Leu Ser Gly Leu Leu Pro Asn Thr Glu Tyr Thr Val
```

500 505 510

Thr Val Tyr Ala Met Phe Gly Glu Glu Ala Ser Asp Pro Val Thr Gly
515 520 525

Gln Glu Thr Thr Leu Ala Leu Ser Pro Pro Arg Asn Leu Arg Ile Ser
530 535 540

Asn Val Gly Ser Asn Ser Ala Arg Leu Thr Trp Asp Pro Thr Ser Arg
545 550 555 560

Gln Ile Asn Gly Tyr Arg Ile Val Tyr Asn Asn Ala Asp Gly Thr Glu
565 570 575

Ile Asn Glu Val Glu Val Asp Pro Ile Thr Thr Phe Pro Leu Lys Gly
580 585 590

Leu Thr Pro Leu Thr Glu Tyr Thr Ile Ala Ile Phe Ser Ile Tyr Asp
595 600 605

Glu Gly Gln Ser Glu Pro Leu Thr Gly Val Phe Thr Thr Glu Glu Val
610 615 620

Pro Ala Gln Gln Tyr Leu Glu Ile Asp Glu Val Thr Thr Asp Ser Phe
625 630 635 640

Arg Val Thr Trp His Pro Leu Ser Ala Asp Glu Gly Leu His Lys Leu
645 650 655

Met Trp Ile Pro Val Tyr Gly Gly Lys Thr Glu Glu Val Val Leu Lys
660 665 670

Glu Glu Gln Asp Ser His Val Ile Glu Gly Leu Glu Pro Gly Thr Glu
675 680 685

Tyr Glu Val Ser Leu Leu Ala Val Leu Asp Asp Gly Ser Glu Ser Glu
690 695 700

Val Val Thr Ala Val Gly Thr Thr Leu Asp Ser Phe Trp Thr Glu Pro
705 710 715 720

Ala Thr Thr Ile Val Pro Thr Thr Ser Val Thr Ser Val Phe Gln Thr
725 730 735

Gly Ile Arg Asn Leu Val Val Gly Asp Glu Thr Thr Ser Ser Leu Arg
740 745 750

```
Val Lys Trp Asp Ile Ser Asp Ser Asp Val Gln Gln Phe Arg Val Thr
        755                 760                 765

Tyr Met Thr Ala Gln Gly Asp Pro Glu Glu Glu Val Ile Gly Thr Val
    770                 775                 780

Met Val Pro Gly Ser Gln Asn Asn Leu Leu Leu Lys Pro Leu Leu Pro
785                 790                 795                 800

Asp Thr Glu Tyr Lys Val Thr Val Thr Pro Ile Tyr Thr Asp Gly Glu
                805                 810                 815

Gly Val Ser Val Ser Ala Pro Gly Lys Thr Leu Pro Ser Ser Gly Pro
            820                 825                 830

Gln Asn Leu Arg Val Ser Glu Glu Trp Tyr Asn Arg Leu Arg Ile Thr
        835                 840                 845

Trp Asp Pro Pro Ser Ser Pro Val Lys Gly Tyr Arg Ile Val Tyr Lys
    850                 855                 860

Pro Val Ser Val Pro Gly Pro Thr Leu Glu Thr Phe Val Gly Ala Asp
865                 870                 875                 880

Ile Asn Thr Ile Leu Ile Thr Asn Leu Leu Ser Gly Met Asp Tyr Asn
                885                 890                 895

Val Lys Ile Phe Ala Ser Gln Ala Ser Gly Phe Ser Asp Ala Leu Thr
            900                 905                 910

Gly Met Val Lys Thr Leu Phe Leu Gly Val Thr Asn Leu Gln Ala Lys
        915                 920                 925

His Val Glu Met Thr Ser Leu Cys Ala His Trp Gln Val His Arg His
    930                 935                 940

Ala Thr Ala Tyr Arg Val Val Ile Glu Ser Leu Gln Asp Arg Gln Lys
945                 950                 955                 960

Gln Glu Ser Thr Val Gly Gly Gly Thr Thr Arg His Cys Phe Tyr Gly
                965                 970                 975

Leu Gln Pro Asp Ser Glu Tyr Lys Ile Ser Val Tyr Thr Lys Leu Gln
            980                 985                 990

Glu Ile Glu Gly Pro Ser Val Ser  Ile Met Glu Lys Thr  Gln Ser Leu
        995                 1000                1005
```

```
Pro Thr Arg Pro Pro Thr Phe Pro Pro Thr Ile Pro Pro Ala Lys
1010                1015                1020

Glu Val Cys Lys Ala Ala Lys Ala Asp Leu Val Phe Met Val Asp
1025                1030                1035

Gly Ser Trp Ser Ile Gly Asp Glu Asn Phe Asn Lys Ile Ile Ser
1040                1045                1050

Phe Leu Tyr Ser Thr Val Gly Ala Leu Asn Lys Ile Gly Thr Asp
1055                1060                1065

Gly Thr Gln Val Ala Met Val Gln Phe Thr Asp Asp Pro Arg Thr
1070                1075                1080

Glu Phe Lys Leu Asn Ala Tyr Lys Thr Lys Glu Thr Leu Leu Asp
1085                1090                1095

Ala Ile Lys His Ile Ser Tyr Lys Gly Gly Asn Thr Lys Thr Gly
1100                1105                1110

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

Gly Thr Arg Arg Gly Ile Pro Lys Val Ile Val Val Ile Thr Asp
1130                1135                1140

Gly Arg Ser Gln Asp Asp Val Asn Lys Ile Ser Arg Glu Met Gln
1145                1150                1155

Leu Asp Gly Tyr Ser Ile Phe Ala Ile Gly Val Ala Asp Ala Asp
1160                1165                1170

Tyr Ser Glu Leu Val Ser Ile Gly Ser Lys Pro Ser Ala Arg His
1175                1180                1185

Val Phe Phe Val Asp Asp Phe Asp Ala Phe Lys Lys Ile Glu Asp
1190                1195                1200

Glu Leu Ile Thr Phe Val Cys Glu Thr Ala Ser Ala Thr Cys Pro
1205                1210                1215

Val Val His Lys Asp Gly Ile Asp Leu Ala Gly Phe Lys Met Met
1220                1225                1230

Glu Met Phe Gly Leu Val Glu Lys Asp Phe Ser Ser Val Glu Gly
1235                1240                1245
```

```
Val Ser  Met Glu Pro Gly Thr  Phe Asn Val Phe Pro  Cys Tyr Gln
    1250                 1255                 1260

Leu His  Lys Asp Ala Leu Val  Ser Gln Pro Thr Arg  Tyr Leu His
    1265                 1270                 1275

Pro Glu  Gly Leu Pro Ser Asp  Tyr Thr Ile Ser Phe  Leu Phe Arg
    1280                 1285                 1290

Ile Leu  Pro Asp Thr Pro Gln  Glu Pro Phe Ala Leu  Trp Glu Ile
    1295                 1300                 1305

Leu Asn  Lys Asn Ser Asp Pro  Leu Val Gly Val Ile  Leu Asp Asn
    1310                 1315                 1320

Gly Gly  Lys Thr Leu Thr Tyr  Phe Asn Tyr Asp Gln  Ser Gly Asp
    1325                 1330                 1335

Phe Gln  Thr Val Thr Phe Glu  Gly Pro Glu Ile Arg  Lys Ile Phe
    1340                 1345                 1350

Tyr Gly  Ser Phe His Lys Leu  His Ile Val Val Ser  Glu Thr Leu
    1355                 1360                 1365

Val Lys  Val Val Ile Asp Cys  Lys Gln Val Gly Glu  Lys Ala Met
    1370                 1375                 1380

Asn Ala  Ser Ala Asn Ile Thr  Ser Asp Gly Val Glu  Val Leu Gly
    1385                 1390                 1395

Lys Met  Val Arg Ser Arg Gly  Pro Gly Gly Asn Ser  Ala Pro Phe
    1400                 1405                 1410

Gln Leu  Gln Met Phe Asp Ile  Val Cys Ser Thr Ser  Trp Ala Asn
    1415                 1420                 1425

Thr Asp  Lys Cys Cys Glu Leu  Pro Gly Leu Arg Asp  Asp Glu Ser
    1430                 1435                 1440

Cys Pro  Asp Leu Pro His Ser  Cys Ser Cys Ser Glu  Thr Asn Glu
    1445                 1450                 1455

Val Ala  Leu Gly Pro Ala Gly  Pro Pro Gly Gly Pro  Gly Leu Arg
    1460                 1465                 1470

Gly Pro  Lys Gly Gln Gln Gly  Glu Pro Gly Pro Lys  Gly Pro Asp
```

1475 1480 1485

Gly Pro Arg Gly Glu Ile Gly Leu Pro Gly Pro Gln Gly Pro Pro
1490 1495 1500

Gly Pro Gln Gly Pro Ser Gly Leu Ser Ile Gln Gly Met Pro Gly
1505 1510 1515

Met Pro Gly Glu Lys Gly Glu Lys Gly Asp Thr Gly Leu Pro Gly
1520 1525 1530

Pro Gln Gly Ile Pro Gly Gly Val Gly Ser Pro Gly Arg Asp Gly
1535 1540 1545

Ser Pro Gly Gln Arg Gly Leu Pro Gly Lys Asp Gly Ser Ser Gly
1550 1555 1560

Pro Pro Gly Pro Pro Gly Pro Ile Gly Ile Pro Gly Thr Pro Gly
1565 1570 1575

Val Pro Gly Ile Thr Gly Ser Met Gly Pro Gln Gly Ala Leu Gly
1580 1585 1590

Pro Pro Gly Val Pro Gly Ala Lys Gly Glu Arg Gly Glu Arg Gly
1595 1600 1605

Asp Leu Gln Ser Gln Ala Met Val Arg Ser Val Ala Arg Gln Val
1610 1615 1620

Cys Glu Gln Leu Ile Gln Ser His Met Ala Arg Tyr Thr Ala Ile
1625 1630 1635

Leu Asn Gln Ile Pro Ser His Ser Ser Ser Ile Arg Thr Val Gln
1640 1645 1650

Gly Pro Pro Gly Glu Pro Gly Arg Pro Gly Ser Pro Gly Ala Pro
1655 1660 1665

Gly Glu Gln Gly Pro Pro Gly Thr Pro Gly Phe Pro Gly Asn Ala
1670 1675 1680

Gly Val Pro Gly Thr Pro Gly Glu Arg Gly Leu Thr Gly Ile Lys
1685 1690 1695

Gly Glu Lys Gly Asn Pro Gly Val Gly Thr Gln Gly Pro Arg Gly
1700 1705 1710

```
Pro Pro  Gly Pro Ala Gly Pro  Ser Gly Glu Ser Arg  Pro Gly Ser
    1715                 1720                 1725

Pro Gly  Pro Pro Gly Ser Pro  Gly Pro Arg Gly Pro  Pro Gly His
    1730                 1735                 1740

Leu Gly  Val Pro Gly Pro Gln  Gly Pro Ser Gly Gln  Pro Gly Tyr
    1745                 1750                 1755

Cys Asp  Pro Ser Ser Cys Ser  Ala Tyr Gly Val Arg  Ala Pro His
    1760                 1765                 1770

Pro Asp  Gln Pro Glu Phe Thr  Pro Val Gln Asp Glu  Leu Glu Ala
    1775                 1780                 1785

