

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 813 877**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/6886 (2008.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.08.2014** **PCT/US2014/053142**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.03.2015** **WO15031604**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2014** **E 14840944 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2020** **EP 3039424**

54 Título: **Distintivos de expresión génica predictivos de la respuesta de un sujeto a un inhibidor multicinasa y métodos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

28.08.2013 WO PCT/CN2013/082487

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

25.03.2021

73 Titular/es:

**CROWN BIOSCIENCE, INC. (TAICANG) (100.0%)
6 Beijing West Road
Taicang Economie Development AreaJiangsu
Province, CN**

72 Inventor/es:

**GUO, SHENG;
CHEN, DAWEI;
ZHANG, JUAN;
CAI, JIE y
LI, HENRY QIXIANG**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 813 877 T3

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

DESCRIPCIÓN

Distintivos de expresión génica predictivos de la respuesta de un sujeto a un inhibidor multicinasa y métodos de uso de los mismos

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se refiere al tratamiento de sujetos, así como a la identificación y a la selección de sujetos, para el tratamiento con un inhibidor multicinasa, por ejemplo, sorafenib, sunitinib, axitinib, vandetanib, pazopanib, cabozantinib, o una mezcla de los mismos. Se proporcionan métodos, reactivos y herramientas para la predicción, el diagnóstico, el pronóstico y la terapia de una enfermedad tal como el cáncer.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 El carcinoma hepatocelular (CHC) es un tumor agresivo y el quinto cáncer más mortal en todo el mundo. Es particularmente prevalente en el Lejano Oriente y en el hombre (Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55:74-108. El-Serag HB, 7. Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. Gastroenterology 2007;132:2557-76). Su incidencia está aumentando escalonadamente tanto en los Estados Unidos como en China (1). Hasta la fecha, ha habido algunas opciones de
15 tratamiento eficaces. La quimioterapia convencional común (por ejemplo, la doxorubicina) tiene poco beneficio clínico.

- La única terapia diana autorizada disponible es sorafenib, que estuvo recientemente disponible (1). El sorafenib es un inhibidor multicinasa que se dirige a la angiogénesis mediada por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el bloqueo de la cascada de RAF/cinasa regulada por señal extracelular (ERK) cinasa (MEK)/ERK. Es el primer fármaco encontrado que prolonga la supervivencia de pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado, y se
20 ha comercializado para el tratamiento de carcinoma avanzado de células renales y CHC no extirpable. Sin embargo, el aumento en la supervivencia para pacientes con CHC es modestamente 3 meses. Al igual que muchas terapias diana de nueva generación, el sorafenib también tiene efectos secundarios desfavorables. Muchos pacientes con CHC no responden bien al sorafenib tanto en términos de seguridad como en ausencia de eficacia. Existe una clara necesidad de marcadores de predicción de sorafenib para ayudar en la selección de la población de pacientes que
25 pueden beneficiarse más.

Se informó que el nivel basal de ERK fosforilado (pERK) podría ser un marcador relevante del estudio de fase II de grupo único inicial de sorafenib, y se han publicado algunos informes sobre la relación entre los marcadores séricos (por ejemplo, c-KIT soluble, HGF, AFP, VEGF, etc.) y el resultado del tratamiento con sorafenib, pero estos resultados son o muy preliminares o no son coherentes en los estudios.

- 30 Así, la utilidad de estos factores como posibles marcadores de predicción necesitan ser adicionalmente evaluados, y podrían ser útiles nuevas estrategias, como los análisis de distintivos moleculares basados en genómica para identificar nuevos marcadores de predicción, y ayudarnos a entender mejor el mecanismo de acción de sorafenib en CHC.

- El documento de patente WO 2008/082730 describe una lista de marcadores cuyo nivel de expresión génica se altera
35 significativamente en respuesta al inhibidor de cinasas Raf. El documento de patente WO2013/090419 enseña que los niveles de expresión de 5 sondas importantes (IGJ, SPATS2L, MUC4, CRLF2 y CA6), y al menos uno y hasta 21 genes adicionales, se comparan con un valor de expresión predeterminado, y que un nivel de expresión por debajo de los valores de expresión predeterminados es indicativo de una esperanza de tratamiento desfavorable o insatisfactorio.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se define por las reivindicaciones adjuntas.

- La presente invención proporciona un método de determinación de la sensibilidad o la resistencia de un sujeto a un fármaco. El fármaco es un inhibidor multicinasa. En algunas realizaciones, el inhibidor multicinasa se dirige a la angiogénesis mediada por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y bloquea la cascada RAF/cinasa
45 regulada por señal extracelular (ERK) cinasa (MEK)/ERK. En algunas realizaciones, el inhibidor multicinasa comprende sorafenib.

- El método comprende medir el perfil de actividad de un panel de marcadores génicos en una muestra biológica del sujeto, en donde el panel de marcadores génicos comprende al menos uno o más marcadores seleccionados del grupo que consiste en SEC14L2, H6PD, TMEM140, SLC2A5, ACTA1, IRF8, STAT2 y UGT2A1, comparar el perfil de actividad del panel con un perfil de actividad predeterminado, en donde la sensibilidad del sujeto se determina
50 basándose en la comparación entre el perfil de actividad del panel de marcadores génicos y el perfil de actividad predeterminado, en donde se determina que el sujeto es sensible al tratamiento con inhibidor multicinasa cuando el perfil de actividad de cualquiera de los genes marcadores está dentro del perfil de actividad predeterminado, o cuando el perfil de actividad de un panel de marcadores génicos es similar o inferior al perfil de actividad predeterminado, en donde se determina que el sujeto no es sensible al tratamiento con inhibidor multicinasa cuando el perfil de actividad
55

de un panel de marcadores génicos no está dentro del perfil de actividad predeterminado, o cuando el perfil de actividad de un panel de marcadores génicos es superior al perfil de actividad predeterminado.

En algunas realizaciones, el perfil de actividad de un panel de marcadores génicos incluye uno o más parámetros que describen el nivel de expresión génica, el nivel de actividad de ARN y/o el nivel de actividad de proteínas. En algunas realizaciones, el perfil de actividad se refleja por un valor de distintivo cuantitativo o un conjunto de valores de distintivos que se calculan basándose en el nivel de expresión génica, el nivel de actividad de ARN y/o el nivel de actividad de proteínas.

En algunas realizaciones, el panel comprende al menos dos, tres o cuatro de genes marcadores.

En algunas realizaciones, el inhibidor multikinasa es sorafenib, axitinib, vandetanib, pazopanib, cabozantinib, o cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano con cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer es carcinoma hepatocelular.

La presente invención también proporciona un inhibidor multikinasa para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto, en donde el uso comprende probar el sujeto para el perfil de actividad de un panel de genes marcadores, en donde el panel de marcadores génicos incluye al menos uno o más marcadores seleccionados del grupo que consiste en SEC14L2, H6PD, TMEM140, SLC2A5, ACTA1, IRF8, STAT2 y UGT2A1, comparar el perfil de actividad del panel con un perfil de actividad predeterminado, en donde el inhibidor multikinasa se administra al sujeto si el perfil de actividad del panel está dentro del perfil de actividad predeterminado, o cuando el perfil de actividad de un panel de marcadores génicos es similar a, o inferior a, el perfil de actividad predeterminado, en donde el inhibidor multikinasa no se administra al sujeto si el perfil de actividad de un panel de marcadores génicos no está dentro del perfil de actividad predeterminado, o cuando el perfil de actividad de un panel de marcadores génicos es superior al perfil de actividad predeterminado, y en donde el inhibidor multikinasa se dirige a la angiogénesis mediada por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y bloquea la cascada RAF/cinasa regulada por señal extracelular (ERK) cinasa (MEK)/ERK.

La presente invención también proporciona una matriz que comprende sondas para la detección de genes marcadores seleccionados del grupo que consiste en SEC14L2, H6PD, TMEM140, SLC2A5, ACTA1, IRF8, STAT2 y UGT2A1. En algunas realizaciones, la matriz es una micromatriz.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIG. 1 muestra la evaluación de la eficacia de sorafenib en un gran panel de PDX de HCC-HuPrime. FIG. 1A: se calculó $\Delta T/\Delta C$, donde ΔT y ΔC fueron los cambios del volumen tumoral medio de los grupos tratados y de control, respectivamente, en un día dado, como se indica por las flechas en las FIG. B-E. *:p<0,05; **:p<0,01; ***:p<0,001. Las FIG. 1B a 1E muestran que HCC-HuPrime® representativos responden a sorafenib, códigos de modelo 001, 006, 020 y 021, respectivamente.

La FIG. 2 muestra que el nivel basal de pERK detectado por IHC no está asociado a la respuesta modelo a sorafenib.

La FIG. 3 muestra que la expresión de los genes distintivos es predictiva del efecto del tratamiento con sorafenib a CHC en modelos de PDX. La intensidad promedio de la expresión de ARNm, en escala log2, de los genes marcadores, se designa la puntuación de distintivo.

La FIG. 4 muestra la cascada RAF/cinasa regulada por señal extracelular (ERK) cinasa (MEK)/ERK.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención se define por las reivindicaciones adjuntas.

Como se usa en el presente documento, los siguientes términos deben tener los siguientes significados:

El verbo "comprender", como se usa en esta descripción y en las reivindicaciones y sus conjugaciones, se usa en su sentido no limitante para significar que las cosas que siguen a la palabra están incluidas, pero las cosas que no se mencionan específicamente no están excluidas.

El término "un" o "una" se refiere a uno o más de esa entidad; por ejemplo, "un gen" se refiere a uno o más genes o al menos un gen. Como tales, los términos "un" (o "una"), "uno o más" y "al menos uno" se usan indistintamente en el presente documento. Además, referencia a "un elemento" por el artículo indefinido "un" o "uno" no excluyen la posibilidad de que esté presente más de uno de los elementos, a menos que el contexto requiera claramente que exista uno y solo uno de los elementos.

La divulgación proporciona secuencias de polinucleótidos aisladas, quiméricas, recombinantes o sintéticas. Como se usa en el presente documento, los términos "polinucleótido", "secuencia de polinucleótidos", "secuencia de ácidos

nucleicos", "fragmento de ácido nucleico" y "fragmento de ácido nucleico aislado" se usan indistintamente en el presente documento y engloban ADN, ARN, ADNc, tanto monocatenario como bicatenario, así como modificaciones químicas de los mismos. Estos términos engloban secuencias de nucleótidos y similares. Un polinucleótido puede ser un polímero de ARN o ADN que es mono- o bicatenario, que opcionalmente contiene bases de nucleótidos sintéticas, no naturales o alteradas. Un polinucleótido en forma de un polímero de ADN puede comprender uno o más segmentos de ADNc, ADN genómico, ADN sintético, o mezclas de los mismos. Los nucleótidos (normalmente encontrados en su forma de 5'-monofosfato) se denominan por la designación de una sola letra del siguiente modo: "A" para adenilato o desoxiadenilato (para ARN o ADN, respectivamente), "C" para citidilato o desoxicitidilato, "G" para guanilato o desoxiguanilato, "U" para uridilato, "T" para desoxitimidilato, "R" para purinas (A o G), "Y" para pirimidinas (C o T), "K" para G o T, "H" para A o C o T, "I" para inosina, y "N" para cualquier nucleótido. En algunas realizaciones, las secuencias de polinucleótidos aisladas, quiméricas, recombinantes o sintéticas derivan de genes marcadores.

Las abreviaturas de aminoácidos de una sola letra usadas en el presente documento tienen su significado convencional en la técnica, y todas las secuencias de péptidos descritas en el presente documento se escriben según convención, con el extremo N a la izquierda y el extremo C a la derecha.

La divulgación proporciona distintivos de genes de expresión que se pueden usar para predecir la respuesta del paciente a un fármaco. Como se usa en el presente documento, el término "gen" se refiere a cualquier segmento de ADN asociado a una función biológica. Así, los genes incluyen, pero no se limitan a, secuencias codificantes y/o secuencias reguladoras requeridas para su expresión. Los genes también pueden incluir segmentos de ADN no expresados que, por ejemplo, forman secuencias de reconocimiento para otras proteínas. Los genes se pueden obtener de una variedad de fuentes, que incluyen la clonación de una fuente de interés o la síntesis a partir de información de secuencias conocida o predicha, y pueden incluir secuencias diseñadas para tener los parámetros deseados.

La divulgación proporciona polinucleótidos y polipéptidos homólogos y ortólogos. Como se usa en el presente documento, el término "homólogo" u "ortólogo" se conoce en la técnica y se refiere a secuencias relacionadas que comparten un ancestro o miembro de familia común y se determinan basándose en el grado de identidad de secuencia. Los términos "homología", "homólogo", "sustancialmente similar" y "sustancialmente correspondiente" se usan indistintamente en el presente documento. Se refieren a fragmentos de ácido nucleico en donde los cambios en una o más bases de nucleótidos no afectan la capacidad del fragmento de ácido nucleico para mediar en la expresión génica o producir un cierto fenotipo. Estos términos también se refieren a modificaciones de los fragmentos de ácido nucleico, tales como delección o inserción de uno o más nucleótidos que no alteran sustancialmente las propiedades funcionales del fragmento de ácido nucleico resultante con respecto al fragmento sin modificar inicial. Estos términos describen la relación entre un gen encontrado en una especie, subespecie, variedad, cultivar o cepa, y el gen correspondiente o equivalente en otra especie, subespecie, variedad, cultivar o cepa. Para los fines en el presente documento, se comparan secuencias homólogas. Se piensa, se cree o se sabe que las "secuencias homólogas" u "homólogos" u "ortólogos" están funcionalmente relacionados. Se puede indicar una relación funcional en una cualquiera de varias formas, que incluyen, pero no se limitan a: (a) grado de identidad de secuencia y/o (b) la misma función biológica o similar. Preferentemente, se indican (a) y (b). El grado de identidad de secuencia puede variar, pero en algunas realizaciones, es al menos 50 % (cuando se usan programas de alineamiento de secuencias convencionales conocidos en la técnica), al menos 60 %, al menos 65 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos aproximadamente 91 %, al menos aproximadamente 92 %, al menos aproximadamente 93 %, al menos aproximadamente 94 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 96 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente 98 %, o al menos 98,5 %, o al menos aproximadamente 99 %, o al menos 99,5 %, o al menos 99,8 % o al menos 99,9 %. La homología se puede determinar usando programas de software fácilmente disponibles en la técnica, tales como los tratados en Current Protocols in Molecular Biology (F.M. Ausubel et al., eds., 1987) Suplemento 30, sección 7.718, Tabla 7.71. Algunos programas de alineamiento son MacVector (Oxford Molecular Ltd, Oxford, R. U.), ALIGN Plus (Scientific and Educational Software, Pensilvania) y AlignX (Vector NTI, Invitrogen, Carlsbad, CA). Otro programa de alineamiento es Sequencher (Gene Codes, Ann Arbor, Michigan), usando parámetros por defecto.

La divulgación proporciona sondas y cebadores que derivan de las secuencias de ácidos nucleicos de los genes distintivo. El término "sonda", como se usa en el presente documento, se refiere a un oligonucleótido que es capaz de hibridarse específicamente con la diana de amplificación. El término "cebador", como se usa en el presente documento, se refiere a un oligonucleótido que es capaz de hibridarse con la diana de amplificación que permite que se fije una ADN polimerasa, sirviendo así de punto de inicio de la síntesis de ADN cuando se pone en condiciones en las que se induce la síntesis del producto de extensión de cebadores, es decir, en presencia de nucleótidos y un agente para la polimerización, tal como ADN polimerasa y a una temperatura y pH adecuados. El cebador (de amplificación) es preferentemente monocatenario para la máxima eficiencia de amplificación. Preferentemente, el cebador es un oligodesoxirribonucleótido. El cebador debe ser suficientemente largo para cebar la síntesis de los productos de extensión en presencia del agente para la polimerización. Las longitudes exactas de los cebadores dependerán de muchos factores, que incluyen la temperatura y la composición (contenido de A/T frente a G/C) del cebador. Un par de cebadores bidireccionales consiste en un cebador directo y uno inverso como se usa comúnmente en la técnica de amplificación de ADN, tal como en amplificación por PCR. En algunas realizaciones, los cebadores o sondas se hibridan con cualquiera de SEQ ID NOs. 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27 y 29. En algunas

realizaciones, los cebadores o sondas se hibridan con cualquiera de SEQ ID NOs. 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27 y 29 en condiciones de hibridación rigurosas. Como se usa en el presente documento, las condiciones de hibridación rigurosas pueden ser 6×SSC (NaCl 0,9 M, citrato de sodio 0,09 M, pH 7,4) a 65 °C.

El término "matriz" se refiere a una disposición de localizaciones direccionables o "direcciones" en un dispositivo. Las localizaciones se pueden disponer en matrices bidimensionales, matrices tridimensionales, u otros formatos de matriz. El número de localizaciones puede variar de varios a al menos cientos de miles. Y, lo que es más importante, cada localización representa un sitio de reacción totalmente independiente. Una "matriz de ácido nucleico" se refiere a una matriz que contiene sondas de ácido nucleico, tales como oligonucleótidos o porciones más grandes de genes. El ácido nucleico sobre la matriz es preferentemente monocatenario. Las matrices en donde las sondas son oligonucleótidos se denominan "matrices de oligonucleótidos" o "chips de oligonucleótidos". Una "micromatriz", también denominada en el presente documento un "biochip" o "chip biológico", es una matriz de regiones que tiene una densidad de regiones discretas de al menos aproximadamente 100/cm², y preferentemente al menos aproximadamente 1000/cm². Las regiones en una micromatriz tienen dimensiones típicas, por ejemplo, diámetros, en el intervalo de entre aproximadamente 10-250 µm, y se separan de otras regiones en la matriz por aproximadamente la misma distancia. Ejemplos no limitantes de composiciones y métodos de preparación y uso de las matrices se describen en las patentes de EE. UU. N° 5202231, 5695940, 5525464, 5445934, 5744305, 5677195, 5800992, 5871928, 5795716, 5700637, 6054270, 5807522 y 6110426.

El término "muestra" o "muestra biológica", como se usa en el presente documento, se refiere a una muestra obtenida de un organismo o de componentes (por ejemplo, células) de un organismo. La muestra puede ser de cualquier tejido o fluido biológico. La muestra puede ser una muestra que se obtiene de un paciente. Dichas muestras incluyen, pero no se limitan a, esputo, sangre, glóbulos sanguíneos (por ejemplo, glóbulos blancos), tejido o muestras de biopsia (por ejemplo, biopsia tumoral), orina, líquido peritoneal y líquido pleural, xenoinjertos obtenidos de paciente (PDX), o células de los mismos. Las muestras biológicas también pueden incluir secciones de tejidos tales como secciones congeladas recogidas para fines histológicos.

El término "marcador" engloba una amplia variedad de acontecimientos intra- y extracelulares, así como cambios fisiológicos del organismo entero. Un marcador puede representar esencialmente cualquier aspecto de la función celular, por ejemplo, pero no se limita a, niveles o tasa de producción de moléculas de señalización, factores de transcripción, metabolitos, transcritos de genes, así como modificaciones postraduccionales de proteínas. El marcador puede incluir análisis del genoma parcial y/o completo de niveles, tasas y/o estabilidad de transcritos, y análisis del proteoma parcial y/o completo de niveles, actividad y/o modificaciones de proteínas. Un distintivo también se puede referir a un gen o producto génico que está regulado por incremento o por disminución en un sujeto tratado con compuesto que tiene la enfermedad en comparación con una célula enferma no tratada. Es decir, el gen o producto génico es suficientemente específico para la célula tratada que se puede usar, opcionalmente con otros genes o productos génicos, para identificar, predecir o detectar la eficacia de una molécula pequeña. Así, en algunas realizaciones, un distintivo es un gen o producto génico que es característico de la eficacia de un compuesto en una célula enferma o la respuesta de esa célula enferma al tratamiento por el compuesto.

El término "nivel basal" se refiere a un control estándar para niveles "normales" (es decir, pacientes sin enfermedad, pacientes que responden a un fármaco, o pacientes que no responden a un fármaco, etc.), pero también puede ser comparativo, por ejemplo, donde se comparan bajos niveles basales con los niveles de otros sujetos que tienen la enfermedad.

El término "inhibidor multikinasa" se refiere a una composición que puede reducir o bloquear la acción de más de una proteína cinasa. El inhibidor puede reducir o bloquear la acción de una serina cinasa, una tirosina cinasa, una treonina cinasa y/u otros tipos de cinasas. El inhibidor se puede dirigir a la angiogénesis mediada por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y bloquear la cascada RAF/cinasa regulada por señal extracelular (ERK) cinasa (MEK)/ERK. Los ejemplos de inhibidores multikinasa incluyen, pero no se limitan a, composición que comprende uno o más fármacos tales como sorafenib (por ejemplo, Nexavar®), vemurafenib (por ejemplo, Zelboraf®), sunitinib (por ejemplo, Sutent®), axitinib (por ejemplo, Inlyta®), vandetanib (por ejemplo, Caprelsa®), cabozantinib (por ejemplo, Cometriq®), ponatinib (por ejemplo, Iclusig®), ruxolitinib (por ejemplo, Jakafi®), regorafenib (por ejemplo, Stivarga®), crizotinib (por ejemplo, Xalkori®), una sal, un solvato, o un derivado fisiológicamente funcional de los mismos, o una mezcla de los mismos.

El término "sorafenib" se refiere a una sal de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida. La síntesis y el uso de 4-{4-[[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi}-N-metilpiridin-2-carboxamida y muchas otras ureas, así como sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, tales como sales, formulaciones, derivados fisiológicamente funcionales, tales como los descritos en varias solicitudes que incluyen, pero no se limitan a, las solicitudes internacionales WO 00/42012, WO 00/41698, WO 02/062763, WO 03/354950, WO 02/085859, WO 03/047579, WO 04/15653, WO 07/053573, WO 08/008733, WO 09/106825, WO 09/054004, WO 09/111061, WO/2013/000909, patentes de EE. UU. N° 7235576, 7351834, 7897623, 8445687 y publicación de solicitud de patente de EE. UU. N° 2013/0012550.

El término "sunitinib" (que se conoce como SU11248, o Sutent) se refiere a N-(2-dietilaminoetil)-5-[(Z)-(5-fluoro-2-oxo-1H-indol-3-ilideno)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, así como a sales farmacéuticamente aceptables de la

misma, tales como sales, formulaciones, derivados fisiológicamente funcionales, tales como los descritos en varias solicitudes que incluyen, pero no se limitan a, las solicitudes internacionales WO/2011/004200A1, WO/2010/011834A2, WO/2011/128699A2, WO/2011/104555A2, WO/2009/067686A2, WO/2009/067674A2, WO/2010/039798A2, WO/2011/100325A2, WO/2012/088522A1, WO/2009/124037A1, WO/2010/049449A2, WO/2009/157011A1, patentes de EE. UU. N° 6573293, 7125905, 7211600 y publicaciones de solicitud de patente de EE. UU. N° US20110263671, US20100256392, US20110034703, US20130190512, US20090247767, US20100160646, US20090062368, US20110275690, US20110092717, US20110112164.

El término "axitinib" (que se conoce como AG013736 o Inlyta) se refiere a N-metil-2-[[3-[(E)-2-piridin-2-iletenil]-1H-indazol-6-il]sulfanil]benzamida, así como a sales farmacéuticamente aceptables de la misma, tales como sales, formulaciones, derivados fisiológicamente funcionales, tales como los descritos en varias solicitudes que incluyen, pero no se limitan a, las solicitudes internacionales WO/2013/046133A1 y WO/2011/038467A1, las patentes de EE. UU. N° 6534524, 7141581 y las publicaciones de solicitud de patente de EE. UU. N° US20090062347 y US20120244116.

El término "vandetanib" (que se conoce como INN o Caprelsa) se refiere a N-(4-bromo-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]quinazolin-4-amina, así como a sales farmacéuticamente aceptables de la misma, tales como sales, formulaciones, derivados fisiológicamente funcionales, tales como los descritos en varias solicitudes que incluyen, pero no se limitan a, las patentes de EE. UU. N° 7173038, 8067427 y RE42353.

El término "pazopanib" (que se conoce como Votrient) se refiere a 5-[[4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)metilamino]-2-pirimidinil]amino]-2-metilbenzolsulfonamida, así como a sales farmacéuticamente aceptables de la misma, tales como sales, formulaciones, derivados fisiológicamente funcionales, tales como los descritos en varias solicitudes que incluyen, pero no se limitan a, las solicitudes internacionales WO/2010/036796A1, WO/2012/073254A1, WO/2011/050159A1, WO/2011/009016A1, WO/2011/085007A1, WO/2012/103060A1, WO/2011/039648A1, WO/2011/140343A1, WO/2013/043529A1 y WO/2011/146458A1; las patentes de EE. UU. N° 7105530, 7262203, y 8114885; y las patentes de EE. UU. N° US20110301113, US20120197019, US20120165354, US20110281901, US20130012531, US20120028918 y US20120232102.

El término "cabozantinib" (que se conoce como Cometriq o XL184) se refiere a N-(4-((6,7-dimetoxiquinolin-4-il)oxi)fenil)-N-(4-fluorofenil)ciclopropano-1,1-dicarboxamida, así como a sales farmacéuticamente aceptables de la misma, tales como sales, formulaciones, derivados fisiológicamente funcionales, tales como los descritos en varias solicitudes que incluyen, pero no se limitan a, la patente de EE. UU. N° 7579473.

Los términos "tratar" y "tratamiento", como se usan en el presente documento, se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen resultados clínicos. Para los fines en el presente documento, resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes: disminución de la intensidad y/o frecuencia de uno o más síntomas resultantes de la enfermedad, disminución del grado de la enfermedad, estabilización de la enfermedad (por ejemplo, prevención o retraso del empeoramiento de la enfermedad), retraso o ralentizamiento de la progresión de la enfermedad, mejora del estado de enfermedad, disminución de la dosis de una o varias de otras medicaciones requeridas para tratar la enfermedad, y/o aumento de la calidad de vida. "Tratar" un paciente con una formulación descrita en el presente documento incluye el tratamiento de un individuo para inhibir o provocar la regresión de una enfermedad o afección.

El término "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de uno o más compuestos que hace que resulte un tratamiento deseado. Una cantidad eficaz puede estar comprendida dentro de una o más dosis, es decir, se puede requerir una dosis única o dosis múltiples para lograr el criterio de valoración deseado del tratamiento.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de uno o más compuestos suficiente para producir un resultado terapéutico deseado (por ejemplo, reducción de la intensidad de una enfermedad o afección). En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a una concentración plasmática terapéuticamente eficaz de un inhibidor multikinasa. Una "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad de una formulación farmacéutica que incluye uno o más compuestos suficiente para prevenir o reducir la intensidad de una futura enfermedad o afección cuando se administra a un individuo que es susceptible y/o que puede desarrollar una enfermedad o afección.

Por "farmacéuticamente aceptable" se indica un material que no es biológicamente o de otro modo no deseable, es decir, el material se puede incorporar en una composición farmacéutica administrada a un paciente sin causar efectos biológicos significativo no deseables o interactuar de una forma perjudicial con cualquiera de los otros componentes de la composición en la que está contenido. Cuando el término "farmacéuticamente aceptable" se usa para referirse a un vehículo o excipiente farmacéutico, está implícito que el vehículo o excipiente ha cumplido los patrones requeridos de ensayos toxicológicos y de fabricación o que se incluye en la Inactive Ingredient Guide preparada por la Agencia Estadounidense de Medicamentos y Alimentos.

El término "trastorno" o "enfermedad", usados indistintamente en el presente documento, se refiere a cualquier alteración en el estado del cuerpo o uno de sus órganos y/o tejidos, que interrumpe o que altera el rendimiento de la

función del órgano y/o función tisular (por ejemplo, provoca disfunción del órgano) y/o que causa un síntoma tal como molestia, disfunción, aflicción o incluso muerte a un sujeto aquejado de la enfermedad.

El término "sujeto", "individuo" o "paciente" se refiere a un animal, por ejemplo, un mamífero e incluye, pero no se limita a, humano, bovino, caballo, felino, canino, roedor o primate. En algunas realizaciones, el individuo es un ser humano.

El término "derivado", como se usa en el presente documento, incluye derivados, análogos, profármacos y precursores no naturales.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que retiene la eficacia biológica del compuesto y que no es biológicamente o de otro modo no deseable.

10 Los términos adicionales se deben definir, según se requiera, en la descripción detallada que sigue.

Cáncer

La presente invención proporciona un método de determinación de la sensibilidad o la resistencia de un sujeto a uno o más fármacos, tales como un inhibidor multikinasa, como se enumera por las reivindicaciones adjuntas. En algunas realizaciones, el inhibidor multikinasa es para su uso en el tratamiento del cáncer.

15 En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cánceres de la lengua, la boca, la faringe y la cavidad bucal, cáncer de esófago, cáncer de estómago, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer del intestino delgado, cáncer anal, cáncer del canal anal, cáncer anorrectal, cáncer de hígado, cáncer de las vías biliares intrahepáticas, cáncer de vesícula biliar, cáncer biliar, cáncer de otros órganos digestivos, cáncer de laringe, cáncer de huesos y de las articulaciones, cáncer uterino, cáncer de cuello uterino, cáncer de cuerpo uterino, cáncer de vulva, 20 cáncer vaginal, cáncer testicular, cáncer de pene, cáncer de la vejiga urinaria, cáncer de riñón, cáncer renal, cáncer de uréter y otros órganos urinarios, cáncer ocular, cáncer cerebral y del sistema nervioso, cánceres del SNC y cáncer de tiroides, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de β -lapachona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde dicha β -lapachona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, trata dicho cáncer 25 seleccionado del grupo que consiste en cánceres de la lengua, boca, faringe y cavidad bucal, cáncer de esófago, cáncer de estómago, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer del intestino delgado, cáncer anal, cáncer del canal anal, cáncer anorrectal, cáncer de hígado, cáncer del conducto biliar intrahepático, cáncer de la vesícula biliar, cáncer biliar, cáncer de otros órganos digestivos, cáncer de laringe, cáncer de hueso y de las articulaciones, cáncer uterino, cáncer de cuello uterino, cáncer de cuerpo uterino, cáncer de vulva, cáncer vaginal, cáncer testicular, cáncer de pene, 30 cáncer de la vejiga urinaria, cáncer de riñón, cáncer renal, cáncer de uréter y otros órganos urinarios, cáncer ocular, cáncer cerebral y del sistema nervioso, cánceres del SNC y cáncer de tiroides.

En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer de hígado. En algunas realizaciones, el cáncer es carcinoma hepatocelular (CHC), tejido mesenquimatoso, sarcoma, hepatoblastoma, colangiocarcinoma, angiosarcoma, hemangiosarcoma, linfoma, o mezcla de los mismos.

35 Marcadores génicos

La presente divulgación proporciona un panel de genes marcadores. En algunas realizaciones, se pueden usar uno o más miembros del panel de marcadores génicos para determinar la sensibilidad o la resistencia de un sujeto a un fármaco, tal como un inhibidor multikinasa.

40 En algunas realizaciones, En algunas realizaciones, el inhibidor multikinasa se dirige a la angiogénesis mediada por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y reduce la actividad de o bloquea la cascada RAF/cinasa regulada por señal extracelular (ERK) cinasa (MEK)/ERK (véase la FIG. 4), que incluye, pero no se limita a, sorafenib (por ejemplo, Nexavar®), vemurafenib (por ejemplo, Zelboraf®), sunitinib (por ejemplo, Sutent®), axitinib (por ejemplo, Inlyta®), vandetanib (por ejemplo, Caprelsa®), cabozantinib (por ejemplo, Cometriq®), ponatinib (por ejemplo, Iclusig®), ruxolitinib (por ejemplo, Jakafi®), regorafenib (por ejemplo, Stivarga®), crizotinib (por ejemplo, Xalkori®), 45 una sal, un solvato, o un derivado fisiológicamente funcional de los mismos, o una mezcla de los mismos.

En algunas realizaciones, el panel de marcadores génicos incluye al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho de los siguientes genes:

50 SEC14L2: también conocido como 2 de tipo SEC14, proteína de transferencia de escualeno, TAP, factor de proteína en sobrenadante, C22orf6, SPF, KIAA1186, KIAA1658, proteína asociada a tocoferol, proteína asociada a alfa-tocoferol, o HTAP, por ejemplo, que tiene la secuencia de nucleótidos de GenBank ID AL096881, y la secuencia de polipéptidos de UniProtKB:O76054, o variantes, fragmentos u ortólogos funcionales de los mismos. En algunas realizaciones, el marcador SEC14L2 comprende la variante 1 de transcrito (SEQ ID NO: 1) o la isoforma 1 de SEC14L2 (SEQ ID NO: 2), variantes, fragmentos u ortólogos funcionales de los mismos. En algunas realizaciones, el marcador de SEC14L2 comprende la variante 2 de transcrito (SEQ ID NO: 3) o la 55 isoforma 2 de SEC14L2 (SEQ ID NO: 4), variantes, fragmentos u ortólogos funcionales de los mismos. En

algunas realizaciones, el marcador de SEC14L2 comprende la variante 3 de transcrito (SEQ ID NO: 5) o la isoforma 3 de SEC14L2 (SEQ ID NO: 6), variantes, fragmentos u ortólogos funcionales de los mismos. En algunas realizaciones, una actividad de SEC14L2 dentro de un nivel de actividad predeterminado indica que el sujeto es sensible al tratamiento de un inhibidor multicinasas. En algunas realizaciones, una actividad de SEC14L2 en un sujeto similar o inferior a un nivel de actividad predeterminado indica que el sujeto es sensible al tratamiento de un inhibidor multicinasas. En algunas realizaciones, una actividad de SEC14L2 en un sujeto superior a un nivel de actividad predeterminado indica que el sujeto no es sensible al tratamiento de un inhibidor multicinasas. Como se usa en el presente documento, el término "similar" se refiere a que no existe diferencia estadística significativa entre la actividad de un gen marcador en un sujeto y un nivel de actividad predeterminado. Como se usa en el presente documento, el término "inferior" o "superior" se refiere a que existe una diferencia estadística entre la actividad de un gen marcador en un sujeto y un nivel de actividad predeterminado para determinar que la actividad de un gen marcador en un sujeto es menos o más cuando se compara con un nivel de actividad predeterminado.