Met Glu  Leu Trp Gly Pro Gly  Val
    1790                 1795
```

<210> 5
<211> 5008
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 5

aagtaccaag gtctgcggca ggaggagacc ggctcacagg agcagcagca ttggaagagg 60

cacccagcag cctcccaggc atcctggagg gtctgctccc tgtctttcca aggatgagtc 120

tccaggagat gttccgcttc cctatggggc tcctgcttgg ctctgtgctc ctggtggctt 180

cggccccagc cactctggag cctcccggct gcagcaacaa ggagcaacag gtcactgtca 240

gccacaccta caagatcgat gtgcccaagt ctgccttggt tcaggttgac gctgaccctc 300

agcccctcag tgacgatggg gcttcgctct tggccctggg ggaggccagg gaggaacaga 360

acatcatctt caggcacaac atccgccttc agacgccaca gaaggactgc gagttggcag 420

gcagtgtcca ggacctcctg gcccgggtga agaagctgga ggaagagatg gtggagatga 480

aggaacagtg tagtgcccag cgctgctgcc agggagtcac tgatctaagc cgccactgca 540

gcggccacgg gaccttctcc ctggagacct gcagctgcca ctgcgaagag ggcagggagg 600

gccccgcctg cgagcggctg gcctgccccg gggcgtgcag cggccacggg cgttgcgtgg 660

acgggcgctg cctgtgccat gagccctacg tgggtgccga ctgcggctac ccggcctgcc 720

ctgagaactg cagcggacac ggcgagtgcg tgcgcggcgt gtgccagtgc cacgaagact 780

tcatgtcgga ggactgcagc gagaagcgct gtcccggcga ctgcagcggc cacggcttct 840

gtgacacggg cgagtgctac tgcgaggagg gcttcacagg cctggactgt gcccaggtgg 900

tcaccccaca gggcctgcag ctgctcaaga acacggagga ttctctgctg gtgagctggg 960

agccctccag ccaggtggat cactacctcc tcagctacta ccccctgggg aaggagctct 1020

ctgggaagca gatccaagtg cccaaggagc agcacagcta tgagattctt ggtttgctgc 1080

ctggaaccaa gtacatagtc accctgcgta acgtcaagaa tgaagtttct agcagcccac 1140

agcatctact tgccaccaca gaccttgctg tgcttggcac tgcctgggtg acagatgaga 1200

ctgagaactc ccttgacgtg gagtgggaaa acccctcaac tgaggtggac tactacaagc 1260

tgcgatatgg ccccatgaca ggacaggagg tagctgaggt cactgtgccc aagagcagtg 1320

accccaagag ccgatatgac atcactggtc tgcacccggg gactgagtat aagatcacgg 1380

tggtgcccat gagaggagag ctggagggca agccgatcct cctgaatggc aggacagaaa 1440

ttgacagtcc aaccaatgtt gtcactgatc gagtgactga agacacagca actgtctcct 1500

gggacccagt gcaggctgtc atagacaagt atgtagtgcg ctacacttct gctgatgggg 1560

acaccaagga aatggcagtg cacaaggatg agagcagcac tgtcctgacg ggcctgaagc 1620

caggagaggc atacaaggtc tacgtgtggg ctgaaagggg caaccagggg agcaagaaag 1680

ctgacaccaa tgccctcaca gaaattgaca gcccagcaaa cctggtgact gaccgggtga 1740

ctgagaatac cgccaccatc tcctgggacc cggtacaggc caccattgac aagtacgtgg 1800

tgcgctacac ctctgctgac gaccaagaga ccagagaggt tctggtgggg aaggagcaga 1860

gcagcactgt cctgacaggc ctgaggccag gtgtggagta cacagtgcat gtctgggccc 1920

agaaggggga ccgagagagc aagaaggctg acaccaacgc cccgacagat attgacagcc 1980

ccaaaaacct ggtgactgac cgggtgacag agaatatggc cacggtctcc tgggacccgg 2040

tgcaggccgc cattgacaag tacgtggtgc gctacacctc tgctggtgga gagaccaggg 2100

aggttccggt ggggaaggag cagagcagca cagtcctgac aggcctgaga ccgggtatgg 2160

agtacatggt gcacgtgtgg gcccagaagg gggaccagga gagcaagaag gccgacacca 2220

aggcccagac agacattgac agcccccaaa acctggtgac cgaccgggtg acagagaata 2280

tggccactgt ctcctgggac ccggtgcggg ccaccattga caggtatgtg gtgcgctaca 2340

cctctgccaa ggacggagag accagggagg ttccggtggg gaaggagcag agtagcactg 2400

tcctgacggg cctgaggccg ggtgtggagt acacggtgca cgtgtgggcc cagaaggggg 2460

cccaggagag caagaaggct gacaccaagg cccagacaga cattgacagc ccccaaaacc 2520

tggtcactga ctgggtgaca gagaatacag ccactgtctc ctgggacccg gtgcaggcca 2580

ccattgacag gtatgtggtg cactacacgt ctgccaacgg agagaccagg gaggttccag 2640

tggggaagga gcagagcagc actgtcctga cgggcctgag gccgggcatg gagtacacgg 2700

tgcacgtgtg ggcccagaag gggaaccagg agagcaagaa ggctgacacc aaggcccaga 2760

cagaaattga cggccccaaa aacctagtga ctgactgggt gacggagaat atggccactg 2820

tctcctggga cccggttcag gccaccattg acaagtacat ggtgcgctac acctctgctg 2880

acggagagac cagggaggtt ccggtgggga aggagcacag cagcactgtc ctgacgggcc 2940

tgagaccagg catggagtac atggtgcacg tgtgggccca gaaggggccc caggagagca 3000

agaaggctga caccaaggcc cagacagaac tcgaccctcc cagaaacctt cgtccatctg 3060

ctgtaacgca gtctggtggc atattgacct ggacgccccc ctctgctcag atccacggct 3120

acattctgac ttaccagttc ccagatggca cagttaagga gatgcagctg ggacgggaag 3180

accagaggtt tgcgttgcaa ggccttgagc aaggcgccac ctaccctgtc tcccttgttg 3240

cctttaaggg tggtcgccgg agcagaaatg tatccaccac cctctccaca gttggtgccc 3300

gtttcccaca cccttcggac tgcagtcagg ttcagcagaa cagcaatgcc gccagtggtc 3360

tgtacaccat ctacctgcat ggcgatgcca gccggcccct gcaggtgtac tgtgacatgg 3420

aaacggacgg aggtggctgg attgtcttcc agaggcggaa cactgggcag ctggatttct 3480

tcaagcgatg gaggagctat gtggaaggct ttggggaccc catgaaggag ttctggcttg 3540

gacttgacaa gctacacaac ctcaccaccg gcactccagc gcggtatgag gtgagagtgg 3600

atttacagac tgccaatgaa tctgcctatg ctatatatga tttcttccaa gtggcctcca 3660

gcaaggagcg gtataagctg acagttggga aatacagagg cacggcaggg gatgctctta 3720

cttaccacaa tggatggaag tttacaactt ttgacagaga caatgatatc gcactcagca 3780

actgtgccct gacacatcat ggtggctggt ggtataagaa ctgccacttg gccaacccta 3840

atggcagata tggggagacc aagcacagtg agggggtgaa ctgggagcct tggaaaggac 3900

atgaattctc cattccttac gtggagttga aaatccgccc tcatggctac agcagggagc 3960

ctgtcctggg cagaaagaag cggacgctga gaggaaggct gcgaacgttc tgatggcccg 4020

tgtgagcagt cctcgcagga gacaccacca gctgtggcag cttggggcgg ggtgggtagt 4080

ggtcactgcg gtctgggagt gctcagatag cccgcagaac aaatcatgtc accaagcttc 4140

aagccatgga ggttccttcc ctctcacctg catttttgcc cgtctttatg agggtcttga 4200

aaatcaaaat agtagttgca cagtatgtgt aggaaagaca gtactggaac ggcaaggttt 4260

ctcagcttat cttcagcaac atatatactg gattagggca agagaaggaa tcacccagca 4320

cttcaccagt tggaaatctc tggaaattta catctatgta tttaaagttc tgctaatgca 4380

aatcttttct ctggaaagaa gcacagagga ggagttctga tgacccaggg gttagggctg 4440

agacaaccgg acgtttgtca cctcctttcc cattgggttt ttaggaaaac agtgtgaacc 4500

tccccctttt aatttctggt gttatgagga agaataaagg ggataaaagg ggctaagatg 4560

gactcatgtt tagctaagtt ctgacttgta tccagcatgc tggagaccaa agctgccgcc 4620

ttactgctat ttttaagtgc cctcttttca gtcatttgca taattgcgtc catagagctg 4680

catatgttgt gaataaattc tcactcattt caactttgaa taatttgact gtcttgataa 4740

ttggttcctc ccaaagactc ttctgcaact cccattcatg cccaccaggc ctcagactcc 4800

ctcttttccc cgccctgcac tattggagcc ctgggttttg tgggagtgct cagcaccgtg 4860

agtcttactg tttgatcgga cagttagcaa gatcagatcc tttttgctta ttttctatca 4920

ctttggaggg ttttctgtag caaaatcagt gaccaatgaa gtaacttaaa ttcctattga 4980

agaaaaaaaa taataaacca cttgattt 5008

<210> 6
<211> 1299
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 6

```
Met Ser Leu Gln Glu Met Phe Arg Phe Pro Met Gly Leu Leu Leu Gly
1               5                  10                  15

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

Cys Ser Asn Lys Glu Gln Gln Val Thr Val Ser His Thr Tyr Lys Ile
        35                  40                  45

Asp Val Pro Lys Ser Ala Leu Val Gln Val Asp Ala Asp Pro Gln Pro
    50                  55                  60

Leu Ser Asp Asp Gly Ala Ser Leu Leu Ala Leu Gly Glu Ala Arg Glu
65                  70                  75                  80

Glu Gln Asn Ile Ile Phe Arg His Asn Ile Arg Leu Gln Thr Pro Gln
                85                  90                  95

Lys Asp Cys Glu Leu Ala Gly Ser Val Gln Asp Leu Leu Ala Arg Val
            100                 105                 110

Lys Lys Leu Glu Glu Glu Met Val Glu Met Lys Glu Gln Cys Ser Ala
        115                 120                 125

Gln Arg Cys Cys Gln Gly Val Thr Asp Leu Ser Arg His Cys Ser Gly
    130                 135                 140

His Gly Thr Phe Ser Leu Glu Thr Cys Ser Cys His Cys Glu Glu Gly
145                 150                 155                 160

Arg Glu Gly Pro Ala Cys Glu Arg Leu Ala Cys Pro Gly Ala Cys Ser
                165                 170                 175

Gly His Gly Arg Cys Val Asp Gly Arg Cys Leu Cys His Glu Pro Tyr
            180                 185                 190
```

```
Val Gly Ala Asp Cys Gly Tyr Pro Ala Cys Pro Glu Asn Cys Ser Gly
        195                 200                 205

His Gly Glu Cys Val Arg Gly Val Cys Gln Cys His Glu Asp Phe Met
    210                 215                 220

Ser Glu Asp Cys Ser Glu Lys Arg Cys Pro Gly Asp Cys Ser Gly His
225                 230                 235                 240

Gly Phe Cys Asp Thr Gly Glu Cys Tyr Cys Glu Glu Gly Phe Thr Gly
                245                 250                 255

Leu Asp Cys Ala Gln Val Val Thr Pro Gln Gly Leu Gln Leu Leu Lys
            260                 265                 270

Asn Thr Glu Asp Ser Leu Leu Val Ser Trp Glu Pro Ser Ser Gln Val
        275                 280                 285

Asp His Tyr Leu Leu Ser Tyr Tyr Pro Leu Gly Lys Glu Leu Ser Gly
    290                 295                 300

Lys Gln Ile Gln Val Pro Lys Glu Gln His Ser Tyr Glu Ile Leu Gly
305                 310                 315                 320

Leu Leu Pro Gly Thr Lys Tyr Ile Val Thr Leu Arg Asn Val Lys Asn
                325                 330                 335

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

Val Leu Gly Thr Ala Trp Val Thr Asp Glu Thr Glu Asn Ser Leu Asp
        355                 360                 365

Val Glu Trp Glu Asn Pro Ser Thr Glu Val Asp Tyr Tyr Lys Leu Arg
    370                 375                 380

Tyr Gly Pro Met Thr Gly Gln Glu Val Ala Glu Val Thr Val Pro Lys
385                 390                 395                 400

Ser Ser Asp Pro Lys Ser Arg Tyr Asp Ile Thr Gly Leu His Pro Gly
                405                 410                 415

Thr Glu Tyr Lys Ile Thr Val Val Pro Met Arg Gly Glu Leu Glu Gly
            420                 425                 430

Lys Pro Ile Leu Leu Asn Gly Arg Thr Glu Ile Asp Ser Pro Thr Asn
```

435 440 445

Val Val Thr Asp Arg Val Thr Glu Asp Thr Ala Thr Val Ser Trp Asp
450 455 460

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

Asp Gly Asp Thr Lys Glu Met Ala Val His Lys Asp Glu Ser Ser Thr
485 490 495

Val Leu Thr Gly Leu Lys Pro Gly Glu Ala Tyr Lys Val Tyr Val Trp
500 505 510

Ala Glu Arg Gly Asn Gln Gly Ser Lys Lys Ala Asp Thr Asn Ala Leu
515 520 525

Thr Glu Ile Asp Ser Pro Ala Asn Leu Val Thr Asp Arg Val Thr Glu
530 535 540

Asn Thr Ala Thr Ile Ser Trp Asp Pro Val Gln Ala Thr Ile Asp Lys
545 550 555 560

Tyr Val Val Arg Tyr Thr Ser Ala Asp Asp Gln Glu Thr Arg Glu Val
565 570 575

Leu Val Gly Lys Glu Gln Ser Ser Thr Val Leu Thr Gly Leu Arg Pro
580 585 590

Gly Val Glu Tyr Thr Val His Val Trp Ala Gln Lys Gly Asp Arg Glu
595 600 605

Ser Lys Lys Ala Asp Thr Asn Ala Pro Thr Asp Ile Asp Ser Pro Lys
610 615 620

Asn Leu Val Thr Asp Arg Val Thr Glu Asn Met Ala Thr Val Ser Trp
625 630 635 640

Asp Pro Val Gln Ala Ala Ile Asp Lys Tyr Val Val Arg Tyr Thr Ser
645 650 655

Ala Gly Gly Glu Thr Arg Glu Val Pro Val Gly Lys Glu Gln Ser Ser
660 665 670

Thr Val Leu Thr Gly Leu Arg Pro Gly Met Glu Tyr Met Val His Val
675 680 685

```
Trp Ala Gln Lys Gly Asp Gln Glu Ser Lys Lys Ala Asp Thr Lys Ala
    690                 695                 700

Gln Thr Asp Ile Asp Ser Pro Gln Asn Leu Val Thr Asp Arg Val Thr
705                 710                 715                 720

Glu Asn Met Ala Thr Val Ser Trp Asp Pro Val Arg Ala Thr Ile Asp
                725                 730                 735

Arg Tyr Val Val Arg Tyr Thr Ser Ala Lys Asp Gly Glu Thr Arg Glu
            740                 745                 750

Val Pro Val Gly Lys Glu Gln Ser Ser Thr Val Leu Thr Gly Leu Arg
        755                 760                 765

Pro Gly Val Glu Tyr Thr Val His Val Trp Ala Gln Lys Gly Ala Gln
    770                 775                 780

Glu Ser Lys Lys Ala Asp Thr Lys Ala Gln Thr Asp Ile Asp Ser Pro
785                 790                 795                 800

Gln Asn Leu Val Thr Asp Trp Val Thr Glu Asn Thr Ala Thr Val Ser
                805                 810                 815

Trp Asp Pro Val Gln Ala Thr Ile Asp Arg Tyr Val Val His Tyr Thr
            820                 825                 830

Ser Ala Asn Gly Glu Thr Arg Glu Val Pro Val Gly Lys Glu Gln Ser
        835                 840                 845

Ser Thr Val Leu Thr Gly Leu Arg Pro Gly Met Glu Tyr Thr Val His
    850                 855                 860

Val Trp Ala Gln Lys Gly Asn Gln Glu Ser Lys Lys Ala Asp Thr Lys
865                 870                 875                 880

Ala Gln Thr Glu Ile Asp Gly Pro Lys Asn Leu Val Thr Asp Trp Val
                885                 890                 895

Thr Glu Asn Met Ala Thr Val Ser Trp Asp Pro Val Gln Ala Thr Ile
            900                 905                 910

Asp Lys Tyr Met Val Arg Tyr Thr Ser Ala Asp Gly Glu Thr Arg Glu
        915                 920                 925

Val Pro Val Gly Lys Glu His Ser Ser Thr Val Leu Thr Gly Leu Arg
    930                 935                 940
```

```
Pro Gly Met Glu Tyr Met Val His Val Trp Ala Gln Lys Gly Ala Gln
945                 950                 955                 960

Glu Ser Lys Lys Ala Asp Thr Lys Ala Gln Thr Glu Leu Asp Pro Pro
                965                 970                 975

Arg Asn Leu Arg Pro Ser Ala Val Thr Gln Ser Gly Gly Ile Leu Thr
            980                 985                 990

Trp Thr Pro Pro Ser Ala Gln Ile  His Gly Tyr Ile Leu  Thr Tyr Gln
        995                 1000                1005

Phe Pro  Asp Gly Thr Val Lys  Glu Met Gln Leu Gly  Arg Glu Asp
    1010                1015                1020

Gln Arg  Phe Ala Leu Gln Gly  Leu Glu Gln Gly Ala  Thr Tyr Pro
    1025                1030                1035

Val Ser  Leu Val Ala Phe Lys  Gly Gly Arg Arg Ser  Arg Asn Val
    1040                1045                1050

Ser Thr  Thr Leu Ser Thr Val  Gly Ala Arg Phe Pro  His Pro Ser
    1055                1060                1065

Asp Cys  Ser Gln Val Gln Gln  Asn Ser Asn Ala Ala  Ser Gly Leu
    1070                1075                1080

Tyr Thr  Ile Tyr Leu His Gly  Asp Ala Ser Arg Pro  Leu Gln Val
    1085                1090                1095

Tyr Cys  Asp Met Glu Thr Asp  Gly Gly Gly Trp Ile  Val Phe Gln
    1100                1105                1110

Arg Arg  Asn Thr Gly Gln Leu  Asp Phe Phe Lys Arg  Trp Arg Ser
    1115                1120                1125

Tyr Val  Glu Gly Phe Gly Asp  Pro Met Lys Glu Phe  Trp Leu Gly
    1130                1135                1140

Leu Asp  Lys Leu His Asn Leu  Thr Thr Gly Thr Pro  Ala Arg Tyr
    1145                1150                1155

Glu Val  Arg Val Asp Leu Gln  Thr Ala Asn Glu Ser  Ala Tyr Ala
    1160                1165                1170

Ile Tyr  Asp Phe Phe Gln Val  Ala Ser Ser Lys Glu  Arg Tyr Lys
    1175                1180                1185
```

```
Leu Thr  Val Gly Lys Tyr Arg  Gly Thr Ala Gly Asp  Ala Leu Thr
    1190                 1195                 1200

Tyr His  Asn Gly Trp Lys Phe  Thr Thr Phe Asp Arg  Asp Asn Asp
    1205                 1210                 1215

Ile Ala  Leu Ser Asn Cys Ala  Leu Thr His His Gly  Gly Trp Trp
    1220                 1225                 1230

Tyr Lys  Asn Cys His Leu Ala  Asn Pro Asn Gly Arg  Tyr Gly Glu
    1235                 1240                 1245

Thr Lys  His Ser Glu Gly Val  Asn Trp Glu Pro Trp  Lys Gly His
    1250                 1255                 1260

Glu Phe  Ser Ile Pro Tyr Val  Glu Leu Lys Ile Arg  Pro His Gly
    1265                 1270                 1275

Tyr Ser  Arg Glu Pro Val Leu  Gly Arg Lys Lys Arg  Thr Leu Arg
    1280                 1285                 1290

Gly Arg  Leu Arg Thr Phe
    1295
```

<210> 7
<211> 2588
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 7

```
gatgggattg gggttttccc ctcccatgtg ctcaagactg gcgctaaaag ttttgagctt       60

ctcaaaagtc tagagccacc gtccagggag caggtagctg ctgggctccg gggacacttt      120

gcgttcgggc tgggagcgtg ctttccacga cggtgacacg cttccctgga ttggccagac      180

tgccttccgg gtcactgcca tggaggagcc gcagtcagat cctagcgtcg agccccctct      240

gagtcaggaa acattttcag acctatggaa actacttcct gaaaacaacg ttctgtcccc      300

cttgccgtcc caagcaatgg atgatttgat gctgtccccg gacgatattg aacaatggtt      360

cactgaagac ccaggtccag atgaagctcc cagaatgcca gaggctgctc cccccgtggc      420

ccctgcacca gcagctccta caccggcggc ccctgcacca gccccctcct ggcccctgtc      480

atcttctgtc ccttcccaga aaacctacca gggcagctac ggtttccgtc tgggcttctt      540

gcattctggg acagccaagt ctgtgacttg cacgtactcc cctgccctca acaagatgtt      600

ttgccaactg gccaagacct gccctgtgca gctgtgggtt gattccacac ccccgcccgg      660

cacccgcgtc cgcgccatgg ccatctacaa gcagtcacag cacatgacgg aggttgtgag      720
```

gcgctgcccc caccatgagc gctgctcaga tagcgatggt ctggcccctc ctcagcatct 780

tatccgagtg gaaggaaatt tgcgtgtgga gtatttggat gacagaaaca cttttcgaca 840

tagtgtggtg gtgccctatg agccgcctga ggttggctct gactgtacca ccatccacta 900

caactacatg tgtaacagtt cctgcatggg cggcatgaac cggaggccca tcctcaccat 960

catcacactg gaagactcca gtggtaatct actgggacgg aacagctttg aggtgcgtgt 1020

ttgtgcctgt cctgggagag accggcgcac agaggaagag aatctccgca agaaagggga 1080

gcctcaccac gagctgcccc cagggagcac taagcgagca ctgcccaaca acaccagctc 1140

ctctccccag ccaaagaaga aaccactgga tggagaatat ttcacccttc agatccgtgg 1200

gcgtgagcgc ttcgagatgt tccgagagct gaatgaggcc ttggaactca aggatgccca 1260

ggctgggaag gagccagggg ggagcagggc tcactccagc cacctgaagt ccaaaaaggg 1320

tcagtctacc tcccgccata aaaaactcat gttcaagaca gaagggcctg actcagactg 1380

acattctcca cttcttgttc cccactgaca gcctcccacc cccatctctc cctcccctgc 1440

cattttgggt tttgggtctt tgaacccttg cttgcaatag gtgtgcgtca gaagcaccca 1500

ggacttccat ttgctttgtc ccggggctcc actgaacaag ttggcctgca ctggtgtttt 1560

gttgtgggga ggaggatggg gagtaggaca taccagctta gattttaagg tttttactgt 1620

gagggatgtt tgggagatgt aagaaatgtt cttgcagtta agggttagtt tacaatcagc 1680

cacattctag gtaggggccc acttcaccgt actaaccagg gaagctgtcc ctcactgttg 1740

aattttctct aacttcaagg cccatatctg tgaaatgctg gcatttgcac ctacctcaca 1800

gagtgcattg tgagggttaa tgaaataatg tacatctggc cttgaaacca ccttttatta 1860

catggggtct agaacttgac ccccttgagg gtgcttgttc cctctccctg ttggtcggtg 1920

ggttggtagt ttctacagtt gggcagctgg ttaggtagag ggagttgtca agtctctgct 1980

ggcccagcca aaccctgtct gacaacctct tggtgaacct tagtacctaa aaggaaatct 2040

caccccatcc cacaccctgg aggatttcat ctcttgtata tgatgatctg gatccaccaa 2100

gacttgtttt atgctcaggg tcaatttctt ttttcttttt ttttttttt tttcttttc 2160

tttgagactg ggtctcgctt tgttgcccag gctggagtgg agtggcgtga tcttggctta 2220

ctgcagcctt tgcctccccg gctcgagcag tcctgcctca gcctccggag tagctgggac 2280

cacaggttca tgccaccatg gccagccaac ttttgcatgt tttgtagaga tggggtctca 2340

cagtgttgcc caggctggtc tcaaactcct gggctcaggc gatccacctg tctcagcctc 2400

ccagagtgct gggattacaa ttgtgagcca ccacgtccag ctggaagggt caacatcttt 2460

tacattctgc aagcacatct gcattttcac cccacccttc ccctccttct ccctttttat 2520

atcccatttt tatatcgatc tcttatttta caataaaact ttgctgccac ctgtgtgtct 2580

gaggggtg 2588

<210> 8
<211> 393
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 8

Met Glu Glu Pro Gln Ser Asp Pro Ser Val Glu Pro Pro Leu Ser Gln
1 5 10 15

Glu Thr Phe Ser Asp Leu Trp Lys Leu Leu Pro Glu Asn Asn Val Leu
20 25 30

Ser Pro Leu Pro Ser Gln Ala Met Asp Asp Leu Met Leu Ser Pro Asp
35 40 45

Asp Ile Glu Gln Trp Phe Thr Glu Asp Pro Gly Pro Asp Glu Ala Pro
50 55 60

Arg Met Pro Glu Ala Ala Pro Pro Val Ala Pro Ala Pro Ala Ala Pro
65 70 75 80

Thr Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ser Trp Pro Leu Ser Ser Ser
85 90 95

Val Pro Ser Gln Lys Thr Tyr Gln Gly Ser Tyr Gly Phe Arg Leu Gly
100 105 110

Phe Leu His Ser Gly Thr Ala Lys Ser Val Thr Cys Thr Tyr Ser Pro
115 120 125

Ala Leu Asn Lys Met Phe Cys Gln Leu Ala Lys Thr Cys Pro Val Gln
130 135 140

Leu Trp Val Asp Ser Thr Pro Pro Pro Gly Thr Arg Val Arg Ala Met
145 150 155 160

Ala Ile Tyr Lys Gln Ser Gln His Met Thr Glu Val Val Arg Arg Cys
165 170 175

Pro His His Glu Arg Cys Ser Asp Ser Asp Gly Leu Ala Pro Pro Gln
180 185 190

His Leu Ile Arg Val Glu Gly Asn Leu Arg Val Glu Tyr Leu Asp Asp
195 200 205

Arg Asn Thr Phe Arg His Ser Val Val Val Pro Tyr Glu Pro Pro Glu

```
          210                 215                 220

Val Gly Ser Asp Cys Thr Thr Ile His Tyr Asn Tyr Met Cys Asn Ser
225                 230                 235                 240

Ser Cys Met Gly Gly Met Asn Arg Arg Pro Ile Leu Thr Ile Ile Thr
                245                 250                 255

Leu Glu Asp Ser Ser Gly Asn Leu Leu Gly Arg Asn Ser Phe Glu Val
            260                 265                 270

Arg Val Cys Ala Cys Pro Gly Arg Asp Arg Arg Thr Glu Glu Glu Asn
        275                 280                 285

Leu Arg Lys Lys Gly Glu Pro His His Glu Leu Pro Pro Gly Ser Thr
    290                 295                 300

Lys Arg Ala Leu Pro Asn Asn Thr Ser Ser Ser Pro Gln Pro Lys Lys
305                 310                 315                 320

Lys Pro Leu Asp Gly Glu Tyr Phe Thr Leu Gln Ile Arg Gly Arg Glu
                325                 330                 335

Arg Phe Glu Met Phe Arg Glu Leu Asn Glu Ala Leu Glu Leu Lys Asp
            340                 345                 350

Ala Gln Ala Gly Lys Glu Pro Gly Gly Ser Arg Ala His Ser Ser His
        355                 360                 365

Leu Lys Ser Lys Lys Gly Gln Ser Thr Ser Arg His Lys Lys Leu Met
    370                 375                 380

Phe Lys Thr Glu Gly Pro Asp Ser Asp
385                 390
```

<210> 9
<211> 9205
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 9