H6PD: también conocido como hexosa-6-fosfato deshidrogenasa (glucosa 1-deshidrogenasa), proteína bifuncional endoplásmica GDH/6PGL, GDH, glucosa 1-deshidrogenasa, glucosa deshidrogenasa, glucosa deshidrogenasa, G6PDH, deshidrogenasa salival, 6-fosfogluconolactonasa, CORTD1, G6PD, forma H, EC 1.1.1.49, EC 2.7.4.3 o EC 3.1.1.31, por ejemplo, que tiene la secuencia de nucleótidos de GenBank ID CAA10071.1, y la secuencia de polipéptidos de UniProtKB: O95479, o variantes, fragmentos u ortólogos funcionales de los mismos. En algunas realizaciones, el marcador de H6PD comprende la variante 1 de transcrito (SEQ ID NO: 7) o la isoforma 1 de H6PD (SEQ ID NO: 8), variantes, fragmentos u ortólogos funcionales de los mismos. En algunas realizaciones, el marcador de H6PD comprende la variante 2 de transcrito (SEQ ID NO: 9) o isoforma 2 de H6PD (SEQ ID NO: 10), variantes, fragmentos u ortólogos funcionales de los mismos. En algunas realizaciones, una actividad de H6PD dentro de un nivel de actividad predeterminado indica que el sujeto es sensible al tratamiento de un inhibidor multicinasas. En algunas realizaciones, una actividad de H6PD en un sujeto similar o inferior a un nivel de actividad predeterminado indica que el sujeto es sensible al tratamiento de un inhibidor multicinasas. En algunas realizaciones, una actividad de H6PD en un sujeto superior a un nivel de actividad predeterminado indica que el sujeto no es sensible al tratamiento de un inhibidor multicinasas.

TMEM140: también conocido como proteína transmembranaria 140, por ejemplo, que tiene la secuencia de nucleótidos de GenBank ID NM_018295.3, y la secuencia de polipéptidos de UniProtKB: Q9NV12, o variantes, fragmentos u ortólogos funcionales de los mismos. En algunas realizaciones, el marcador de TMEM140 comprende el transcrito de TMEM140 de SEQ ID NO: 11 o el polipéptido de TMEM140 de SEQ ID NO: 12, variantes, fragmentos u ortólogos funcionales de los mismos. En algunas realizaciones, una actividad de TMEM140 dentro de un nivel de actividad predeterminado indica que el sujeto es sensible al tratamiento de un inhibidor multicinasas. En algunas realizaciones, una actividad de TMEM140 en un sujeto similar o inferior a un nivel de actividad predeterminado indica que el sujeto es sensible al tratamiento de un inhibidor multicinasas. En algunas realizaciones, una actividad de TMEM140 en un sujeto superior a un nivel de actividad predeterminado indica que el sujeto no es sensible al tratamiento de un inhibidor multicinasas.

SLC2A5: también conocido como familia 2 de vehículos de soluto (transportador facilitado de glucosa/fructosa), miembro 5, proteína 5 de tipo transportador de glucosa, GLUT51, familia 2 de vehículos de soluto, miembro 5 del transportador facilitado de glucosa, transportador de glucosa tipo 5, intestino delgado, transportador de fructosa, GLUT-5, por ejemplo, que tiene la secuencia de nucleótidos de GenBank ID NM_001135585 o NM_003039, y la secuencia de polipéptidos de UniProtKB: P22732, o variantes, fragmentos u ortólogos funcionales de los mismos. En algunas realizaciones, el marcador de SLC2A5 comprende la variante 1 de transcrito (SEQ ID NO: 13) o la isoforma 1 de SLC2A5 (SEQ ID NO: 14), variantes, fragmentos u ortólogos funcionales de los mismos. En algunas realizaciones, el marcador de SLC2A5 comprende la variante 2 de transcrito (SEQ ID NO: 15) o la isoforma 2 de SLC2A5 (SEQ ID NO: 16), variantes, fragmentos u ortólogos funcionales de los mismos. En algunas realizaciones, una actividad de SLC2A5 dentro de un nivel de actividad predeterminado indica que el sujeto es sensible al tratamiento de un inhibidor multicinasas. En algunas realizaciones, una actividad de SLC2A5 en un sujeto similar o inferior a un nivel de actividad predeterminado indica que el sujeto es sensible al tratamiento de un inhibidor multicinasas. En algunas realizaciones, una actividad de SLC2A5 en un sujeto superior a un nivel de actividad predeterminado indica que el sujeto no es sensible al tratamiento de un inhibidor multicinasas.

ACTA1, también conocido como actina, alfa 1, músculo esquelético, CFTDM, ACTA, MPFD, NEM3, NEM2, ASMA, actina, alfa-músculo esquelético, CFTD1, tipo 3 de miopatía nemalínica, NEM1, alfa-actina-1, o CFTD, por ejemplo, que tiene la secuencia de nucleótidos de GenBank ID NM_001100.3, y la secuencia de polipéptidos de UniProtKB: P68133, o variantes, fragmentos u ortólogos funcionales de los mismos. En algunas realizaciones, el marcador de ACTA1 comprende el transcrito de ACTA1 de SEQ ID NO: 17 o el polipéptido de ACTA1 de SEQ ID NO: 18, variantes, fragmentos u ortólogos funcionales de los mismos. En algunas realizaciones, una actividad de ACTA1 dentro de un nivel de actividad predeterminado indica que el sujeto es sensible al tratamiento de un inhibidor multicinasas. En algunas realizaciones, una actividad de ACTA1 en un sujeto similar o inferior a un nivel de actividad predeterminado indica que el sujeto es sensible al tratamiento de un inhibidor multicinasas.

En algunas realizaciones, una actividad de ACTA1 en un sujeto superior a un nivel de actividad predeterminado indica que el sujeto no es sensible al tratamiento de un inhibidor multicinasasa.

IRF8: también conocido como factor 8 regulador de interferón, proteína 1 de unión a secuencia de interferón consenso, ICSBP, H-ICSBP, ICSBP1, proteína de unión a secuencia de interferón consenso, o IRF-8, por ejemplo, que tiene la secuencia de nucleótidos de GenBank ID NM_002163.2, NM_001252275.1 o NM_006798.3, y la secuencia de polipéptidos de UniProtKB: Q02556, o variantes, fragmentos u ortólogos funcionales de los mismos. En algunas realizaciones, el marcador de IRF8 comprende el transcrito de IRF8 de SEQ ID NO: 19 o el polipéptido de IRF8 de SEQ ID NO: 20, variantes, fragmentos u ortólogos funcionales de los mismos. En algunas realizaciones, una actividad de IRF-8 dentro de un nivel de actividad predeterminado indica que el sujeto es sensible al tratamiento de un inhibidor multicinasasa. En algunas realizaciones, una actividad de IRF8 en un sujeto similar o inferior a un nivel de actividad predeterminado indica que el sujeto es sensible al tratamiento de un inhibidor multicinasasa. En algunas realizaciones, una actividad de IRF8 en un sujeto superior a un nivel de actividad predeterminado indica que el sujeto no es sensible al tratamiento de un inhibidor multicinasasa.

STAT2: también conocido como transductor de señales y activador de la transcripción 2, P113, STAT113, activador de la transcripción inducido por interferón alfa, transductor de señales y activador de la transcripción 2, transductor de señales y activador de la transcripción 2, ISGF-32, por ejemplo, que tiene la secuencia de nucleótidos de GenBank ID NM_005419.3 o NM_198332.1, y la secuencia de polipéptidos de UniProtKB: P52630, o variantes, fragmentos u ortólogos funcionales de los mismos. En algunas realizaciones, el marcador de STAT2 comprende la variante 1 de transcrito (SEQ ID NO: 21) o la isoforma 1 de STAT2 (SEQ ID NO: 22), variantes, fragmentos u ortólogos funcionales de los mismos. En algunas realizaciones, el marcador de STAT2 comprende la variante 2 de transcrito (SEQ ID NO: 23) o la isoforma 2 de STAT2 (SEQ ID NO: 24), variantes, fragmentos u ortólogos funcionales de los mismos. En algunas realizaciones, una actividad de STAT2 dentro de un nivel de actividad predeterminado indica que el sujeto es sensible al tratamiento de un inhibidor multicinasasa. En algunas realizaciones, una actividad de STAT2 en un sujeto similar o inferior a un nivel de actividad predeterminado indica que el sujeto es sensible al tratamiento de un inhibidor multicinasasa. En algunas realizaciones, una actividad de STAT2 en un sujeto superior a un nivel de actividad predeterminado indica que el sujeto no es sensible al tratamiento de un inhibidor multicinasasa.

UGT2A1: también conocido como UGT2A2, familia 2 de la UDP glucuronosiltransferasa, polipéptido A1, locus complejo; familia 2 de la UDP glucuronosiltransferasa, polipéptido A1; familia 2 de la UDP glucosiltransferasa, polipéptido A1; UDP-glucuronosiltransferasa 2A1; UDPGT 2A1; UGT2A2; o EC 2.4.1.17, por ejemplo, que tiene la secuencia de nucleótidos de GenBank ID NM_001252274.1 NM_001252275.1 o NM_006798.3, y la secuencia de polipéptidos de UniProtKB: Q9Y4X1, o variantes, fragmentos u ortólogos funcionales de los mismos. En algunas realizaciones, el marcador de UGT2A1 comprende la variante 1 de transcrito (SEQ ID NO: 25) o la isoforma 1 de UGT2A1 (SEQ ID NO: 26), variantes, fragmentos u ortólogos funcionales de los mismos. En algunas realizaciones, el marcador de UGT2A1 comprende la variante 2 de transcrito (SEQ ID NO: 27) o la isoforma 2 de UGT2A1 (SEQ ID NO: 28), variantes, fragmentos u ortólogos funcionales de los mismos. En algunas realizaciones, el marcador de UGT2A1 comprende la variante 2 de transcrito (SEQ ID NO: 29) o la isoforma 2 de UGT2A1 (SEQ ID NO: 30), variantes, fragmentos u ortólogos funcionales de los mismos. En algunas realizaciones, una actividad de UGT2A1 dentro de un nivel de actividad predeterminado indica que el sujeto es sensible al tratamiento de un inhibidor multicinasasa. En algunas realizaciones, una actividad de UGT2A1 en un sujeto similar o inferior a un nivel de actividad predeterminado indica que el sujeto es sensible al tratamiento de un inhibidor multicinasasa. En algunas realizaciones, una actividad de UGT2A1 en un sujeto superior a un nivel de actividad predeterminado indica que el sujeto no es sensible al tratamiento de un inhibidor multicinasasa.

La presente divulgación también proporciona perfiles de actividad de un panel de marcadores génicos que comprende al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o más genes marcadores. En algunas realizaciones, los genes marcadores se seleccionan del grupo que consiste en SEC14L2, H6PD, TMEM140, SLC2A5, ACTA1, IRF8, STAT2 y UGT2A1, o variantes, fragmentos u ortólogos funcionales de los mismos.

En algunas realizaciones, aunque se usa más de un marcador génico de la presente solicitud, se puede hacer una determinación de la sensibilidad basada en actividades de uno o más genes marcadores. En dichas situaciones, se puede llegar a la conclusión que lo más probable es que el sujeto sea sensible o lo más probable es que no sea sensible al tratamiento. En algunas realizaciones, aunque se usa más de un marcador génico de la presente solicitud, la actividad de cada marcador génico tiene el mismo "peso" o factor de determinación con respecto a la determinación de si el sujeto es sensible al tratamiento de un inhibidor multicinasasa. En algunas realizaciones, aunque se usa más de un marcador génico de la presente solicitud, la actividad de cada marcador génico tiene un "peso" diferente o factor de determinación con respecto a la determinación de si el sujeto es insensible al tratamiento de un inhibidor multicinasasa. En algunas realizaciones, el peso se puede determinar por una potencia predictiva del marcador, que se puede cuantificar por el coeficiente de determinación (r^2) y el valor de p asociado. En algunas realizaciones, valores más altos de r^2 y/o valores más bajos del valor de p indican mejor potencia predictiva.

En algunas realizaciones, aunque se usa más de un marcador génico de la presente solicitud y algunos marcadores génicos indican que el sujeto es sensible al tratamiento de un inhibidor multicinasasa, mientras que algunos marcadores génicos indican que el sujeto puede no ser sensible al tratamiento de un inhibidor multicinasasa, o el resultado es no

concluyente basándose en la actividad de todos los marcadores génicos usados, se puede sacar una conclusión basándose en las actividades globales de los genes marcadores usados o un subconjunto particular de marcadores génicos usados, por ejemplo, que lo más probable es que el sujeto sea sensible o lo más probable es que sea insensible al tratamiento basándose en los números de marcador génico que indica la sensibilidad. Por ejemplo, cuando se prueba un total de n marcadores génicos ($n=2, 3, 4$, o más etc.), si m marcadores génicos indican que el sujeto es sensible al tratamiento, mientras que m no es más pequeño que $n-m$, entonces se puede sacar la conclusión de que es probable que el sujeto sea sensible al tratamiento. Si m es más pequeño que $n-m$, entonces se puede sacar la conclusión de que es probable que el sujeto sea insensible al tratamiento.

Como se usa en el presente documento, el término "perfil de actividad" se refiere a un conjunto de datos que representan rasgos distintivos o características de uno o más genes marcadores. Dichos rasgos o características incluyen, pero no se limitan a, abundancia de transcritos, estabilidad de transcritos, tasa de transcripción, tasa de traducción, modificación postraducciona, abundancia de proteínas, estabilidad de proteínas y/o actividad enzimática de proteínas, etc. En algunas realizaciones, el perfil de actividad comprende datos relacionados con el nivel de expresión génica de cada marcador génico.

En algunas realizaciones, se proporciona un conjunto de perfiles de actividades de un panel de marcadores génicos. En algunas realizaciones, el conjunto comprende perfiles de actividad obtenidos de una población específica de sujetos. En algunas realizaciones, la población específica de sujetos consiste en sujetos que son sensibles a un inhibidor multicinasas. En algunas realizaciones, la población específica de sujetos consiste en sujetos que son insensibles a un inhibidor multicinasas.

En algunas realizaciones, el conjunto comprende perfiles de actividades que son estadísticamente homogéneos en uno o más aspectos, por ejemplo, estadísticamente homogéneos en uno o más parámetros cuantitativos o semicuantitativos que describen los rasgos y las características de los perfiles de actividades. En algunas realizaciones, los parámetros cuantitativos incluyen, pero no se limitan a, abundancia de transcritos, estabilidad de transcritos, tasa de transcripción, tasa de traducción, modificación postraducciona, abundancia de proteínas, estabilidad de proteínas y/o actividad enzimática de proteínas, etc. Si un grupo de perfiles de actividades es estadísticamente homogéneo o no en uno o más aspectos se puede determinar por cualquier prueba estadística adecuada y/o algoritmo conocido por un experto en la técnica.

En algunas realizaciones, uno o más de los genes marcadores aumenta su actividad en respuesta al inhibidor multicinasas. En algunas realizaciones, uno o más de los genes marcadores disminuye su actividad en respuesta al inhibidor multicinasas. En algunas realizaciones, uno o más de los genes marcadores mantiene su actividad en respuesta al inhibidor multicinasas. Como se usa en el presente documento, el término "actividad génica" se refiere al nivel de expresión génica, al nivel de actividad de ARN o al nivel de actividad de proteínas. Como se usa en el presente documento, el término "nivel de actividad de ARN" se refiere a la abundancia de ARNm, la tasa de síntesis y/o la estabilidad, etc. Como se usa en el presente documento, el término "nivel de actividad de proteínas" se refiere a la abundancia de proteínas, la tasa de síntesis, la estabilidad, la actividad enzimática, la tasa de fosforilación, etc.

En algunas realizaciones, el conjunto de perfiles de actividades de uno o más marcadores génicos se obtiene de una o más pruebas. La prueba se puede realizar por el propio sujeto, por un médico, por una enfermera, por un laboratorio de análisis, por un profesional sanitario, o cualquier otra parte capaz de hacer la prueba. Los resultados de la prueba que contiene el conjunto de perfiles de actividades se pueden analizar entonces por la misma parte, o por una segunda parte, tal como el propio sujeto, un médico, una enfermera, un laboratorio de análisis, un profesional sanitario, un médico, el personal de un ensayo clínico, un hospital, un laboratorio, un instituto de investigación, o cualquier otra parte capaz de analizar la prueba para determinar si el sujeto es sensible al fármaco.

A pesar de cómo cambia la actividad de los genes marcadores después del tratamiento del inhibidor multicinasas, para todos los marcadores génicos descritos en el presente documento, su nivel de expresión es inferior antes del tratamiento cuando se compara con el nivel de expresión promedio de pacientes aleatoriamente seleccionados, o pacientes que no responden al tratamiento. Por tanto, se puede usar como referencia el nivel de expresión de pacientes que responden al tratamiento. Cuando el nivel de expresión de uno o más de los marcadores génicos actualmente descritos está dentro del nivel de expresión de pacientes que responden al tratamiento, indica la sensibilidad del sujeto. En otras palabras, antes del tratamiento con el inhibidor multicinasas, se puede usar la expresión de estos marcadores génicos de un sujeto dado en comparación con un nivel de expresión predeterminado de una población de sujetos que responden al tratamiento para predecir la probabilidad de respuesta de un tratamiento con inhibidor multicinasas. Alternativamente, también se puede usar el nivel de expresión de pacientes que no responden al tratamiento. Por ejemplo, antes del tratamiento con el inhibidor multicinasas, cuando el nivel de expresión de uno o más de los marcadores génicos actualmente descritos de un sujeto dado está dentro del nivel de expresión de pacientes que no responden al tratamiento, indica la insensibilidad del sujeto.

Métodos

También se proporcionan métodos de uso del panel de marcadores génicos de la presente invención como se enumera por las reivindicaciones adjuntas.

En algunas realizaciones, se proporcionan métodos de determinación de la sensibilidad o la resistencia de un sujeto a un fármaco. En algunas realizaciones, el inhibidor multikinasa se dirige a la angiogénesis mediada por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y reduce la actividad o bloquea la cascada RAF/cinasa regulada por señal extracelular (ERK) cinasa (MEK)/ERK (véase la Figura 4).

5 En algunas realizaciones, el fármaco comprende uno o más inhibidores multikinasa, tales como un inhibidor que puede dirigirse a la angiogénesis mediada por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y bloquear la cascada RAF/cinasa regulada por señal extracelular (ERK) cinasa (MEK)/ERK, que incluye pero no se limitan a, sorafenib (por ejemplo, Nexavar®), vemurafenib (por ejemplo, Zelboraf®), sunitinib (por ejemplo, Sutent®), axitinib (por ejemplo, Inlyta®), vandetanib (por ejemplo, Caprelsa®), cabozantinib (por ejemplo, Cometriq®), ponatinib (por ejemplo, Iclusig®), ruxolitinib (por ejemplo, Jakafi®), regorafenib (por ejemplo, Stivarga®), crizotinib (por ejemplo, Xalkori®), una sal, un solvato, o un derivado fisiológicamente funcional de los mismos, o una mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, el fármaco es sorafenib, axitinib, vandetanib, pazopanib, cabozantinib, una sal, un solvato, o un derivado fisiológicamente funcional de los mismos, o una mezcla de los mismos.

15 En algunas realizaciones, el fármaco se usa para tratar una enfermedad asociada al cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer de hígado o un cáncer de riñón. En algunas realizaciones, el cáncer de hígado es carcinoma hepatocelular.

En algunas realizaciones, los métodos comprenden medir el perfil de actividad de un panel de marcadores génicos en una muestra recogida del sujeto que comprende al menos uno o más marcadores seleccionados del grupo de SEC14L2, H6PD, TMEM140, SLC2A5, ACTA1, IRF8, STAT2 y UGT2A1.

20 En algunas realizaciones, los métodos comprenden además comparar el perfil de actividad del panel con un perfil de actividad predeterminado derivado de una población de sujetos que responden a un inhibidor multikinasa, en donde se determina que el sujeto es sensible al inhibidor multikinasa si el perfil de actividad del panel está dentro del perfil de actividad predeterminado.

25 En algunas realizaciones, los métodos comprenden además comparar el perfil de actividad del panel con el perfil de actividad derivado de una población de sujetos que no responden a un inhibidor multikinasa, en donde se determina que el sujeto no es sensible al inhibidor multikinasa si el perfil de actividad del panel está dentro del perfil de actividad.

30 Como se usa en el presente documento, el término "nivel predeterminado", "perfil de actividad predeterminado" o un "perfil de actividad de referencia" se refiere a datos normalizados o un conjunto de datos que representan el promedio, rasgos o características representativos de uno o más marcadores génicos en la población de sujetos sensibles a un tratamiento con el inhibidor multikinasa. Dichos rasgos o características incluyen, pero no se limitan a, abundancia de transcritos, estabilidad de transcritos, tasa de transcripción, tasa de traducción, modificación postraduccional, abundancia de proteínas, estabilidad de proteínas y/o actividad enzimática de proteínas, etc. En algunas realizaciones, la población específica de sujetos consiste en aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 20, aproximadamente 50, aproximadamente 100, aproximadamente 200, aproximadamente 300, aproximadamente 400, aproximadamente 500, aproximadamente 1000, aproximadamente 5000, aproximadamente 10K, o más sujetos individuales. El perfil de actividad predeterminado puede ser datos normalizados o un conjunto de datos recogidos antes, durante o después de que la población específica de sujetos se haya expuesto a un inhibidor multikinasa. En algunas realizaciones, el perfil de actividad predeterminado es datos normalizados o un conjunto de datos recogido antes de que la población específica de sujetos se haya expuesto a un inhibidor multikinasa (o de muestra de célula, células tumorales,

40 En algunas realizaciones, el perfil de actividad predeterminado es una barra predeterminada o nivel umbral. Una barra superior a la barra predeterminada o actividad umbral de un marcador génico dado en un sujeto indica que el sujeto no es sensible al tratamiento, mientras que una actividad similar o inferior a la barra predeterminada o actividad umbral de un marcador génico dado en un sujeto indica que el sujeto es sensible al tratamiento.

45 En algunas realizaciones, el perfil de actividad predeterminado es un intervalo predeterminado. Una actividad de un marcador génico dado en un sujeto superior o fuera del intervalo indica que el sujeto no es sensible al tratamiento, mientras que una actividad de un marcador génico dado en un sujeto dentro de o inferior al intervalo indica que el sujeto es sensible al tratamiento.

50 Se entiende que, en lugar de obtener el perfil de actividad predeterminado de un grupo de sujetos conocido por ser sensible al tratamiento, se puede obtener un "perfil de actividad predeterminado negativo" de sujetos que se sabe que son insensibles al tratamiento. En algunas realizaciones, una actividad de un marcador génico dado en un sujeto similar o superior a un nivel de actividad predeterminado negativo indica que el sujeto es insensible al tratamiento de un inhibidor multikinasa. En algunas realizaciones, una actividad de un marcador génico dado en un sujeto inferior a un nivel de actividad predeterminado negativo indica que el sujeto es sensible al tratamiento de un inhibidor multikinasa.

55 Como se usa en el presente documento, un sujeto es "sensible" a un inhibidor multikinasa cuando la angiogénesis mediada por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en el sujeto se reduce o bloquea por el inhibidor multikinasa, y se reduce o bloquea la actividad de la cascada RAF/ cinasa regulada por señal extracelular (ERK)

cinasa (MEK)/ERK en el sujeto, que se puede probar por cualquier método adecuado conocido por un experto en la técnica. En algunas realizaciones, la sensibilidad se puede reflejar por la actividad antitumoral de un inhibidor multicinasa. En algunas realizaciones, la actividad antitumoral de un inhibidor multicinasa se puede medir por % de $\Delta T/\Delta C$, en donde ΔT = cambio del volumen del tumor en el grupo de tratamiento y ΔC = cambio del volumen del tumor en el grupo de control. En algunas realizaciones, la actividad antitumoral de un inhibidor multicinasa se puede medir en cualquier muestra adecuada recogida de un sujeto, parte de un sujeto, o PDX derivado de un sujeto. En algunas realizaciones, un sujeto se considera sensible a un inhibidor multicinasa cuando un % de $\Delta T/\Delta C$ predicho es inferior a aproximadamente 90 %, inferior a aproximadamente 85 %, inferior a aproximadamente 80 %, inferior a aproximadamente 75 %, inferior a aproximadamente 70 %, inferior a aproximadamente 65 %, inferior a aproximadamente 60 %, inferior a aproximadamente 55 %, inferior a aproximadamente 50 %, inferior a aproximadamente 45 %, inferior a aproximadamente 40 %, inferior a aproximadamente 35 %, inferior a aproximadamente 30 %, inferior a aproximadamente 25 %, inferior a aproximadamente 20 %, inferior a aproximadamente 15 %, inferior a aproximadamente 10 %, inferior a aproximadamente 5 %, o incluso menos dependiendo de los tipos del inhibidor multicinasa y los tipos del tumor. En algunas realizaciones, se predice que el sujeto es sensible a un inhibidor multicinasa cuando un % de $\Delta T/\Delta C$ predicho correspondiente a los perfiles de actividades de uno o más marcadores génicos es inferior a aproximadamente 40 %.

Como se usa en el presente documento, la frase "el perfil de actividad del panel está dentro del perfil de actividad predeterminado" se refiere a que el perfil de actividad que se ha analizado es similar al perfil de actividad predeterminado, por ejemplo, los parámetros que describen el perfil de actividad son similares a los parámetros que describen el perfil de actividad predeterminado, o dentro del intervalo de variación de un perfil de actividad predeterminado, por ejemplo, los parámetros están dentro del intervalo de variación basado en un intervalo de confianza del 90 % construido a partir de los parámetros que describen el perfil de actividad predeterminado.

El perfil de actividad del panel se puede describir por cualquier parámetro adecuado. En algunas realizaciones, el perfil de actividad del panel se describe por valores de distintivo asociados a uno o más marcadores génicos expresados en el sujeto a evaluar. Por consiguiente, el perfil de actividad predeterminado se describe por el valor de distintivo asociado a los marcadores génicos expresados en el grupo de referencia.

En algunas realizaciones, cuando el perfil de actividad del panel de marcadores génicos en una muestra recogida de un sujeto que se analiza está dentro de un perfil de actividad predeterminado basándose en una población de sujetos sensibles a un tratamiento con el inhibidor multicinasa, se determina que el sujeto que se analiza es sensible al inhibidor multicinasa.

Alternativamente, cuando el perfil de actividad del panel de marcadores génicos en una muestra recogida de un sujeto que se analiza está dentro de los datos normalizados o conjunto de datos que representan el promedio, rasgos o características representativas de uno o más marcadores génicos en la población de sujetos insensibles a un tratamiento con el inhibidor multicinasa, se determina que el sujeto que se analiza es insensible al inhibidor multicinasa.

Se proporcionan métodos de administración de un inhibidor multicinasa a un sujeto. En algunas realizaciones, los métodos comprenden probar el sujeto para el perfil de actividad de un panel de marcadores génicos que comprenden al menos uno o más genes marcadores. En algunas realizaciones, los genes marcadores se seleccionan del grupo que consiste en SEC14L2, H6PD, TMEM140, SLC2A5, ACTA1, IRF8, STAT2 y UGT2A1.

En algunas realizaciones, los métodos comprenden además comparar el perfil de actividad del panel con una actividad predeterminada, en donde el inhibidor multicinasa se administra al sujeto si el perfil de actividad del panel está dentro del perfil de actividad predeterminado. En algunas realizaciones, el inhibidor multicinasa se dirige a la angiogénesis mediada por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y reduce la actividad o bloquea la cascada RAF/cinasa regulada por señal extracelular (ERK) cinasa (MEK)/ERK (véase la FIG. 4).

El perfil de actividad de un panel de marcadores génicos se puede determinar por cualquier método adecuado conocido por un experto en la técnica. En algunas realizaciones, se toma una muestra biológica de un sujeto y se analiza. La actividad génica puede ser el número de copias del gen, el número de amplificaciones génicas o la actividad de promotor, etc. La actividad de ARN puede ser la abundancia de ARNm, la tasa de síntesis y/o la estabilidad, etc. La actividad de proteína puede ser la abundancia de proteínas, la tasa de síntesis, la estabilidad, la actividad enzimática, la tasa de fosforilación, las modificaciones, la actividad de unión, etc. En algunas realizaciones, la muestra biológica se ensaya entonces normalmente a partir de la presencia de uno o más productos de expresión génica, tales como ARN, ARNm, ADNc, ARNc, proteína, etc.

En algunas realizaciones, se usa directamente el ARNm de una muestra biológica en la determinación de los niveles de expresión de uno o más genes por hibridación. En algunas realizaciones particulares, el ARN se obtiene de una muestra biológica. Entonces se transforma el ARN en copia de ADNc (ADN complementario) usando métodos conocidos en la técnica. En algunas realizaciones particulares, el ADNc se marca con una marca fluorescente u otra marca detectable. Entonces se hibrida el ADNc con un sustrato que contiene una pluralidad de sondas de interés. Una sonda de interés normalmente se hibrida en condiciones de hibridación rigurosas con al menos una secuencia de ADN de un distintivo génico. En ciertas realizaciones, la pluralidad de sondas es capaz de hibridarse con las secuencias derivadas de los genes marcadores seleccionados de SEC14L2, H6PD, TMEM140, SLC2A5, ACTA1, IRF8, STAT2 y

UGT2A1 en las condiciones de hibridación. En algunas realizaciones, las condiciones comprenden usar 6×SSC (NaCl 0,9 M, citrato de sodio 0,09 M, pH 7,4) a 65 °C. Las sondas pueden comprender ácidos nucleicos. El término "ácido nucleico" engloba análogos de nucleótidos conocidos o restos o enlaces de esqueleto modificados, que son sintéticos, que existen de forma natural y que no existen de forma natural, que tienen propiedades de unión similares como el ácido nucleico de referencia, y que se metabolizan de un modo similar a los nucleótidos de referencia. Los ejemplos de dichos análogos incluyen, sin limitación, fosforotioatos, fosforamidatos, metilfosfonatos, metilfosfonatos quirales, ácidos nucleicos peptídicos (PNA).

En ciertos casos, las sondas serán desde aproximadamente 15 hasta aproximadamente 50 pares de bases o más de longitud. Se puede medir la cantidad de hibridación de ADNc ensayando la presencia de la marca detectable, tal como un fluoróforo. Se puede usar la cuantificación de la señal de hibridación para generar una puntuación para una secuencia particular o conjunto de secuencias en el distintivo génico para un paciente particular o pluralidad de pacientes.

Dentro del alcance de la invención se incluyen matrices o micromatrices de ADN, como se enumera por las reivindicaciones adjuntas. Las matrices o micromatrices contienen una pluralidad de secuencias que se hibridan en condiciones de hibridación rigurosas con una o más de las secuencias de genes de los marcadores. Un ejemplo de un sustrato que contiene una o más sondas de interés es una pluralidad de sondas de ADN que están fijadas a un sustrato. En ciertas realizaciones, el sustrato puede comprender uno o más materiales tales como gel, nitrocelulosa, nailon, cuarzo, vidrio, metal, materiales basados en sílice, sílice, resinas, polímeros, etc., o combinaciones de los mismos. Normalmente, las sondas de ADN comprenden aproximadamente 10-50 pb de ADN contiguo. En ciertas realizaciones, las sondas de ADN son desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 50 pb de ADN contiguo. La divulgación proporciona kits que comprenden una micromatriz e indicaciones para su uso. El kit puede comprender un recipiente que comprende una o más micromatrices e indicaciones para su uso.

La muestra biológica también se puede analizar para la expresión génica de uno o más marcadores génicos usando métodos que pueden detectar ácidos nucleicos que incluyen, pero no se limitan a, PCR (reacción en cadena de la polimerasa); RT-PCT (transcriptasa inversa-reacción en cadena de la polimerasa); PCR cuantitativa o semicuantitativa, etc.

En ciertas realizaciones, los niveles de expresión génica se miden detectando los productos de expresión de proteínas de los genes o secuencias de ADN. Los niveles de productos de proteínas se pueden medir usando métodos conocidos en la técnica que incluyen el uso de anticuerpos que se unen específicamente a una proteína particular. Estos anticuerpos, que incluyen anticuerpos policlonales o monoclonales, se pueden producir usando métodos que se conocen en la técnica. Estos anticuerpos también se pueden acoplar a un sustrato sólido para formar un chip de anticuerpo o micromatriz de anticuerpo. Se pueden preparar micromatrices a anticuerpo o proteína usando los métodos que se conocen en la técnica.

Una vez se han medido los niveles de expresión génica, entonces se calcula un valor/puntuación de distintivo. Los ejemplos de cómo calcular un valor/puntuación de distintivo se describen en el presente documento. En algunas realizaciones, la intensidad promedio de la expresión de ARNm, en escala log2, del gen marcador se designa la puntuación de distintivo. Entonces se compara el valor/puntuación de distintivo con el valor de distintivo asociado al perfil de actividad predeterminado para predecir la respuesta del sujeto al tratamiento con el inhibidor multikinasa. En algunas realizaciones, la respuesta del sujeto predicha se mide por un % de $\Delta T/\Delta C$ predicho, en donde ΔT = cambio del volumen del tumor en el grupo de tratamiento y ΔC = cambio del volumen del tumor en el grupo de control.