```
gagaacggcg cgcgccccgc tcggcagctg cggcggcggc tggtgtaggc gctcacgtca      60

gggctgggag gaggggttc gcagctcaga gagagagaga catgaggcaa cctggcagga      120

agcgagaaag agttcggcga agaaggagtg agttctagag acgccccgcg agcaggaccc      180

gcgcctgcag gagagcctgg ccgacccggc tcctcgcctt ctctgcgcgc tctcccgcgt      240

ccgctttcag caccccgagc ggagaacagt tcccggcagc ccgcagcgct gccgagtggc      300
```

cgccggccgg ccgagtaccc ggagctccag ggggctcagg agcaccctct gagaacccgc 360

tgtgcaccca ccttttcccc tcttttggtg ggcaagtaag cacgggggaa aagcatccgg 420

tggcctcagg gagccctgaa gaaaccgaag cagaatgtac cagggacaca tgcagaaaag 480

taaagaacaa ggatatggaa aactaagcag tgatgaagac ctcgaaataa ttgttgatca 540

aaagcaggga aaaggctcta gggcggcaga taaggctgtt gccatggtga tgaaggagat 600

accgagggag gagtctgctg aagaaaagcc cctccttact atgacatcac agctggtgaa 660

tgagcaacaa gaaagcagac ccctcctgag tccctccatc gatgactttc tctgtgaaac 720

caaatcggaa gcaatagcaa ggccagtaac atccaataca gctgtattga ccactggctt 780

agatctcctc gacctgagtg aaccagtctc tcaaacccaa accaaagcca agaagtcaga 840

gccctcatca aaaacctcat ccctcaagaa aaaggccgat ggatctgacc tcatcagcac 900

ggatgctgag cagagaggcc agcctctcag agtcccggag acttcatcct tagatctaga 960

cattcaaaca caactggaaa aatgggacga tgttaagttt catggagatc gaaataccaa 1020

gggacatcca atggcagaga gaaaatcatc ctcatctaga actggatcaa aagagctctt 1080

atggtcctca gaacacagat ctcaaccaga actgagtggt ggaaaaagcg ccctcaactc 1140

tgagtcggct tcagaattgg aattagtggc tccgactcag gctcgactga ccaaagaaca 1200

tcgctgggga agcgcattac tttctagaaa ccactcctta gaagaagagt ttgaaagggc 1260

aaaagcagca gtggagtcag atacagagtt ttgggataag atgcaagcag aatgggaaga 1320

aatggctcgg aggaactgga tatctgagaa ccaagaagcc cagaaccaag taaccatctc 1380

ggctagtgag aagggatatt actttcacac tgaaaacccc ttcaaggact ggcctggagc 1440

atttgaagaa ggcttaaaaa ggctgaagga aggggatctg ccagtcacca tcctgttcat 1500

ggaagcagca attcttcagg accctggaga tgcagaggca tggcagttcc tcgggataac 1560

ccaggcggag aatgaaaatg aacaagcagc tattgtcgcc ctccagaggt gcttagaatt 1620

acagcccaac aacttaaaag ctttgatggc cttggctgtg agttatacta acactggcca 1680

tcagcaggat gcctgtgacg ctctgaagaa ttggattaag caaaatccaa agtacaaata 1740

ccttgtgaaa agcaagaagg gatctccagg cctcacccgg cggatgtcta agtccccagt 1800

tgatagctct gttctggaag gggtgaagga attatatctg gaagctgccc accaaaatgg 1860

agatatgatc gacccagacc tgcagacagg tctaggggtt ctgttccacc tgagtggaga 1920

atttaataga gcaatagatg catttaacgc tgccttaact gttcggccag aggactattc 1980

actatggaac cgcctcgggg cgaccttggc gaacggagac cgcagcgagg aagccgtgga 2040

ggcctatacg cgagcactgg agattcagcc aggattcatc cggtccagat acaacctagg 2100

aataagctgc atcaacctgg gcgcctacag agaagcggtc agcaattttc tcactgccct 2160

cagtttgcaa agaaagagca ggaatcagca gcaagttcct catcctgcaa tctctgggaa 2220

tatctgggct gccctcagaa ttgcgctctc tctgatggac caaccagaac tcttccaggc 2280

ggctaatctt ggtgacctgg atgtcctctt aagagctttc aacttggatc cttgaagaaa 2340

gaataatacc agtactaata atccctgatc tgtgtgattg tactgaaaaa tcaaaaacta 2400

ttttattatg aatttcaaaa ggataaatca aatattcaaa aggccatggt catatagccc 2460

aaggaaatta attcctgtgg acaatgccca gtctctgttc agatccaaaa gcacaaaatg 2520

ttgtatatag agtcaaagtc aggctcaaaa gaagaattaa gagactcaag acaaaccaag 2580

ataaagtaac tgtgtgttga atactctttc cacaagttgc aagcatattg caacacatgt 2640

tctttgggtt ttttgtctcc ccttgcagct gatgacacat ctgaggaact tgttcatggg 2700

aaacatggaa aaagcactgc ctcagattgg gaaattctga ctgtttctga actgtcttct 2760

tttgcaagac tgaacatagt ttgggccatt ggtgcatgca catatattaa cttgtgacta 2820

aagacagaca ttgcttaaac ctgttccaat tttaactttt actgtagccc tttgattcca 2880

gagagggagc tttgctggca aaagcagttt ttgcactaga aatttttgct gttcccaatc 2940

taaacttttc tggtattgta tatatgcact ttaatatctt atttatgcct tgctggagtt 3000

ttgttttgtt gctccaattt ttaacttggg ggtgaaagat ttaagaactc agcctcacta 3060

gatcaacgga ccaaataaac aattcctgaa gacagttttt catagtgtag gattttgaag 3120

aagtgttttt cttaaagcag atacgatgac ataaggcgta aatatggcaa acagatcttt 3180

tcattcacgt gctttctggg tctgtatgaa cataagtaag acacaaggta ctgtctcttc 3240

atgcattctc tgcaggaaga aagtttgatg gtatcgtgat ttctattgag ttcaaattaa 3300

cttgcttaag tgtcatactt tactggcttt gccctgcaca ccaatattcc ttttaaacca 3360

taaatatttt aaataatatt tcttaagagt gataaataac atttttttcct aaaaattatg 3420

ttttcttagt ttcataataa tctgcactgt tcatcccctt gcattctaag tgatagaaga 3480

gcaacacttt caaaccaaat ctcactgaat gccagtgatt tcatatgaaa gatgcatgcc 3540

tctttggctc tttgaacatt tagcaagtat tgggaatttt ctattagcag tggtgtttta 3600

attggttgaa ttccacttag ttctccacag tgttttgtat gtgtttgggg cttggtgatt 3660

attttgaaag atacattttt taaagaatta ggaacatttt ttgcaaaatg ctaatcagaa 3720

tataattttc ccaatgtcag gtatagaagt tatcccattc ttctttacct ggtctccttc 3780

cttcgtctag aaccttcccc acagtagcta atcctaacaa ctttttattt atgttctttg 3840

ataataatag ctcatcccgc tcatgattat agctacccac aaaaaataaa acaacaacaa 3900

caaaaaagac tccacagaat tgggatcaaa acagtctaat tggctgggga ataagcttct 3960

actgaggagt aaatgtgcac acgtgcttat caattgaatg cgaggtacag gaataaaatc 4020

ctctcctctg ttacatctga agtccttggg ttgtgagagg gcctcaagtt aacagaaacc 4080

acaagtcctt gaggcttaca tatgttataa cctattctag tttataaaga caaaaagctg 4140

aggccactgt gaggagtgcc aggttttgat agtcattgtc aaagttgact tgggccaggt 4200

ggtagctcca gctggtcagc agaaggcaga ggcattcagg cactcatcat gggtagcagc 4260

gaccacccag tctcagaccg tgcttctcta cagtctcagc agcaaagtaa agctcaacaa 4320

tgctttcaag aatggtattg taagaattgt agaattcgag aaacccagtc tggtaaggac 4380

tcttggggcc agcctccaag ccatggcagg gcctgcttga atatgcctga ttaagcatcc 4440

tttccttccc tgctccttcc tcctgccatc tctgtacctt gaccagaaag tcggcatgaa 4500

tagttcatgg acaaaggatt gaatagcctc tgaacaaagg attcaaagca aactttgtaa 4560

gtgttctgtg atgccattct atactttgag cagcagctga atctgcagcc tggatttaaa 4620

gcctgaaact agtataaatg tcaaataatt aatttgttgc taaatggtgg caaattttgt 4680

ggcccaagtt ttattttgct attggaacac aaactccaag gagctgtttt agggaagact 4740

aaacaatctt ccattcttac cattatttgg caatttgcag agcatttagt agtactttct 4800

ctagtgtatg tagtatctgt cagatctaag atttttatag gctgtcaaga agtccagaat 4860

tacggcccaa gaggaaaaga gttgcatttt tcaataatat tttttataaa attaagttaa 4920

aaccattatt aaaacatgag tgacaggcca ggtgcggtgg ctcacgcctg taatcctagc 4980

actttgggag gcagaggcgg gcagaccacg aggtcaggag ttcgagacca gcctgaccaa 5040

catggtgaaa ccccgtcttt attaagaata caaaaattag ccgggtgtag tggtatgcac 5100

ctgtaatacc agctactcag gaggctgagg caggagaatc acttgaacca gggaggcgga 5160

ggttgcagtg agccgagatt gcaccgctgc actccagtct gggtgacaga gcgagactcc 5220

gtctcaaaaa aaacaaaaaa gtgacagttt ataggaatag agcaccacca agaaatcagt 5280

agcaagactt tagaacagtc tttttgtata aatcatatac agtaaatgtt ttgtttctta 5340

gaagtgcatc tactttattt tttggcagaa caatttttgg catcttatct tcatggcatg 5400

aaattgtcat ttaaattact ctttccgttt gaaaggggag ggtatcctta tttcccttct 5460

gaggtactct gagaaggctt tgagtttcct ttttcatgta ttaatgtata acagcctaac 5520

agctcctaga agagggtatt cttactagaa tggctacata cgggtgactt cagttacata 5580

caggtgactt ccagggactg acttcgcctg tagattggat gaaaataaag agaaagccag 5640

tgattattgc tgagtttcaa aatataacca tttctagtag gctacttcta catgctgttg 5700

taccttcctg gtgaggagga gacagaggga taggggagag gaggaggaat aaaaatccct 5760

ctcactgggc caatcatact gattcattcc ctttacttcc tccaaaactc actccccatg 5820

actcctgaaa aatgggtaga tctcgtccac caggaaattt taatagaata ctatgcaccg 5880

tgctttctca gtcaatctgg attcctacta gaacagaaaa gtaaggaaac ataactgggt 5940

aggaatgtcc acttacgttt cacaaactca cttttagagt ttcatgccac tttcctcatt 6000

cttctcttta agatactatt atattgaacg tgggacccat gtctaaatac ttgtatagat 6060

aaatatttct tgtatattct tcccatacaa gcaagacttg aatacagttg tagctagtcc 6120

cacttttata ataaaagctt ccaaactctt tatcataaac tttgtctgtg agcttgggaa 6180

tacagagaaa gcaagttgat cattctgaga cccttcctca tttgccctga atcagttccc 6240

caagattgga ctgtacttta agctagttgt tgtagcagtg gtggttgttg ttttatatct 6300

tgagatactt ctagaacatt ctagaaacag ggtattctaa aggcttactt tatatgccat 6360

ccttttgaa ccctcttatt ttagaaatta ttacacgtgc acacttatga tttcaacctt 6420

gtaaaataat ttcaaattca tttcgtatcc acattttact gcagtttccc tatcatcatc 6480

tcaatagtta tagaactggt tgaaattaaa ctgttttgaa ctaagaagta gatatatata 6540

tatatatata tatatatttt ttttttttt tttaaagagt gttcatagat aaactctggc 6600

ataaagtttg taaaaaagca atttttaaa agcaaaacgt ataacctcag gtacaaaaat 6660

attgcatgca ttagtattgc aaatttgcct actcaaatat taaccaaagc atgcaagata 6720

acttgactga atttaaattt acacagtgca tgattaagtc tcataggtta gcctgttgtt 6780

ccttgcctct atacaaggga gcatttttat gaactttgtg ttacagtttt tctatttgct 6840

tttcttatcc tatccttgag attgttttca tgctatcaca ctgaacttta cagatattca 6900

cacatctggt ttctacagtg ttaccagtgc caaactaatc ctctgaagaa tctgggacat 6960

ctaaacactt tttcaaaaac cagttgaggc acaacagatc ccaaacttaa acaaatccaa 7020

gtgtctgaat gctactaaac taaatcatgt tgactgcctc agcacataaa ggtttcgact 7080

ttaaattctt aataatgcat ttcaaaattt ttctaaaagt ttgggaataa attagaaaaa 7140

ctgatattct aaataaggcg aggaggttgg ggtaatgtca ggcacatcaa aatcatcaca 7200

caacgaagta gatatggggc cttaattttc ataaatgtca catagcaagt gtgtggggta 7260

tcacaacatt gttctgatac agccctgttt gtatggtagt tgagctgctt gggctaaatg 7320

tcccttgaga aactggactt gatcaacagg tctaaaaaca ctgatattta gggagtgatg 7380

aggtgatttc acggtcactc agaaccaact ctgaaatctt ctcactgcct tttcccataa 7440

cccctatttt atgaggagac cagaaaggga gagagcaaag ctcagtgaga ccatgtggtc 7500

ttacattagt aacagctttg ttactcactc catatacccc ggtaccctca cacacatacc 7560

atgaactcaa agacagaatt ctacacataa cacacatagc aaagacgatt gtggggaggc 7620

attaaacagt taagaggaaa aaaaaaaaca cagaaaatta aactgtgagg tttaacaacc 7680

tctcatgtgg tattttgcct tgaacgaagt ttccactacc tgcagcttct gcagaaatac 7740

caaaataaca cagtctagag acaagtgtcc caatgtcaga actgttttct caggaccttc 7800

tctataagag aaaactaact tgcaatgctg cagaatgtca gagcaaaacc ctgatgagct 7860

ccgtgggata cttaatagaa gcctgcactc aaaataatat taagatggaa acaacaacaa 7920

caattaggca gttctttgct caactataaa atgtgtatca ttcattgggg gaggggggagg 7980

ggtcgtgttc tttggatttc ttggaaaggg aaatggtata acacaaaaag actaagaggt 8040

atacacactc agctcggtaa ttcgagcatt tggcattttc actgagatat atagcatttc 8100

tgcatggata ccatacaaga attctgccat gtgagaaatg tgttcatgat ggactacatt 8160

accagtagtt aagggaaata cagcaaactt aagtttttac caacttcctt tcatgttccc 8220

tatatatcat ctaacccaaa ctttcaattt acattgccca aatttgttta cattggttga 8280

aaaaaaactg attaatttat taaacttttt acaaactgta acaaacattt aactatttag 8340

aaaagacatt tctacatatt ttatatatct atgaatattg catctctaat ctaatctaaa 8400

aatgttgttt tgagacaatt cttctgtgat gcttcctcct catgctcata aatgtttaaa 8460

gtcttgggat ttcattttca ggctgaaata gataacaaga aaaaaattta agtttaaatg 8520

tttacattgc gttactaaat taataccaat tcaaattaag tgacctatag taaattaatg 8580

gcaatggggg ggaggggatt ttaaagtgat tggcatatta tgtgatactg tatcagtgat 8640

ttagtgaaat aatatgtatc atagcacaac tctgttgggt attaaggctt catcttagta 8700

tttccctgcg ttgctctttg aaataaaatt actaccataa aaataacctc ttatcatatt 8760

gatgtgttta atttactcag ttggcttcta atttgcgtaa caagattaag gtagtatttt 8820

tgtactatta ttggaagcat gccttccctt tttcacatta ttaaattgta tttatatttg 8880

tgcaatttta aactatgttt tcaaataaac tttgtctgcg gcttcgaggt cttttcagga 8940

atctttcaaa atgggatttg gggatcagaa ctccttctga tcaaatggaa tccaatttgt 9000

actactggct aaaggtcctt ttattaaata ttgaatatca ctacatatga ttttgcatga 9060

gctatctgga aatcaggaat gcatttttgg atataaaaca aaactttaaa aatcttcctc 9120

ctttgttaat tttttaagac taaaatatta tttaacctga aattgaattt tgtgattctt 9180

tttagaataa aaatattaaa ataaa 9205

<210> 10
<211> 626
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 10

Met Tyr Gln Gly His Met Gln Lys Ser Lys Glu Gln Gly Tyr Gly Lys
1 5 10 15

Leu Ser Ser Asp Glu Asp Leu Glu Ile Ile Val Asp Gln Lys Gln Gly
20 25 30

Lys Gly Ser Arg Ala Ala Asp Lys Ala Val Ala Met Val Met Lys Glu

```
        35                  40                  45

Ile Pro Arg Glu Glu Ser Ala Glu Glu Lys Pro Leu Leu Thr Met Thr
    50                  55                  60

Ser Gln Leu Val Asn Glu Gln Gln Glu Ser Arg Pro Leu Leu Ser Pro
65                  70                  75                  80

Ser Ile Asp Asp Phe Leu Cys Glu Thr Lys Ser Glu Ala Ile Ala Arg
                85                  90                  95

Pro Val Thr Ser Asn Thr Ala Val Leu Thr Thr Gly Leu Asp Leu Leu
            100                 105                 110

Asp Leu Ser Glu Pro Val Ser Gln Thr Gln Thr Lys Ala Lys Lys Ser
        115                 120                 125

Glu Pro Ser Ser Lys Thr Ser Ser Leu Lys Lys Lys Ala Asp Gly Ser
    130                 135                 140

Asp Leu Ile Ser Thr Asp Ala Glu Gln Arg Gly Gln Pro Leu Arg Val
145                 150                 155                 160

Pro Glu Thr Ser Ser Leu Asp Leu Asp Ile Gln Thr Gln Leu Glu Lys
                165                 170                 175

Trp Asp Asp Val Lys Phe His Gly Asp Arg Asn Thr Lys Gly His Pro
            180                 185                 190

Met Ala Glu Arg Lys Ser Ser Ser Ser Arg Thr Gly Ser Lys Glu Leu
        195                 200                 205

Leu Trp Ser Ser Glu His Arg Ser Gln Pro Glu Leu Ser Gly Gly Lys
    210                 215                 220

Ser Ala Leu Asn Ser Glu Ser Ala Ser Glu Leu Glu Leu Val Ala Pro
225                 230                 235                 240

Thr Gln Ala Arg Leu Thr Lys Glu His Arg Trp Gly Ser Ala Leu Leu
                245                 250                 255

Ser Arg Asn His Ser Leu Glu Glu Glu Phe Glu Arg Ala Lys Ala Ala
            260                 265                 270

Val Glu Ser Asp Thr Glu Phe Trp Asp Lys Met Gln Ala Glu Trp Glu
        275                 280                 285
```

```
Glu Met Ala Arg Arg Asn Trp Ile Ser Glu Asn Gln Glu Ala Gln Asn
    290                 295                 300

Gln Val Thr Ile Ser Ala Ser Glu Lys Gly Tyr Tyr Phe His Thr Glu
305                 310                 315                 320

Asn Pro Phe Lys Asp Trp Pro Gly Ala Phe Glu Glu Gly Leu Lys Arg
                325                 330                 335

Leu Lys Glu Gly Asp Leu Pro Val Thr Ile Leu Phe Met Glu Ala Ala
            340                 345                 350

Ile Leu Gln Asp Pro Gly Asp Ala Glu Ala Trp Gln Phe Leu Gly Ile
        355                 360                 365

Thr Gln Ala Glu Asn Glu Asn Glu Gln Ala Ala Ile Val Ala Leu Gln
    370                 375                 380

Arg Cys Leu Glu Leu Gln Pro Asn Asn Leu Lys Ala Leu Met Ala Leu
385                 390                 395                 400

Ala Val Ser Tyr Thr Asn Thr Gly His Gln Gln Asp Ala Cys Asp Ala
                405                 410                 415

Leu Lys Asn Trp Ile Lys Gln Asn Pro Lys Tyr Lys Tyr Leu Val Lys
            420                 425                 430

Ser Lys Lys Gly Ser Pro Gly Leu Thr Arg Arg Met Ser Lys Ser Pro
        435                 440                 445

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

Ala His Gln Asn Gly Asp Met Ile Asp Pro Asp Leu Gln Thr Gly Leu
465                 470                 475                 480

Gly Val Leu Phe His Leu Ser Gly Glu Phe Asn Arg Ala Ile Asp Ala
                485                 490                 495

Phe Asn Ala Ala Leu Thr Val Arg Pro Glu Asp Tyr Ser Leu Trp Asn
            500                 505                 510

Arg Leu Gly Ala Thr Leu Ala Asn Gly Asp Arg Ser Glu Glu Ala Val
        515                 520                 525

Glu Ala Tyr Thr Arg Ala Leu Glu Ile Gln Pro Gly Phe Ile Arg Ser
    530                 535                 540
```

```
Arg Tyr Asn Leu Gly Ile Ser Cys Ile Asn Leu Gly Ala Tyr Arg Glu
545                 550                 555                 560

Ala Val Ser Asn Phe Leu Thr Ala Leu Ser Leu Gln Arg Lys Ser Arg
                565                 570                 575

Asn Gln Gln Gln Val Pro His Pro Ala Ile Ser Gly Asn Ile Trp Ala
            580                 585                 590

Ala Leu Arg Ile Ala Leu Ser Leu Met Asp Gln Pro Glu Leu Phe Gln
        595                 600                 605

Ala Ala Asn Leu Gly Asp Leu Asp Val Leu Leu Arg Ala Phe Asn Leu
    610                 615                 620