El valor de distintivo se puede calcular por cualquier método adecuado. En algunas realizaciones, el valor de distintivo se calcula por un algoritmo predeterminado. En algunas realizaciones, se asigna un valor a cada marcador génico basándose en su nivel de expresión. Los ejemplos no limitantes de métodos para calcular el valor de distintivo se describen en Chang et al. (SIGNATURE: A workbench for gene expression signature analysis, BMC Bioinformatics 2011, 12:443), Kawaguchi et al. (Gene expression signature-based prognostic risk score in patients with glioblastoma, Cancer Sci. 7 de junio de 2013. [Publicado electrónicamente previo a su publicación en papel]), Cuzick et al. (Prognostic value of an RNA expression signature derived from cell cycle proliferation genes in patients with prostate cancer: a retrospective study, Lancet Oncol. marzo de 2011;12(3):245-55. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70295-3.), Sanchez-Navarro (An 8-gene qRT-PCR-based gene expression score that has prognostic value in early breast cancer., BMC Cancer. 28 de junio de 2010;10:336. doi: 10.1186/1471-2407-10-336.), Shi et al. (A Network-Based Gene Expression Signature Informs Prognosis and Treatment for Colorectal Cancer Patients, PLoS ONE, 2012, 7(7):e412), Matsui et al. (Developing and Validating Continuous Genomic Signatures in Randomized Clinical Trials for Predictive Medicine, Clinical Cancer Research, 2012, 2012; doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1206), Lyng et al. (Gene Expression Signatures That Predict Outcome of Tamoxifen-Treated Estrogen Receptor-Positive, High-Risk, Primary Breast Cancer Patients: A DBCG Study, PLoS ONE, 2013, 8(1):e54078) y Zhao et al. (Combining Gene Signatures Improves Prediction of Breast Cancer Survival, PLoS ONE, 2011, 6(3):e17845).

Aunque no existe nivel de expresión umbral absoluto requerido para determinar si un sujeto responde a un tratamiento, un experto en la técnica sería capaz de determinar un umbral estándar adecuado basándose en los tipos de inhibidor multikinasa y la enfermedad que se va a tratar. Por ejemplo, en algunas realizaciones, para que sea conveniente,

cuando el % de $\Delta T/\Delta C$ predicho asociado al valor de distintivo de marcadores génicos es inferior a aproximadamente 40 % (u otro valor preferido), se puede determinar que el sujeto responde a un inhibidor multicinasasa dado.

En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento se pueden aplicar basándose en una dosis. Por ejemplo, para cada dosis predeterminada del mismo inhibidor multicinasasa, se puede identificar un conjunto de marcadores génicos, y estos marcadores génicos se pueden usar para determinar si un sujeto específico responde a una multicinasasa específica a la dosis predeterminada. Ejemplos no limitantes de la dosis a administrar incluyen aproximadamente 0,1 $\mu\text{g/kg}$, aproximadamente 1 $\mu\text{g/kg}$, aproximadamente 10 $\mu\text{g/kg}$, aproximadamente 100 $\mu\text{g/kg}$, aproximadamente 1 mg/kg , aproximadamente 10 mg/kg , aproximadamente 50 mg/kg , aproximadamente 100 mg/kg o más.

10 En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento se pueden aplicar basándose en un método de administración. Por ejemplo, para cada método de administración de fármaco predeterminado del mismo inhibidor multicinasasa, se puede identificar un conjunto de marcadores génicos, y estos marcadores génicos se pueden usar para determinar si un sujeto específico responde al inhibidor multicinasasa usando el método de administración de fármaco predeterminado. Ejemplos no limitantes de una vía para administración incluyen mucosa, enteral, parental, transdérmica/ transmucosa e inhalación. En una realización, la vía mucosa es por la mucosa nasal, orofaríngea, ocular o genitourinaria. En otra realización, la vía enteral es oral, rectal o sublingual. Aún en otra realización, la vía parenteral es una cualquiera de inyección o infusión intrarterial, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea y submucosa. Aún en otra realización, la vía transdérmica/ transmucosa es tópica. Aún en otra realización, la vía por inhalación es intranasal, orofaríngea, intratraqueal, intrapulmonar o transpulmonar.

20 En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento se pueden aplicar basándose en una combinación de fármacos. Por ejemplo, para cada combinación de fármacos predeterminada de un inhibidor multicinasasa y un inhibidor no multicinasasa, o una combinación de dos o más inhibidores multicinasasa, se puede identificar un conjunto de marcadores génicos, y estos marcadores génicos se pueden usar para determinar si un sujeto específico responde a la combinación de fármacos que comprende un inhibidor multicinasasa.

25 En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento se pueden aplicar basándose en una formulación. Por ejemplo, para cada formulación de fármacos predeterminada de un inhibidor multicinasasa dado, se puede identificar un conjunto de marcadores génicos, y estos marcadores génicos se pueden usar para determinar si un sujeto específico responde al inhibidor multicinasasa usando la formulación de fármacos predeterminada.

30 Los genes marcadores y los métodos asociados descritos en el presente documento se pueden usar para todos los fines adecuados. En algunas realizaciones, se usan en ensayo clínico prospectivo. En algunas realizaciones, se usan en la práctica del tratamiento clínico/prevención.

También se proporcionan métodos para descubrir genes marcadores predictivos. En algunas realizaciones, los métodos comprenden un estudio "tipo ensayo clínico de fase II". En algunas realizaciones, los métodos comprenden aplicar uno o más fármacos a las células derivadas de un sujeto y medir el perfil de expresión de uno o más genes en las células. En algunas realizaciones, el estudio comprende usar modelos de PDX. En algunas realizaciones, el estudio comprende usar bioinformática y análisis estadístico. En algunas realizaciones, se usan bioinformática y análisis estadístico para identificar un panel de marcadores génicos específicos que tienen una alta correlación con la respuesta al fármaco o resistencia al fármaco. Las posibles aplicaciones incluyen, pero no se limitan a: a) descubrimiento de biomarcadores para candidato a fármaco clínico en etapa temprana; b) selección de indicación y expansión; c) gestión del ciclo vital de los fármacos comercializados; d) descubrimiento de indicación novedosa para fármacos "de imitación".

45 En algunas realizaciones, la eficacia de sorafenib, sunitinib, axitinib, vandetanib, pazopanib, cabozantinib u otros inhibidores multicinasasa se mide en un panel de modelos de PDX. En algunas realizaciones, cada panel tiene múltiples ratones, al menos 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más. En algunas realizaciones, se incluye un grupo de control y un grupo de tratamiento. El grupo de control recibe vehículo solo. El grupo de tratamiento recibe sorafenib, sunitinib, axitinib, vandetanib, pazopanib, cabozantinib u otros inhibidores multicinasasa.

50 En algunas realizaciones, para cada panel de PDX, se cuantifica la eficacia del fármaco por % de $\Delta T/\Delta C$, en donde ΔT es el cambio del volumen del tumor en el grupo de tratamiento y ΔC es el cambio del volumen del tumor en grupo de control. En algunas realizaciones, los niveles de ARNm de expresión de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más genes marcadores probados se describen por micromatriz, RNAseq y/o RT-PCR. En algunas realizaciones, los niveles de proteína de los marcadores se describen por inmunoensayo. En algunas realizaciones, se calcula una puntuación de distintivo basada en las expresiones o los niveles de proteína de los genes marcadores, y se cuantifica su potencia predictiva por el coeficiente de determinación (r^2) y el valor de p asociado. En algunas realizaciones, valores más altos de r^2 y/o valores más bajos del valor p indican mejor potencia predictiva. En algunas realizaciones, se usa un valor de p de al menos más pequeño que 0,05 para considerar que el distintivo tiene potencia predictiva.

La presente invención se ilustra adicionalmente por los siguientes ejemplos que no se deben interpretar como limitantes.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Números significativos de modelos HCC-HuPrime® son sensibles o parcialmente sensibles a sorafenib.

Los modelos experimentales que capturan mecanismos oncogénicos de CHC humano son críticos para evaluar los tratamientos para CHC y descubrir biomarcadores predictivos de la respuesta del paciente. Los modelos de xenoinjerto derivado de paciente (PDX) reflejan los perfiles histopatológicos y genéticos de los pacientes (2-7). Los presentes inventores han establecido recientemente un gran conjunto de modelos de PDX de CHC (denominados HCC-HuPrime®, o avatares de paciente) injertando fragmentos de tejido tumoral del paciente sin tratamiento previo en ratones inmunodeprimidos. Los presentes inventores probaron sorafenib en una cohorte aleatorizada de HCC-HuPrime en el estudio de tipo ensayo clínico. El estudio condujo a la identificación de "respondedores y no respondedores". Los presentes inventores describieron a continuación la expresión de estos modelos usando la tecnología de micromatrices GeneChip. Aplicando análisis estadístico, los presentes inventores han identificado un distintivo molecular específico que está asociado con la respuesta, o se denomina HuSignature®. El distintivo de expresión génica consiste en solo algunos genes, puede ser predictivo de la respuesta de pacientes con CHC a sorafenib y también rectificable para el desarrollo de pruebas diagnósticas con fines terapéuticos usadas para la estratificación de pacientes en la clínica. El distintivo se puede usar como guía para tratar el paciente con CHC que es probable que sea, respondedor, mientras que evita tratar los respondedores poco probables, maximizando así el beneficio del tratamiento mientras se minimiza uno individualizado.

Los presentes inventores han establecido un gran panel de modelos PDX de CHC trasplantando tejidos tumorales quirúrgicamente extirpados de pacientes asiáticos con CHC sin tratamiento previo por injerto subcutáneo en ratones Balb/c sin pelo. La tasa de absorción para el injerto de CHC es ~20 %, moderada en comparación con la alta tasa para colorrectal (CRC) (8), y similar a aquella para CPCNP (9, 10). Los presentes inventores estuvieron interesados en identificar modelos que responderían o no responderían a sorafenib. Para este fin, los presentes inventores probaron una cohorte de 21 HCC-HuPrime aleatoriamente seleccionados tratándolos con sorafenib. Los resultados demostraron que la mayoría de los modelos de CHC tratados por administración diaria por vía oral de sorafenib a las dosis de 50 mg/kg mostraron un grado variable de respuestas al tratamiento como se mide por % de $\Delta T/\Delta c$ (FIG. 1) (Tabla 1). 13 de los 21 PDX (62 %) lograron la inhibición eficaz del crecimiento tumoral con % de $\Delta T/\Delta c < 40$ % ($p < 0,05$). Por otra parte, también hay modelos que son bastante o parcialmente resistentes a sorafenib, no respondedores o mal respondedores, que incluyen los modelos LI0334 y LI0050 como se muestra en la FIG. 1.

Tabla 1.

	Modelo N°	Sorafenib	$\Delta T/\Delta C$ (día 14-día 15)	Valor de p
001	LIM348	50mg/kg p.o. qd×14	(0,02)	0,001
002	LIM1025	50mg/kg p.o. qd×14	0,01	<0,001
003	LIM752	50mg/kg p.o. qd×14	0,10	<0,001
004	LIM1081	50mg/kg p.o. qd×13	0,14	0,015
005	LIM1098	50mg/kg qd×14 p.o.	0,14	0,008
006	LIM612	50mg/kg p.o. Qd×22	0,15	0,001
007	LIM1035	50mg/kg p.o. qd×14	0,16	0,005
008	LIM1005	50mg/kg p.o. qd×14	0,21	0,015
009	LIM574	50mg/kg p.o. qd×14	0,21	0,002
010	LIM941	50mg/kg p.o. 5 días con/2 días descanso	0,23	<0,001
011	LIM1074	50mg/kg p.o. qd×13	0,35	0,032
012	LIM801	50mg/kg p.o. 5 días con/2 días descanso	0,37	0,001
013	LIM1054	50mg/kg p.o. qd×14	0,38	0,045
014	LIM1097	50mg/kg p.o. qd×14	0,41	0,046
015	LIM1057	p.o. 50mg/kg, qd×14	0,43	0,003
016	LIM1068	50mg/kg p.o. qd×13	0,47	0,024
017	LIF1069	50mg/kg p.o. qd×14	0,47	0,024
018	LIM1078	50mg/kg p.o. qd×13	0,48	0,055
019	LIM1088	50mg/kg p.o. qd×13	0,54	0,182
020	LIMsh050	50mg/kg p.o. qd×14	0,78	0,134
021	LIM334	50mg/kg p.o. 5 días con/2 días descanso	1,13	0,659

Ejemplo 2. PDX de CHC se puede clasificar en tres categorías principales por perfilado de expresión génica global

- 5 El CHC es una enfermedad de diversos tipos. El perfilado de expresión génica global de muestras tumorales de paciente ha revelado que el CHC se puede clasificar en tres subtipos principales. Recientemente, el análisis del transcriptoma ha clasificado el CHC en tres categorías principales con distintos parámetros clínicos, así como diferenciación celular¹. Son S1 (grupo de tipo tallo con activación de la vía de WNT y TGF- β), S2 (activación de MYC y AKT) y S3 (diferenciación de hepatocitos). Se cree que los PDX de CHC son modelos experimentales predictivos
- 10 que mantienen los perfiles histopatológicos y genéticos originales de los pacientes^{2,3}. Este presente estudio intentó probar esta hipótesis demostrando si el avatar de CHC tenía perfiles genómicos similares a los tumores del paciente en clasificación y propiedades biológicas.

En primer lugar, se perfilaron todos los PDX de CHC descritos usados en el ensayo de avatar para la expresión génica global como se describe previamente (9, 10). Los presentes inventores evaluaron el parecido de sus "avatars de

CHC" con los tumores de pacientes usando el mismo algoritmo que se usó para clasificar las muestras clínicas del paciente¹. Se pueden clasificar veintidós modelos de PDX de CHC en 3 grupos, entre los que S1 y S2 están más estrechamente relacionados (véase la Tabla 2). Usando los 572 genes generados a partir del algoritmo, se obtuvieron las mismas clasificaciones por agrupamiento jerárquico y análisis de componentes principales (PCA), excepto por dos valores atípicos. Los resultados demuestran que la cohorte de PDX de CHC de los presentes inventores se puede dividir en las tres mismas subclases que las de las muestras de paciente¹.

Usando los criterios de expresión de miARN desarrollados por Luk et al., se clasificó el conjunto de PDX de CHC en dos clases, 14q32.2-hi y 14q32.2-lo. Cuando se comparó con las subclases de S1, S2, S3 determinadas por el perfilado de ARNm descrito anteriormente, S1 pertenece a 14q32.2-lo y S2/3 pertenece a 14q32.2-hi (excepto LI1025, LI1078) (véase la Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de HCC-HuPrime® por ARNm y perfilado de miARN

Modelo de PDX	por ARNm	por clúster de miARN 14q32.2
LI0612	clase 1	baja expresión
LI0941	clase 1	baja expresión
LI0348	clase 1	NA
LI1646	clase 1	baja expresión
LI1074	clase 1	Baja expresión
LI1639	clase 1	baja expresión
LI0801	clase 1	baja expresión
LI1055	clase 1	Baja expresión
LI1098	clase 1	baja expresión
LI1057	clase 1	baja expresión
LI1058	clase 1	baja expresión
LI1054	clase 1	baja expresión
LI0050	clase 2	alta expresión
LI0752	clase 2	alta expresión
LI1025	clase 2	
LI0574	clase 2	
LI1035	baja expresión	alta expresión
LI1068	NA	alta expresión
LI1069	clase 3	alta expresión
LI1078	clase 3	baja expresión
LI1081	clase 3	NA
LI1088	clase 3	alta expresión

Se encontró que los niveles de ARNm de AFP en suero y de AFP en tumor estaban fuertemente y positivamente correlacionados, y también se asociaron a S2/3¹ y 14q32.2-hi⁴, de acuerdo con informes previos¹. Se encontró que seis marcadores de tipo tallo no se asociaban a S1¹, ni a 14q32.2-hi⁴, así que diferente del informe por Luk et al⁴. Parece que la activación de c-MET, como se define por respuesta a inhibidor de c-MET, solo se observó en S1, de acuerdo con una de las observaciones previas⁵, pero no las otras⁴. Cuando todos estos modelos se trataron con sorafenib, un inhibidor multikinasa, pareció que no hubo correlación en las respuestas tumorales entre las subclases (datos no mostrados). Los presentes inventores están investigando actualmente la respuesta a fármaco relevante para la clasificación para investigar la utilidad de esta clasificación. Sin embargo, los datos de los presentes inventores

sugirieron que HCC-HuPrime® son buenos representantes de los tumores de paciente, y así son modelos experimentales probablemente predictivos.

Ejemplo 3. Identificación del distintivo de expresión génica de CHC predictivo de respuesta a sorafenib.

Se usó un método estadístico basado en la regresión lineal para identificar el biomarcador predictivo (es decir, distintivo génico) usando niveles globales de expresión génica y el efecto del tratamiento con sorafenib medido en PDX de CHC como por % de $\Delta T/\Delta C$ como se ha descrito anteriormente. Por criterios estadísticos prefijados que incluyen el valor de $p < 0,0001$, intervalo de expresión génica en PDX de CHC probado > 4 veces, ningún valor atípico en el análisis de regresión lineal, los presentes inventores pueden obtener un distintivo que consiste en 8 genes que demostraron la buena predictibilidad (por ejemplo, FIG. 1, y la Tabla 3). Merece la pena indicar que un distintivo con más genes creará mejor relevancia y valor de p más pequeño, mientras que tendrá menos valores prácticos en la aplicación clínica. La rigurosidad de los criterios prefijados determinará el número de genes distintivos.

Aunque estos genes distintivos se identifican puramente por análisis estadístico y no se usó conocimiento biológico para hacer ninguna filtración antes y después del análisis, estos genes distintivos se pueden usar para predecir la respuesta de un sujeto a un inhibidor multikinasa. Varios genes están relacionados con el metabolismo de la glucosa y la fructosa. Dos genes están en las vías mediadas por interferón (IFN) (nota: está en curso un ensayo clínico de fase I para usar Peginterferón alfa-2b con sorafenib en pacientes con carcinoma de células renales no extirpable o metastásico claro, véase ClinicalTrials.gov N° de identificador: NCT00589550).

Tabla 3. Genes distintivos a modo de ejemplo

ID de gen	Nombre de gen	Anotación del gen	Referencia
SEC14L2	2 de tipo SEC14 (<i>S. cerevisiae</i>), también conocido como tipo SEC14 (<i>S. cerevisiae</i>), proteína tipo SEC14, C22orf6, proteína asociada a tocoferol, TAP, TAP1, hTAP, proteína asociada a alfa-tocoferol, proteína de transferencia de escualeno, SPF, KIAA1186 o KIAA1658	Este gen codifica una proteína citosólica que pertenece a una familia de proteínas de unión a lípidos que incluyen Sec14p, proteína de transferencia de alfa-tocoferol y proteína de unión a retinol celular. La proteína codificada estimula la escualeno monooxigenasa que es una enzima en la dirección 3' en la vía biosintética del colesterol. Alternativamente, se han identificado para este gen variantes de transcrito cortadas y empalmadas que codifican diferentes isoformas. (proporcionadas por RefSeq)	http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SEC14L2 SEQ ID NO: 1 variante 1 de transcrito de SEC14L2 SEQ ID NO: 2 isoforma 1 de SEC14L2 SEQ ID NO: 3 variante 2 de transcrito de SEC14L2 SEQ ID NO: 4 isoforma 2 de SEC14L2 SEQ ID NO: 5 variante 3 de transcrito de SEC14L2 SEQ ID NO: 6 isoforma 3 de SEC14L2

ID de gen	Nombre de gen	Anotación del gen	Referencia
H6PD	hexosa-6-fosfato deshidrogenasa (glucosa 1-deshidrogenasa), también conocido como GDH, glucosa deshidrogenasa, CORTD1, G6PDH, 6-fosfogluconolactonasa, G6PD, forma H, proteína bifuncional endoplásmica GDH/6PGL, glucosa-1-deshidrogenasa, glucosa deshidrogenasa, glucosa-6-fosfato, deshidrogenasa, salival, EC 1.1.1.49, EC 2.7.4.3 o EC 3.1.1.31	Oxida glucosa-6-fosfato y glucosa, así como otros hexosa-6-fosfatos	http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=H6PD <u>SEQ ID NO: 7</u> <u>variante 1 de transcrito de H6PD</u> <u>SEQ ID NO: 8</u> <u>isoforma 1 de H6PD</u> <u>SEQ ID NO: 9</u> <u>variante 2 de transcrito de H6PD</u> <u>SEQ ID NO: 10</u> <u>isoforma 2 de H6PD</u>
TMEM140	proteína transmembranaria 140	NA	http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TMEM140 <u>SEQ ID NO: 11</u> <u>transcrito de TMEM140</u> <u>SEQ ID NO: 12</u> <u>proteína TMEM140</u>
SLC2A5	familia 2 de vehículos de soluto (transportador facilitado de glucosa/fructosa), miembro 5, también conocido como GLUT5, tipo 5 de transportador de glucosa, intestino delgado, GLUT-5, proteína 5 de tipo transportador de glucosa o transportador de fructosa	Vehículo sensible a citocalasina B. Parece que funciona principalmente como transportador de fructosa	http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SLC2A5 <u>SEQ ID NO: 13</u> <u>variante 1 de transcrito de SLC2A5</u> <u>SEQ ID NO: 14</u> <u>isoforma 1 de SLC2A5</u> <u>SEQ ID NO: 15</u> <u>variante 2 de transcrito de SLC2A5</u> <u>SEQ ID NO: 16</u> <u>isoforma 2 de SLC2A5</u>
ACTA1	actina, alfa 1, músculo esquelético, también conocido como ACTA, 3 de tipo miopatía nemalínica, ASMA, CFTD1, NEM3, CFTD, CFTDM, MPFD, NEM1, NEM2, actina, alfa-músculo esquelético o alfa-actina-1	Las actinas son proteínas altamente conservadas que participan en diversos tipos de motilidad celular y se expresan ubicuamente en todas las células eucariotas	http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ACTA1 <u>SEQ ID NO: 17</u> <u>transcrito de ACTA1</u> <u>SEQ ID NO: 18</u> <u>proteína ACTA1</u>

ID de gen	Nombre de gen	Anotación del gen	Referencia
IRF8	factor 8 regulador de interferón, también conocido como ICSBP1, proteína de unión 1 a la secuencia consenso de interferón, proteína de unión a interferón consenso, H-ICSBP, UCSBP, o IRF-8,	Se une específicamente a la región reguladora en la dirección 5' de IFN de tipo I y los genes de MHC de clase I inducibles por IFN (la secuencia consenso de interferón (ICS)). Desempeña una función reguladora negativa en células del sistema inmunitario	http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=IRF8 <u>SEQ ID NO: 19</u> <u>transcrito de IRF8</u> <u>SEQ ID NO: 20</u> <u>proteína IRF8</u>
STAT2	transductor de señales y activador de la transcripción 2, 113 kDa, también conocido como ISGF-3, P113, STAT113, activador de la transcripción inducido por interferón alfa, transductor de señales y activador de la transcripción 2, p113	Transductor de señales y activador de la transcripción que media en la señalización por IFN de tipo I (IFN-alfa e IFN-beta). Tras la unión de IFN de tipo I a receptores de la superficie celular, se activan Jak cinasas (TYK2 y JAK1), que conducen a la fosforilación de tirosina de STAT1 y STAT2. Los STAT fosforilados se dimerizan, se asocian con ISGF3G/IRF-9 para formar un complejo denominado el factor de transcripción ISGF3, que entra en el núcleo. ISGF3 se une al elemento de respuesta estimulado por IFN (ISRE) para activar la transcripción de genes estimulados por interferón, que conducen la célula a un estado antiviral	http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=STAT2 <u>SEQ ID NO: 21</u> <u>variante 1 de transcrito de STAT2</u> <u>SEQ ID NO: 22</u> <u>isoforma 1 de STAT2</u> <u>SEQ ID NO: 23</u> <u>variante 2 de transcrito de STAT2</u> <u>SEQ ID NO: 24</u> <u>isoforma 2 de STAT2</u>
UGT2A1 / UGT2A2	familia 2 de la UDP glucuronosiltransferasa, polipéptido A1, locus complejo, también conocido como UDP-glucuronosiltransferasa 2A1, UDPGT 2A, familia 2 de la UDP glucosiltransferasa, polipéptido A1, UGT2A2, o EC 2.4.1.17	UDP-glucuronosiltransferasas catalizan las reacciones de biotransformación de la fase II en las que sustratos lipófilos se conjugan con ácido glucurónico para aumentar la solubilidad en agua y potenciar la excreción. Son de gran importancia en la conjugación y la posterior eliminación de xenobióticos posiblemente tóxicos y compuestos endógenos. Activos en odorantes y parece que están implicados en el olfato; podría ayudar a limpiar las moléculas odorantes lipófilas claras del epitelio sensorial	http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=UGT2A1 <u>SEQ ID NO: 25</u> <u>variante 1 de transcrito de UGT2A1</u> <u>SEQ ID NO: 26</u> <u>isoforma 1 de UGT2A1</u> <u>SEQ ID NO: 27</u> <u>variante 2 de transcrito de UGT2A1</u> <u>SEQ ID NO: 28</u> <u>isoforma 2 de UGT2A1</u> <u>SEQ ID NO: 29</u> <u>variante 3 de transcrito de UGT2A1</u> <u>SEQ ID NO: 30</u> <u>isoforma 3 de UGT2A1</u>

Materiales y métodos

Muestras tumorales de pacientes e injerto en ratones inmunodeprimidos. Se obtuvieron tejidos tumorales recientemente y quirúrgicamente extirpados de los pacientes diagnosticados como CHC mediante colaboración con el Instituto de Medicina Traslacional de Beijing Keluoan y el Cuarto Hospital de la Universidad Médica de Hebei con autorización del Comité de ética médica del Cuarto Hospital de la Universidad Médica de Hebei y los consentimientos informados de los pacientes. Otros han descrito ampliamente los injertos de fragmentos de tumor de pacientes en ratones inmunodeprimidos por vía subcutánea. Brevemente, los tumores se cortaron en fragmentos de 3 x 3 x 3 mm³ y se inocularon por vía subcutánea en los flancos de los ratones (Balb/c desnudos, 6-8 semanas, hembra, Beijing HFK Bioscience Co. Ltd., Beijing, China). El crecimiento tumoral se monitorizó dos veces a la semana usando un compás calibrador. Los modelos de tumor establecido de estas muestras de paciente, denominadas el pase 0 o P0, se reinjertaron en serie para mantener los tumores, estos pases posteriores se denominaron P1, 2, 3... (< 10). Cuando los tamaños de los tumores alcanzan 500-700 mm³ (1/2 longitud x anchura²), se recogieron para la siguiente ronda de injerto para someter a pases los tumores y para realizar estudios de farmacología, histopatología, inmunohistología, análisis celular y molecular. Todos los procedimientos se realizaron en condiciones estériles en las instalaciones de Crown Bioscience SPF. Todos los estudios que implican a animales experimentales se llevaron a cabo en estricta conformidad con las recomendaciones de la Guide for the Care and Use of Laboratory Animals de los Institutos Nacionales de Salud. El protocolo fue autorizado por el Comité de Ética de Experimentación Animal de Crown Bioscience, Inc. (Comité IACUC de Crown Bioscience).

Evaluación de la actividad antitumoral. Cuando el volumen del tumor alcanzó 100-150 mm³, los ratones se agruparon aleatoriamente en dos grupos de 5 ratones con volumen del tumor promedio similar. El grupo de control se trató inmediatamente después de la agrupación con control de vehículo (PBS, inyección IP semanal durante dos semanas); los grupos de tratamiento se trataron con uno de los siguientes: cetuximab (inyección IP semanal durante dos semanas, 1 mg/ratón, Merck KGaA), erlotinib (diaria oral, 50 mg/kg, Nanjing Angel Pharmaceutical Co.), crizotinib (diaria oral, 50 mg/kg, Selleckchem.com). El crecimiento tumoral se monitorizó dos veces a la semana, y se calcularon el valor del % de $\Delta T/\Delta C$ para evaluar la respuesta tumoral al tratamiento (ΔT = cambio del volumen del tumor en el grupo de tratamiento y ΔC = cambio del volumen del tumor en el grupo de control).

Análisis de IHC de tumores HuPrime®. Se usó inmunohistoquímica convencional para analizar tejidos tumorales a partir de los modelos de HuPrime. Brevemente, los tejidos se fijaron en 10 % de formalina tamponada neutra y se incorporaron en parafina por procedimientos histológicos convencionales. Después de la desparafinización y la rehidratación, secciones de tejido de 3 µm de espesor se pretrataron a 95 °C en citrato de sodio 0,01 M, disolución a pH 6,0 durante 30 min, seguido por tinción con anticuerpo monoclonal anti-pERK o pEGFR humano de conejo (Cell Signaling, Boston, EE. UU.). Se detectó la tinción positiva usando el kit LP large Volume Detection System HRP Polymer (Ready-To-Use) de Ultra Vision (Lab Vision, Fremont, CA). Se usó DAB como sustrato cromogénico, y las secciones se contratiñeron con hematoxilina de Gill (Fisher Scientific, Fair Lawn, EE. UU.). Entonces se puntuaron los especímenes de prueba independientemente por tres investigadores en un modo cegado por los siguientes criterios: 0, sin tinción; 1+, tinción mínima; 2+, tinción moderada; 3+, tinción fuerte. Se identificaron las áreas de más intensidad barriendo las secciones de tumor a baja potencia (x100), y luego se fotografiaron las imágenes a alto aumento (x400) usando el sistema de microscopía Olympus BX51 con la cámara digital DP71 (Olympus, Melville, NY).

Perfilado de expresión de PDX de CHC y análisis del número de copias de genes. Se recogieron tejidos tumorales HCC-HuPrime™ frescos de ratones portadores de tumores, se ultracongelaron y se almacenaron a -80 °C antes de usarse para el análisis genético y genómico. Para el análisis del perfilado génico, se aisló el ARN total de los tejidos congelados usando Trizol (Invitrogen, Carlsbad, CA) por las instrucciones del fabricante, y se purificó usando minicolumnas RNeasy (Qiagen). Se evaluó la calidad de ARN en un Bioanalyser (Agilent). Solo se usaron muestras de ARN con alta calidad (RIN>8) para los ensayos de perfilado de la expresión en placas de matriz Affymetrix HG-U219 siguiendo el protocolo estándar (kit de expresión GeneChip® 3'IVT, Manual de Usuario, Affymetrix, P/N 702646 Rev. 8). Se normalizó el conjunto de datos sin procesar CEL de todas las muestras por el algoritmo RMA. Se expresó la intensidad del conjunto de sondas como valores transformados por log (2). Para el ensayo de SNP/CNV usando chips Affymetrix® SNP6.0, se aisló ADN genómico y se purificó usando el kit de aislamiento de tejido y sangre de ADN genómico (Qiagen) siguiendo las instrucciones del fabricante. Se realizaron el procesamiento de ADN y la hibridación del chip siguiendo el protocolo convencional de Affymetrix (Affymetrix® Genome-Wide Human SNP Nsp/Sty 6.0 User Guide, P/N 702504, Rev. 4). Los datos sin procesar CEL se sometieron a control de calidad y se filtraron para retirar muestras de baja tasa de llamada y se realizaron análisis del número de copias génicas por los métodos PICNIC y/o PennCNV. Para algunas de las muestras, se determinaron por qPCR los números de copias génicas relativas. Brevemente, se sometieron los mismos ADN genómicos a amplificación usando cebadores específicos de MET (SEQ ID NO: 31, MET-F: GCTGGTGGTCCTACCATACATG; SEQ ID NO: 32, MET-R: CTGGCTTACAGCTAGTTTGCCA) por PCR cuantitativa basada en SYBR Green. Se usó el gen retrotransposón LINE-1 de mamífero como referencia. Se analizaron los datos de q-PCR en el sistema chromo4 usando el software Opticon Monitor 3 para generar los datos sin procesar. Entonces se procesaron los datos sin procesar usando el método de cuantificación relativa de delta CT. $\Delta CT = (\text{valor de CT del gen diana}) - (\text{valor de CT del gen de referencia})$. Entonces se convirtieron los valores de delta CT en el valor de intensidad ($\text{POWER}(\Delta CT, -2)$). Todos los datos se normalizaron a los de una muestra con número conocido de copias de MET para obtener el número relativo de copias MET.

Discusión

El carcinoma hepatocelular (CHC) es heterogéneo. La única terapia diana autorizada es sorafenib, ya sea como monoterapia o en combinación con quimioterapia. Sin embargo, el tratamiento hasta la fecha ha mostrado beneficio global limitado. Sin embargo, como inhibidor multicinasas, esto es debido en gran medida a la alta toxicidad y también la baja eficacia global, puesto que existe la ausencia de estratificación de pacientes que puede identificar los probables respondedores que realmente se pueden beneficiar del tratamiento y los probables no respondedores que pueden evitar la toxicidad innecesaria. Por tanto, el desarrollo de dicho tratamiento individualizado mejoraría los beneficios del tratamiento global. Desafortunadamente, la práctica clínica de sorafenib no ha revelado hasta la fecha biomarcadores eficaces que apoyen dichos tratamientos individualizados.

Los PDX de CHC capturan la fisiología original de la enfermedad del paciente, así como la diversidad genética subyacente para cada paciente (2). Estos modelos experimentales se pueden usar como "sustitutos de paciente o xenopacientes (12)" para los candidatos a fármaco de prueba antes del comienzo del desarrollo clínico. Un gran conjunto de PDX de CHC establecidos, o una biblioteca de PDX de CHC, puede representar la heterogeneidad y la diversidad de las enfermedades. Con su disponibilidad, se pueden usar para realizar un estudio de tipo ensayo clínico de fase II aleatorizado en cualquier fármaco dado. Dichos ensayos no solo revelan el beneficio global del tratamiento demostrando el % de respondedores, sino que también revelan posiblemente valiosos biomarcadores (o distintivos moleculares) que se asocian a estos respondedores, si los modelos se han perfilado exhaustivamente, como los descritos en este informe. Estos biomarcadores, una vez validados en la clínica, se pueden usar posiblemente para la estratificación de pacientes.

Este informe describió un estudio de tipo ensayo clínico en parámetros experimentales bien controlados y usando un panel de modelos HCC-HuPrime® aleatorizados de anotaciones genéticas completas. El análisis estadístico de los datos de ensayo de los presentes inventores reveló de hecho un distintivo de expresión génica específica, HCC-Sorafenib-HuSignature™. Este distintivo se puede usar para identificar pacientes con mayor probabilidad de responder, o no responder a, sorafenib, en un ensayo clínico prospectivo y también en la práctica del tratamiento clínico.

En general, la plataforma de los presentes inyectores HuTrial/HuSignature™ ejemplificada en este informe se diseña para descubrir distintivos predictivos realizando un estudio de "tipo ensayo clínico de fase II" que emplea un gran conjunto de modelos de PDX HuPrime® de genoma definido y usando análisis bioinformático y estadístico. La base del proceso es que el resultado puede permitir al bioinformático y bioestadístico identificar el distintivo genético específico que tiene una alta correlación con la respuesta a fármacos o resistencia a fármacos. El distintivo resultante ("conjunto de ensayo") se puede confirmar además o realizando más estudios con modelos HuPrime® adicionales, o en un estudio de ensayo clínico prospectivo ("conjunto de prueba"). Las posibles aplicaciones de esta plataforma incluyen: a) descubrimiento de biomarcadores para el candidato a fármaco clínico en la fase temprana; b) selección de la indicación y expansión; c) gestión del ciclo vital de los fármacos comercializados; d) descubrimiento de indicación novedosa para fármacos "de imitación".

El generador de costes más importante para el desarrollo de fármacos es la alta tasa de ineficacia en el desarrollo clínico de etapa tardía (13). La necesidad de reducir el desgaste de fármacos es especialmente aguda en el campo de la oncología, donde los fármacos frecuentemente fracasan no debido a la toxicidad, sino a la falta de eficacia. El desarrollo satisfactorio de fármacos como trastuzumab, imatinib y gefitinib ha demostrado la necesidad crítica de identificar biomarcadores para seleccionar pacientes que lo más probable es que se beneficien del tratamiento con fármaco. La plataforma de los presentes inventores HuTrial/HuSignature™ podría ser una herramienta muy poderosa que se va a usar para minimizar el desgaste durante el desarrollo clínico de los fármacos.

Los xenoinjertos derivados de paciente (PDXs) se consideran modelos experimentales que imitan los tumores de pacientes, o "avatares de paciente". Los presentes inventores realizaron un ensayo de tipo clínico (tipo fase II) usando una cohorte de 21 xenoinjertos derivados de paciente (PDXs) con carcinoma hepatocelular (CHC), también llamado el ensayo con avatares de paciente, para probar su respuesta al inhibidor multicinasas sorafenib. 13 de los 21 PDXs (62 %) lograron una inhibición eficaz del crecimiento tumoral con $\Delta T/\Delta C < 40\%$ ($p < 0,05$) por el tratamiento de sorafenib a las dosis de 50 mg/kg. Se analizaron los perfiles de expresión génica de estos PDXs para revelar los distintivos de expresión de ARNm que pueden ser predictivos de la respuesta a sorafenib. Este distintivo se puede usar posiblemente para desarrollar pruebas diagnósticas con fines terapéuticos para estratificar el tratamiento de pacientes, o tratamiento individualizado.

Ejemplo 4. Identificación y uso de genes marcadores

Se mide la eficacia de sorafenib, sunitinib, axitinib, vandetanib, pazopanib y cabozantinib en un panel de PDXs de CHC que tiene cada uno múltiples ratones, al menos 3, en tanto el grupo de control que recibe el vehículo. El grupo de tratamiento recibe sorafenib, sunitinib, axitinib, vandetanib, pazopanib o cabozantinib.

Para cada PDX, se cuantifica la eficacia del fármaco por % de $\Delta T/\Delta C$ en donde ΔT es el cambio del volumen del tumor en el grupo de tratamiento y ΔC es el cambio del volumen del tumor en grupo de control. Se describen los niveles de expresión de ARNm o los niveles de proteína de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más genes marcadores por micromatriz, RNAseq

y/o RT-PCR. En algunas realizaciones, los marcadores incluyen SEC14L2, H6PD, TMEM140, SLC2A5, ACTA1, IRF8, STAT2 y/o UGT2A1. En algunas realizaciones, se pueden incluir otros marcadores.

Se calcula una puntuación de distintivo basándose en las expresiones o los niveles de proteína de los genes marcadores, y se cuantifica su potencia predictiva por el coeficiente de determinación (r^2) y el valor de p asociado. Los valores más altos de r^2 y/o los valores más bajos del valor de p indican mejor potencia predictiva. Se necesita un valor de p al menos más pequeño que 0,05 para considerar que el distintivo tenga potencia predictiva. En algunas realizaciones, uno o más marcadores particulares son especialmente útiles para predecir la sensibilidad de un sujeto a un inhibidor multikinasa particular.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente es entendido por un experto habitual en la técnica a la que pertenece la presente invención.

REFERENCIAS

1. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359:378-90.

2. Ding L, Ellis MJ, Li S, Larson DE, Chen K, Wallis JW, et al. Genome remodelling in a basal-like breast cancer metastasis and xenograft. *Nature*. 2010;464:999-1005.

3. Marangoni E, Vincent-Salomon A, Auger N, Degeorges A, Assayag F, de Cremoux P, et al. A new model of patient tumor-derived breast cancer xenografts for preclinical assays. *Clin Cancer Res*. 2007;13:3989-98.

4. Nemati F, Sastre-Garau X, Laurent C, Couturier J, Mariani P, Desjardins L, et al. Establishment and characterization of a panel of human uveal melanoma xenografts derived from primary and/or metastatic tumors. *Clin Cancer Res*. 2010;16:2352-62.

5. Nemati F, Daniel C, Arvelo F, Legrier ME, Froget B, Livartowski A, et al. Clinical relevance of human cancer xenografts as a tool for preclinical assessment: example of in-vivo evaluation of topotecan-based chemotherapy in a panel of human small-cell lung cancer xenografts. *Anticancer Drugs*. 2010;21:25-32.

6. Fichtner I, Rolff J, Soong R, Hoffmann J, Hammer S, Sommer A, et al. Establishment of patient-derived non-small cell lung cancer xenografts as models for the identification of predictive biomarkers. *Clin Cancer Res*. 2008;14:6456-68.

7. Hennessey PT, Ochs MF, Mydlarz WW, Hsueh W, Cope L, Yu W, et al. Promoter methylation in head and neck squamous cell carcinoma cell lines is significantly different than methylation in primary tumors and xenografts. *PLoS One*. 2011;6:e20584.

8. Chen D, Sheng Guo, Jie Cai, Xiaoming Song, Mengmeng Yang, Jianyun Deng, Taiping Chen¹, Jean-Pierre Wery¹, Yiyu Chen¹ and Qixiang Li. Cetuximab response in CRC patient-derived xenografts is predicted by RAS pathway activation rather than KRAS mutation status. En preparación; en presentación.

9. Yang M, Baoen Shan, Qiaoxia Li, Xiaoming Song, Jianyun Deng, Jie Cai, Likun Zhang¹, Junjie Lu, Zhenjian Du, Taiping Chen, Jean-Pierre Wery, Yiyu Chen and Qixiang Li. Overcoming erlotinib resistance with tailored treatment regimen in patient derived xenografts from naïve Asian NSCLC patients. *Int J Cancer*. 2012;Sep 5. doi: 10.1002/ijc.27813. [Publicado electrónicamente previo a su publicación en papel].

10. Yang M, Jie Cai, Sheng Guo, Xuesong Huang, Jie Yang, Dawei Chen, Jiahua Jiang, Likun Zhang, Xiaoming Song, Taiping Chen, Jean Pierre Wery, Yiyu Chen and Qixiang Li. Squamous non-small cell lung cancer (NSCLC-SCC) patient-derived xenografts (PDX) from Asian patients have high response rate (RR) to cetuximab than those from non-SCC patients. Presentado.

11. Loboda A, Nebozhyn M, Klinghoffer R, Frazier J, Chastain M, Arthur W, et al. A gene expression signature of RAS pathway dependence predicts response to PI3K and RAS pathway inhibitors and expands the population of RAS pathway activated tumors. *BMC Med Genomics*. 2010;3:26.

12. Andrea Bertotti GM, Francesco Galimi, et al. A Molecularly Annotated Platform of Patient-Derived Xenografts ("Xenopatients") Identifies HER2 as an Effective Therapeutic Target in Cetuximab-Resistant Colorectal Cancer. *Cancer Discovery*. 2011;1:508-23.

13. Paul. How to improve R&D Productivity: The Pharmaceutical Industry Grand Challenge. *Nature Reviews Drug Discovery* 2010; 9:203-14.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Crown bioscience, Inc.

GUO, Sheng

CHEN, Dawei

ZHANG, Juan

CAI, Jie

5 LI, Henry Qixiang

<120> DISTINTIVOS DE EXPRESIÓN GÉNICA PREDICTIVOS DE LA RESPUESTA DEL SUJETO A UN INHIBIDOR MULTICINASA Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS

10 <130> CRBI-005/01WO

<150> PCT/CN2013/082487

<151> 28-08-2013

15

<160> 32

<170> PatentIn versión 3.5

20 <210> 1

<211> 4304

<212> ADN

<213> Homo sapiens

25 <400> 1

ES 2 813 877 T3

gctccctact ccgcctctcg ggatccttta agaggcgggg cttggctgcc agctccgcgg	60
cccgggcaaa aggctgggac tttactccgg gtggcggcga ggacgagtct gtgctccatc	120
agctgccgca ccgcccgcct cccgccccca aaccccatcc ccgcggttga gccacgatga	180
gcggcagagt cggcgatctg agccccaggc agaaggaggc attggccaag tttcgggaga	240
atgtccagga tgtgctgccg gccctgccga atccagatga ctattttctc ctgcgttggc	300
tccgagccag aagcttcgac ctgcagaagt cggaggccat gctccggaag catgtggagt	360
tccgaaagca aaaggacatt gacaacatca ttagctggca gcctccagag gtgatccaac	420
agtatctgtc aggggggatg tgtggctatg acctggatgg ctgccagtc tggtaacgac	480
taattggacc tctggatgcc aagggtctgc tgttctcagc ctccaaacag gacctgctga	540
ggaccaagat gcgggagtgt gagctgcttc tgcaagagtg tgcccaccag accacaaagt	600
tggggaggaa ggtggagacc atcaccataa tttatgactg cgaggggctt ggcctcaagc	660
atctctggaa gcctgctgtg gaggcctatg gagagtttct ctgcatgttt gaggaaaatt	720
atcccgaaac actgaagcgt ctttttggtg ttaaagcccc caaactgttt cctgtggcct	780
ataacctcat caaaccttc ctgagtgagg aactcgtaa gaagatcatg gtcttgggag	840
caaattggaa ggaggtttta ctgaaacata tcagccctga ccaggcgcct gtggagtatg	900
ggggcaccat gactgaccct gatggaaacc ccaagtgcaa atccaagatc aactacgggg	960
gtgacatccc caggaagtat tatgtgcgag accagggtgaa acagcagtat gaacacagcg	1020
tgcagatttc ccgtggctcc tcccaccaag tggagtatga gatcctcttc cctggctgtg	1080

tcctcaggtg gcagtttatg tcagatggag cggatggttg ttttgggatt ttcctgaaga	1140
ccaagatggg agagaggcag cgggcagggg agatgacaga ggtgctgccc aaccagaggt	1200
acaactccca cctggtccct gaagatggga cctcacctg cagtgatcct ggcacatctatg	1260
tcctgcgggt tgacaacacc tacagcttca ttcattgccaa gaaggtcaat ttcactgtgg	1320
aggctcctgct tccagacaaa gcctcagaag agaagatgaa acagctgggg gcaggcacc	1380
cgaataaaca ccttctccta tagcaggcct gggccctca gtgtctccct gtcaatttct	1440
acccttgta gcagtcattt tcgcacaacc ctgaagccca aagaaactgg gctggaggac	1500
agacctcagg agctttcatt tcagttaggc agaggaagag cgaactgcagt gggctctcgt	1560
gtctatcaaa tacctaagga gtcccaggga gctggctggc catcgtgata ggatctgtct	1620
gtcctgtaaa ctgtgccaac ttcacctgtc caggacagc gaagctgggg gtggcggggg	1680
gcattgtacca cagggtggca gcaggga aaaattagaaa aggtgaaag attgggactt	1740
aacacttcag ggaagtcagc tgccggggag aaacttgctc ctaaatgaac acataagttt	1800
agatcgcaat gaggagtagc agggtagctg gttgctagag ttacggtggg gatcagaaac	1860
tcttccaaac attttagcac tgaggctggg gtagcttttg gcttttcca ggtctcagga	1920
ggtggcctga gtcagcacac atcttccac tcggtagaca ggctggctc tccctcactt	1980
tgagactttg gcaactcctg ggccacacgg cctgcctctt tgattactaa tgattgtcag	2040
tgactcagag ctctctggga cttcgggtac ccaccgctg ttctccatgc aaacaaagcg	2100
ccagggaat gaccacagc gatcgagct gcaggagggg ccaggaggt tgggggtggg	2160
agtgaatgct aaaagcagat cgtccagtgc ccttttcagt gctaccggcc tctcaccag	2220
cagtctcca tgtgagcaac ccgagacaa aaatgctaag tgggatcaag agagcagcac	2280
tcggagaggg tggttgccag tctgagtgtc ccgggtgcc cggcaaccg ctctcagct	2340
gacctgagca aggtcttact aagcagtcct atctctgtgg gaggcattga acgctgcag	2400
ggagttcagg tgccggctcg cgtagccagg cctggaggcc cccaggcag gaggcggcc	2460
aaaggcgggg ccggcgtctc gcagactagg ggtgggggc ggccacagac ggctcgaaa	2520
ccacagccct taccacaatc ccacagccc cggcaacgaa ccacaggtgc tgggctttag	2580
agaacatggg aaggcgccc cagacctggc gggaaacgct ttcctcaga gccaggcccc	2640
ggcccgctct gggaagctca tcttgcaag ctgaggagc tcagggcaaa ggccaggcta	2700
gcgcggaacc gaaggggccg aggtgcacg ggcctctgcc agaacgctca ggacatccc	2760
gcctgggttt acaacgctgt taggaaaatt aaccaatgaa taaagcaacg ttcagtgcgc	2820
agggagtga attcaatgcc caccgctagg ctctcgtctg cctctcactc aagaggccca	2880
aactcagacg gcgtcaggga cccggaccca gcagccgtt cagccaata gataggcg	2940
atgcgagaa atcctcctcg gctctctagc gtgagcttcc ccaaggggcc acgccagct	3000

ES 2 813 877 T3

```

tgccttctga ttggtccagc tgggtgggttg tcttccgccca tctttgatca gggcactaag 3060
gatgctcccc acggccttca cagtgcacggc ggagaccctg ccccgccagc tgctcagtac 3120
gtgccgcgta gcccggtgca gcccaagtgtg agtccggggc agcgcctgcg gagctagcac 3180
tgggcccgaga atgagaggga ggcggaggag cagcgatcac gtgggttttag ggactgtcta 3240
ataattccac gccagcattg ccggtgtttc aggggggtggg aaccgctgcg ttccccatca 3300
acttttctcc caccaccac cctccccaac ctacaagccc agctcagctt gaggtaactg 3360
ctgaccggac tgtcctatac agccctacaa gacagaggcg cctagggctg aaagcggggg 3420
cctccgtagg gagccagcgg gggcctcaat agttactcat tttctctacc tttgatgaaa 3480
ataagagcta attcttaata aggcctaccg ggtatcacgc aaaaaccctg tgcttactat 3540
tacactttgg gttgttgcaa agattaaagg aaataagccg tgcaaagcgc ttaagagctt 3600
ggtataagta agtgctcgtc aatgttggct actctcattt tttttgcaga cgtgggaact 3660
ggggctcagg gaggctaaca gccagtaggc ggcacagcta ggatttgaac ccaggattgt 3720
ctccaacgcc gctcaattat acccgccaag gagtcacaga gacttagtga agtgcacaca 3780
ttgctcacct ggggtgaactg aggtccagcg ggggaaggct tcctcctgtt gtaatcacta 3840
accccaactc tgtctccctt gcccgattca ttcattcgtt aattaattca tccaacatcc 3900
tgtccccaag aagctcagtc tggggacata ctgatccagt taaatgcgag tgcttcctag 3960
ttatacatgg cgactgctga gaagggactc cagagtccag gcacctacct ccagggggct 4020
caccgttcac tcctctagcc tcatttagag ctgcgattaa gagcacggga tctggatcca 4080
cactgtttgg attcaaatca caacttcacc acttagcagc tgtgtgttct gggaaaatga 4140
cccaccttct ctgtgcctcc attttctcac ctgtaaaacg ggctcccagg ctgggtgggag 4200
ggtttcaggt gtaagacatg gagagtcctt tagcgaacat gtagactggc aataaactca 4260
ataaatggtg actgttataa ttaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa 4304

```

<210> 2

<211> 403

5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

```

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

```

```

Ala Lys Phe Arg Glu Asn Val Gln Asp Val Leu Pro Ala Leu Pro Asn
20           25           30

```

```

Pro Asp Asp Tyr Phe Leu Leu Arg Trp Leu Arg Ala Arg Ser Phe Asp
35           40           45

```

10

ES 2 813 877 T3

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

ES 2 813 877 T3

290

295

300

Trp Gln Phe Met Ser Asp Gly Ala Asp Val Gly Phe Gly Ile Phe Leu
305 310 315 320

Lys Thr Lys Met Gly Glu Arg Gln Arg Ala Gly Glu Met Thr Glu Val
325 330 335

Leu Pro Asn Gln Arg Tyr Asn Ser His Leu Val Pro Glu Asp Gly Thr
340 345 350

Leu Thr Cys Ser Asp Pro Gly Ile Tyr Val Leu Arg Phe Asp Asn Thr
355 360 365

Tyr Ser Phe Ile His Ala Lys Lys Val Asn Phe Thr Val Glu Val Leu
370 375 380

Leu Pro Asp Lys Ala Ser Glu Glu Lys Met Lys Gln Leu Gly Ala Gly
385 390 395 400

Thr Pro Lys

<210> 3

<211> 1845

5

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 3

gctccctact ccgcctctcg ggatccttta agaggcgggg cttggctgcc agctccgcgg 60
cccgggcaaa aggctgggac tttactccgg gtggcgccga ggacgagtct gtgctccatc 120
agctgccgca ccgcgcgcct ccgccccca aaccccatcc ccgcggttga gccacgatga 180
gcggcagagt cggcgatctg agccccaggc agaaggaggc attggccaag tttcgggaga 240
atgtccagga tgtgctgccg gccctgccga atccagatga ctattttctc ctgcgttggc 300
tccgagccag aagcttcgac ctgcagaagt cggaggccat gctccggaag catgtggagt 360
tccgaaagca aaaggacatt gacaacatca ttagctggca gcctccagag gtgatccaac 420
agtatctgtc aggggggatg tgtggctatg acctggatgg ctgcccagtc tggtaacgaca 480
taattggacc tctggatgcc aagggtctgc tgttctcagc ctccaaacag gacctgctga 540
ggaccaagat gcgggagtgt gagctgcttc tgcaagagtg tgcccaccag accacaaagt 600
tggggaggaa ggtggagacc atcaccataa tttatgactg cgaggggctt ggcctcaagc 660
atctctggaa gcctgctgtg gaggcctatg gagagtttct ctgcatgttt gaggaaaatt 720
atcccgaaac actgaagcgt ctttttgttg ttaaagcccc caaactgttt cctgtggcct 780

10

ES 2 813 877 T3

```

ataacctcat caaaccttc ctgagtgagg aactcgtaa gaagatcatg gtctgggag      840
caaattggaa ggaggtttta ctgaaacata tcagccctga ccaggtgcct gtggagtatg      900
ggggcaccat gactgaccct gatggaaacc ccaagtgcaa atccaagatc aactacgggg      960
gtgacatccc caggaagtat tatgtgcgag accaggtgaa acagcagtat gaacacagcg     1020
tgcagatttc ccgtggctcc tcccaccaag tggagtatga gatcctcttc cctggctgtg     1080
tcctcaggtg gcagtttatg tcagatggag cggatgttgg ttttgggatt ttctgaaga     1140
ccaagatggg agagaggcag cgggcagggg agatgacaga ggtgctgccc aaccagaggt     1200
acaactccca cctggctcct gaagatggga ccctcacctg cagtgatcct ggcactctgta     1260
agtatctctg ccttggcaat gccttgaagc cccatgtcca gctttctgcc tgtgaggttc     1320
ctcttctctc atggattttt ggctctgagt gtagaacta gaagtggaat gccatcagtt     1380
caatcctctc cttgtataga tgaagaaatc tagccttgga gacttgttta tggtagacca     1440
actggttaac agcaggggtg gactttgatc tcatactcct aggtatgggt gagtcacagt     1500
cctaggcgat cacaggggtt caacacgtct gctttctggt ccaggtctaa ctgggtctgt     1560
gactggacag atatttcttg gggatgctcc ttcccagagg tcacagagac agaactggct     1620
gggtgggcat gggatcacia ggtaagcaga tgctcaaaag tgcagccttc acccctgagt     1680
ttcactcatc tcccagctga ccaaagaatg gacacagact atgagcaggc agtttacaca     1740
agaatataag aatgggaaac agacatttga aaaggtgctt aatctctctt aactttgtaa     1800
taccattaaa attccccttg actcagcaaa aaaaaaaaaa aaaaaa                    1845

```

<210> 4

<211> 392

5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

```

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

Ala Lys Phe Arg Glu Asn Val Gln Asp Val Leu Pro Ala Leu Pro Asn
      20              25              30

Pro Asp Asp Tyr Phe Leu Leu Arg Trp Leu Arg Ala Arg Ser Phe Asp
      35              40              45

Leu Gln Lys Ser Glu Ala Met Leu Arg Lys His Val Glu Phe Arg Lys
 50              55              60

Gln Lys Asp Ile Asp Asn Ile Ile Ser Trp Gln Pro Pro Glu Val Ile
65              70              75              80

```

10

ES 2 813 877 T3

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

ES 2 813 877 T3

Leu Pro Asn Gln Arg Tyr Asn Ser His Leu Val Pro Glu Asp Gly Thr
340 345 350

Leu Thr Cys Ser Asp Pro Gly Ile Cys Lys Tyr Leu Cys Leu Gly Asn
355 360 365

Ala Leu Lys Pro His Val Gln Leu Ser Ala Cys Glu Val Pro Leu Pro
370 375 380

Pro Trp Ile Phe Gly Ser Glu Cys
385 390

<210> 5

<211> 4055

5

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 5

gctccctact ccgcctctcg ggatccttta agaggcgggg cttggctgcc agctccgcgg	60
cccgggcaaa aggctgggac tttactccgg gtggcggcga ggacgagtct gtgctccatc	120
agctgcgcga ccgcgcgcct cccgccccca aaccccatcc ccgcggttga gccacgatga	180
gcggcagagt cggcgatctg agccccaggc agaaggaggc attggccaag tttcgggaga	240
atgtccagga tgtgctgccg gccctgccga atccagatga ctattttctc ctgcgttggc	300
tccgagccag aagcttcgac ctgcagaagt cggaggccat gctccggaag ttggggagga	360
aggtggagac catcaccata atttatgact gcgaggggct tggcctcaag catctctgga	420
agcctgctgt ggaggcctat ggagagtttc tctgcatggt tgaggaaaat tatcccgaaa	480
cactgaagcg tctttttgtt gttaaagccc ccaaactggt tctgtggcc tataacctca	540
tcaaaccctt cctgagttag gacactcgta agaagatcat ggtcctggga gcaaattgga	600
aggaggtttt actgaaacat atcagccctg accaggtgcc tgtggagtat gggggcacca	660
tgactgaccc tgatggaaac cccaagtga aatccaagat caactacggg ggtgacatcc	720
ccaggaagta ttatgtgcga gaccaggtga aacagcagta tgaacacagc gtgcagattt	780
cccgtaggctc ctcccaccaa gtggagtatg agatcctctt ccctggctgt gtcctcaggt	840
ggcagtttat gtcagatgga gcggatgttg gttttgggat ttctctgaag accaagatgg	900
gagagaggca gcgggcaggg gagatgacag aggtgctgcc caaccagagg tacaactccc	960
acctgggtccc tgaagatggg accctcacct gcagtgatec tggcatctat gtcctgcggg	1020
ttgacaacac ctacagcttc attcatgcc aagaaggtaa ttctactgtg gaggtcctgc	1080
ttccagacaa agcctcagaa gagaagatga aacagctggg ggcaggcacc ccgaaataac	1140
acctttctct atagcaggcc tggccccctc agtgtctccc tgtcaatttc tacccttgt	1200

10

ES 2 813 877 T3

agcagtcatt	ttcgcacaa	cctgaagccc	aaagaaactg	ggctggagga	cagacctcag	1260
gagctttcat	ttcagttagg	cagaggaaga	gcgactgcag	tgggtctccg	tgtctatcaa	1320
atacctaagg	agtccccagg	agctggctgg	ccatcgtgat	aggatctgtc	tgtcctgtaa	1380
actgtgcaa	cttcacctgt	ccagggacag	cgaagctggg	gggtggcggg	ggcatgtacc	1440
acaggggtgg	agcagggaaa	aaaattagaa	aagggtgaaa	gattgggact	taacacttca	1500
gggaagtcag	ctgccgggga	gaaacttgct	cctaaatgaa	cacataagtt	tagatcgcaa	1560
tgaggagtag	cagggtagct	ggttgctaga	gttacggtag	ggatcagaaa	ctcttccaaa	1620
catttttagca	ctgaggctgg	ggtagctttt	ggcttttccc	aggtctcagg	aggtggcctg	1680
agtcagcaca	catcttccca	ctcggtagac	aggctggcct	ctccctcact	ttgagacttt	1740
ggcaactcct	gggccacacg	gcctgcctct	ttgattacta	atgattgtca	gtgactcaga	1800
gcttcctggg	acttcgggta	ccccccgct	gttctccatg	caaacaaagc	gccagggaaa	1860
tgaccacag	ggatcgagc	tgacgggagg	gccagggagg	ttgggggtgg	gagtgaatgc	1920
taaaagcaga	tcgtccagtg	cccttttcag	tgctaccggc	ctctcaccaa	gcagtcctcc	1980
atgtgagcaa	ccccgagaca	aaaatgctaa	gtgggatcaa	gagagcagca	ctcgagagag	2040
gtgttttgca	gtctgagtg	cccgcggtgc	ccgccaaccc	gcttcctgac	tgacctgagc	2100
aaggtcttac	taagcagtcc	catctctgtg	ggaggcatgc	aacgcgtgca	gggagttcag	2160
gtgccggtcg	gcgtagccag	gcctggaggc	cccccaggca	ggaggccgcc	caaaggcggg	2220
gccggcgtct	cgcagactag	gggctggggg	cgccacacaga	cggcctcgaa	accacagccc	2280
ttaccccaat	cccacgagcc	ccgccaacga	accacaggtg	ctgggcttta	gagaacatgg	2340
gaaggcggcc	ccagacctgg	cggaacgcc	tttcctcag	agccaggccc	cggccccgtc	2400
tgggaagctc	atcttgcgaa	gctgagggag	ctcagggcaa	aggccaggct	agcgcggacc	2460
ggaaggggcc	gaggtgcac	gggcctctgc	cagaacgctc	aggacatccc	ggcctgggtt	2520
tacaacgctg	ttaggaaaat	taaccaatga	ataaagcaac	gttcagtgcg	cagggagtg	2580
aattcaatgc	ccaccgctag	gctcctcgtc	gcctctcact	caagaggccc	aaactcagac	2640
ggcgtcaggg	accgggaccc	agcagccgtt	tcacgccaat	agatagggcg	catgcgcaga	2700
aatcctcctc	ggctctctag	cgtgagcttt	cccaaggggc	cacgcccagc	ttgccttctg	2760
attggtccag	ctggtgggtt	gtcttccgcc	atctttgatc	agggcactaa	ggatgctccc	2820
cacggccttc	acagtgacgg	cggagaccct	gccccgccag	ctgctcagta	cgtgccgcgt	2880
agcccgtgcg	agccaagtgt	gagtcggggc	gagcgcctgc	ggagctagca	ctggggccag	2940
aatgagaggg	aggcggagga	gcagcgatca	cgtggtttta	gggactgtct	aataattcca	3000
cgccagcatt	gccggtgttt	caggggggtg	gaaccgctgc	gttccccatc	aaactttctc	3060

ES 2 813 877 T3

```

ccaccaccca ccctcccca cctacaagcc cagctcagct tgaggtaact gctgaccgga 3120
ctgtcctata cagccctaca agacagaggg gcctagggct gaaagcgggg gcctccgtag 3180
ggagccagcg ggggcctcaa tagttactca ttttctctac ctttgatgaa aataagagct 3240
aattcttaat aaggcctacc ggggtatcacg caaaaaccct gtgcttacta ttacactttg 3300
ggttggtgca aagattaaag gaaataagcc gtgcaaagcg ctttaagagct tgggtataagt 3360
aagtgtcgt caatgttggc tactctcatt ttttttgcag acgtgggaac tggggctcag 3420
ggaggctaac agccagtagg cggcacagct aggatttgaa ccagaggattg tctccaacgc 3480
cgctcaatta taccgcca ggaagtcacag agacttagtg aagtgcacac attgctcacc 3540
tgggtgaact gaggtccagc gggggaaggc ttcctcctgt tgtaatcact aacccaact 3600
ctgtctcct tgcccgattc attcatcgt taattaattc atccaacatc ctgtcccca 3660
gaagctcagt ctggggacat actgatccag ttaaatacgga gtgcttccta gttatacatg 3720
gcgactgctg agaagggact ccagagtcca ggcacctacc tcccaggggc tcaccgttca 3780
ctcctctagc ctcatctaga gctcgcatta agagcacggg atctggatcc acactgtttg 3840
gattcaaatac acaacttcac cacttagcag ctgtgtgttc tgggaaaatg acccaccttc 3900
tctgtgcctc cattttctca cctgtaaaac gggctcccag gctggtggga gggtttcagg 3960
tgtaagacat ggagagtcct ttagcgaaca ttagactgg caataaactc aataaatggt 4020
gactgttata attaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaa 4055

```

<210> 6

<211> 320

5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

```

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

Ala Lys Phe Arg Glu Asn Val Gln Asp Val Leu Pro Ala Leu Pro Asn
20           25           30

Pro Asp Asp Tyr Phe Leu Leu Arg Trp Leu Arg Ala Arg Ser Phe Asp
35           40           45

Leu Gln Lys Ser Glu Ala Met Leu Arg Lys Leu Gly Arg Lys Val Glu
50           55           60

Thr Ile Thr Ile Ile Tyr Asp Cys Glu Gly Leu Gly Leu Lys His Leu
65           70           75           80

Trp Lys Pro Ala Val Glu Ala Tyr Gly Glu Phe Leu Cys Met Phe Glu

```

10

ES 2 813 877 T3

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

$\langle 210 \rangle$ 7

<211> 9043

5 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 7

ES 2 813 877 T3

accagaaaac gctctgcggc tagagcttca gcacaggctg ggtctgctgt gccgggtctg	60
tatggggaca gctgcacgcc tcttccgctt gtgtgagaac aaaggccgga acctggattc	120
tgatccaaac cccctggccc ccacctctg ggatgttagc agagcctttt aactggcacc	180
caggcatgtg gaatatgctc atagtggcga tgtgcttggc ccttctgggc tgctgcaag	240
cccaggagct ccagggacat gtctccataa tcctgctggg agcaactggg gacctggcta	300
agaagtactt atggcaggga ctgttccagc tgtacctgga tgaagcggg aggggtcaca	360
gttttagctt ccatggagct gctctgacag cccccaagca gggcaagag ctcatggcca	420
aggccctgga atccctctcc tgcccaagg acatggcacc cagtcactgt gcagagcaca	480
aggatcagtt cctgcagctg agccagtacc gccaaactgaa gacggccgag gactatcagg	540
ccctgaacaa ggacatcgag gcacagctcc agcacgcagg cctccgggag gctggcagga	600
tcttctactt ctcaagtcca cccttcgcct atgaagacat tgcccgaac atcaacagta	660
gctgccggcc agggccgggc gcctggctgc gggttgtcct tgagaaacc tttggccatg	720
accacttctc agcccagcag ctggccacag aactcgggac ctttttccag gaggaggaga	780
tgtaccgggt ggaccattac ttaggcaagc aggtgtggc gcagatcctg cttttccgag	840
accagaaccg caaggctttg gacggcctct ggaaccggca ccatgtggag cgggtggaga	900
tcatcatgaa agagaccgtg gatgctgaag gccgcaccag cttctatgag gagtacggtg	960
tcattcgcga cgtcctccag aacctctga cggaggtcct caccctcgtg gccatggagc	1020
tgccccacaa tgtcagcagt gcggaggtg tgctgcggca caagcttcag gtcttccagg	1080
cgctgcgggg cctgcagagg ggcagtgcg tcgtgggcca gtaccagtct tacagtgagc	1140
aggtgcgcag agagctgcag aagccagaca gcttccacag cctgacgccg accttcgcag	1200
ccgtcctagt gcacattgac aaccttcgct gggagggcgt gcctttcatc ctgatgtctg	1260
gcaaagcctt ggacgagaga gtgggctacg ctcgatctt gttcaagaac caggcctgct	1320
gtgtgcagag cgaaggcac tgggcccgg cgagagcca gtgcctgcc cggcagctcg	1380
tcttccacat cggccatggc gacctgggca gccctgccgt gctggtcagc aggaacctgt	1440
tcaggccctc cctgccctcc agctggaagg aaatggagg accacctggg ctccgccttt	1500
tcggcagccc tctgtccgat tactacgcct acagccctgt gcgggagcgg gacgcccact	1560
ccgtcctctt atcccatatc ttccatggc ggaagaattt cttcatcacc acagagaact	1620
tgctggcctc ctggaacttc tggaccctc tgctggagag cctggcccat aaggccccc	1680
gcctctaccc tggaggagct gagaatggc gtctgttgga ctttgagttc agtagcggcc	1740
ggttggtctt ttcccagcag cagccggagc agctggtgcc agggccagg cgggcccac	1800
tgcccagtga cttccaggtc ctcagggcca agtaccgaga gagcccgtg gtctccgcct	1860