Asp Pro
625
```

REIVINDICACIONES

1. Un método para predecir la capacidad de respuesta de una célula cancerosa a un inhibidor de MEK, que comprende:

detectar la presencia de por lo menos una mutación en ADAM12 en la célula cancerosa, poniendo en contacto una muestra de ácido nucleico derivada de la célula cancerosa con por lo menos un oligonucleótido que permite la detección específica de la mutación;
en donde la presencia de mutación en ADAM12 es indicativa de una capacidad de respuesta disminuida de la célula cancerosa al inhibidor de MEK.

2. El método de la reivindicación 1, en donde la célula cancerosa se deriva de un paciente con cáncer; o en donde el inhibidor de MEK es Trametinib.

3. El método de la reivindicación 1, en donde la mutación de ADAM12 se selecciona del grupo que consiste de la mutación Q650K, R240L, C440Y, Q228E, H247D, M322I, T97fs, P168L y G308E en ADAM12.

4. El método de la reivindicación 1, en donde el paso de detección comprende amplificar por lo menos una parte del gen con el oligonucleótido como cebador y detectar el producto de amplificación y determinar de este modo la presencia de la mutación en el gen.

5. El método de la reivindicación 1, en donde el paso de detección comprende poner en contacto la muestra de ácido nucleico con el oligonucleótido que hibrida específicamente con la mutación del gen para formar un complejo, y detectar la formación del complejo y determinar de este modo la presencia de la mutación en el gen.

6. Un método para identificar un probable respondedor o un probable no respondedor a un inhibidor de MEK, que comprende:

a) detectar la presencia de por lo menos una mutación en ADAM12 en una muestra del paciente, poniendo en contacto la muestra con por lo menos un oligonucleótido que permite la detección específica de la mutación;
b) identificar al paciente como un probable no respondedor al inhibidor de MEK si se detecta por lo menos una mutación en ADAM12 en la muestra.

7. El método de la reivindicación 6,
en donde el inhibidor de MEK es Trametinib; o
en donde la mutación en ADAM12 se selecciona del grupo que consiste de la mutación Q650K, R240L, C440Y, Q228E, H247D, M322I, T97fs, P168L y G308E en ADAM12; o
en donde el método comprende además recomendar al paciente que se ha identificado como un probable no respondedor que no sea tratado con una monoterapia del inhibidor de ERK, o que no sea tratado con un inhibidor de MEK; o