ES 2 813 877 T3

gggccgagga gctgatctct aagctggcta atgacatcga ggccaccgct gtgcgagccg	1920
tgccggcgctt tggccagttc cacctggcac tgtcgggggg ctcgagcccc gtggccctgt	1980
tccagcagct ggccacggcg cactatggct tccccgggc ccacacgcac ctgtggctgg	2040
ttgacgagcg ctgcgtccca ctctcagacc cggagtccaa cttccagggc ctgcaggccc	2100
acctgctgca gcacgtccgg atccccctact acaacatcca ccccatgcct gtgcacctgc	2160
agcagcggct ctgcgccgag gaggaccagg gcgccagat ctatgccagg gagatctcag	2220
ccctgggtggc caacagcagc ttcgacctgg tgtgctggg catgggtgcc gacgggcaca	2280
cagcctccct cttcccacag tcacccactg gcctggatgg cgagcagctg gtcgtgctga	2340
ccacgagccc ctcccagcca caccgccgca tgagccttag cctgcctctc atcaaccgcg	2400
ccaagaaggt ggcagtcctg gtcctgggca ggatgaagcg tgagatcacc acgctgggtga	2460
gccgggtggg ccatgagccc aagaagtggc ccatctcggg tgtcctgccg cactccggcc	2520
agctgggtgtg gtacatggac tacgacgcct tcctgggatg agggcgccctg tgccccctgc	2580
ccgcttcgct cctgtgcttt ccttcgcccg tgtcttcctt ccttctcgg ccccgccacc	2640
tgcccagcgt gccctggctc tcagaaacct tctatccac agtcaggccc cagagagggc	2700
aggacaagcc ttgtcccgat gcctttgacc ggcagctctg tgtattggtg gatagatgca	2760
gaaacaagga agaaatggag tctgctcctg agaagcttca aattcaggcc aggagagaag	2820
tcttaagaaa agacctccag cagttacaca ttcatatcaa ccagcacaa acgggatggc	2880
gccccaaactc cggcgttcac aagaggagac gtgacgtggt gggctgaggt taatcaggga	2940
agggttctctg ggggaggtga tccttgaact ggctcccgga gaacattcag agcatgattg	3000
gtagacagaa ggggtgcagag gcgccaggg gagtacattg ccccgctgca agcaggggca	3060
ttggggactg tcttgagacc ctgagggggg caagccctc cttccccagc tgccccctct	3120
tctagaacct ctgcacatct agcctctggc cctcctcttc actgcctcca cctgctcccg	3180
cttgccatcc ctgtctctc catcctggct gtgcagtagg aattccaggc tcctccctgt	3240
gtctttgctg ttcttcagac tcatttata gagaatgagg gctgataaca ggaatacagt	3300
ggcaaagact agactgtgga aagggttcca gaaatctttt ttctttttta attaaaaaaa	3360
atatttgcag agatgagctc ttgctatggt gcccaggctg gtctcaaact cctgggctca	3420
agcgatcctc ccatctcagc ctcccagagt gctgggatta cagggtgtgag ctactgcgcc	3480
cagccccaga aatctcagtg ctggttgagg ctccatttct catttgatga cttgctctgc	3540
gtggggaggt ggggtctcat tccccaaact tcctcaggga ggaccctgc cctccgctgc	3600
tcctctgtcc tgctagcctt cctccaggaa gcacactggg tgcagataat caggacattc	3660
cagagatccc caatttaaga gggtcatttc catctcaggg gactcccgga tgggtgtttc	3720

cgctctcaat	agccccctctt	gttttaccag	gaaagatcca	gttaaatacac	ccactgaggt	3780
gacagctcat	tagcggggag	agagatggag	catcgagtga	cactgggcca	tccagggcgc	3840
tctgctccca	ccagacagga	gctaggcctc	actggcaggg	gggctgcca	cagccttttc	3900
aggggctcgc	ttggcgggtg	acggggccgc	agccaggcct	tctctccctg	ccccttggtg	3960
accccggtgc	ttcctgtctg	ctggcctctc	ctgctactta	tcacttcacc	acgaactctc	4020
tgcctgagac	tggggaagta	agcgggtatc	ttctcagtga	gcatagggtg	gggactgtga	4080
tcttgagaag	ccatgggcca	gcaatacctg	cttttctgaa	gcccccaagg	agggctctga	4140
cattcttttt	aaaaacacca	caaagcaaaa	ttcccaggac	atgtgtagtt	ttgtttgttc	4200
agtatcccac	aacttaaggc	tgggagatgg	aactcttggt	taaggctgat	ttttctgtct	4260
ggcttctccg	caccttccac	ttgctctctg	gatcaggcag	atataaactt	tctagcgcac	4320
tttgagagag	ggctttcttg	ggtgagggag	catggcaaa	tcggtttctc	tctggactgt	4380
ttacacttca	agggggtgga	tttagaggaa	tcctggcttt	cattttcaat	gccagtctga	4440
gacatgttcc	caagccgggg	ctcttggtca	caccacttac	tctggccacc	aacaacaacc	4500
caggccagac	agagcatctc	tttttttttt	ttttgagaca	gagtctctgt	cgccaggcct	4560
ggagcccagt	ggcgagatct	tggctcacta	caacctccac	ctcccggtt	caggcaattc	4620
tcgtgcctaa	gcctcccgag	tagctgcgac	tacaggcgcc	ggccagcatg	cctgtctaat	4680
ttttgtattt	tagtagagac	agggtttcac	catgttgccc	aggtcgtctc	cgaactcctg	4740
agctcaggca	gtctacccac	ctcagcctcc	caaagtgtct	ggattacagg	cgtgagccac	4800
cgcgcccagc	cagaacatct	gtttttacac	ccagagagcg	cccctcgtta	ggacagaacc	4860
acgggtgcca	gagccaggaa	gcgcgcctcc	tggcgcccag	catctgagct	tctacacgtg	4920
atgggcgggc	tcaggagagg	acagggagtc	gtgggtgga	ttccacagct	ggccgcgtgg	4980
gggggcccct	gcaccgcact	gcgcgcctcc	gactgcccct	atccccgcag	cccctgtgcc	5040
ggatttcatt	tcctctctct	ctcccagggt	acctggcccc	agcactctcc	catctgttct	5100
tcaggaaacc	actcctctcc	agttgcaaca	ccaggagaaa	aggggcctcc	acatgcccaa	5160
gtacccctgc	aggatgaagg	gcaggccggc	ccttgatgtg	ccatttctga	ataatagtca	5220
ctgccgccga	gtctaggatg	tcctgttcta	actcagccct	gcctcggatg	caccacccgat	5280
ctgtgcagag	tgggtgtggg	agtgtgggtg	agggctgaaa	tgccaaaggt	ctactttcca	5340
gaatcaagtg	ccttctgcaa	atcatgttgg	aaaagtccaa	acctggagat	gtccctgtgc	5400
ctccgcccct	accacccctt	ttccttcag	ctgtgttagg	aaggagaagt	tttcagaacc	5460
ctctaggctg	gtggctttca	aacttcagac	catgatctgc	agcaagaaac	gtgccttcca	5520
tcataaatca	gtccatttgt	ttacaactgt	gttccaagca	ggtttcataa	agaaattctt	5580
aaccttagaa	cctcggatat	cctctatgtt	ttagttttca	tttttttaaa	atgcttctta	5640

ES 2 813 877 T3

aaattcacta aattgggcta ggtgtggctc atgcctgtaa tcccagcact atgggaggct	5700
gaggtgagag gatcacttga gcccagaagg ttgaaaccag cctgggcaac atagtgagac	5760
cccattctcta caaaaagttt taaaaccagg tatggtggtg ccctcctgtg gtcccagcta	5820
ctcgggagtc tgaggtggga ggatcacctg agcccaggag actgaggctg cagtaaggctg	5880
tgattgcact attgctctct agcctggaaa acagagttag accctatctc aaaaaaaaaa	5940
aaaaaaaaa aggaagagt gatgacaaca gcccaggag cagccccgct cagaacccaa	6000
gtcccaagtt ccagcactgt gttcccaggc aggctgtttg cctcttcctg gtctggaagc	6060
ccttggtgcc tatggtggcg gcagctccca cagtccaggt tccctggtgg ggaccaatga	6120
ttccatccgc atggaagccc acgtgtgcac ttagggggccc ataatggca gaagggcccc	6180
tcctttggga gacctgtca gtcagcatct ctagggcaac cgtgattgcc attttagtag	6240
gggaaggaat caagggactt taagctagat caaaatctgg ggacaaattc tcctgctaac	6300
tgcaagttaa aataggccct tcttactgaa ttccctgtt tgtttctctg cagacaatgc	6360
tttagcccta ctcttgggcc cccaagttag cagagtaatc aaagcttct accgtttggc	6420
ctactattcc agactagtcc ctcgaggggt tcccttccaa aatatgcagg gctcaggctc	6480
ccaattccgg gcctgtctgc tttgcttgtg tttctcctgt ccctgttctc ccggagggcc	6540
caggtggaac tcacgacagg gagggagacg cttcccaaaa acctgcaggg ctatttccca	6600
gaatttggtt ttcaagtaca aaactttttg tcctgtaaga tatatgcagc ctacagaag	6660
cagcctctgc ctccacttta ccagctacgt ttttatctta agcacatggg gctcccttag	6720
aaacttactcc actgatttaa aaaaaaaaaa ctgcctggca gcatctcagt gtcagagtga	6780
gcacggcaca ggaaaggccc gtggtgacga gggtaggtg gccacagtga ccggacgaca	6840
aatgagactc tgcaaatgag actccagagg gtgaagatct ggggtctcca gacatcatag	6900
gccatgtgac ccactagggg ccgcttacct ctggccgtcc gctggctgaa ctgaacgcat	6960
tccctctctc cgcaactctc ccgtgaggct gcacccgtgt gggtagcact ggaagcggca	7020
ctgtttgcat tgtacatagg aaggaaggaa gttcttccag cctcaccagc acctggcagc	7080
gagtcagagc ctgtgagggc atccgaagca gtgatgcagt gtcaacctcc cagctggtgc	7140
cactctgccc tcgggggctc caagcattgt aactcagtca tgggagctgc ctctttgaa	7200
gtgcagatth attcctgtaa taatcctgcc tgcttttacc tctcgtccac tgaccagcaa	7260
gtgtgagtc cggtgtcagt cggcacagtc cagtgtccat ctgcatthgc tcatgcagag	7320
ggggtgagtt gggcactccc tgttgttggg ttcccttttg cagcacactg ggcagtctcc	7380
ctataaaaca aaaaccccac cttctgtgcc ttctgtttha gagcagagct cccctccca	7440
tttctcagt cttccctgca aaatctgtcc accggggaag gcagcaggaa ccctgggcag	7500

ES 2 813 877 T3

```

cggtgttct gggaaggcta gtgacagcag atgtcatcca ggaacagcca cacacggttc 7560
tccaggccgc cgtcagcagc tcaagggtgg gtatgagtga gaagctgagg atctcgcagc 7620
ttgttgctga gcaagggtgca accgggctca tgctgtcatc agcacaagac gggatggcaa 7680
gggctttcag acgcatttcc aagagtcag caagccaggg ggaagatgat ccctttgccg 7740
aagtgtaccc tctagccaac ttttgggagc gcttctgttt gcaaagcgct ggggatgtgc 7800
ctgtctctgt gtgaccacag aacgggaagg gagagcactg gagtaatgac acttctgctg 7860
ctgctttgat tctcaaggct gatctttaaa accctcgcct tgctgacagg tgctttaaag 7920
gcagtctgca tcttttcttc ccttggtgtg ggagaggtaa acactttgat ttgctgaaag 7980
ctgtatggag tatatttgaa cagctagtag ttagctttga aagtggaaat gtgaacagac 8040
actacttggt tcgctttggg tccttcactt tacccccaca gaagtctaga ggcgtctggt 8100
ataaagcggt acggggcgcc tgcattgcagg aggaaggacc tgtattagct ggaaatcatc 8160
aggaaccag cttgcctcca tctctctgag atgtgctggg tacagcctgc ccctcctagt 8220
tctgtccacc gggaagagcc ggctggcgcc agatccccag gggcagagcc cctgctggat 8280
cctgggagct catctttacc tgtgccggag tgggaactgt gattccagcc gggcaggtca 8340
gagtggagca gtgctaagag gctgttgagc gagaactaga cgggcggggc ctgctgcac 8400
tggtatcatgt ttctgtgctc tgcccgcgc tagggactca gggctctggc ttctgccagg 8460
tgaggagcag agagactgtt cccttgggtg gagagggtgt ggcattgagag ccaccattg 8520
ccaagcagca agaattgtcg tgcttttttc cagagagggg aacccactg gtttttgtgg 8580
aaacaatgga aacttacaga tgctgcctg ggatgatgag gcacattcag aacaaatgct 8640
tttttttttt tgagacagag tctcgtctg acgccaggc tggagtgcag tggcgcgac 8700
tcggctcact gcaaactttg cctcccaggt tcaagtgatt ctctacctc agcctccga 8760
gtagctggga ttacaccacc atgccagca aatttttgtg tttttagtag agacggagtt 8820
tcaccatggt ggccaggctg gtctcgaact cctgacctca ggtgatccat ccgccttggc 8880
ctcccaaagt gctgggatta caggcgggag ccaccatgcc tggccagaac aaatgccttt 8940
ttaaaccttt taagaacatt tttaaaatgt ctttttctat gtcaaataa acgtttattt 9000
ttttaaacia taaaattgat ttgccaaaaa aaaaaaaaaa aaa 9043

```

<210> 8

<211> 802

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Met Leu Ala Glu Pro Phe Asn Trp His Pro Gly Met Trp Asn Met Leu

1

5

10

15

10

ES 2 813 877 T3

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

ES 2 813 877 T3

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

ES 2 813 877 T3

515					520					525					
Gly	Arg	Leu	Phe	Phe	Ser	Gln	Gln	Gln	Pro	Glu	Gln	Leu	Val	Pro	Gly
530						535					540				
Pro	Gly	Pro	Ala	Pro	Met	Pro	Ser	Asp	Phe	Gln	Val	Leu	Arg	Ala	Lys
545					550					555					560
Tyr	Arg	Glu	Ser	Pro	Leu	Val	Ser	Ala	Trp	Ser	Glu	Glu	Leu	Ile	Ser
				565					570					575	
Lys	Leu	Ala	Asn	Asp	Ile	Glu	Ala	Thr	Ala	Val	Arg	Ala	Val	Arg	Arg
			580					585					590		
Phe	Gly	Gln	Phe	His	Leu	Ala	Leu	Ser	Gly	Gly	Ser	Ser	Pro	Val	Ala
		595					600					605			
Leu	Phe	Gln	Gln	Leu	Ala	Thr	Ala	His	Tyr	Gly	Phe	Pro	Trp	Ala	His
	610					615					620				
Thr	His	Leu	Trp	Leu	Val	Asp	Glu	Arg	Cys	Val	Pro	Leu	Ser	Asp	Pro
625					630					635					640
Glu	Ser	Asn	Phe	Gln	Gly	Leu	Gln	Ala	His	Leu	Leu	Gln	His	Val	Arg
				645					650					655	
Ile	Pro	Tyr	Tyr	Asn	Ile	His	Pro	Met	Pro	Val	His	Leu	Gln	Gln	Arg
			660					665					670		
Leu	Cys	Ala	Glu	Glu	Asp	Gln	Gly	Ala	Gln	Ile	Tyr	Ala	Arg	Glu	Ile
		675					680					685			
Ser	Ala	Leu	Val	Ala	Asn	Ser	Ser	Phe	Asp	Leu	Val	Leu	Leu	Gly	Met
	690					695					700				
Gly	Ala	Asp	Gly	His	Thr	Ala	Ser	Leu	Phe	Pro	Gln	Ser	Pro	Thr	Gly
705					710					715					720
Leu	Asp	Gly	Glu	Gln	Leu	Val	Val	Leu	Thr	Thr	Ser	Pro	Ser	Gln	Pro
				725					730					735	
His	Arg	Arg	Met	Ser	Leu	Ser	Leu	Pro	Leu	Ile	Asn	Arg	Ala	Lys	Lys
			740					745					750		
Val	Ala	Val	Leu	Val	Met	Gly	Arg	Met	Lys	Arg	Glu	Ile	Thr	Thr	Leu
		755					760					765			
Val	Ser	Arg	Val	Gly	His	Glu	Pro	Lys	Lys	Trp	Pro	Ile	Ser	Gly	Val
	770					775					780				
Leu	Pro	His	Ser	Gly	Gln	Leu	Val	Trp	Tyr	Met	Asp	Tyr	Asp	Ala	Phe
785					790					795					800
Leu	Gly														

ES 2 813 877 T3

<210> 9

<211> 9117

<212> ADN

<213> Homo sapiens

5

<400> 9

tgaggcctga ggcctggggc ggggtggcgg ccgggctggc cttggcctcg cgccttcccc	60
tgcggccgcc gcgggctccg cgggcgggtat cggagtgtcg tgcggcgcgt ggccgcgtga	120
cacgcgcact tgtcggagtg acgggccctg cggaaagagga ggtgcggccc agggcgcagg	180
ggagccctcg ggagcgggcc cggccctcag cgcgcgcccg gccgtgtccc ggaggagcgg	240
cctgcgccgc cgcgcgagag gaagcaccca ggcatgtgga atatgtcat agtggcgatg	300
tgcttggccc ttctgggctg cctgcaagcc caggagctcc agggacatgt ctccataatc	360
ctgctgggag caactgggga cctggctaag aagtacttat ggcagggact gttccagctg	420
tacctggatg aagcggggag gggtcacagt tttagcttcc atggagctgc tctgacagcc	480
cccaagcagg gtcaagagct catggccaag gccctggaat ccctctcctg cccaaggac	540
atggcaccca gtcactgtgc agagcacaag gatcagttcc tgcagctgag ccagtaccgc	600
caactgaaga cggccgagga ctatcaggcc ctgaacaagg acatcgaggc acagctccag	660
cacgcaggcc tccgggaggc tggcaggatc ttctacttct cagtgccacc cttcgcctat	720
gaagacattg cccgcaacat caacagtagc tgccggccag gcccgggcgc ctggctgcgg	780
gttgtccttg agaaaccctt tggccatgac cacttctcag ccagcagct ggccacagaa	840
ctcgggacct ttttccagga ggaggagatg taccgggtgg accattactt aggcaagcag	900
gctgtggcgc agatcctgcc tttccgagac cagaaccgca aggccttggga cggcctctgg	960
aaccggcacc atgtggagcg ggtggagatc atcatgaaag agaccgtgga tgctgaaggc	1020
cgcaccagct tctatgagga gtacggtgtc attcgcgacg tcctccagaa ccatctgacg	1080
gaggtcctca ccctcgtggc catggagctg cccacaaatg tcagcagtgc ggaggctgtg	1140
ctgcggcaca agcttcaggt cttccaggcg ctgcggggcc tgcagagggg cagtgccgtc	1200
gtgggccagt accagtctta cagtgagcag gtgcgcagag agctgcagaa gccagacagc	1260
ttccacagcc tgacgccgac cttcgcagcc gtccatagtc acattgacaa ccttcgctgg	1320
gagggcgtgc ctttcatcct gatgtctggc aaagccttgg acgagagagt gggctacgct	1380

ES 2 813 877 T3

cggatcttgt	tcaagaacca	ggcctgctgt	gtgcagagcg	aaaagcactg	ggccgcggcg	1440
cagagccagt	gcctgccccg	gcagctcgtc	ttccacatcg	gccatggcga	cctgggcagc	1500
cctgccgtgc	tggtcagcag	gaacctgttc	aggccctccc	tgccctccag	ctggaaggaa	1560
atggagggac	cacctgggct	cgccttttcc	ggcagccctc	tgtccgatta	ctacgcctac	1620
agccctgtgc	gggagcggga	cgcctactcc	gtcctcttat	cccatactct	ccatggcccg	1680
aagaatttct	tcatcaccac	agagaacttg	ctggcctcct	ggaacttctg	gacccctctg	1740
ctggagagcc	tggcccataa	ggccccacgc	ctctaccctg	gaggagctga	gaatggccgt	1800
ctgttggaact	ttgagttcag	tagcggcccg	ttgttctttt	cccagcagca	gccggagcag	1860
ctggtgccag	ggccagggcc	ggccccaatg	cccagtgact	tccaggtcct	cagggccaag	1920
taccgagaga	gcccgttgtt	ctccgcctgg	tccagaggagc	tgatctctaa	gctggctaata	1980
gacatcgagg	ccaccgctgt	gcgagccgtg	cggcgctttg	gccagttcca	cctggcactg	2040
tccgggggct	cgagccccgt	ggccctgttc	cagcagctgg	ccacggcgca	ctatggcttc	2100
ccctggggcc	acacgcacct	gtggctggtt	gacgagcgct	gcgtcccaact	ctcagacccg	2160
gagtccaact	tccagggcct	gcaggcccaac	ctgctgcagc	acgtccggat	cccctactac	2220
aacatccacc	ccatgcctgt	gcacctgcag	cagcggctct	gcgccgagga	ggaccagggc	2280
gcccagatct	atgccaggga	gatctcagcc	ctggtggcca	acagcagctt	cgacctggtg	2340
ctgctgggca	tgggtgccga	cgggcacaca	gcctccctct	tcccacagtc	acccactggc	2400
ctggatggcg	agcagctggt	cgtgctgacc	acgagccctt	cccagccaca	ccgccgcatg	2460
agccttagcc	tgctctcat	caaccgcgcc	aagaagggtg	cagtcctggt	catgggcagg	2520
atgaagcgtg	agatcaccac	gctggtgagc	cgggtggggc	atgagcccaa	gaagtggccc	2580
atctcgggtg	tectgcgcga	ctccggccag	ctggtgtggt	acatggacta	cgacgccttc	2640
ctgggatgag	ggcgctgtg	ccccttgccc	gcttcgctcc	tgtgctttcc	ttcgccctg	2700
tcttccctcc	cttctgggcc	cgcacacctg	cccagcgtgc	cctggctctc	cagaaccttc	2760
tatcccacag	tcaggcccca	gagagggcag	gacaagcctt	gtcccgatgc	ctttgaccgg	2820
cagctctgtg	tattggtgga	tagatgcaga	aacaagggaag	aaatggagtc	tgctcctgag	2880
aagcttcaaa	ttcaggccag	gagagaagtc	ttaagaaaag	acctccagca	gttacacatt	2940
catatcaacc	agcacaacac	gggatggcgc	ccaaactccg	gcgttcacaa	gaggagacgt	3000
gacgtggtgg	gctgaggtta	atcaggaag	gtttcctggg	ggaggtgatc	cttgaactgg	3060
ctcccgggga	acattcagag	catgattggt	agacagaagg	gtgcagaggc	gcccagggga	3120
gtacattgcc	ccgtgcaaag	caggggcatt	ggggactgtc	ttgagaccct	gaggggggtca	3180
agccctcctt	tcccagctg	cccctccttc	tagaacctct	gcacatctag	cctctggccc	3240

tectcttcac	tgectccacc	tgetcccgt	tgccatccct	gtctcctcca	tcttggtgt	3300
gcagtaggaa	ttccaggctc	ctccctgtgt	ctttgctgtt	cttcagactc	catttataga	3360
gaatgagggc	tgataacagg	aatacagtgg	caaagactag	actgtggaaa	gggttccaga	3420
aatctttttt	cttttttaat	taaaaaaaaat	atttgcagag	atgagctctt	gctatgttgc	3480
ccaggctggt	ctcaaactcc	tgggctcaag	cgatcctccc	atctcagcct	cccagagtgc	3540
tgggattaca	ggtgtgagct	actgcgccc	gccccagaaa	tctcagtgtc	gtttggagct	3600
ccattttctc	tttgatgact	tgtctgcgt	ggggagggtg	ggtctcattc	ccccaaactc	3660
ctcagggagg	acccctgccc	tccgctgtc	ctctgtcctg	ctagccttcc	tccaggaagc	3720
acactgggtg	cagataatca	ggacattcca	gagatcccca	atttaagagg	gtcattttcca	3780
tctcagggga	ctcccggtatg	ggtgtttccg	ctctcaatag	cccctcttgt	tttaccagga	3840
aagatccagt	taaatcacc	actgaggtga	cagctcatta	gcggggagag	agatggagca	3900
tcgagtga	ctgggccatc	caggcggctc	tgtcccacc	agacaggagc	taggcctcac	3960
tggcaggggg	gctgccaca	gccttttcag	gggtctgctt	ggcgggtgac	ggggccgcag	4020
ccaggccttc	tctccctgcc	ccttggtgac	cccgtggctt	cctgtctgct	ggcctctcct	4080
gctacttata	acttcaccac	gaactctctg	cctgagactg	gggaagtaag	cgggtatctt	4140
ctcagtgagc	ataggttggg	gactgtgatc	ttgagaagcc	atgggccagc	aatacctgct	4200
tttctgaagc	ccccaggag	ggctctgaca	ttctttttta	aaacaccaca	aagcaaaatt	4260
cccaggacat	gtgtagtttt	gtttgttcag	tatcccacaa	cttaaggctg	ggagatggaa	4320
ctcttggtta	aggtcgattt	ttctgtctgg	cttctccgca	ccttccactt	gctctctgga	4380
tcaggcagat	ataaactttc	tagcgcattt	tgagagaggg	ctttcttggg	tgagggagca	4440
tggcaaaagc	ggtttctctc	tggactgttt	acacttcaag	gcggtggatt	tagaggaatc	4500
ctggctttca	ttttcaatgc	cagtctgaga	catgttccca	agccggggct	cttgttcaca	4560
ccacttactc	tggccaccaa	caacaaccca	ggccagacag	agcatctctt	tttttttttt	4620
ttgagacaga	gtctctgtcg	cccaggctgg	agcccagtg	cgagatcttg	gctcaactaca	4680
acctccacct	cccgggttca	ggcaattctc	gtgcctaagc	ctcccagagta	gctgcgacta	4740
caggcggccg	ccagcatgcc	tgtctaattt	ttgtatttta	gtagagacag	ggtttcacca	4800
tgttgcccag	gctggtctcg	aaactctgag	ctcaggcagt	ctacccacct	cagcctccca	4860
aagtgtctgg	attacaggcg	tgagccaccg	cggccagcca	gaacatctgt	ttttacaccc	4920
agagagcgcc	cctcgttagg	acagaaccac	ggtgccca	gccaggaagc	cgcctcctg	4980
gcgcccagca	tctgagcttc	tacacgtgat	gggcgggctc	aggagaggac	agggagtcgt	5040
ggtggaagtt	ccacagctgg	ccggtgggg	gggccttgc	accgcactgc	cgcctcctga	5100
ctgcccctat	ccccgcagcc	cctgtgccgg	atttcatttc	cctcctctct	cccagggtac	5160

ES 2 813 877 T3

ctggccccag cactctccca tctgttcttc aggaaccgac tcctctccag ttgcaacacc	5220
agggagaaaag gggcctccac atgcccgaat acccctgcag gatgaagggc aggccggccc	5280
ttgatgtgcc atttctgaat aatagtcact gccgccgagt ctaggatgtc ctgttctaac	5340
tcagccctgc ctggatgca ccaccgatct gtgcagagtg ggtgtgggag tgtgggtgag	5400
ggtcgaaatg ccaaaggtct actttccaga atcaagtgcc ttctgcaaat catgttgga	5460
aagtccaaac ctggagatgt ccctgtgcct ccgccctac ccacccttt tccttcagct	5520
gtgttaggaa ggagaagttt tcagaaccct ctaggctggt ggctttcaa cttcagacca	5580
tgatctgcag caagaaacgt gccttccatc ataatcagt ccatttgttt acaactgtgt	5640
tccaagcagg ttccataaag aaattcttaa ccttagaacc tcggatatcc tctatgtttt	5700
agttttcatt tttttaaaat gcttcttaa attcactaaa ttgggctagg tgtggctcat	5760
gcctgtaatc ccagcactat gggaggctga ggtgagagga tcacttgagc ccagaaggtt	5820
gaaaccagcc tgggcaacat agtgagacc catctctaca aaaagtttta aaaccaggta	5880
tgggtggtgcc ctctgtggt ccagctact cgggagtctg aggtgggagg atcacctgag	5940
cccaggagac tgaggctgca gtaagggtgt attgcactat tgctctctag cctggaaaac	6000
agagtgcagc cctatctcaa aaaaaaaaaa aaaaaaaag gaaagagtga tgacaacagc	6060
ccaggagca gcccgctca gaaccaagt cccaagttcc agcactgtgt tcccaggcag	6120
gctgtttgcc tcttctggt ctggaagccc ttgggtccta tgggtggcggc agctcccaca	6180
gtccaggttc cctggtggg accaatgatt ccctccgat ggaagccac gtgtgcactt	6240
agggggccat aaatggcaga agggccctc ctttgggaga ccttgtcagt cagcatctct	6300
agggcaaccg tgattgccat ttgtagagg gaaggaatca agggacttta agctagatca	6360
aaatctggg acaaattctc ctgctaactg caagttaaaa taggcccttc ttactgaatt	6420
tcctgtttg tttctctgca gacaatgctt tagccctact cttgggcccc caagttagca	6480
gagtaatcaa agcttcctac cgtttggcct actattccag actagtccct cgaggggttc	6540
ccttccaaaa tatgcagggc tcaggctccc aattccgggc ctgtctgctt tgcttggtt	6600
tctcctgtcc ctgttctccc ggaggggcca ggtggaactc acgacaggga gggagacgct	6660
tcccaaaaac ctgcagggtc atttccaga atttggtttt caagtacaaa actttttgtc	6720
ctgtaagata tatgcagcct cacagaagca gcctctgcct ccactttacc agctacgttt	6780
ttatcttaag cacatggggc tccttagaa ctactccac tgatttaaaa aaaaaaact	6840
gcctggcagc atctcagtgt cagagtgagc acggcacagg aaaggcccg ggtgacgagg	6900
gtgaggtggc cacagtgacc ggacgacaaa tgagactctg caaatgagac tccagagggt	6960
gaagatctgc ggtctccaga catcataggc catgtgacct actaggggcc gcttaccct	7020

ES 2 813 877 T3

```

ggccgtccgc tggctgaact gaacgcattc cctctctccg caactctccc gtgaggtgc 7080
acccgtgtgg gtagcactgg aagcggcact gtttgcatcg tacataggaa ggaaggaagt 7140
tcttccagcc tcaccagcac ctggcagcga gtcagagcct gtgagggcat ccgaagcagt 7200
gatgcagtgt caacctccca gctggtgcca ctctgccctc gggggctcca agcattgtaa 7260
ctcagtcatg ggagctgcct ctttggaagt gcagatttat tcctgtaata atcctgcctg 7320
cttttacctc tcgtccactg accagcaagt gtgagtcccg gtgtcagtcg gcacagtcca 7380
gtgtccatct gcatttgctc atgcagaggg ggtgagttgg gcactccctg ttgttggttt 7440
tccttttgca gcacactggg cagtctccct ataaaacaaa aacccacct tctgtgcctt 7500
ctgctttaga gcagagctcc ccctcccatt tcctcagtc tccctgcaaa atctgtccac 7560
cggggaaggc agcaggaacc ctgggcagcg ggtgttctgg gaaggctagt gacagcagat 7620
gtcatccagg aacagccaca cacggttctc caggccgccc tcagcagctc aagggtgggt 7680
atgagtgaga agctgaggat ctgcagcctt gttgctgagc aagggtgcaac cgggctcatg 7740
ctgtcatcag cacaagacgg gatggcaagg gctttcagac gcatttccaa gagtccagca 7800
agccaggggg aagatgatcc ctttgccgaa gtgtaccctc tagccaactt ttgggagcgc 7860
ttctgtttgc aaagcgtggt ggatgtgcct gtctctgtgt gacccacgaa cgggaaggga 7920
gagcactgga gtaatgacac ttctgctgct gctttgattc tcaaggctga tctttaaacc 7980
cctcgccttg ctgacaggtg ctttaaaggc agtctgcac ttttcttccc ttggtgtggg 8040
agaggtaaacc actttgattt gctgaaagct gtatggagta tatttgaaca gctagtagtt 8100
agctttgaaa gtggaagtgt gaacagacac tacttgtgtc gctttgggtc cttcacttta 8160
ccccacaga agtctagagg cgtctgttat aaagcgttac ggggcgcctg catgcaggag 8220
gaaggacctg tattagctgg aaatcatcag gaaccagct tgcctccatc tctctgagat 8280
gtgctgggta cagcctgccc ctctagttc tgtccaccgg gaagagccgg ctggcggcag 8340
atccccaggg gcagagcccc tgcctgatcc tgggagctca tctttacctg tgccggagtg 8400
ggaactgtga ttccagccgg gcaggtcaga gtggagcagt gctaagaggc tgttcagga 8460
gaactagacg ggcggggcct gctgcactcg gatcatgttt ctgtgctctg ccccgcgcta 8520
gggactcagg gtctgggctt ctgccaggtg aggagcagag agactgttcc cttgggtgga 8580
gaggtgtggg catgagagcc acccattgcc aagcagcaag aatgttcgtg cttttttcca 8640
gagaggggaa cccactggt ttttgtggaa acaatggaaa cttacagatg cctgcctggg 8700
atgatgaggc acattcagaa caaatgcttt ttttttttg agacagagtc tcgctctgac 8760
gccagggctg gagtgcagtg gcgcgatctc ggctcactgc aaactttgcc tcccaggttc 8820
aagtgattct cctacctcag cctcccgagt agctgggatt acaccacat gccagcaaa 8880
tttttgtgtt tttagtagag acggagtctc accatgttgg ccaggtggt ctcgaactcc 8940
tgacctcagg tgatccatcc gccttggcct cccaaagtgc tgggattaca ggcgggagcc 9000
accatgcctg gccagaacaa atgccttttt aaacctttta agaactttt taaaatgtct 9060
ttttctatgt caaatgtaac gtttatTTTT ttaacaata aaattgattt gccaaaa 9117

```

<210> 10

<211> 791

ES 2 813 877 T3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

5

```

Met Trp Asn Met Leu Ile Val Ala Met Cys Leu Ala Leu Leu Gly Cys
 1              5              10              15

Leu Gln Ala Gln Glu Leu Gln Gly His Val Ser Ile Ile Leu Leu Gly
      20              25              30

Ala Thr Gly Asp Leu Ala Lys Lys Tyr Leu Trp Gln Gly Leu Phe Gln
      35              40              45

Leu Tyr Leu Asp Glu Ala Gly Arg Gly His Ser Phe Ser Phe His Gly
 50              55              60

Ala Ala Leu Thr Ala Pro Lys Gln Gly Gln Glu Leu Met Ala Lys Ala
 65              70              75              80

Leu Glu Ser Leu Ser Cys Pro Lys Asp Met Ala Pro Ser His Cys Ala
      85              90              95

Glu His Lys Asp Gln Phe Leu Gln Leu Ser Gln Tyr Arg Gln Leu Lys
      100              105              110

Thr Ala Glu Asp Tyr Gln Ala Leu Asn Lys Asp Ile Glu Ala Gln Leu
      115              120              125

Gln His Ala Gly Leu Arg Glu Ala Gly Arg Ile Phe Tyr Phe Ser Val
      130              135              140

Pro Pro Phe Ala Tyr Glu Asp Ile Ala Arg Asn Ile Asn Ser Ser Cys
145              150              155              160

Arg Pro Gly Pro Gly Ala Trp Leu Arg Val Val Leu Glu Lys Pro Phe
      165              170              175

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

```

ES 2 813 877 T3

Phe	Phe	Gln	Glu	Glu	Glu	Met	Tyr	Arg	Val	Asp	His	Tyr	Leu	Gly	Lys
		195					200					205			
Gln	Ala	Val	Ala	Gln	Ile	Leu	Pro	Phe	Arg	Asp	Gln	Asn	Arg	Lys	Ala
	210					215					220				
Leu	Asp	Gly	Leu	Trp	Asn	Arg	His	His	Val	Glu	Arg	Val	Glu	Ile	Ile
225					230					235				240	
Met	Lys	Glu	Thr	Val	Asp	Ala	Glu	Gly	Arg	Thr	Ser	Phe	Tyr	Glu	Glu
				245					250					255	
Tyr	Gly	Val	Ile	Arg	Asp	Val	Leu	Gln	Asn	His	Leu	Thr	Glu	Val	Leu
		260						265					270		
Thr	Leu	Val	Ala	Met	Glu	Leu	Pro	His	Asn	Val	Ser	Ser	Ala	Glu	Ala
	275						280					285			
Val	Leu	Arg	His	Lys	Leu	Gln	Val	Phe	Gln	Ala	Leu	Arg	Gly	Leu	Gln
	290					295					300				
Arg	Gly	Ser	Ala	Val	Val	Gly	Gln	Tyr	Gln	Ser	Tyr	Ser	Glu	Gln	Val
305					310					315				320	
Arg	Arg	Glu	Leu	Gln	Lys	Pro	Asp	Ser	Phe	His	Ser	Leu	Thr	Pro	Thr
				325					330					335	
Phe	Ala	Ala	Val	Leu	Val	His	Ile	Asp	Asn	Leu	Arg	Trp	Glu	Gly	Val
			340					345					350		
Pro	Phe	Ile	Leu	Met	Ser	Gly	Lys	Ala	Leu	Asp	Glu	Arg	Val	Gly	Tyr
	355						360					365			
Ala	Arg	Ile	Leu	Phe	Lys	Asn	Gln	Ala	Cys	Cys	Val	Gln	Ser	Glu	Lys
	370					375					380				
His	Trp	Ala	Ala	Ala	Gln	Ser	Gln	Cys	Leu	Pro	Arg	Gln	Leu	Val	Phe
385					390					395					400
His	Ile	Gly	His	Gly	Asp	Leu	Gly	Ser	Pro	Ala	Val	Leu	Val	Ser	Arg
			405						410					415	
Asn	Leu	Phe	Arg	Pro	Ser	Leu	Pro	Ser	Ser	Trp	Lys	Glu	Met	Glu	Gly
			420					425					430		
Pro	Pro	Gly	Leu	Arg	Leu	Phe	Gly	Ser	Pro	Leu	Ser	Asp	Tyr	Tyr	Ala
		435					440					445			

ES 2 813 877 T3

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

ES 2 813 877 T3

Gln Ser Pro Thr Gly Leu Asp Gly Glu Gln Leu Val Val Leu Thr Thr
705 710 715 720

Ser Pro Ser Gln Pro His Arg Arg Met Ser Leu Ser Leu Pro Leu Ile
725 730 735

Asn Arg Ala Lys Lys Val Ala Val Leu Val Met Gly Arg Met Lys Arg
740 745 750

Glu Ile Thr Thr Leu Val Ser Arg Val Gly His Glu Pro Lys Lys Trp
755 760 765

Pro Ile Ser Gly Val Leu Pro His Ser Gly Gln Leu Val Trp Tyr Met
770 775 780

Asp Tyr Asp Ala Phe Leu Gly
785 790

<210> 11

<211> 2072

5

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 11

gaaacgaaag tgaaatcagc tgatagtgac atcagtcaga acaaattgtac caaagttcag 60

agagctgttt actaggcacg actgcgaagg caagggggca ccagctcagg actgcatctg 120

cctgccattt cccttcact cctcctttct ggagtctgac attagaaagc cagcgagaag 180

gaagattcaa acaaccaacc ctgatttctt gcttctcctt ttcattgagt ttctgtggt 240

ctctgcacct cctttctgtc ccccggcaga gggcagtaga gatggccggc ccaaggcctc 300

ggtaggcgca ccagctgctg ttcattgagca tcatagtcct cgtgattgtg gtcattctgc 360

tgatgtttta cgtctcttc tgggaggctg gcaacctcac tgacctgcc aacctgagaa 420

tcggcttcta taacttctgc ctgtggaatg aggacaccag caccctacag tgtcaccagt 480

tccttgagct ggaagccctg ggggtgcctc gggttggcct gggcctggcc aggcttggcg 540

tgtacgggtc cctggctcctc accctctttg cccccagcc tctcctcta gccagtgca 600

acagtgatga gagagcgtgg cggctggcag tgggcttctt ggctgtgtcc tctgtgctgc 660

tggcaggcgg cctgggcctc ttcctctcct atgtgtggaa gtgggtcagg ctctccctcc 720

cggggcctgg gtttctagct ctgggcagcg cccaggcctt actcatcctc ttgcttatag 780

ccatggctgt gtccctctg agggctgaga gggctgagag caagcttgag agctgctaaa 840

ggcttacgtg attgcaaggg ttcagttcca accatgggtca gaggtggcac atctgctcag 900

ccatctcatt ttacagctaa cgctgatctc cagctccagc gatggaaccc actacagagg 960

10

ES 2 813 877 T3

```

aggtggggcc cctgtgtcaa agaggccgag gggcagcaag ggcagccagg gcacctgtga 1020
cttcttagta caagattgtc tgtccttcag gacttccaag gctcccaaag actccctaaa 1080
ccatgcagct cattgtcaca ccaattcctg ctttaattaa tggatctgag caaatcttcc 1140
tctagcttca ggaggggtggg gagggagtga ttgctgtcat ggggccagac ttccaggctg 1200
at ttgccaaa tgccaaaatg aaacctagca aagaacttac ggcaacaaac gaggacatta 1260
aaagagcgag cacctcagtg tctctgggga catggttaag gagcttccac tcagcccacc 1320
atagtgagtg ggccgccata agccatcact ggaactccaa cccagaggt ccaggagtga 1380
tctctgagtg actcaacaaa gacaggacac atgggggtaca aagacaaggc ttgactgctt 1440
caaagcttcc ctggacctga agccagacag ggcagaggcg tccgctgaca aatcactccc 1500
atgatgagac cctggaggac tccaaatcct cgctgtgaac aggactggac ggctgcacac 1560
aaacaaacgc tgccaccctc cacttcccaa ccagaactt ggaaagacat tagcacaact 1620
tacgcattgg ggaattgtgt gtattttcta gcacttgtgt attggaaaac ctgtatggca 1680
gtgatttatt catatattcc tgtccaaagc cacttgaaa acagaggcag agacatgtac 1740
tctggtgtga tctcttgtcc tcagtgtctc ttctgggctc ctgtccctct tgctttatag 1800
ctagctgccc ggggaccaag gtacaggtga aagcaaggta gcagcttgcg ggaggaggcc 1860
tgtctggctt accagtctat aactgtggc ctcaacctcc cagacagggc agagaactgt 1920
gggcagctcg tttgctttct aggtctggctg gagagggtgg agctcattga tagactcatg 1980
atggaaacta tttttgaaac aggtctcctc cttcaggaga gatcatgcgg actaaactgt 2040
agcaattcca gtgcaaaaaa aaaaaaaaaa aa 2072

```

<210> 12

<211> 185

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

```

Met Ala Gly Pro Arg Pro Arg Trp Arg Asp Gln Leu Leu Phe Met Ser
1           5           10           15

```

```

Ile Ile Val Leu Val Ile Val Val Ile Cys Leu Met Phe Tyr Ala Leu
20           25           30

```

```

Leu Trp Glu Ala Gly Asn Leu Thr Asp Leu Pro Asn Leu Arg Ile Gly
35           40           45

```

```

Phe Tyr Asn Phe Cys Leu Trp Asn Glu Asp Thr Ser Thr Leu Gln Cys
50           55           60

```

10

ES 2 813 877 T3

His Gln Phe Pro Glu Leu Glu Ala Leu Gly Val Pro Arg Val Gly Leu
 65 70 75 80
 Gly Leu Ala Arg Leu Gly Val Tyr Gly Ser Leu Val Leu Thr Leu Phe
 85 90 95
 Ala Pro Gln Pro Leu Leu Leu Ala Gln Cys Asn Ser Asp Glu Arg Ala
 100 105 110
 Trp Arg Leu Ala Val Gly Phe Leu Ala Val Ser Ser Val Leu Leu Ala
 115 120 125
 Gly Gly Leu Gly Leu Phe Leu Ser Tyr Val Trp Lys Trp Val Arg Leu
 130 135 140
 Ser Leu Pro Gly Pro Gly Phe Leu Ala Leu Gly Ser Ala Gln Ala Leu
 145 150 155 160
 Leu Ile Leu Leu Leu Ile Ala Met Ala Val Phe Pro Leu Arg Ala Glu
 165 170 175
 Arg Ala Glu Ser Lys Leu Glu Ser Cys
 180 185

<210> 13

<211> 2454

5

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 13

ctttagcaat ggggaaatac cgtagactgt tccatcagga caatgctggg cctgcagtcc 60
 ccagggggca ccacttact tagccaaacc ccagacgttt catttaaaag cagaagtga 120
 aggaagacca ggttcctgaa aggggtattc tgacttaatc tggctataaa aatgctattg 180
 gctgttattt ggcattggca aagtgcaccc agaattgtctt ctctctccat tcagtgcacg 240
 cgttactttg gctaaaagga ggtgagcggc actctgccct tccagagcaa gcatggagca 300
 acaggatcag agcatgaag aaggagggt gacgcttggt cttgccctgg caaccctgat 360
 agctgccttt gggtcacct tccagtatgg gtacaacgtg gctgctgtca actccccagc 420
 actgctcatg caacaatttt acaatgagac ttactatggt aggaccggtg aattcatgga 480
 agacttcccc ttgacgttgc tgtggtctgt aaccgtgtcc atgtttccat ttggagggtt 540
 tatcggtacc ctctggtcg gcccttggt gaataaattt ggcagaaaag gggccttgct 600
 gttcaacaac atattttcta tcgtgcctgc gatcttaatg ggatgcagca gagtgcgccac 660
 atcatttgag cttatcatta tttccagact ttgggtggga atatgtgcag gtgtatcttc 720
 caacgtggtc cccatgtact taggggagct ggcccctaaa aacctgcggg gggctctcgg 780

10

ES 2 813 877 T3

```

ggtggtgccc cagctcttca tcaactgttg catccttgtg gccagatct ttggtcttcg      840
gaatctcctt gcaaacgtag atggctggcc gatcctgctg gggctgaccg gggccccgc      900
ggcgctgcag ctcttctgc tgccttctt ccccgagagc ccaggtacc tgctgattca      960
gaagaaagac gaagcggccg ccaagaaagc cctacagacg ctgcgcggt gggactctgt     1020
ggacagggag gtggccgaga tccggcagga ggatgaggca gagaaggccg cgggcttcat     1080
ctcgtgctg aagctgttcc ggatgcgctc gctgcgctgg cagctgctgt ccatcatcgt     1140
cctcatgggc ggccagcagc tgtcggcgt caacgctatc tactactacg cggaccagat     1200
ctacctgagc gccggcgtgc cggaggagca cgtgcagtac gtgacggccg gcaccggggc     1260
cgtgaacgtg gtcattgacct tctgcgcgt gtctgtggtg gagctcctgg gtcggaggct     1320
gctgctgctg ctgggcttct ccatctgcct catagcctgc tgcgtgctca ctgcagctct     1380
ggcactgcag gacacagtgt cctggatgcc atacatcagc atcgtctgtg tcatctccta     1440
cgtcatagga catgccctcg gggccagtcc catacccgcg ctgctcatca ctgagatctt     1500
cctgcagtcc tctcgcccat ctgccttcat ggtggggggc agtgtgcact ggctctccaa     1560
cttcaccgtg ggcttgatct tcccgttcat ccaggagggc ctcgcccggt acagcttcat     1620
tgtcttcgcc gtgatctgcc tcctcaccac catctacatc ttcttgattg tcccgagac     1680
caaggccaag acgttcatag agatcaacca gattttcacc aagatgaata aggtgtctga     1740
agtgtaaccg gaaaaggagg aactgaaaga gcttccacct gtcacttcgg aacagtgact     1800
ctggagagga agccagtga gctggtctgc caggggcttc ccactttggc ttatttttct     1860
gacttctagc tgtctgtgaa tatccagaaa taaaacaact ctgatgtgga atgcagtcct     1920
catctccagc ctccccaccc cagtgggaac tgtgcaaagg gctgccttgc tgttcttgaa     1980
gctgggctgt ctctctccat gttggcctgt caccagaccc gagtcaatta aacagctggg     2040
cctccacttt gctgggtcag ccttcgtgtg gctcctggta acgtggctcc accttgatgg     2100
gtcaaccttt gtgtggctcc tggtaacata acaacaacag ttactatagt ggtgagatgg     2160
aaggaatcaa attttgccag agaaactaac ttggtggccc cgacaggtct tccggggcca     2220
tgggcatttg tttagagcca aattcatcct cttaccagat ccttttccag aaatacctgt     2280
ctaggaaggt gtgatgtcag aaacaatgac atccagaaag ctgaggaaca ggttcctgtg     2340
gagacactga gtcagaattc ttcatcctaa attattttgt tagtggaata tggaattgct     2400
tctgtgtagt caataaaatg aacctgatca cttttcaaaa aaaaaaaaaa aaaa         2454

```

<210> 14

<211> 501

5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

ES 2 813 877 T3

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

ES 2 813 877 T3

[illegible]

<210> 15

<211> 1280

<212> ADN

ES 2 813 877 T3

<213> Homo sapiens

<400> 15

```

ctttagcaat ggggaaatac cgtagactgt tccatcagga caatgctggg cctgcagtcc      60
ccaggggggca ccacttact tagccaaacc ccagacgttt catttaaaag cagaagtgaa    120
aggaagacca gggtcctgaa aggggtattc tgacttaatc tggctataaa aatgctattg    180
gctgttattt ggcatggcca aagtgcaccc agaatgtctt ctctctccat tcagtgcacg    240
cgttactttg gctaaaagga ggtgagcggc actctgccct tccagagcaa gcatggagca    300
acaggatcag agcatgaagg aaggagggct gacgcttggt cttgccctgg caaccctgat    360
agctgccttt ggggtcatcct tccagtatgg gtacaacgtg gctgctgtca actccccagc    420
actgctcatg caacaatttt acaatgagac ttactatggt aggaccggtg aattcatgga    480
agacttcccc ttgacgttgc tgtggtctgt aaccgtgtcc atgtttccat ttggagggtt    540
tatacgatcc ctcttggtcg gccccttggg gaataaattt ggcagaaaag gggccttgct    600
gttcaacaac atattttcta tcgtgcctgc gatcttaatg ggatgcagca gagtgcaccac    660
atcatttgag cttatcatta tttccagact tttggtggga atatgtgcag gtgtatcttc    720
caacgtggtc cccatgtact taggggagct ggcccctaaa aacctgcggg gggctctcgg    780
gggtgtgccc cagctcttca tcactgttgg catccttggt gccagatct ttggtcttcg    840
gaatctcctt gcaaacgtag atggtgagtt caggacatct cgggagcacc cccaccctt    900
caccactacc cttggccccc tccttgtggt ccaaagccac caccacagga caggactttc    960
tgcagactgg tctcttctaa caggctggat gtccttgggg ggccatcct gtcccagacc   1020
aacatagcag gccatggaca aaggcgcgat aagggactgg ccagcgttta ctatctagtc   1080
cctcttagga gatggatgag gtggcttga gtgatgggt tccctgcctg ctcagcagct   1140
gtccatatgg aggccgtgg catagcaatg acagccacca gtgtgccagg ctctgtgctt   1200
ggggcggacc cagcatcagt tcataggacc ctcccagcaa cgctgctgcc tgggactcag   1260
tgattatccc attttgaga                                     1280

```

5

<210> 16

<211> 244

<212> PRT

10

<213> Homo sapiens

<400> 16

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

ES 2 813 877 T3

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

<210> 17

<211> 1509

5 <212> ADN

<213> Homo sapiens

ES 2 813 877 T3

<400> 17

```

ccaccgcagc ggacagcgcc aagtgaagcc tcgcttcccc tccgcggcga ccaggggccc 60
agccgagagt agcagttgta gctacccgcc cagaaactag acacaatgtg cgacgaagac 120
gagaccaccg ccctcgtgtg cgacaatggc tccggcctgg tgaaagccgg cttcgcgggg 180
gatgacgccc ctaggggcgt gttcccgtcc atcgtgggcc gcccccgaca ccaggggcgtc 240
atggtcggta tgggtcagaa agattcctac gtgggcgacg aggctcagag caagagaggt 300
atcctgaccc tgaagtaccc tatcgagcac ggcatcatca ccaactggga tgacatggag 360
aagatctggc accacacctt ctacaacgag cttcgcgtgg ctcccagga gcacccacc 420
ctgctcaccg agggccccct caatcccaag gccaacgcg agaagatgac ccagatcatg 480
tttgagacct tcaacgtgcc cgccatgtac gtggccatcc aggccgtgct gtccctctac 540
gcctccggca ggaccaccgg catcgtgtgt gactccggcg acggcgtcac ccacaacgtg 600
cccatttatg agggctacgc gctgcgcac gccatcatgc gcctggacct ggggggccgc 660
gatctcaccg actacctgat gaagatcctc actgagcgtg gctactcctt cgtgaccaca 720
gctgagcgcg agatcgtgcg cgacatcaag gagaagctgt gctacgtggc cctggacttc 780
gagaacgaga tggcgacggc cgcctcctcc tcctccctgg aaaagagcta cgagctgcca 840
gacgggcagg tcatcaccat cggcaacgag cgcttcgcgt gcccgagac gctcttcag 900
ccctccttca tcggtatgga gtcggcgggc attcacgaga ccacctacaa cagcatcatg 960
aagtgtgaca tcgacatcag gaaggacctg tatgccaaca acgtcatgtc ggggggcacc 1020
acgatgtacc ctgggatcgc tgaccgcatg cagaaagaga tcaccgcgct ggcaccagc 1080
accatgaaga tcaagatcat cggcccgccg gagcgcaa atcgggtgtg gatcggcggc 1140
tccatcctgg cctcgtgtc caccttcag cagatgtgga tcaccaagca ggagtaogac 1200
gaggccggcc cttccatcgt ccaccgaaa tgcttctaga cacactccac ctccagcag 1260
cgacttctca ggacgacgaa tcttctcaat gggggggcg ctgagctcca gccacccgc 1320
agtcactttc ttgttaacaa cttccgttgc tgccatcgta aactgacaca gtgtttataa 1380
cgtgtacata cattaactta ttacctcatt ttgttatttt tcgaaacaaa gccctgtgga 1440
agaaaatgga aaacttgaag aagcattaaa gtcattctgt taagctgcgt aaaaaaaaaa 1500
aaaaaaaaa 1509

```

5

<210> 18

<211> 377

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 18

ES 2 813 877 T3

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

ES 2 813 877 T3

Ser Tyr Glu Leu Pro Asp Gly Gln Val Ile Thr Ile Gly Asn Glu Arg
245 250 255

Phe Arg Cys Pro Glu Thr Leu Phe Gln Pro Ser Phe Ile Gly Met Glu
260 265 270

Ser Ala Gly Ile His Glu Thr Thr Tyr Asn Ser Ile Met Lys Cys Asp
275 280 285

Ile Asp Ile Arg Lys Asp Leu Tyr Ala Asn Asn Val Met Ser Gly Gly
290 295 300

Thr Thr Met Tyr Pro Gly Ile Ala Asp Arg Met Gln Lys Glu Ile Thr
305 310 315 320

Ala Leu Ala Pro Ser Thr Met Lys Ile Lys Ile Ile Ala Pro Pro Glu
325 330 335

Arg Lys Tyr Ser Val Trp Ile Gly Gly Ser Ile Leu Ala Ser Leu Ser
340 345 350

Thr Phe Gln Gln Met Trp Ile Thr Lys Gln Glu Tyr Asp Glu Ala Gly
355 360 365

Pro Ser Ile Val His Arg Lys Cys Phe
370 375

<210> 19

<211> 2678

5

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 19

agcgcggcag caagcgtggg aacgcgggag gcgagacggc ggcaggacgg cggcaggatg 60

tgtgaccgga atggtggtcg gcggtctoga cagtggctga togagcagat tgacagtagc 120

atgtatccag gactgatttg ggagaatgag gagaagagca tgttccggat cccttgga 180

cacgctggca agcaagatta taatcaggaa gtggatgcct ccatttttaa ggcctgggca 240

gtttttaaaag ggaagtttaa agaaggggac aaagctgaac cagccacttg gaagacgagg 300

ttacgctgtg ctttgaataa gagcccagat tttgaggaag tgacggaccg gtcccaactg 360

gacatttccg agccatacaa agtttaccga attgttcctg aggaagagca aaaatgcaaa 420

ctaggcgtgg caactgctgg ctgcgtgaat gaagttacag agatggagtg cggtcgctct 480

gaaatcgacg agctgatcaa ggagccttct gtggacgatt acatggggat gatcaaaagg 540

agcccttccc cgccggaggc ctgtcggagt cagctccttc cagactgggtg ggcgcagcag 600

cccagcacag gcgtgccgct ggtgacgggg tacaccacct acgacgcgca ccattcagca 660

10

ES 2 813 877 T3

ttctcccaga tggatgatcag cttctactat gggggcaagc tggatgggcca ggccaccacc	720
acctgccccg agggctgccg cctgtccctg agccagcctg ggctgccccg caccaagctg	780
tatgggcccc agggcctgga gctgggtgcgc ttccccgccg ccgacgccat ccccagcgag	840
cgacagaggc aggtgacgcg gaagctgttc gggcacctgg agcgcggggt gctgctgcac	900
agcagccggc agggcgtggt cgtcaagcgg ctgtgccagg gccgcgtggt ctgcagcggc	960
aacgccgtgg tgtgcaaagg caggcccaac aagctggagc gtgatgaggt ggtccaggtc	1020
ttcgacacca gccagttctt ccgagagctg cagcagttct ataacagcca gggccggctt	1080
cctgacggca ggggtggtgct gtgctttggg gaagagtttc cggatatggc ccccttgccg	1140
tccaaactca ttctcgtgca gattgagcag ctgtatgtcc ggcaactggc agaagaggct	1200
gggaagagct gtggagccgg ctctgtgatg cagggccccg aggagccgcc gccagaccag	1260
gtcttccgga tgtttccaga tatttgtgcc tcacaccaga gatcattttt cagagaaaac	1320
caacagatca ccgtctaagt gcgtcgttg ggcgccccac cccgtctgcg tcctgcatcc	1380
atctccctgt tacagtggcc cgcacatga ttaaagaatg tggatccctc tgtctgggggt	1440
gggatgcctt actttgcact taatttaata agggcattct cggaggagta gacgtttaat	1500
acgaagtggc ggcatagccc tgccgagatg tcggtgatgg cctggatgct gtaaccacaa	1560
cctgtggcta aaaattttat ttctatcct ttaccctga ttatcattag ttgctatgat	1620
tctttctgca ttttcgggta actatcattt ccaagacctt gtcattcagt aatattagca	1680
gatagctgct tcgataaagg aatttggagt ttaaaaatca acttgtgaaa acaaggttgt	1740
ttttgtcttt atcgtttgtt agagttatag atttatgatt tcataggctt gattctatgt	1800
gaaatatctt ttacttttta tgcattttaa taagatttaa aaatathtag attaaagccc	1860
cctttaatga gtacaagaaa aactcctggc ttgttagaag aaagtatatt ctttctagaa	1920
tttgggtgcag gaatatgtgt tcatatccag gcaaacgggt gtgtttttat cttcagacaa	1980
tgaaccttc tcctctgggg ctttgttgcc aggaagatta gaactaaatt tatttttttc	2040
atttctgtca tgaaatcatt ccagatacct cttttcttct ttccaaatgg ttttcacatg	2100
tgtttgaaat atttgtactt cgaattgtcg gattttccat gtcctccttt ctcccttctg	2160
cccagcctga gtcagcacca atcccgcat cagaacctcc cagtgaagg gcagccttca	2220
ttttgagaag gtggaagggt ttagggtttg ggagacagct catccaatct cccaagtctc	2280
atgggtgatt tgtgactgtg agagtttccg gtttaaaatc tgaaaagcca gatatgcctg	2340
tttccttttc ccagcaccat gcctgtggag gggacagtca gaccagagg tcctttacgt	2400
gtggatggag ttcacaggcg aatagaggag aggaccaggg gacgtggctt gtcccttttg	2460
tccaacaaag cattatattt ttaagaatgg cagacctgtt tgctgaagtg ttcataagat	2520
aacaataggc ttgaatctcc aattcaaag aatgtcaaag cacatatctt taatatgctg	2580
aatgaatatt tatttttgta tccattaaaa cagtatattg atctctttta ttctttatta	2640
aaataaatg ctctttttta aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	2678

<210> 20

<211> 426

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

5

```

Met Cys Asp Arg Asn Gly Gly Arg Arg Leu Arg Gln Trp Leu Ile Glu
 1             5             10             15

Gln Ile Asp Ser Ser Met Tyr Pro Gly Leu Ile Trp Glu Asn Glu Glu
          20             25             30

Lys Ser Met Phe Arg Ile Pro Trp Lys His Ala Gly Lys Gln Asp Tyr
          35             40             45

Asn Gln Glu Val Asp Ala Ser Ile Phe Lys Ala Trp Ala Val Phe Lys
 50             55             60

Gly Lys Phe Lys Glu Gly Asp Lys Ala Glu Pro Ala Thr Trp Lys Thr
65             70             75             80

Arg Leu Arg Cys Ala Leu Asn Lys Ser Pro Asp Phe Glu Glu Val Thr
          85             90             95

Asp Arg Ser Gln Leu Asp Ile Ser Glu Pro Tyr Lys Val Tyr Arg Ile
          100            105            110

Val Pro Glu Glu Glu Gln Lys Cys Lys Leu Gly Val Ala Thr Ala Gly
          115            120            125

Cys Val Asn Glu Val Thr Glu Met Glu Cys Gly Arg Ser Glu Ile Asp
          130            135            140

Glu Leu Ile Lys Glu Pro Ser Val Asp Asp Tyr Met Gly Met Ile Lys
          145            150            155            160

Arg Ser Pro Ser Pro Pro Glu Ala Cys Arg Ser Gln Leu Leu Pro Asp
          165            170            175

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

Thr Thr Tyr Asp Ala His His Ser Ala Phe Ser Gln Met Val Ile Ser

```


ES 2 813 877 T3

195		200		205
Phe Tyr Tyr Gly Gly Lys Leu Val Gly Gln Ala Thr Thr Thr Cys Pro				
210		215		220
Glu Gly Cys Arg Leu Ser Leu Ser Gln Pro Gly Leu Pro Gly Thr Lys				
225		230		235
Leu Tyr Gly Pro Glu Gly Leu Glu Leu Val Arg Phe Pro Pro Ala Asp				
		245		250
Ala Ile Pro Ser Glu Arg Gln Arg Gln Val Thr Arg Lys Leu Phe Gly				
		260		265
His Leu Glu Arg Gly Val Leu Leu His Ser Ser Arg Gln Gly Val Phe				
		275		280
Val Lys Arg Leu Cys Gln Gly Arg Val Phe Cys Ser Gly Asn Ala Val				
		290		295
Val Cys Lys Gly Arg Pro Asn Lys Leu Glu Arg Asp Glu Val Val Gln				
		305		310
Val Phe Asp Thr Ser Gln Phe Phe Arg Glu Leu Gln Gln Phe Tyr Asn				
		325		330
Ser Gln Gly Arg Leu Pro Asp Gly Arg Val Val Leu Cys Phe Gly Glu				
		340		345
Glu Phe Pro Asp Met Ala Pro Leu Arg Ser Lys Leu Ile Leu Val Gln				
		355		360
Ile Glu Gln Leu Tyr Val Arg Gln Leu Ala Glu Glu Ala Gly Lys Ser				
		370		375
Cys Gly Ala Gly Ser Val Met Gln Ala Pro Glu Glu Pro Pro Pro Asp				
		385		390
Gln Val Phe Arg Met Phe Pro Asp Ile Cys Ala Ser His Gln Arg Ser				
		405		410
Phe Phe Arg Glu Asn Gln Gln Ile Thr Val				
		420		425

<210> 21

<211> 4576

5

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 21

ES 2 813 877 T3

tggcagccag tgtcggggtg ggggctggga atgggggccc ctccggactt ccgctgccaa	60
ctacaagggg gcggtccga ggggggttag ccgaagtgt aggcggggcg cgaggttcta	120
gtacccgagc tcatactagg gacgggaagt cgcgaccaga gccattggag ggcgcgggga	180
ctgcaaccct aatcagagcc caaatggcgc agtgggaaat gctgcagaat cttgacagcc	240
cctttcagga tcagctgcac cagctttact cgcacagcct cctgcctgtg gacattcgac	300
agtacttggc tgtctggatt gaagaccaga actggcagga agctgcactt gggagtgatg	360
attccaaggc taccatgcta ttcttccact tcttgatca gctgaactat gagtgtggcc	420
gttgacagca ggaccagag tccttgttgc tgcagcaciaa tttgcggaaa ttctgccggg	480
acattcagcc cttttcccag gatcctaccc agttggctga gatgatcttt aacctccttc	540
tggaagaaaa aagaattttg atccaggctc agagggccca attggaacaa ggagagccag	600
ttctcgaaac acctgtggag agccagcaac atgagattga atcccgatc ctggatttaa	660
gggctatgat ggagaagctg gtaaaatcca tcagccaact gaaagaccag caggatgtct	720
tctgcttccg atataagatc caggccaaag ggaagacacc ctctctggac ccccatcaga	780
ccaaagagca gaagattctg caggaaactc tcaatgaact ggacaaaagg agaaaggagg	840
tgctggatgc ctccaaagca ctgctaggcc gattaactac cctaactcag ctactgctgc	900
caaagttgga ggagtggag gccagcagc aaaaagcctg catcagagct cccattgacc	960
acgggttggg acagctggag acatggtca cagctggagc aaagctgttg tttcacctga	1020
ggcagctgct gaaggagctg aagggactga gttgcctggt tagctatcag gatgaccctc	1080
tgaccaaaag ggtggaccta cgcaacgcc aggtcacaga gttgctacag cgtctgctcc	1140
acagagcctt tgtggtagaa acccagccct gcatgcccc aactccccat cgaccctca	1200
tcctcaagac tggcagcaag ttcaccgtcc gaacaaggct gctggtgaga ctccaggaag	1260
gcaatgagtc actgactgtg gaagtctcca ttgacaggaa tcctcctcaa ttacaaggct	1320
tccggaagtt caacattctg acttcaaacc agaaaacttt gacccccgag aaggggcaga	1380
gtcagggttt gatttgggac tttggttacc tgactctggt ggagcaacgt tcaggtggtt	1440
caggaaaggg cagcaataag gggccactag gtgtgacaga ggaactgcac atcatcagct	1500
tcacggtaa atatacctac cagggtctga agcaggagct gaaaacggac accctccctg	1560
tggtgattat ttccaacatg aaccagctct caattgcctg ggcttcagtt ctctggttca	1620
atttgctcag cccaaacctt cagaaccagc agttcttctc caaccccccc aagggccct	1680
ggagcttgcg gggccctgct ctgagttggc agttctctc ctatgttggc cgaggcctca	1740
actcagacca gctgagcatg ctgagaaaca agctgttcgg gcagaactgt aggactgagg	1800
atccattatt gtcctgggct gacttcaact agcgagagag ccctcctggc aagttacat	1860