en donde el método comprende además recomendar al paciente que se ha identificado como un probable no respondedor que sea tratado con un inhibidor de MEK diferente, o que sea tratado con una terapia combinada de un inhibidor de MEK diferente y un agente terapéutico adicional de distinto mecanismo; o
en donde el método comprende además recomendar al paciente que se ha identificado como un probable respondedor que sea tratado con el inhibidor de MEK; o
en donde la muestra es una célula cancerosa o tejido derivado del paciente.

8. Un método para predecir la capacidad de respuesta de una célula cancerosa a un inhibidor de ERK, que comprende:

detectar la presencia de por lo menos una mutación en ADAM12 en la célula cancerosa, poniendo en contacto una muestra de ácido nucleico derivada de la célula cancerosa con por lo menos un oligonucleótido que permite la detección específica de la mutación;
en donde la presencia de la mutación en ADAM12 es indicativa de una capacidad de respuesta disminuida de la célula cancerosa al inhibidor de ERK.

9. El método de la reivindicación 8,
en donde la célula cancerosa se deriva de un paciente con cáncer; o
en donde el inhibidor de ERK es SCH772984; o
en donde la mutación en ADAM12 se selecciona del grupo que consiste de la mutación Q650K, R240L, C440Y, Q228E, H247D, M322I, T97fs, P168L y G308E en ADAM12; o
en donde el paso de detección comprende amplificar por lo menos una parte del gen con el oligonucleótido como cebador y detectar el producto de amplificación y determinar de este modo la presencia de la mutación en el gen; o
en donde el paso de detección comprende poner en contacto la muestra de ácido nucleico con el oligonucleótido que

hibrida específicamente con la mutación del gen para formar un complejo, y detectar la formación del complejo y determinar de este modo la presencia de la mutación en el gen.

10. Un método para identificar un probable respondedor o un probable no respondedor a un inhibidor de ERK, que comprende:

a) detectar la presencia de por lo menos una mutación en ADAM12 en una muestra del paciente, poniendo en contacto la muestra con por lo menos un oligonucleótido que permite la detección específica de la mutación;
b) identificar al paciente como un probable no respondedor al inhibidor de ERK si se detecta por lo menos una mutación en ADAM12 en la muestra.

11. El método de la reivindicación 9,
en donde el inhibidor de ERK es SCH772984; o
en donde la mutación en ADAM12 se selecciona del grupo que consiste de la mutación Q650K, R240L, C440Y, Q228E, H247D, M322I, T97fs, P168L y G308E en ADAM12; o