ES 2 813 877 T3

tctggacatg gctggacaaa attctggagt tggtagatga ccacctgaag gatctctgga	1920
atgatggacg catcatgggc tttgtgagtc ggagccagga gcgccggctg ctgaagaaga	1980
ccatgtctgg cacctttcta ctgcgcttca gtgaatcgtc agaagggggc attacctgct	2040
cctgggtgga gcaccaggat gatgacaagg tgctcatcta ctctgtgcaa ccgtacacga	2100
aggaggtgct gcagtcactc ccgctgactg aaatcatccg ccattaccag ttgctcactg	2160
aggagaatat acctgaaaac ccactgcgct tcctctatcc ccgaatcccc cgggatgaag	2220
cttttgggtg ctactaccag gagaaagtta atctccagga acggaggaaa tacctgaaac	2280
acaggctcat tgtggtctct aatagacagg tggatgaact gcaacaaccg ctggagctta	2340
agccagagcc agagctggag tcattagagc tggaaactagg gctggtgcca gagccagagc	2400
tcagcctgga cttagagcca ctgctgaagg cagggctgga tctggggcca gagctagagt	2460
ctgtgctgga gtccactctg gagcctgtga tagagcccac actatgcatg gtatcacaaa	2520
cagtgccaga gccagaccaa ggacctgtat cacagccagt gccagagcca gatttgcctt	2580
gtgatctgag acatttgaac actgagccaa tggaaatctt cagaaactgt gtaaagattg	2640
aagaaatcat gccgaatggt gacctactgt tggctggcca gaacaccgtg gatgaggttt	2700
acgtctcccg cccagccac ttctacactg atggaccctt gatgccttct gacttctagg	2760
aaccacattt cctctgttct tttcatatct cttgcccttc ctactcctca tagcatgata	2820
ttgttctcca aggatgggaa tcaggcatgt gtcccttcca agctgtgtta actgttcaaa	2880
ctcaggcctg tgtgactcca ttgggtgag aggtgaaagc ataacatggg tacagagggg	2940
acaacaatga atcagaacag atgctgagcc ataggtctaa ataggatcct ggaggctgcc	3000
tgctgtgctg ggaggtatag gggctcctggg gccaggccag gccagttgac aggtacttgg	3060
agggtcagg gcagtggtt ctttccagta tggaggatt tcaacatttt aatagttggt	3120
taggctaaac tgggtcatatc tggcattggc ccttgggtggg gagcacagac acaggatagg	3180
actccatttc tttcttccat tccttcatgt ctaggataac ttgctttctt ctttcttta	3240
ctcctggctc aagccctgaa tttcttcttt tcctgcaggg gttgagagct ttctgcctta	3300
gcctaccatg tgaaactcta ccctgaagaa agggatggat aggaagtaga cctctttttc	3360
ttaccagtct cctcccctac tctgcccta agctggctgt acctgttct ccccataaa	3420
atgatcctgc caatctaata tgagtgtgaa gctttgcaca ctagtttatg ctacctagtc	3480
tcactttct caatgcttag gagacagatc actcctggag gctggggatg gtaggattgc	3540
tggggatttt ttttttttta aacagggtct cactctgttg ccaggttag agtgcaatgg	3600
tgcaatcaca gctcactgca gcctcaacct cctgggttca agcaatcctc ctacctcagc	3660
ctcctgggta gctagcacca tggcatgcgc caccatgccc tatttttttt ttttaaagac	3720

ES 2 813 877 T3

```

agggtcttgc tatattgcc aggctggtct tgaactgggc tcaagtgat ctcacgcctt 3780
ggcctcccaa agtgctggga ttataggcat gagccactgt gcttggccag gatttttttt 3840
tttttttttt tgagatggag tttctctctt gttgtccagg ctggagtgca atggtgtgat 3900
ctcggtcac tgcaacctcc gccttcggg ttcaagtgc tctcctgcct cagcctcccc 3960
agtagctggg attacagatc tgcaccacca tggccagcta atttgtatt ttagtagag 4020
acggggtttc tccatgttg ttaggtggt ctcgaactcc tgacctcaag tgatctgtcc 4080
acctcggcct cccagagtgc tgggattaca ggcgtgagcc actgttcca gcaggaattt 4140
cttttttata gtattggata aagtttggtg tttttacaga ggagaagcaa tgggtcttag 4200
ctctttctct attatgttat catcctccct tttttgtaca atatgttgtt tacctgaaag 4260
gaaggtttct attcgttggt tgtggacctg gacaaagtcc aagtctgtgg aacttaaac 4320
cttgaaggtc tgtcatagga ctctggacaa tctcacacct tagctattcc caggaaccc 4380
cagggggcaa ctgacattgc tccaagatgt tctcctgatg tagcttgaga tataaaggaa 4440
agggcctgca caggtggctg tttctgtct gttatgtcag aggaacagtc ctgttcagaa 4500
aggggctctt ctgagcagaa atggctaata aactttgtgc tgatctggaa aaaaaaaaaa 4560
aaaaaaaaa aaaaaa 4576

```

<210> 22

<211> 851

5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

```

Met Ala Gln Trp Glu Met Leu Gln Asn Leu Asp Ser Pro Phe Gln Asp
1           5           10           15

Gln Leu His Gln Leu Tyr Ser His Ser Leu Leu Pro Val Asp Ile Arg
20           25           30

Gln Tyr Leu Ala Val Trp Ile Glu Asp Gln Asn Trp Gln Glu Ala Ala
35           40           45

Leu Gly Ser Asp Asp Ser Lys Ala Thr Met Leu Phe Phe His Phe Leu
50           55           60

Asp Gln Leu Asn Tyr Glu Cys Gly Arg Cys Ser Gln Asp Pro Glu Ser
65           70           75           80

Leu Leu Leu Gln His Asn Leu Arg Lys Phe Cys Arg Asp Ile Gln Pro
85           90           95

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

```

10

ES 2 813 877 T3

100										105					110				
Leu	Glu	Glu	Lys	Arg	Ile	Leu	Ile	Gln	Ala	Gln	Arg	Ala	Gln	Leu	Glu				
		115					120						125						
Gln	Gly	Glu	Pro	Val	Leu	Glu	Thr	Pro	Val	Glu	Ser	Gln	Gln	His	Glu				
	130					135					140								
Ile	Glu	Ser	Arg	Ile	Leu	Asp	Leu	Arg	Ala	Met	Met	Glu	Lys	Leu	Val				
145					150					155					160				
Lys	Ser	Ile	Ser	Gln	Leu	Lys	Asp	Gln	Gln	Asp	Val	Phe	Cys	Phe	Arg				
				165					170					175					
Tyr	Lys	Ile	Gln	Ala	Lys	Gly	Lys	Thr	Pro	Ser	Leu	Asp	Pro	His	Gln				
			180					185					190						
Thr	Lys	Glu	Gln	Lys	Ile	Leu	Gln	Glu	Thr	Leu	Asn	Glu	Leu	Asp	Lys				
		195					200					205							
Arg	Arg	Lys	Glu	Val	Leu	Asp	Ala	Ser	Lys	Ala	Leu	Leu	Gly	Arg	Leu				
	210					215					220								
Thr	Thr	Leu	Ile	Glu	Leu	Leu	Leu	Pro	Lys	Leu	Glu	Glu	Trp	Lys	Ala				
225					230				235						240				
Gln	Gln	Gln	Lys	Ala	Cys	Ile	Arg	Ala	Pro	Ile	Asp	His	Gly	Leu	Glu				
				245					250					255					
Gln	Leu	Glu	Thr	Trp	Phe	Thr	Ala	Gly	Ala	Lys	Leu	Leu	Phe	His	Leu				
			260					265					270						
Arg	Gln	Leu	Leu	Lys	Glu	Leu	Lys	Gly	Leu	Ser	Cys	Leu	Val	Ser	Tyr				
		275					280					285							
Gln	Asp	Asp	Pro	Leu	Thr	Lys	Gly	Val	Asp	Leu	Arg	Asn	Ala	Gln	Val				
	290					295					300								
Thr	Glu	Leu	Leu	Gln	Arg	Leu	Leu	His	Arg	Ala	Phe	Val	Val	Glu	Thr				
305					310					315					320				
Gln	Pro	Cys	Met	Pro	Gln	Thr	Pro	His	Arg	Pro	Leu	Ile	Leu	Lys	Thr				
				325					330					335					
Gly	Ser	Lys	Phe	Thr	Val	Arg	Thr	Arg	Leu	Leu	Val	Arg	Leu	Gln	Glu				
			340					345					350						

ES 2 813 877 T3

Gly Asn Glu Ser Leu Thr Val Glu Val Ser Ile Asp Arg Asn Pro Pro
 355 360 365
 Gln Leu Gln Gly Phe Arg Lys Phe Asn Ile Leu Thr Ser Asn Gln Lys
 370 375 380
 Thr Leu Thr Pro Glu Lys Gly Gln Ser Gln Gly Leu Ile Trp Asp Phe
 385 390 395 400
 Gly Tyr Leu Thr Leu Val Glu Gln Arg Ser Gly Gly Ser Gly Lys Gly
 405 410 415
 Ser Asn Lys Gly Pro Leu Gly Val Thr Glu Glu Leu His Ile Ile Ser
 420 425 430
 Phe Thr Val Lys Tyr Thr Tyr Gln Gly Leu Lys Gln Glu Leu Lys Thr
 435 440 445
 Asp Thr Leu Pro Val Val Ile Ile Ser Asn Met Asn Gln Leu Ser Ile
 450 455 460
 Ala Trp Ala Ser Val Leu Trp Phe Asn Leu Leu Ser Pro Asn Leu Gln
 465 470 475 480
 Asn Gln Gln Phe Phe Ser Asn Pro Pro Lys Ala Pro Trp Ser Leu Leu
 485 490 495
 Gly Pro Ala Leu Ser Trp Gln Phe Ser Ser Tyr Val Gly Arg Gly Leu
 500 505 510
 Asn Ser Asp Gln Leu Ser Met Leu Arg Asn Lys Leu Phe Gly Gln Asn
 515 520 525
 Cys Arg Thr Glu Asp Pro Leu Leu Ser Trp Ala Asp Phe Thr Lys Arg
 530 535 540
 Glu Ser Pro Pro Gly Lys Leu Pro Phe Trp Thr Trp Leu Asp Lys Ile
 545 550 555 560
 Leu Glu Leu Val His Asp His Leu Lys Asp Leu Trp Asn Asp Gly Arg
 565 570 575
 Ile Met Gly Phe Val Ser Arg Ser Gln Glu Arg Arg Leu Leu Lys Lys
 580 585 590
 Thr Met Ser Gly Thr Phe Leu Leu Arg Phe Ser Glu Ser Ser Glu Gly
 595 600 605

ES 2 813 877 T3

Gly Ile Thr Cys Ser Trp Val Glu His Gln Asp Asp Asp Lys Val Leu
 610 615 620
 Ile Tyr Ser Val Gln Pro Tyr Thr Lys Glu Val Leu Gln Ser Leu Pro
 625 630 635 640
 Leu Thr Glu Ile Ile Arg His Tyr Gln Leu Leu Thr Glu Glu Asn Ile
 645 650 655
 Pro Glu Asn Pro Leu Arg Phe Leu Tyr Pro Arg Ile Pro Arg Asp Glu
 660 665 670
 Ala Phe Gly Cys Tyr Tyr Gln Glu Lys Val Asn Leu Gln Glu Arg Arg
 675 680 685
 Lys Tyr Leu Lys His Arg Leu Ile Val Val Ser Asn Arg Gln Val Asp
 690 695 700
 Glu Leu Gln Gln Pro Leu Glu Leu Lys Pro Glu Pro Glu Leu Glu Ser
 705 710 715 720
 Leu Glu Leu Glu Leu Gly Leu Val Pro Glu Pro Glu Leu Ser Leu Asp
 725 730 735
 Leu Glu Pro Leu Leu Lys Ala Gly Leu Asp Leu Gly Pro Glu Leu Glu
 740 745 750
 Ser Val Leu Glu Ser Thr Leu Glu Pro Val Ile Glu Pro Thr Leu Cys
 755 760 765
 Met Val Ser Gln Thr Val Pro Glu Pro Asp Gln Gly Pro Val Ser Gln
 770 775 780
 Pro Val Pro Glu Pro Asp Leu Pro Cys Asp Leu Arg His Leu Asn Thr
 785 790 795 800
 Glu Pro Met Glu Ile Phe Arg Asn Cys Val Lys Ile Glu Glu Ile Met
 805 810 815
 Pro Asn Gly Asp Pro Leu Leu Ala Gly Gln Asn Thr Val Asp Glu Val
 820 825 830
 Tyr Val Ser Arg Pro Ser His Phe Tyr Thr Asp Gly Pro Leu Met Pro
 835 840 845
 Ser Asp Phe
 850

<210> 23

<211> 4564

5

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 23

tggcagccag tgtcggggtg gcggttgga atgggggccc ctccggactt ccgctgcca	60
ctacaagggg gcggttccga ggggggttag ccgaagtgtt aggcggggcg cgaggttcta	120
gtaccogagc tcatactagg gacgggaagt cgcgaccaga gccattggag ggcgcgggga	180
ctgcaaccct aatcagagcc caaatggcgc agtgggaaat gctgcagaat cttgacagcc	240
cctttcagga tcagctgcac cagctttact cgcacagcct cctgcctgtg gacattcgac	300
agtacttggc tgtctggatt gaagaccaga actggcagga agctgcactt gggagtgtatg	360
attccaaggc taccatgcta ttcttccact tcttgatca gctgaactat gagtgtggcc	420
gttgacagca ggaccagag tccttgttgc tgcagcaca tttgcgaaa ttctgcggg	480
acattcagga tcctaccag ttggctgaga tgatctttaa cctcctctg gaagaaaaa	540
gaattttgat ccaggctcag agggcccaat tggaacaagg agagccagtt ctgaaacac	600
ctgtggagag ccagcaacat gagattgaat cccggatcct ggatttaagg gctatgatgg	660
agaagctggg aaaatccatc agccaactga aagaccagca ggatgtcttc tgcttccgat	720
ataagatcca ggccaaaggg aagacaccct ctctggaccc ccatcagacc aaagagcaga	780
agattctgca ggaaactctc aatgaactgg acaaaaggag aaaggagggt ctggatgcct	840
ccaaagcact gctaggccga ttaactacc taatcgagct actgctgcca aagtggagg	900
agtgaaggc ccagcagca aaagcctgca tcagagctcc cattgaccac gggttggaac	960
agctggagac atggttcaca gctggagcaa agctgttgtt tcacctgagg cagctgctga	1020
aggagctgaa gggactgagt tgcttggtta gctatcagga tgacctctg accaaagggg	1080
tggacctacg caacgcccag gtcacagagt tgctacagcg tctgctccac agagcctttg	1140
tggtagaaac ccagccctgc atgccccaaa ctccccatcg acccctcatc ctcaagactg	1200
gcagcaagtt caccgtccga acaaggctgc tggtgagact ccaggaaggc aatgagtcac	1260
tgactgtgga agtctccatt gacaggaatc ctctcaatt acaaggcttc cggaagttca	1320
acattctgac ttcaaaccag aaaactttga ccccgagaa ggggcagagt cagggtttga	1380
tttgggactt tggttacctg actctggtgg agcaacgttc aggtggttca ggaaagggca	1440
gcaataaggg gccactaggt gtgacagagg aactgcacat catcagcttc acggtcaa	1500
atacctacca gggctctgaag caggagctga aaacggacac cctccctgtg gtgattat	1560
ccaacatgaa ccagctctca attgcctggg cttcagttct ctgggttcaat ttgctcagcc	1620
caaaccttca gaaccagcag ttcttctcca acccccccaa ggccccctgg agcttgctgg	1680

ES 2 813 877 T3

gccctgctct cagttggcag ttctcctcct atgttggccg aggcctcaac tcagaccagc	1740
tgagcatgct gagaacaag ctgttcgggc agaactgtag gactgaggat ccattattgt	1800
cctgggctga cttcactaag cgagagagcc ctccctggcaa gttaccattc tggacatggc	1860
tggacaaaat tctggagttg gtacatgacc acctgaagga tctctggaat gatggacgca	1920
tcatgggctt tgtgagtcgg agccaggagc gccggctgct gaagaagacc atgtctggca	1980
cctttctact gcgcttcagt gaatcgtcag aagggggcat tacctgctcc tgggtggagc	2040
accaggatga tgacaaggtg ctcatctact ctgtgcaacc gtacacgaag gaggtgctgc	2100
agtcactccc gctgactgaa atcatccgcc attaccagtt gctcactgag gagaatatac	2160
ctgaaaaccc actgcgcttc ctctatcccc gaatcccccg ggatgaagct tttgggtgct	2220
actaccagga gaaagttaat ctccaggaac ggaggaaata cctgaaacac aggcctattg	2280
tggtctctaa tagacaggtg gatgaactgc aacaaccgct ggagcttaag ccagagccag	2340
agctggagtc attagagctg gaactagggc tggtgccaga gccagagctc agcctggact	2400
tagagccact gctgaaggca gggctggatc tggggccaga gctagagtct gtgctggagt	2460
ccactctgga gcctgtgata gagcccacac tatgcatggt atcacaacaa gtgccagagc	2520
cagaccaagg acctgtatca cagccagtgc cagagccaga tttgcctgt gatctgagac	2580
atttgaacac tgagccaatg gaaatcttca gaaactgtgt aaagattgaa gaaatcatgc	2640
cgaatggtga cccactgttg gctggccaga acaccgtgga tgaggtttac gtctcccgcc	2700
ccagccactt ctacactgat ggacccttga tgccttctga cttctaggaa ccacatttcc	2760
tctgttcttt tcatatctct tgccttctct actcctcata gcatgatatt gttctccaag	2820
gatgggaatc aggcattgtgt cccttccaag ctgtgttaac tgttcaaact caggcctgtg	2880
tgactccatt ggggtgagag gtgaaagcat aacatgggta cagaggggac aacaatgaat	2940
cagaacagat gctgagccat aggtctaaat aggatcctgg aggcctgcctg ctgtgctggg	3000
aggtataggg gtccctggggg caggccaggc cagttgacag gtacttggag ggctcagggc	3060
agtggcttct ttccagtatg gaaggatttc aacattttaa tagttgggta ggctaaactg	3120
gtgcatactg gcattggccc ttggtgggga gcacagacac aggataggac tccatttctt	3180
tcttccattc cttcatgtct aggataactt gctttcttct ttcctttact cctggctcaa	3240
gccctgaatt tcttcttttc ctgcaggggt tgagagcttt ctgccttagc ctaccatgtg	3300
aaactctacc ctgaagaaag ggatggatag gaagtagacc tctttttctt accagtctcc	3360
tcccctactc tgcccctaag ctggctgtac ctgttctctc ccataaaaat gatcctgcca	3420
atctaattgt agtgtgaagc ttgtcacact agtttatgct acctagtctc cactttctca	3480
atgcttagga gacagatcac tcctggaggc tggggatggt aggattgctg gggatttttt	3540

ES 2 813 877 T3

```

tttttttaaa caggggtctca ctctgttgcc caggctagag tgcaatggtg caatcacagc 3600
tcactgcagc ctcaacctcc tgggttcaag caatcctcct acctcagcct cctgggtagc 3660
tagcaccatg gcatgcgcca ccatgcccta tttttttttt ttaaagacag ggtcttgcta 3720
tattgccagc gctgggtctg aactgggctc aagtgatcct cagccttggt cctcccaaag 3780
tgctgggatt ataggcatga gccactgtgc ttggccagga tttttttttt ttttttttg 3840
agatggagtt tctctcttgt tgtccaggct ggagtgaat ggtgtgatct cggctcactg 3900
caacctccgc ctccgggtt caagtgaact tcctgcctca gcctcccag tagctgggat 3960
tacagatctg caccaccatg ccagactaat ttgtatttt tagtagagac ggggtttctc 4020
catgttggtc aggtgtgtct cgaactcctg acctcaagt atctgtccac ctccgcctcc 4080
cagagtgtcg ggattacagg cgtgagccac tgttcccagc aggaatttct tttttatagt 4140
attggataaa gtttggtgtt ttacagagg agaagcaatg ggtcttagct ctttctctat 4200
tatgttatca tcctcccttt ttgtacaat atgttggtta cctgaaagga aggtttctat 4260
tcgttggttg tggacctgga caaagtccaa gtctgtggaa cttaaacct tgaaggctcg 4320
tcataggact ctggacaatc tcacacctta gctattccca gggaaccca gggggcaact 4380
gacattgtc caagatgttc tcctgatgta gcttgagata taaaggaaag gccctgcaca 4440
gggtgctgtt tcttgtctgt tatgtcagag gaacagtcct gttcagaaag gggctcttct 4500
gagcagaaat ggctaataaa ctttgtgtcg atctggaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4560
aaaa 4564

```

<210> 24

<211> 847

5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

```

Met Ala Gln Trp Glu Met Leu Gln Asn Leu Asp Ser Pro Phe Gln Asp
1          5          10          15

Gln Leu His Gln Leu Tyr Ser His Ser Leu Leu Pro Val Asp Ile Arg
20          25          30

Gln Tyr Leu Ala Val Trp Ile Glu Asp Gln Asn Trp Gln Glu Ala Ala
35          40          45

Leu Gly Ser Asp Asp Ser Lys Ala Thr Met Leu Phe Phe His Phe Leu
50          55          60

Asp Gln Leu Asn Tyr Glu Cys Gly Arg Cys Ser Gln Asp Pro Glu Ser
65          70          75          80

```

10

ES 2 813 877 T3

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

ES 2 813 877 T3

Thr Val Arg Thr Arg Leu Leu Val Arg Leu Gln Glu Gly Asn Glu Ser
 340 345 350
 Leu Thr Val Glu Val Ser Ile Asp Arg Asn Pro Pro Gln Leu Gln Gly
 355 360 365
 Phe Arg Lys Phe Asn Ile Leu Thr Ser Asn Gln Lys Thr Leu Thr Pro
 370 375 380
 Glu Lys Gly Gln Ser Gln Gly Leu Ile Trp Asp Phe Gly Tyr Leu Thr
 385 390 395 400
 Leu Val Glu Gln Arg Ser Gly Gly Ser Gly Lys Gly Ser Asn Lys Gly
 405 410 415
 Pro Leu Gly Val Thr Glu Glu Leu His Ile Ile Ser Phe Thr Val Lys
 420 425 430
 Tyr Thr Tyr Gln Gly Leu Lys Gln Glu Leu Lys Thr Asp Thr Leu Pro
 435 440 445
 Val Val Ile Ile Ser Asn Met Asn Gln Leu Ser Ile Ala Trp Ala Ser
 450 455 460
 Val Leu Trp Phe Asn Leu Leu Ser Pro Asn Leu Gln Asn Gln Gln Phe
 465 470 475 480
 Phe Ser Asn Pro Pro Lys Ala Pro Trp Ser Leu Leu Gly Pro Ala Leu
 485 490 495
 Ser Trp Gln Phe Ser Ser Tyr Val Gly Arg Gly Leu Asn Ser Asp Gln
 500 505 510
 Leu Ser Met Leu Arg Asn Lys Leu Phe Gly Gln Asn Cys Arg Thr Glu
 515 520 525
 Asp Pro Leu Leu Ser Trp Ala Asp Phe Thr Lys Arg Glu Ser Pro Pro
 530 535 540
 Gly Lys Leu Pro Phe Trp Thr Trp Leu Asp Lys Ile Leu Glu Leu Val
 545 550 555 560
 His Asp His Leu Lys Asp Leu Trp Asn Asp Gly Arg Ile Met Gly Phe
 565 570 575
 Val Ser Arg Ser Gln Glu Arg Arg Leu Leu Lys Lys Thr Met Ser Gly

ES 2 813 877 T3

580	585	590
Thr Phe Leu Leu Arg Phe Ser Glu Ser Ser Glu Gly Gly Ile Thr Cys 595 600 605		
Ser Trp Val Glu His Gln Asp Asp Asp Lys Val Leu Ile Tyr Ser Val 610 615 620		
Gln Pro Tyr Thr Lys Glu Val Leu Gln Ser Leu Pro Leu Thr Glu Ile 625 630 635 640		
Ile Arg His Tyr Gln Leu Leu Thr Glu Glu Asn Ile Pro Glu Asn Pro 645 650 655		
Leu Arg Phe Leu Tyr Pro Arg Ile Pro Arg Asp Glu Ala Phe Gly Cys 660 665 670		
Tyr Tyr Gln Glu Lys Val Asn Leu Gln Glu Arg Arg Lys Tyr Leu Lys 675 680 685		
His Arg Leu Ile Val Val Ser Asn Arg Gln Val Asp Glu Leu Gln Gln 690 695 700		
Pro Leu Glu Leu Lys Pro Glu Pro Glu Leu Glu Ser Leu Glu Leu Glu 705 710 715 720		
Leu Gly Leu Val Pro Glu Pro Glu Leu Ser Leu Asp Leu Glu Pro Leu 725 730 735		
Leu Lys Ala Gly Leu Asp Leu Gly Pro Glu Leu Glu Ser Val Leu Glu 740 745 750		
Ser Thr Leu Glu Pro Val Ile Glu Pro Thr Leu Cys Met Val Ser Gln 755 760 765		
Thr Val Pro Glu Pro Asp Gln Gly Pro Val Ser Gln Pro Val Pro Glu 770 775 780		
Pro Asp Leu Pro Cys Asp Leu Arg His Leu Asn Thr Glu Pro Met Glu 785 790 795 800		
Ile Phe Arg Asn Cys Val Lys Ile Glu Glu Ile Met Pro Asn Gly Asp 805 810 815		
Pro Leu Leu Ala Gly Gln Asn Thr Val Asp Glu Val Tyr Val Ser Arg 820 825 830		
Pro Ser His Phe Tyr Thr Asp Gly Pro Leu Met Pro Ser Asp Phe 835 840 845		

<210> 25

5 <211> 2656

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 25

ttacattcgg cttcttccta atgtcaaag agtgctgtta aagttcctcc aggaaacttc	60
agcagagaaa aacatttgct tcacatctca tcaaactctc tgcacaaagc cacatcatgt	120
taaacaacct tctgctgttc tcccttcaga taagtctcat aggaaccact cttggtggga	180
atgttttgat ttggccaatg gaaggtagtc attggctaaa tgtaagata attatagatg	240
agctcattaa aaaggagcat aatgtgactg tcctagttgc ctctggtgca cttttcatca	300
caccaacctc taacctatct ctgacatttg aaatatatag ggtgcccttt ggcaaagaaa	360
gaatagaagg agtaattaag gacttcgttt tgacatggct ggaaaataga ccatctcctt	420
caaccatttg gagattctat caggagatgg ccaaagtaat caaggacttc cacatggtgt	480
ctcaggagat ctgtgatggc gttcttaaaa accaacagct gatggcaaag ctaaagaaaa	540
gcaagtttga agtcctggtg tctgatccag tatttccttg tggcgatata gtagctttaa	600
aacttggaat tccatttatg tactccttga ggttttctcc agcctcaaca gtggaagagc	660
actgtgggaa ggtaccatac cctccttctt atgttctctg tgttttatca gaactcaccg	720
accaaagtgc tttcactgac agaataagaa atttcatctc ctaccaccta caggactaca	780
tgtttgaaac tctttgaaa tcatgggatt catactatag taaagcttta ggaagacca	840
ctacgttatg tgagactatg gggaaagctg aaatttgggt aatccgaaca tattgggatt	900
ttgaatttcc tcgtccatac ttacctaatt ttgagtttgt tggaggattg cactgcaaac	960
ctgccaacc tttacctaag gaaatggaag aatttatcca gagctcaggt aaaaatggtg	1020
ttgtggtgtt ttctctggga tcaatggtca aaaaccttac agaagaaaag gccaatctta	1080
ttgcctcagc ccttgcccag attccacaga aggttttatg gagatacaa ggaaagaaac	1140
cagccacatt aggaacaat actcagctct ttgattggat accccagaat gatcttcttg	1200
gacatcccaa aaccaaagct tttatcactc atggttgaac taatgggatc tacgaagcta	1260
tttaccacgg agtcctatg gtgggagttc ccatgtttgc tgatcagcct gataacattg	1320
ctcacatgaa ggccaaagga gcagctgtgg aagtgaacct aaacacaatg acaagtgtgg	1380
atttgcttag cgctttgaga acagtcatta atgaaccttc ttataaagag aatgctatga	1440
ggttatcaag aattcaccat gatcaacctg taaagcccct ggatcgagca gtcttctgga	1500
tcgagtttgt catgcgccac aaaggagcca agcaccttcg ggttgagcc catgacctca	1560
cctggttcca gtaccactct ttggatgtaa ttgggttctt gctggtctgt gtgacaacgg	1620

ES 2 813 877 T3

```

ctatatTTTT ggtcatacaa tgttgTTTT tttcctgtca aaaatttggg aagataggaa 1680
agaagaaaaa aagagaatag gtcaagaaaa agaggaaata tatatatTTT taagtttggc 1740
aaaatcctga gtagtgtagt cctattaatt ccagacaaaa ggagtTTaac aaaaacacgt 1800
ctcccatcct gtttccaaat tttctatttc tctacctgcg ataagcctac tgataaagcc 1860
tagattttgg catgattatt attaacttgt gagttatagt cttctatttt tcctttgtct 1920
ctccctgctg actataccct cttcctgtca cttttctgac acaaggatac tacctaattt 1980
taaatatggt ctattcatag tatcaaatta ttttatcggt aaccttaatt aatgattaac 2040
aatatgctga atcctggtaa tgcatacagt gtagatggaa tttgatagggt gtaaggaaga 2100
gtcaaatcca caaatTTcca tataccaaac aaatcagga gccaccgtag gagagtagtg 2160
tgttatgaga aaggtaatga tttcctTTTT taataaaaac aaactcttct gcttgctcaa 2220
tgtttcagga gttagagaat gaattttaag tgtgacgtgc gtccctatta aatgtctaca 2280
aaattttcat taagcatatc tagaaaatca cggcataact tgcctgcctt tcttcaacat 2340
atattcttat ataacctgta gtggaagatt tgggtactgt ctttaataaa tcaatcaatc 2400
gactctttta tttcaaggag aaagttctat gttatatggt gaaggagaac agatcatatt 2460
tagaggatat aacaattaga aatctagaaa ataattatca tttttataaa atttttagtc 2520
aactgtacaa ataattacat aaaacatcaa ttaattatgc ttaaaaatca ctaatgttca 2580
taatataata tcactatttg taatcaaaag ttttaattta tgccaaaaaa taaaaaatgc 2640
ttacttgga tttgaa 2656

```

<210> 26

<211> 527

5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 26

```

Met Leu Asn Asn Leu Leu Leu Phe Ser Leu Gln Ile Ser Leu Ile Gly
1          5          10          15

Thr Thr Leu Gly Gly Asn Val Leu Ile Trp Pro Met Glu Gly Ser His
          20          25          30

Trp Leu Asn Val Lys Ile Ile Ile Asp Glu Leu Ile Lys Lys Glu His
          35          40          45

Asn Val Thr Val Leu Val Ala Ser Gly Ala Leu Phe Ile Thr Pro Thr
          50          55          60

Ser Asn Pro Ser Leu Thr Phe Glu Ile Tyr Arg Val Pro Phe Gly Lys
65          70          75          80

```

10

ES 2 813 877 T3

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

ES 2 813 877 T3

	325		330		335
Tyr Lys Gly Lys Lys Pro Ala Thr Leu Gly Asn Asn Thr Gln Leu Phe	340		345		350
Asp Trp Ile Pro Gln Asn Asp Leu Leu Gly His Pro Lys Thr Lys Ala	355		360		365
Phe Ile Thr His Gly Gly Thr Asn Gly Ile Tyr Glu Ala Ile Tyr His	370		375		380
Gly Val Pro Met Val Gly Val Pro Met Phe Ala Asp Gln Pro Asp Asn	385		390		395
Ile Ala His Met Lys Ala Lys Gly Ala Ala Val Glu Val Asn Leu Asn	405		410		415
Thr Met Thr Ser Val Asp Leu Leu Ser Ala Leu Arg Thr Val Ile Asn	420		425		430
Glu Pro Ser Tyr Lys Glu Asn Ala Met Arg Leu Ser Arg Ile His His	435		440		445
Asp Gln Pro Val Lys Pro Leu Asp Arg Ala Val Phe Trp Ile Glu Phe	450		455		460
Val Met Arg His Lys Gly Ala Lys His Leu Arg Val Ala Ala His Asp	465		470		475
Leu Thr Trp Phe Gln Tyr His Ser Leu Asp Val Ile Gly Phe Leu Leu	485		490		495
Val Cys Val Thr Thr Ala Ile Phe Leu Val Ile Gln Cys Cys Leu Phe	500		505		510
Ser Cys Gln Lys Phe Gly Lys Ile Gly Lys Lys Lys Lys Arg Glu	515		520		525

<210> 27

<211> 3154

5 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 27

ttacattcgg cttcttccta atgtcaaag agtgctgtta aagttcctcc aggaaacttc	60
agcagagaaa aacatttgct tcacatctca tcaaattctt tgcattcaagc cacatcatgt	120
taaacaacct totgctgttc tcccttcaga taagtctcat aggaaccact cttggtggga	180

10

ES 2 813 877 T3

atgttttgat	ttggccaatg	gaaggtagtc	attggctaaa	tgtaagata	attatagatg	240
agctcattaa	aaaggagcat	aatgtgactg	tcctagttgc	ctctggtgca	cttttcatca	300
caccaacctc	taacccatct	ctgacatttg	aaatatatag	ggtgcccttt	ggcaaagaaa	360
gaatagaagg	agtaattaag	gacttcgttt	tgacatggct	ggaaaataga	ccatctcctt	420
caaccatttg	gagattctat	caggagatgg	ccaaagtaat	caaggacttc	cacatggtgt	480
ctcaggagat	ctgtgatggc	gttcttaaaa	accaacagct	gatggcaaag	ctaaagaaaa	540
gcaagtttga	agtcctggtg	tctgatccag	tatttccttg	tgccgatata	gtagctttaa	600
aacttggaat	tccatttatg	tactccttga	ggttttctcc	agcctcaaca	gtggaaaagc	660
actgtgggaa	ggtaccatac	cctccttcct	atgttcctgc	tgttttatca	gaactcaccg	720
accaaagtgc	tttactgac	agaataagaa	atttcatctc	ctaccaccta	caggactaca	780
tgtttgaaa	tctttggaaa	tcattgggatt	catactatag	taaagcttta	gatggtagcc	840
attggttaaa	tattaagatt	attctagaag	agttgattca	aagaaatcac	aatgtgactg	900
tactggtctc	atcagcaact	ctattcatca	actccaatcc	cgattctcct	gtgaattttg	960
aagtgatacc	tgtttcctac	aagaagagca	atatagattc	cttaattgag	catatgataa	1020
tgctgtggat	tgaccataga	ccaactcctc	tcacaatatg	ggctttctac	aaagaactag	1080
gaaaacttct	agacactttc	tttcaaatta	acatacaact	ctgtgatggt	gtactaaaga	1140
acccaaagtt	gatggcaaga	cttcagaaaag	gtgggttttga	tggtgttgga	gcagaccag	1200
taacaatctg	tggtgatctt	gttgctctga	aattaggaat	tccatttatg	tacacattga	1260
ggttctctcc	agcatcaaca	gtggagagac	actgtgggaa	aatcccagca	ccagtctcct	1320
atgtaccggc	agccttatca	gagctcactg	accagatgac	ctttggtgaa	aggattaaaa	1380
ataccatata	ttattctctg	caagactata	tatttcagtc	ctactgggga	gaatggaatt	1440
catactatag	caaaatttta	ggaagaccca	ctacgttatg	tgagactatg	gggaaagctg	1500
aaatttggtt	aatccgaaca	tattgggatt	ttgaatttcc	tcgtccatac	ttacctaat	1560
ttgagtttgt	tgaggatttg	cactgcaaac	ctgccaaaac	tttacctaa	gttttatgga	1620
gatacaaagg	aaagaaacca	gccacattag	gaaacaatac	tcagctcttt	gattggatac	1680
cccagaatga	tcttcttgga	catccccaaa	ccaaagcttt	tatcactcat	ggtggaacta	1740
atgggatcta	cgaagctatt	taccacggag	tccttatggt	gggagttccc	atgtttgctg	1800
atcagcctga	taacattgct	cacatgaagg	ccaaaggagc	agctgtggaa	gtgaacctaa	1860
acacaatgac	aagtgtggat	ttgcttagcg	ctttgagaac	agtcattaat	gaaccttctt	1920
ataaagagaa	tgctatgagg	ttatcaagaa	ttcaccatga	tcaacctgta	aagccccctg	1980
atcgagcagt	cttctggatc	gagtttgtca	tgccgccaaa	aggagccaag	caccttcggg	2040
ttgcagccca	tgacctcacc	tggttccagt	accactcttt	ggatgtaatt	gggttcttgc	2100