en donde el método comprende además recomendar al paciente que se ha identificado como un probable no respondedor que no sea tratado con una monoterapia del inhibidor de ERK, o que no sea tratado con un inhibidor de ERK; o
en donde el método comprende además recomendar al paciente que se ha identificado como un probable no respondedor que sea tratado con un inhibidor de ERK diferente, o que sea tratado con una terapia combinada de un inhibidor de ERK diferente y un agente terapéutico adicional de distinto mecanismo; o
en donde la muestra es una célula cancerosa o tejido derivado del paciente.

12. El uso de un kit para predecir la capacidad de respuesta de una célula cancerosa a un inhibidor de MEK que comprende por lo menos un oligonucleótido útil en la determinación de la presencia de por lo menos una mutación en ADAM12.

13. El uso de un kit de la reivindicación 12, que comprende hibridar por lo menos un oligonucleótido con una secuencia de ácido nucleico de ADAM12 que codifica por lo menos una mutación seleccionada de Q650K, R240L, C440Y, Q228E, H247D, M322I, T97fs, P168L y G308E.

14. El uso de un kit de la reivindicación 13, en donde el por lo menos un oligonucleótido comprende una pareja de cebador útil para amplificar por lo menos una parte de la secuencia génica, o comprende una sonda útil para hibridar específicamente con la mutación del gen para formar un complejo.

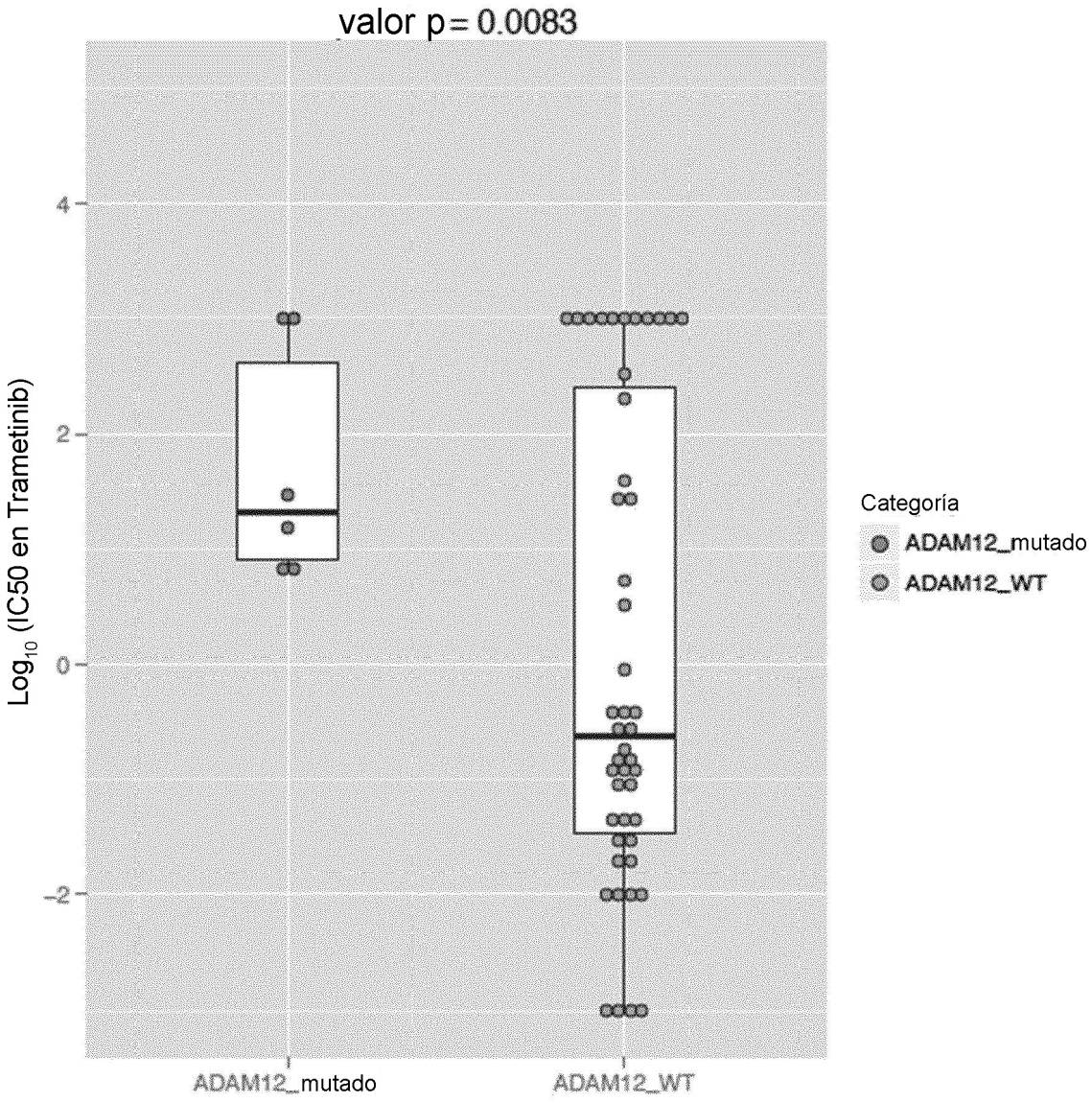

valor p = 0.0083
Log10 (IC50 en Trametinib)
4
2
0
−2
ADAM12_mutado
ADAM12_WT
Categoría
ADAM12_mutado
ADAM12_WT

FIG. 1

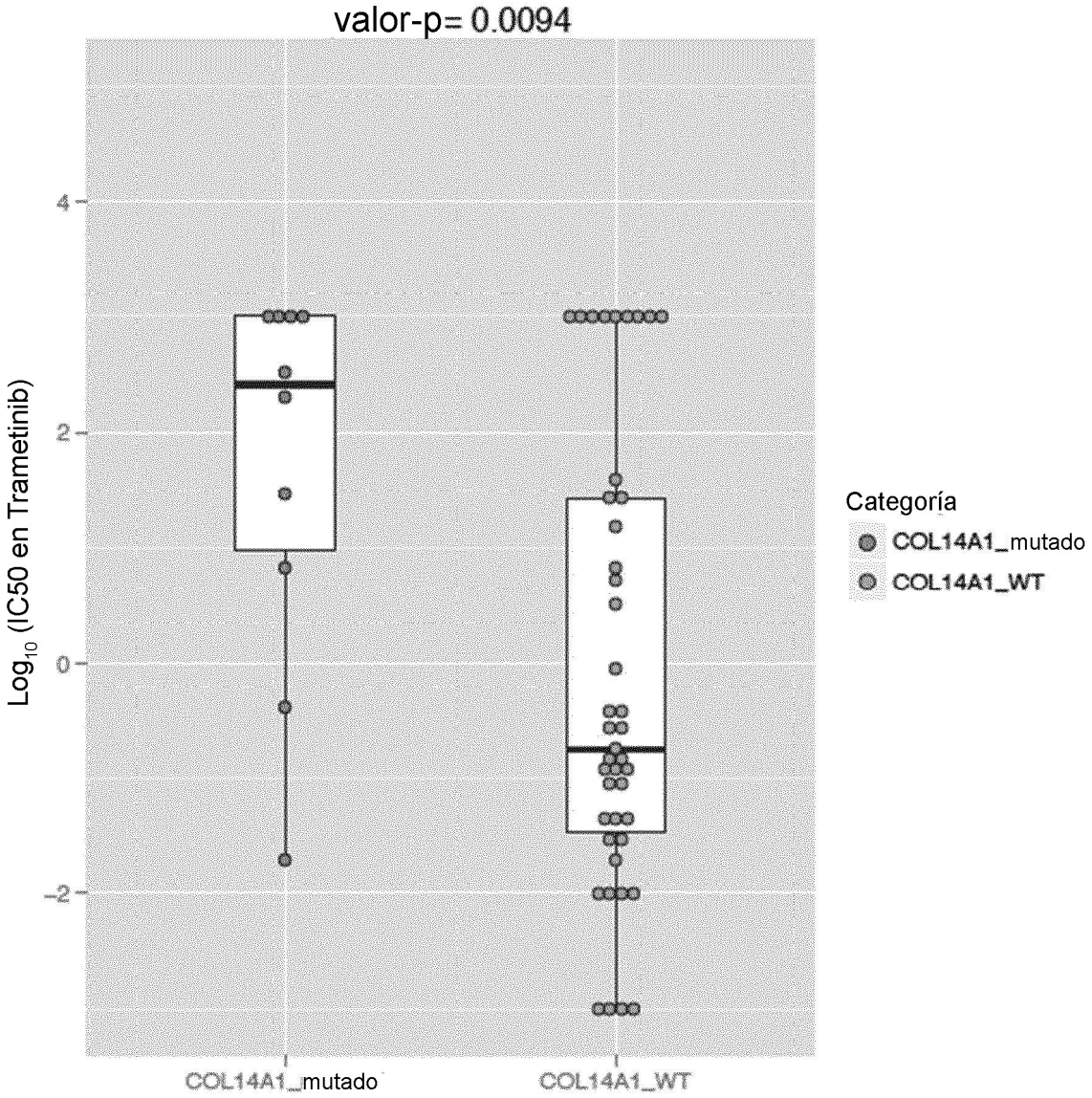


FIG. 2 (no de acuerdo con la invención)

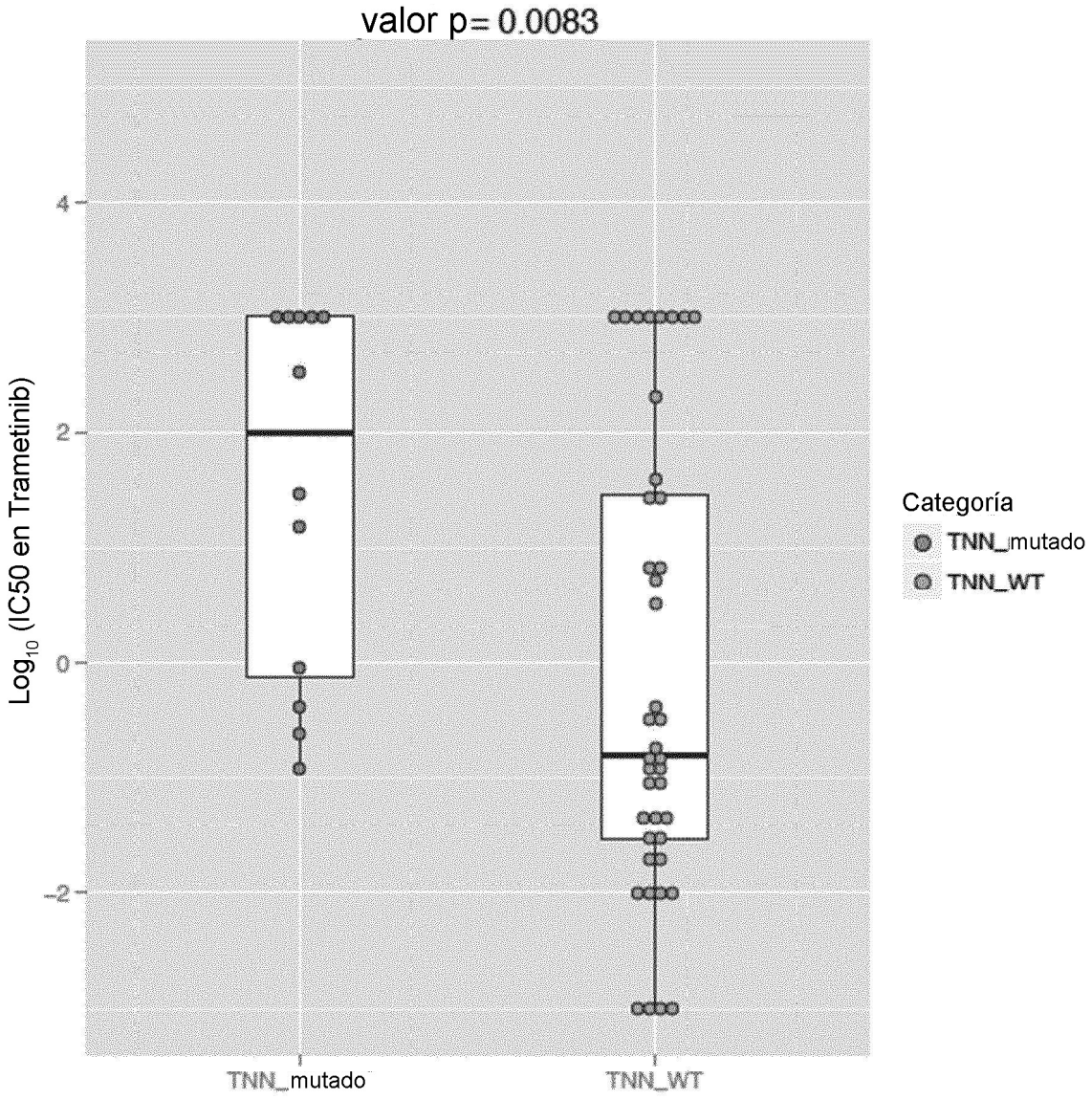


FIG. 3 (no de acuerdo con la invención)

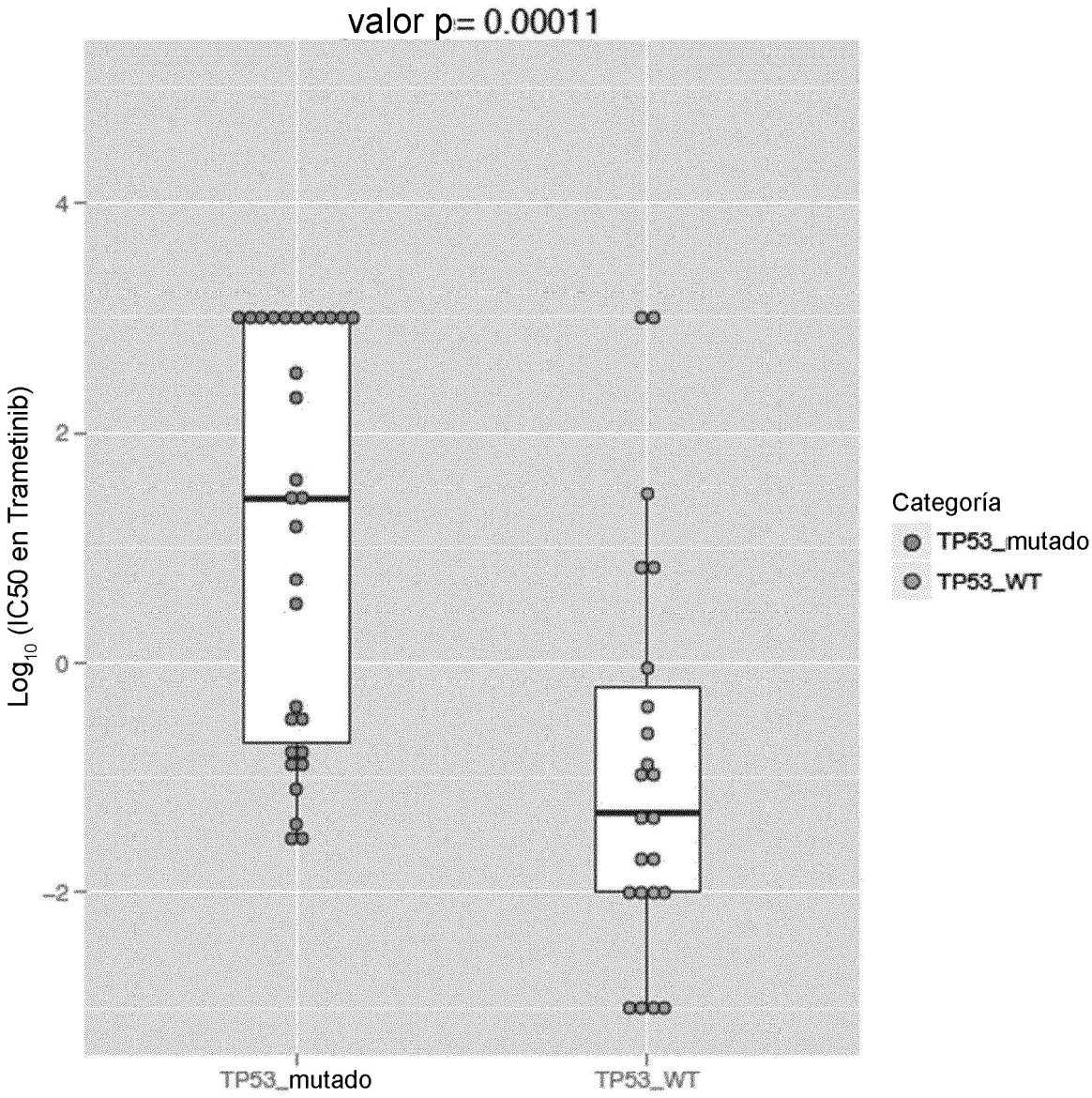


FIG. 4 (no de acuerdo con la invención)

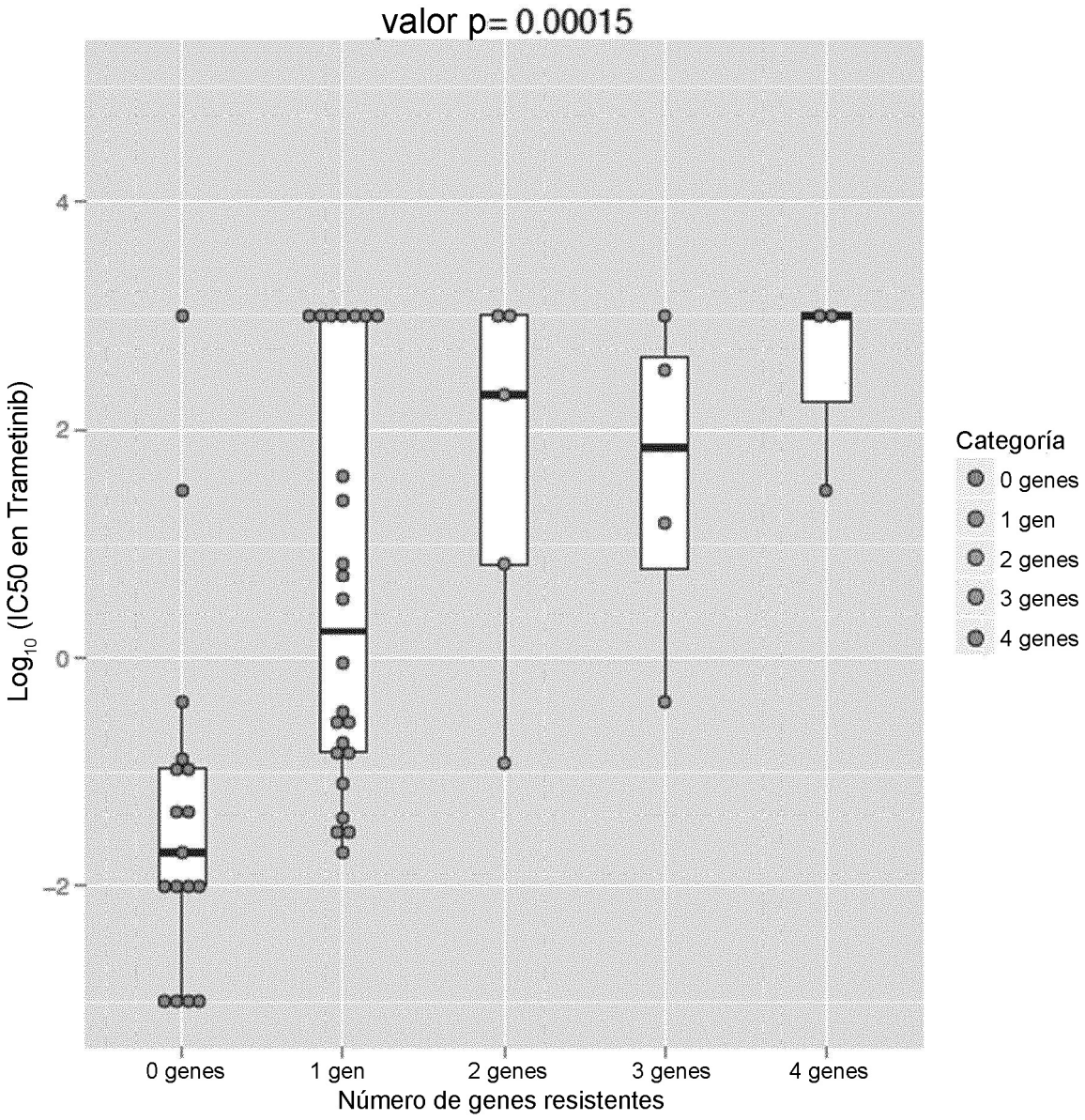

valor p= 0.00015
4
2
0
−2
Log10 (IC50 en Trametinib)
0 genes
1 gen
2 genes
3 genes
4 genes
Número de genes resistentes
Categoría
0 genes
1 gen
2 genes
3 genes
4 genes

FIG. 5

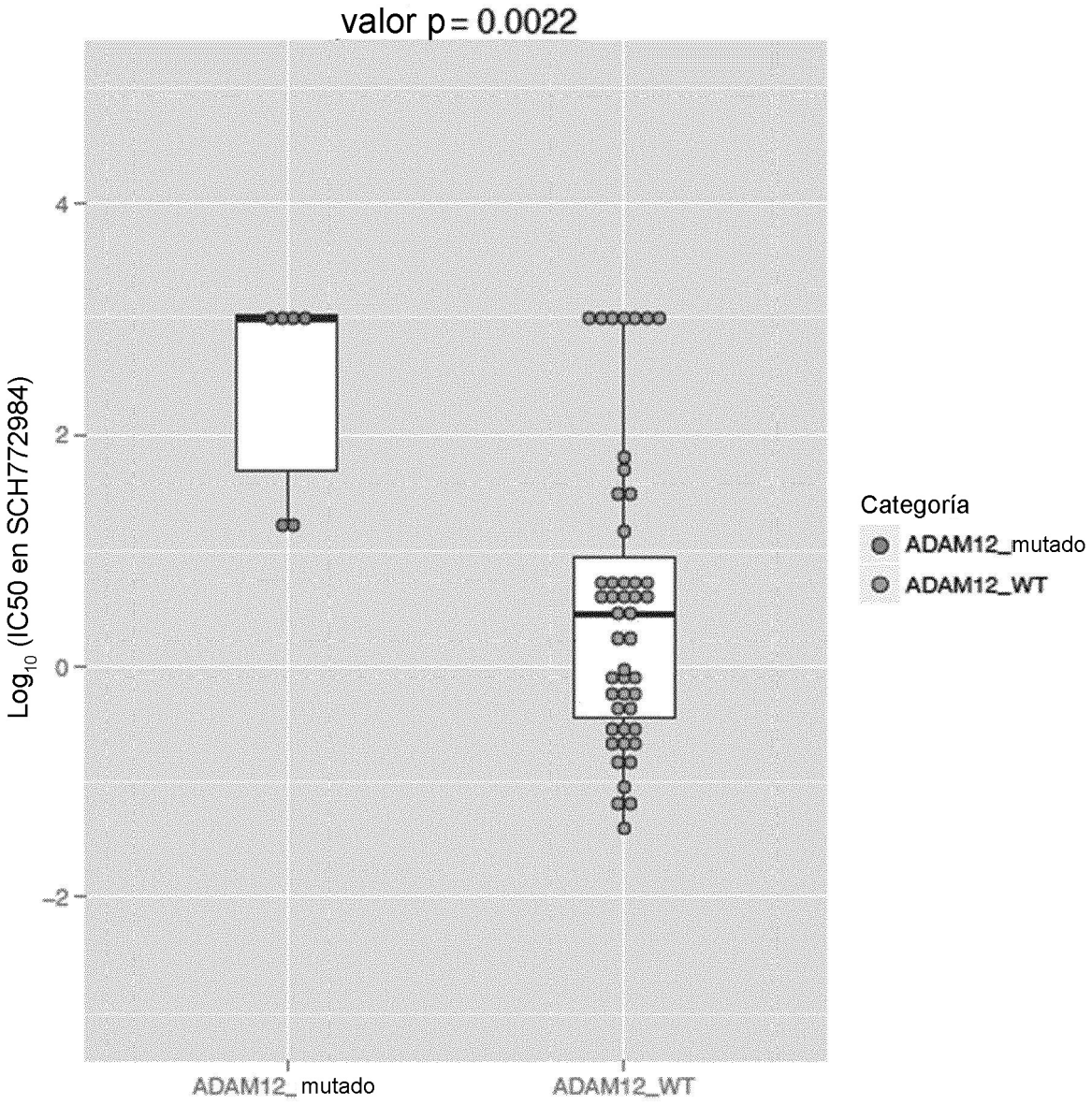

valor p = 0.0022
Log10 (IC50 en SCH772984)
4
2
0
-2
ADAM12_ mutado
ADAM12_WT
Categoría
ADAM12_mutado
ADAM12_WT

FIG. 6

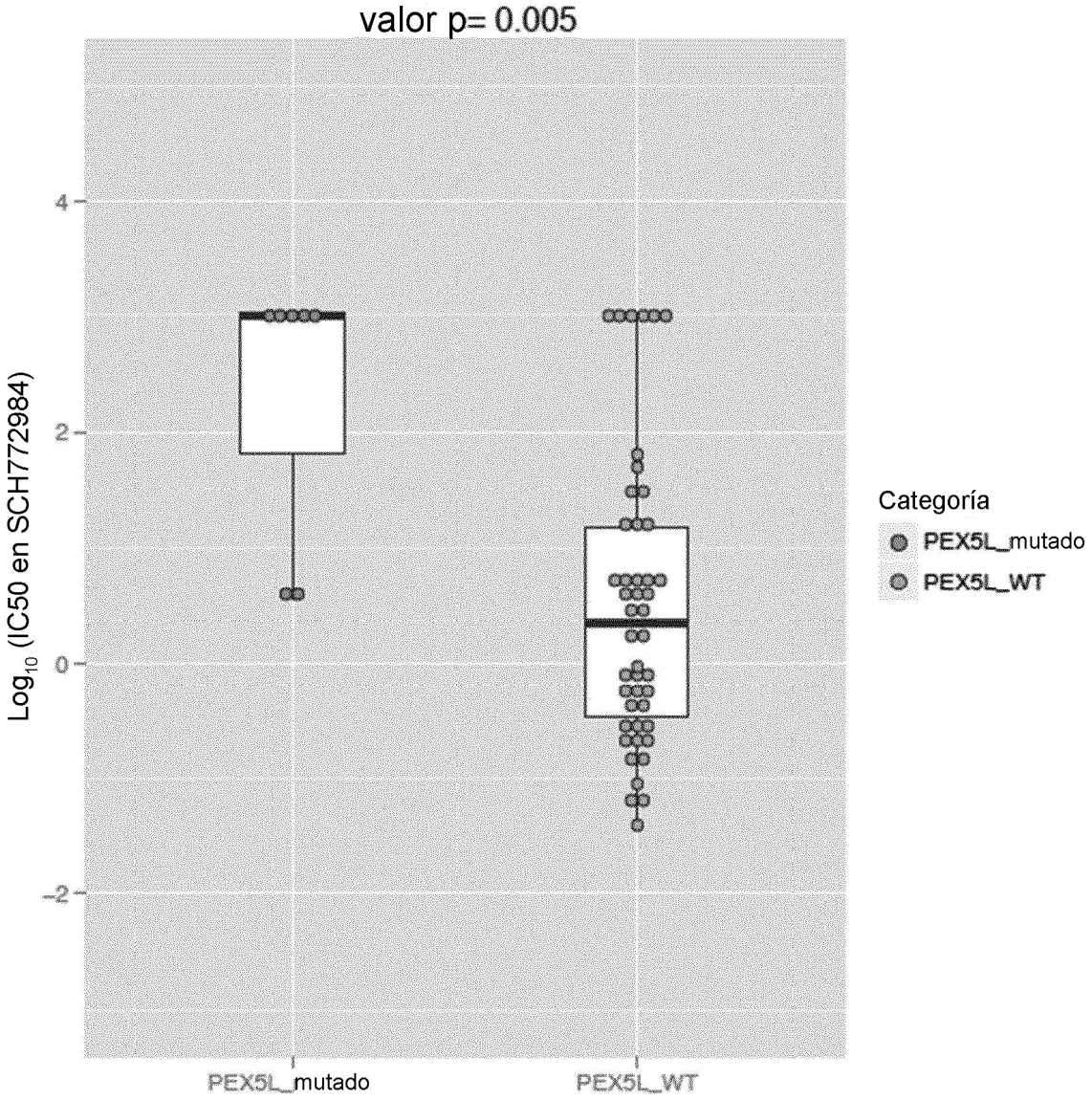


FIG. 7 (no de acuerdo con la invención)

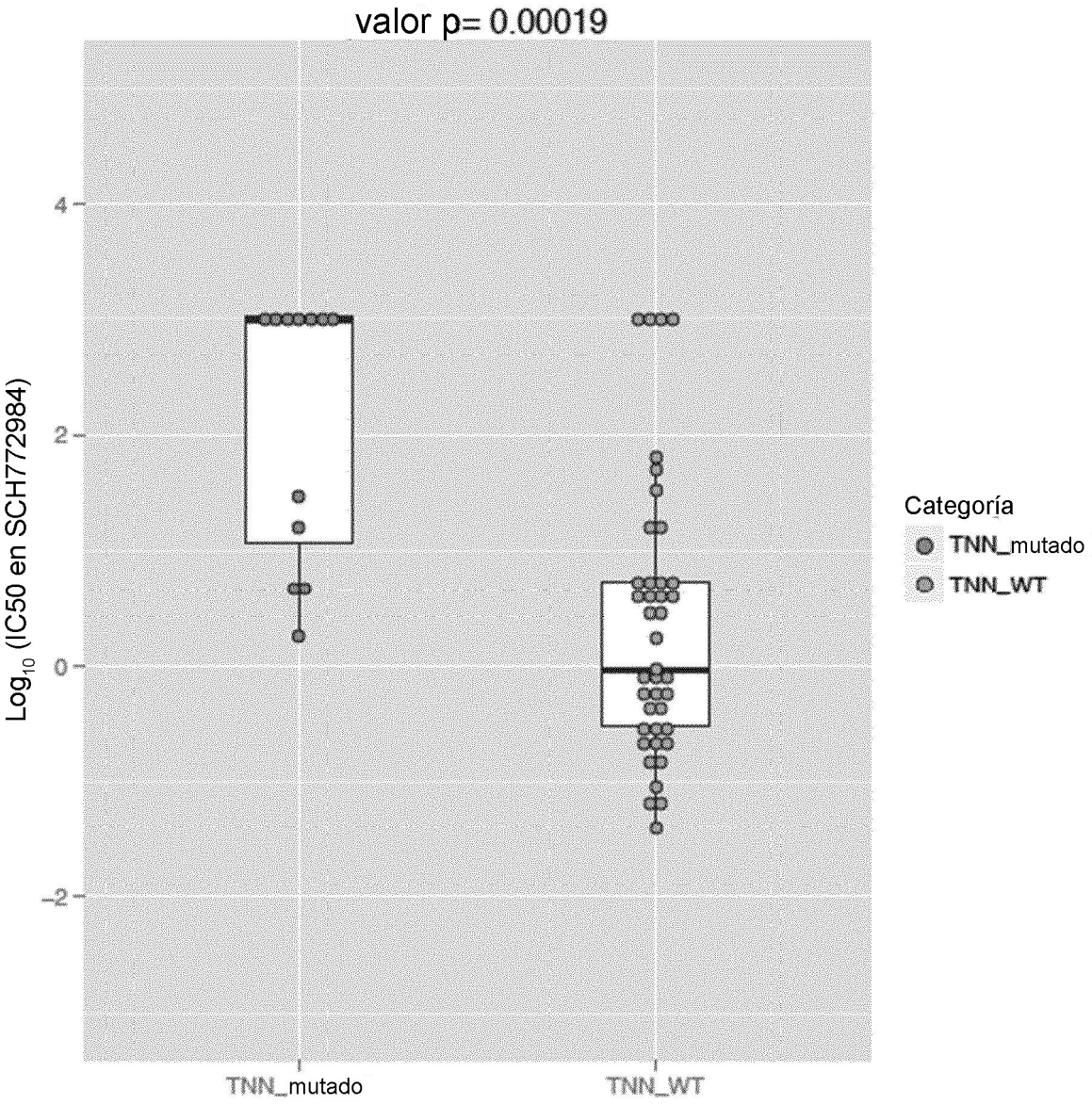


FIG. 8 (no de acuerdo con la invención)

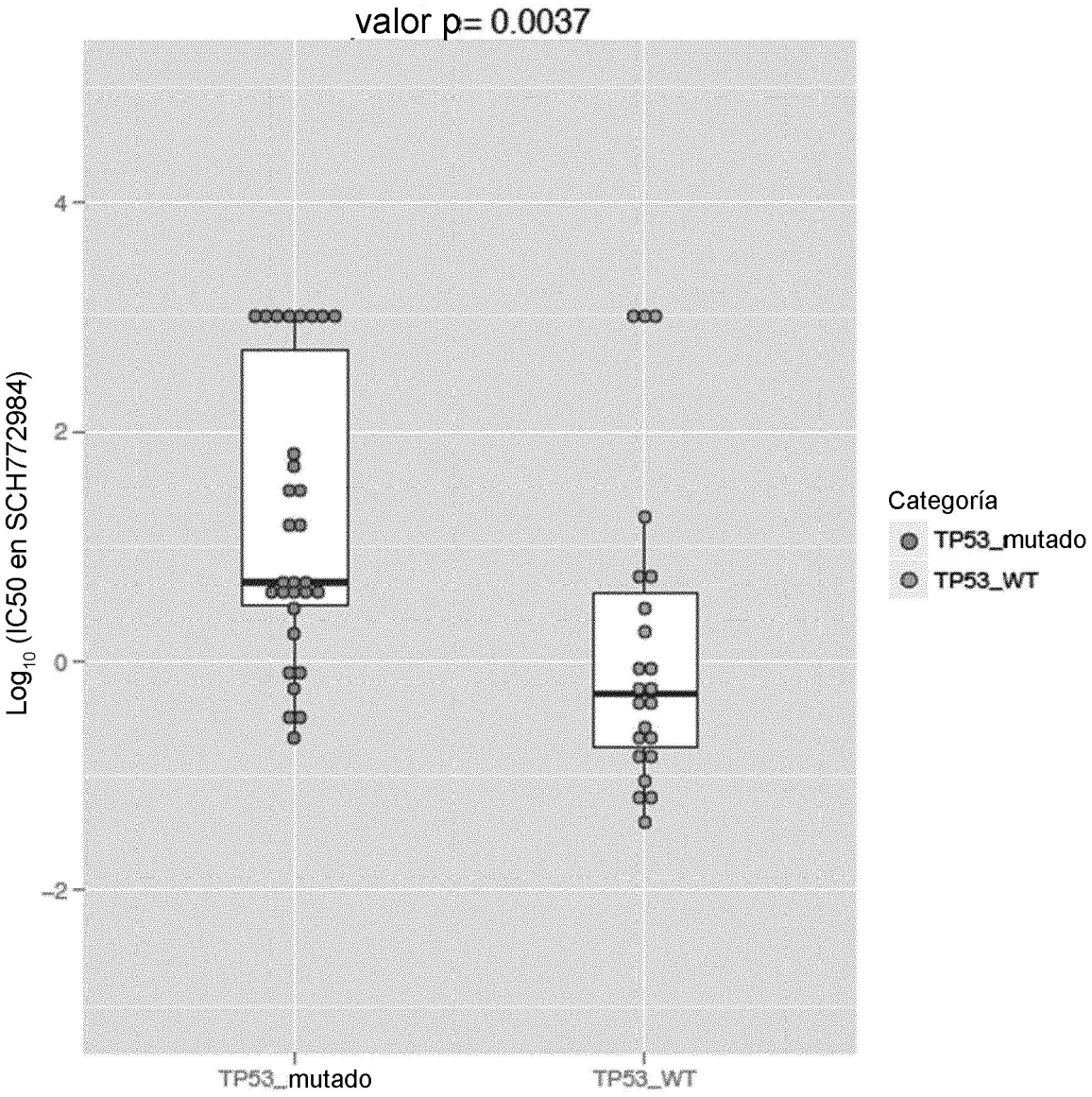


FIG. 9 (no de acuerdo con la invención)

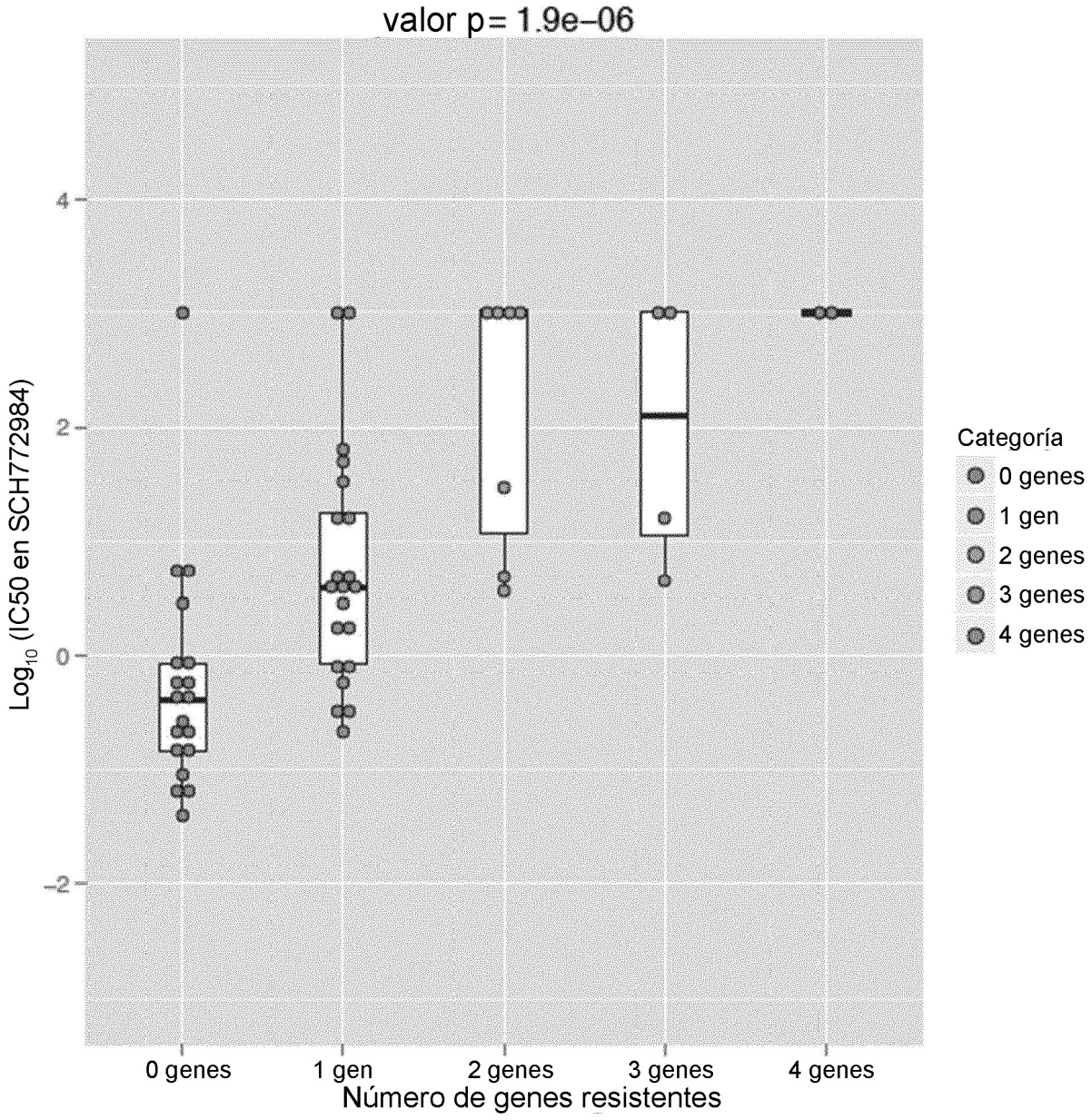

valor p= 1.9e−06
4
2
0
−2
Log10 (IC50 en SCH772984)
0 genes
1 gen
2 genes
3 genes
4 genes
Número de genes resistentes
Categoría
0 genes
1 gen
2 genes
3 genes
4 genes

FIG. 10