ES 2 813 877 T3

```

tggtctgtgt gacaacggct atatttttgg tcatacaatg ttgtttgttt tcctgtcaaa 2160
aatttggtaa gataggaaaag aagaaaaaaa gagaataggt caagaaaaag aggaaatata 2220
tatattttta agtttggtcaa aatcctgagt agtgtagtcc tattaattcc agacaaaagg 2280
agtttaacaa aaacacgtct cccatcctgt ttccaaattt tctattttct tacctgogat 2340
aagcctactg ataaagccta gattttggca tgattattat taacttgtga gttatagtct 2400
tctatttttc ctttgtctct cctgtctgac tataccctct tcctgtcact tttctgacac 2460
aaggatacta cctaatttta aatatgttct attcatagta tcaaattatt ttatcgtaa 2520
cctaatttaa tgattaacaa tatgtctgaat cctggtaatg catacagtgt agatggaatt 2580
tgataggtgt aaggaagagt caaattcaca aatttcata taccaaaca atcaggggagc 2640
caccgtagga gagtagtgtg ttatgagaaa ggtaatgatt tcctttttta ataaaaaca 2700
actcttctgc ttgctcaatg tttcaggagt tagagaatga attttaagtg tgacgtgct 2760
ccctattaaa tgtctacaaa attttcatta agcatatcta gaaaatcacg gcataacttg 2820
cctgcctttc ttcaacatat attcttatat aacctgtagt ggaagatttg ggtactgtct 2880
ttaataaatc aatcaatcga ctcttttatt tcaaggagaa agttctatgt tatatgttga 2940
aggagaacag atcatattta gaggatataa caattagaaa tctagaaaat aattatcatt 3000
tttataaaat ttttagtcaa ctgtacaaat aattacataa aacatcaatt aattatgctt 3060
aaaaatcact aatgttcata atatataatc actatttgta atcaaaagtt taattttatg 3120
ccaaaaaata aaaaatgctt acttgggaatt tgaa 3154

```

<210> 28

<211> 693

5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

```

Met Leu Asn Asn Leu Leu Leu Phe Ser Leu Gln Ile Ser Leu Ile Gly
1          5          10          15

Thr Thr Leu Gly Gly Asn Val Leu Ile Trp Pro Met Glu Gly Ser His
20          25          30

Trp Leu Asn Val Lys Ile Ile Ile Asp Glu Leu Ile Lys Lys Glu His
35          40          45

Asn Val Thr Val Leu Val Ala Ser Gly Ala Leu Phe Ile Thr Pro Thr
50          55          60

Ser Asn Pro Ser Leu Thr Phe Glu Ile Tyr Arg Val Pro Phe Gly Lys
65          70          75          80

```

10

ES 2 813 877 T3

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

ES 2 813 877 T3

325																330																335															
Asp	Gly	Val	Leu	Lys	Asn	Pro	Lys	Leu	Met	Ala	Arg	Leu	Gln	Lys	Gly																																
			340									345									350																										
Gly	Phe	Asp	Val	Leu	Val	Ala	Asp	Pro	Val	Thr	Ile	Cys	Gly	Asp	Leu																																
			355									360									365																										
Val	Ala	Leu	Lys	Leu	Gly	Ile	Pro	Phe	Met	Tyr	Thr	Leu	Arg	Phe	Ser																																
			370									375									380																										
Pro	Ala	Ser	Thr	Val	Glu	Arg	His	Cys	Gly	Lys	Ile	Pro	Ala	Pro	Val																																
385						390									395									400																							
Ser	Tyr	Val	Pro	Ala	Ala	Leu	Ser	Glu	Leu	Thr	Asp	Gln	Met	Thr	Phe																																
			405									410						415																													
Gly	Glu	Arg	Ile	Lys	Asn	Thr	Ile	Ser	Tyr	Ser	Leu	Gln	Asp	Tyr	Ile																																
			420						425						430																																
Phe	Gln	Ser	Tyr	Trp	Gly	Glu	Trp	Asn	Ser	Tyr	Tyr	Ser	Lys	Ile	Leu																																
			435						440						445																																
Gly	Arg	Pro	Thr	Thr	Leu	Cys	Glu	Thr	Met	Gly	Lys	Ala	Glu	Ile	Trp																																
			450			455						460																																			
Leu	Ile	Arg	Thr	Tyr	Trp	Asp	Phe	Glu	Phe	Pro	Arg	Pro	Tyr	Leu	Pro																																
465						470						475			480																																
Asn	Phe	Glu	Phe	Val	Gly	Gly	Leu	His	Cys	Lys	Pro	Ala	Lys	Pro	Leu																																
			485						490						495																																
Pro	Lys	Val	Leu	Trp	Arg	Tyr	Lys	Gly	Lys	Lys	Pro	Ala	Thr	Leu	Gly																																
			500						505						510																																
Asn	Asn	Thr	Gln	Leu	Phe	Asp	Trp	Ile	Pro	Gln	Asn	Asp	Leu	Leu	Gly																																
			515			520						525																																			
His	Pro	Lys	Thr	Lys	Ala	Phe	Ile	Thr	His	Gly	Gly	Thr	Asn	Gly	Ile																																
530						535						540																																			
Tyr	Glu	Ala	Ile	Tyr	His	Gly	Val	Pro	Met	Val	Gly	Val	Pro	Met	Phe																																
545						550						555			560																																
Ala	Asp	Gln	Pro	Asp	Asn	Ile	Ala	His	Met	Lys	Ala	Lys	Gly	Ala	Ala																																
			565						570						575																																

ES 2 813 877 T3

Val Glu Val Asn Leu Asn Thr Met Thr Ser Val Asp Leu Leu Ser Ala
580 585 590

Leu Arg Thr Val Ile Asn Glu Pro Ser Tyr Lys Glu Asn Ala Met Arg
595 600 605

Leu Ser Arg Ile His His Asp Gln Pro Val Lys Pro Leu Asp Arg Ala
610 615 620

Val Phe Trp Ile Glu Phe Val Met Arg His Lys Gly Ala Lys His Leu
625 630 635 640

Arg Val Ala Ala His Asp Leu Thr Trp Phe Gln Tyr His Ser Leu Asp
645 650 655

Val Ile Gly Phe Leu Leu Val Cys Val Thr Thr Ala Ile Phe Leu Val
660 665 670

Ile Gln Cys Cys Leu Phe Ser Cys Gln Lys Phe Gly Lys Ile Gly Lys
675 680 685

Lys Lys Lys Arg Glu
690

<210> 29

<211> 2656

5

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 29

ttacattcgg cttcttccta atgtcaaatg agtgctgtta aagttcctcc aggaaacttc	60
agcagagaaa aacatttgct tcacatctca tcaaattctc tgcattcaagc cacatcatgt	120
taaacacact tctgctgttc tcccttcaga taagtctcat aggaaccact cttggtggga	180
atgttttgat ttggccaatg gaaggtagtc attggctaaa tgtaagata attatagatg	240
agctcattaa aaaggagcat aatgtgactg tcctagttagc ctctggtgca cttttcatca	300
caccaacctc taaccatct ctgacatttg aaatatatag ggtgcccttt ggcaaagaaa	360
gaatagaagg agtaattaag gacttcgttt tgacatggct ggaaaataga ccatctcctt	420
caaccatttg gagattctat caggagatgg ccaaagtaat caaggacttc cacatggtgt	480
ctcaggagat ctgtgatggc gttcttaaaa accaacagct gatggcaaag ctaaagaaaa	540
gcaagtttga agtcctggtg tctgatccag tatttccttg tggcgatata gtagctttaa	600
aacttggaat tccatttatg tactccttga ggttttctcc agcctcaaca gtggaaaagc	660
actgtgggaa ggtaccatac cctccttct atgttcctgc tgttttatca gaactaccg	720
accaaattgtc tttcactgac agaataagaa atttcatctc ctaccaccta caggactaca	780

10

ES 2 813 877 T3

tgtttgaaac tctttgaaa tcatgggatt catactatag taaagcttta ggtggactct	840
tactctgttg cccaggctgg agtgcagtgg cggatcttgg ctactgcaa cctctgcttc	900
ccgggttcaa gcgattctcc cgcctcagcc tccattgtag ttgggattac aggctgccag	960
caggaagacc cactacgtta tgtgagacta tggggaaagc tgaaatttgg ttaatccgaa	1020
catattggga ttttgaattt cctcgtccat acttacctaa ttttgagttt gttggaggat	1080
tgcactgcaa acctgccaaa cctttacctt aggttttatg gagatacaaa ggaagaaac	1140
cagccacatt aggaacaat actcagctct ttgattggat accccagaat gatcttcttg	1200
gacatcccaa aaccaaagct tttatcactc atggtggaac taatgggatc tacgaagcta	1260
tttaccacgg agtccctatg gtgggagttc ccatgtttgc tgatcagcct gataacattg	1320
ctcacatgaa ggccaaagga gcagctgtgg aagtgaacct aaacacaatg acaagtgtgg	1380
atttgcttag cgctttgaga acagtcatta atgaaccttc ttataaagag aatgctatga	1440
ggttatcaag aattcaccat gatcaacctg taaagccctt ggatcgagca gtcttctgga	1500
tcgagtttgt catgcgccac aaaggagcca agcaccttcg ggttgagcc catgacctca	1560
cctggttcca gtaccactct ttggatgtaa ttgggttctt gctggtctgt gtgacaacgg	1620
ctatattttt ggtcatacaa tgttgtttgt tttcctgtca aaaatttggg aagataggaa	1680
agaagaaaaa aagagaatag gtcaagaaaa agaggaaata tatatatatt taagtttggc	1740
aaaatcctga gtagttagt cctattaatt ccagacaaaa ggagtttaac aaaaacacgt	1800
ctccatcctt gtttccaaat tttctatttc tctacctgag ataagcctac tgataaagcc	1860
tagatttttg catgattatt attaaactgt gagttatagt cttctatttt tcctttgtct	1920
ctccctgctg actataacct cttcctgtca cttttctgac acaaggatac tacctaattt	1980
taaatatgtt ctattcatag tatcaaatta ttttatcgtt aaccttaatt aatgattaac	2040
aatatgctga atcctggtaa tgcatacagt gtagatggaa tttgatagggt gtaaggaaga	2100
gtcaaattca caaatttcca tataccaaac aaatcagga gccaccgtag gagagtagtg	2160
tgttatgaga aaggtaatga tttccttttt taataaaaac aaactcttct gcttgctcaa	2220
tgtttcagga gttagagaat gaattttaag tgtgacgtgc gtccctatta aatgtctaca	2280
aaattttcat taagcatatc tagaaaaatc cggcataact tgcctgcctt tcttcaacat	2340
atattcttat ataacctgta gtggaagatt tgggtactgt ctttaataaa tcaatcaatc	2400
gactctttta tttcaaggag aaagttctat gttatatgtt gaaggtgaac agatcatatt	2460
tagaggatat aacaattaga aatctagaaa ataattatca tttttataaa atttttagtc	2520
aactgtacaa ataattacat aaaacatcaa ttaattatgc ttaaaaaatca ctaatgttca	2580
taatataata tcaactattg taatcaaaaag ttttaattta tgccaaaaaa taaaaaatgc	2640
ttacttggaa tttgaa	2656

<210> 30

5

<211> 527

<212> PRT

<213> Homo sapiens

ES 2 813 877 T3

<400> 30

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

ES 2 813 877 T3

210	215	220
Thr Leu Trp Lys Ser Trp Asp Ser Tyr Tyr Ser Lys Ala Leu Gly Gly 225 230 235 240		
Leu Leu Leu Cys Cys Pro Gly Trp Ser Ala Val Ala Asp Leu Gly Ser 245 250 255		
Leu Gln Pro Leu Leu Pro Gly Phe Lys Arg Phe Ser Arg Leu Ser Leu 260 265 270		
His Cys Ser Trp Asp Tyr Arg Leu Pro Ala Gly Arg Pro Thr Thr Leu 275 280 285		
Cys Glu Thr Met Gly Lys Ala Glu Ile Trp Leu Ile Arg Thr Tyr Trp 290 295 300		
Asp Phe Glu Phe Pro Arg Pro Tyr Leu Pro Asn Phe Glu Phe Val Gly 305 310 315 320		
Gly Leu His Cys Lys Pro Ala Lys Pro Leu Pro Lys Val Leu Trp Arg 325 330 335		
Tyr Lys Gly Lys Lys Pro Ala Thr Leu Gly Asn Asn Thr Gln Leu Phe 340 345 350		
Asp Trp Ile Pro Gln Asn Asp Leu Leu Gly His Pro Lys Thr Lys Ala 355 360 365		
Phe Ile Thr His Gly Gly Thr Asn Gly Ile Tyr Glu Ala Ile Tyr His 370 375 380		
Gly Val Pro Met Val Gly Val Pro Met Phe Ala Asp Gln Pro Asp Asn 385 390 395 400		
Ile Ala His Met Lys Ala Lys Gly Ala Ala Val Glu Val Asn Leu Asn 405 410 415		
Thr Met Thr Ser Val Asp Leu Leu Ser Ala Leu Arg Thr Val Ile Asn 420 425 430		
Glu Pro Ser Tyr Lys Glu Asn Ala Met Arg Leu Ser Arg Ile His His 435 440 445		
Asp Gln Pro Val Lys Pro Leu Asp Arg Ala Val Phe Trp Ile Glu Phe 450 455 460		

ES 2 813 877 T3

Val Met Arg His Lys Gly Ala Lys His Leu Arg Val Ala Ala His Asp
465 470 475 480

Leu Thr Trp Phe Gln Tyr His Ser Leu Asp Val Ile Gly Phe Leu Leu
485 490 495

Val Cys Val Thr Thr Ala Ile Phe Leu Val Ile Gln Cys Cys Leu Phe
500 505 510

Ser Cys Gln Lys Phe Gly Lys Ile Gly Lys Lys Lys Lys Arg Glu
515 520 525

<210> 31

<211> 22

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> cebador 1 específico de MET

10

<400> 31

gctggtggtc ctaccataca tg 22

<210> 32

15 <211> 22

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> cebador 2 específico de MET

<400> 32

ctggcttaca gctagtttgc ca 22

REIVINDICACIONES

1. Un método de determinación de la sensibilidad de un sujeto a un inhibidor multicinasa que comprende

medir el perfil de expresión de un panel de marcadores génicos en una muestra biológica del sujeto, en donde el panel de marcadores génicos consiste en uno o más marcadores seleccionados del grupo que consiste en SEC14L2, H6PD, TMEM140, SLC2A5, ACTA1, IRF8, STAT2 y UGT2A1,

comparar el perfil de expresión del panel con un perfil de expresión predeterminado,

en donde la sensibilidad del sujeto se determina basándose en la comparación entre el perfil de expresión del panel de marcadores génicos y el perfil de expresión predeterminado,

en donde se determina que el sujeto es sensible al tratamiento con inhibidor multicinasa cuando el perfil de expresión de cualquiera de los genes marcadores está dentro del perfil de expresión predeterminado, o cuando el perfil de expresión de un panel de marcadores génicos es similar o inferior al perfil de expresión predeterminado,

en donde se determina que el sujeto no es sensible al tratamiento con inhibidor multicinasa cuando el perfil de expresión de un panel de marcadores génicos no está dentro del perfil de expresión predeterminado, o cuando el perfil de expresión de un panel de marcadores génicos es superior al perfil de expresión predeterminado, y

en donde el inhibidor multicinasa se dirige a la angiogénesis mediada por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y bloquea la cascada RAF/cinasa regulada por señal extracelular (ERK) cinasa (MEK)/ERK.

2. El método de la reivindicación 1, en donde el inhibidor multicinasa es sorafenib, sunitinib, axitinib, vandetanib, pazopanib, cabozantinib, o mezcla de los mismos.

3. El método de la reivindicación 1, en donde el sujeto es un ser humano con carcinoma hepatocelular.

4. Un inhibidor multicinasa para su uso en el tratamiento de cáncer en un sujeto, en donde el uso comprende

probar una muestra biológica del sujeto para el perfil de expresión de un panel de genes marcadores, en donde el panel de marcadores génicos consiste en al menos uno o más marcadores seleccionados del grupo que consiste en SEC14L2, H6PD, TMEM140, SLC2A5, ACTA 1, IRF8, STAT2 y UGT2A1,

comparar el perfil de expresión del panel con un perfil de expresión predeterminado,

en donde el inhibidor multicinasa se administra al sujeto si el perfil de expresión del panel está dentro del perfil de expresión predeterminado, o cuando el perfil de expresión de un panel de marcadores génicos es similar o inferior al perfil de expresión predeterminado,

en donde el inhibidor multicinasa no se administra al sujeto si el perfil de expresión de un panel de marcadores génicos no está dentro del perfil de expresión predeterminado, o cuando el perfil de expresión de un panel de marcadores génicos es superior al perfil de expresión predeterminado, y

en donde el inhibidor multicinasa se dirige a la angiogénesis mediada por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y bloquea la cascada RAF/cinasa regulada por señal extracelular (ERK) cinasa (MEK)/ERK.

5. Una matriz que consiste en sondas para la detección de marcadores génicos que consiste en SEC14L2, H6PD, TMEM140, SLC2A5, ACTA1, IRF8, STAT2 y UGT2A1.

6. El método de la reivindicación 1, en donde el panel de marcadores génicos consiste en SEC14L2, H6PD, TMEM140, SLC2A5, ACTA1, IRF8, STAT2, y UGT2A1.

7. Un método de determinación de la sensibilidad de un sujeto a un inhibidor multicinasa que comprende

medir el perfil de expresión de un panel de marcadores génicos en una muestra biológica del sujeto, en donde el panel de marcadores génicos consiste en al menos uno o más marcadores seleccionados del grupo que consiste en SEC14L2, H6PD, TMEM140, SLC2A5, ACTA1, IRF8, STAT2 y UGT2A1,

comparar el perfil de expresión del panel con un perfil de expresión predeterminado negativo,

en donde la sensibilidad del sujeto se determina basándose en la comparación entre el perfil de expresión del panel de marcadores génicos y el perfil de expresión predeterminado negativo,

en donde se determina que el sujeto es sensible al tratamiento con inhibidor multicinasa cuando el perfil de expresión de un panel de marcadores génicos no está dentro del perfil de expresión predeterminado negativo, o cuando el perfil de expresión de un panel de marcadores génicos es inferior al perfil de expresión predeterminado negativo,

en donde se determina que el sujeto no es sensible al tratamiento con inhibidor multikinasa cuando el perfil de expresión de un panel de marcadores génicos está dentro del perfil de expresión predeterminado negativo, o cuando el perfil de expresión de un panel de marcadores génicos es similar o superior al perfil de expresión predeterminado negativo, y

5 en donde el inhibidor multikinasa se dirige a la angiogénesis mediada por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y bloquea la cascada RAF/cinasa regulada por señal extracelular (ERK) cinasa (MEK)/ERK.

8. Un inhibidor multikinasa para su uso en el tratamiento de cáncer en un sujeto, en donde el uso comprende

10 probar una muestra biológica del sujeto para el perfil de expresión de un panel de genes marcadores, en donde el panel de marcadores génicos consiste en al menos uno o más marcadores seleccionados del grupo que consiste en SEC14L2, H6PD, TMEM140, SLC2A5, ACTA1, IRF8, STAT2 y UGT2A1,

comparar el perfil de expresión del panel con un perfil de expresión predeterminado negativo,

15 en donde se determina que el sujeto es sensible al tratamiento con inhibidor multikinasa cuando el perfil de expresión de un panel de marcadores génicos no está dentro del perfil de expresión predeterminado negativo, o cuando el perfil de expresión de un panel de marcadores génicos es inferior al perfil de expresión predeterminado negativo,

en donde se determina que el sujeto no es sensible al tratamiento con inhibidor multikinasa cuando el perfil de expresión de un panel de marcadores génicos está dentro del perfil de expresión predeterminado negativo, o cuando el perfil de expresión de un panel de marcadores génicos es similar o superior al perfil de expresión predeterminado negativo, y

20 en donde el inhibidor multikinasa se administra al sujeto si el perfil de expresión del panel no está dentro del perfil de expresión predeterminado negativo y en donde el inhibidor multikinasa se dirige a la angiogénesis mediada por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y bloquea la cascada RAF/cinasa regulada por señal extracelular (ERK) cinasa (MEK)/ERK.

FIG. 1A

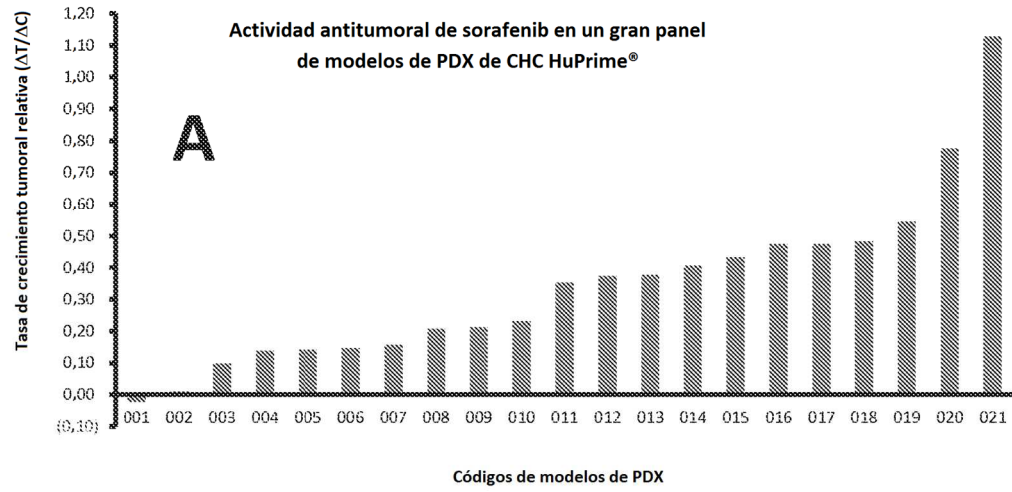


FIG. 1B

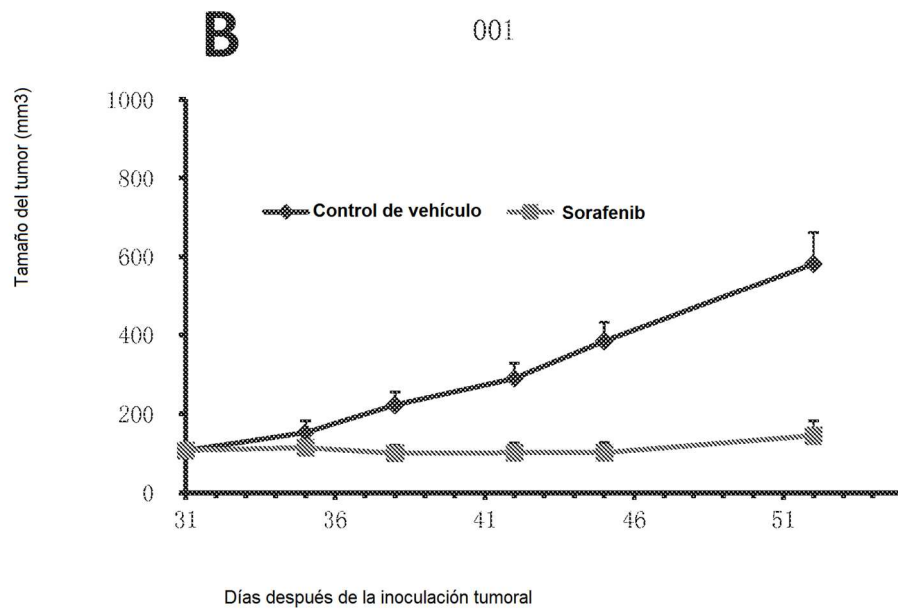


FIG. 1C

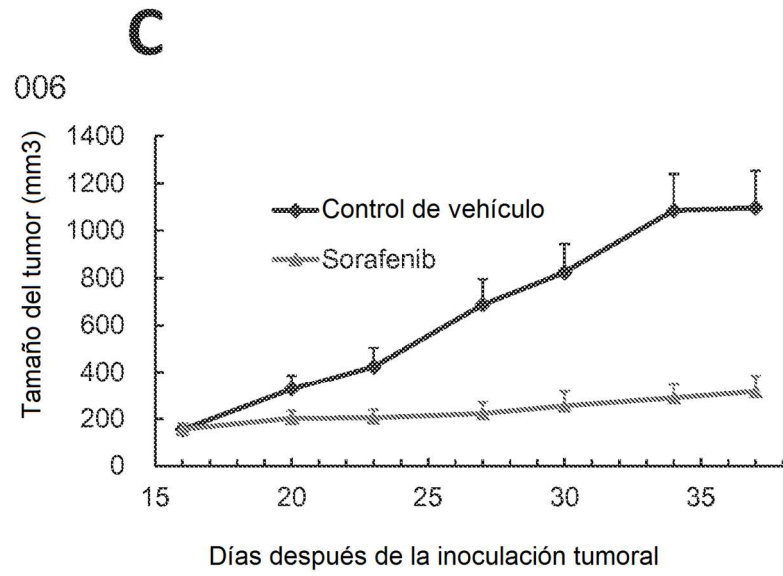


FIG. 1D

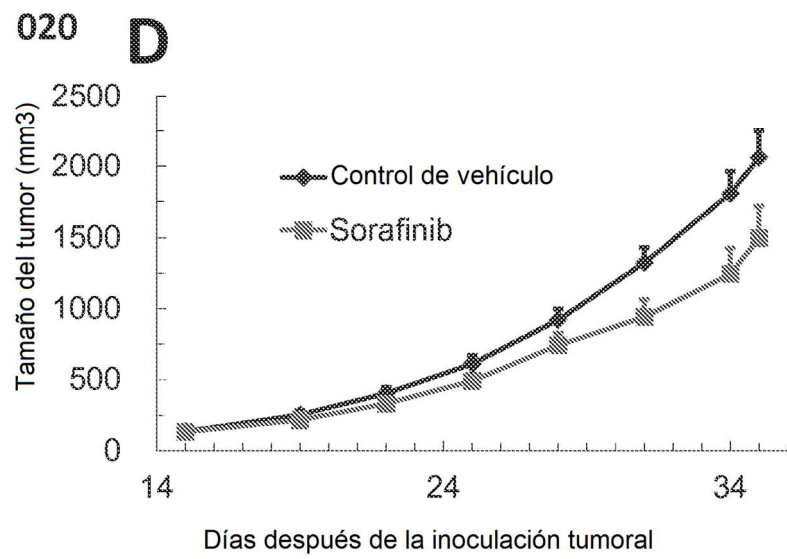


FIG. 1E

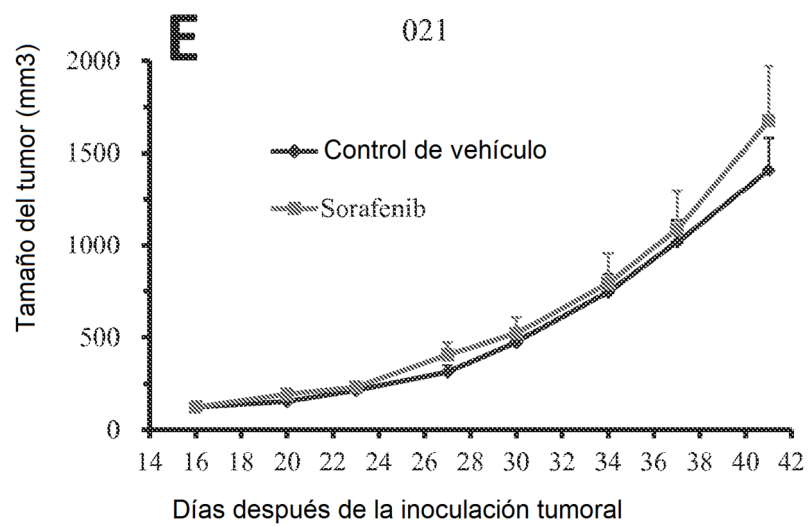


FIG. 2

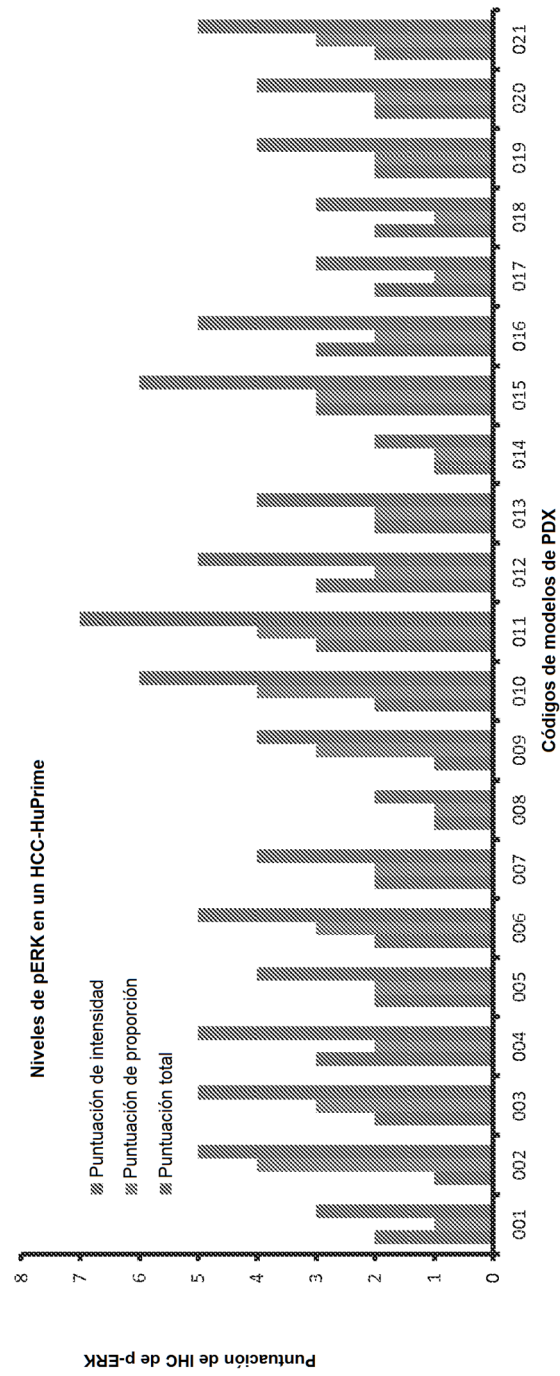


FIG. 3

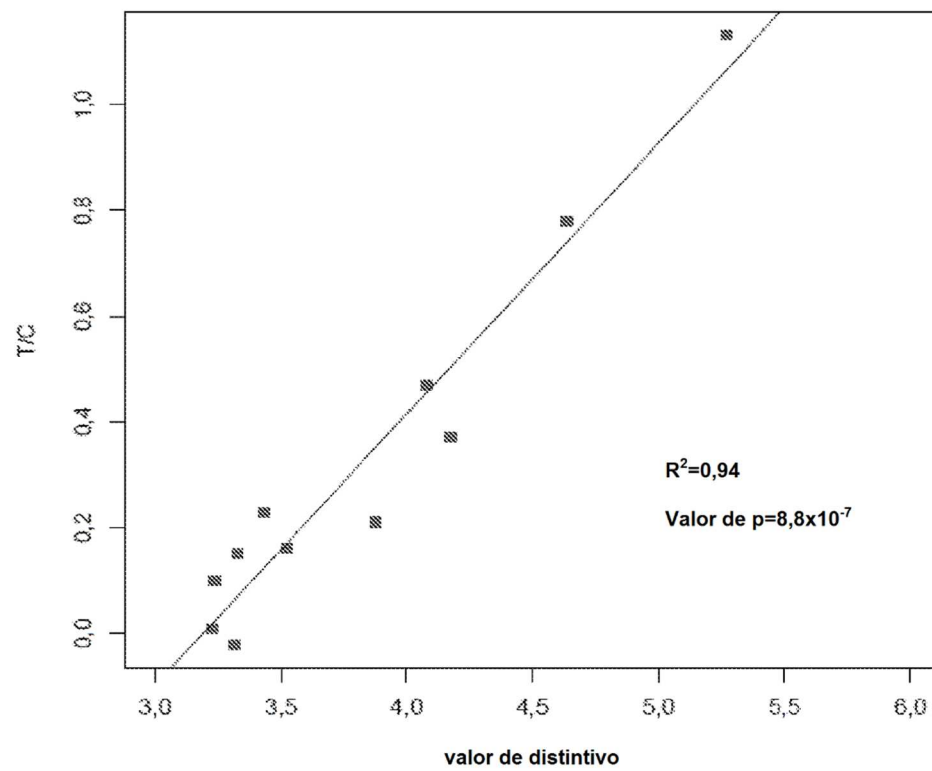


FIG 4.

