

(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 Economic Development Area Jiangsu Province, CN

(72) Inventor/es:

GUO, SHENG;
CHEN, DAEWI;
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 INVENCIÓN

- 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 INVENCIÓN

- 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 tratamiento eficaces. La quimioterapia convencional común (por ejemplo, la doxorubicina) tiene poco beneficio clínico.

- 15 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 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 pueden beneficiarse más.

- 20 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.

- 25 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.

- 35 40 El documento de patente WO 2008/082730 describe una lista de marcadores cuyo nivel de expresión génica se altera 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.

45 SUMARIO DE LA INVENCIÓN

40 La presente invención se define por las reivindicaciones adjuntas.

- 45 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 regulada por señal extracelular (ERK) cinasa (MEK)/ERK. En algunas realizaciones, el inhibidor multicinasa comprende sorafenib.

- 50 55 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 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

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 multicinasa 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 multicinasa 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 multicinasa 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 multicinasa 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 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.

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.

40 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, químicas, 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, 5 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 desoxiadénilato (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" 10 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, químéricas, 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.

15 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.

20 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.

25 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 30 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.

5 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. Nº 5202231, 5695940, 5525464, 5445934, 5744305, 5677195, 5800992, 5871928, 5795716, 5700637, 6054270, 5807522 y 6110426.

10 20 15 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.

25 30 35 40 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.

45 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.

50 El término "inhibidor multicinasa" 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 multicinasa 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.

55 60 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. Nº 7235576, 7351834, 7897623, 8445687 y publicación de solicitud de patente de EE. UU. Nº 2013/0012550.

El término "sunitinib" (que se conoce como SU11248, o Sutent) se refiere a N-(2-dietilaminoethyl)-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,

5 WO/2009/157011A1, patentes de EE. UU. Nº 6573293, 7125905, 7211600 y publicaciones de solicitud de patente de EE. UU. Nº 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. Nº 6534524, 7141581 y las publicaciones de solicitud de patente de EE. UU. Nº US20090062347 y US20120244116.

10 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. Nº 7173038, 8067427 y RE42353.

15 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. Nº 7105530, 7262203, y 8114885; y las patentes de EE. UU. Nº US20110301113, US20120197019, US20120165354, US20110281901, US20130012531, US20120028918 y US20120232102.

20 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. Nº 7579473.

25 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.

30 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.

35 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 multicinasa. 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.

40 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 interaccionar 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.

45 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 multicinasa, como se enumera por las reivindicaciones adjuntas. En algunas realizaciones, el inhibidor multicinasa 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, 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

20 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,

25 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.

30

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 multicinasa.

40 En algunas realizaciones, En algunas realizaciones, el inhibidor multicinasa 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®), una sal, un solvato, o un derivado fisiológicamente funcional de los mismos, o una mezcla de los mismos.

45

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 transcripto (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 transcripto (SEQ ID NO: 3) o la isoforma 2 de SEC14L2 (SEQ ID NO: 4), variantes, fragmentos u ortólogos funcionales de los mismos. En

55

5 algunas realizaciones, el marcador de SEC14L2 comprende la variante 3 de transcripto (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 multicinasa. 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 multicinasa. 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 multicinasa. 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.

10

15 H6PD: también conocido como hexosa-6-fosfato deshidrogenasa (glucosa 1-deshidrogenasa), proteína bifuncional endoplásmica GDH/6PGL, GDH, glucosa 1-deshidrogenasa, glucosa deshídrogenasa, glucosa deshidrogenasa, G6PDH, deshidrogenasa salival, 6-fosfogluconolactonasa, CORTRD1, 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 transcripto (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 transcripto (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 multicinasa. 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 multicinasa. 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 multicinasa.

20

25

30 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 transcripto 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 multicinasa. 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 multicinasa. 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 multicinasa.

35

40 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 transcripto (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 transcripto (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 multicinasa. 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 multicinasa. 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 multicinasa.

45

50

55 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 transcripto 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 multicinasa. 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 multicinasa.

60

- 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 multicinasa.
- 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 transcripto 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 multicinasa. 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 multicinasa. 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 multicinasa.
- 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 transcripto (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 transcripto (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 multicinasa. 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 multicinasa. 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 multicinasa.
- 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 transcripto (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 transcripto (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 transcripto (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 multicinasa. 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 multicinasa. 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 multicinasa.
- 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 genético 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 genético de la presente solicitud, la actividad de cada marcador genético tiene el mismo "peso" o factor de determinación con respecto a la determinación de si el sujeto es sensible al tratamiento de un inhibidor multicinasa. En algunas realizaciones, aunque se usa más de un marcador genético de la presente solicitud, la actividad de cada marcador genético tiene un "peso" diferente o factor de determinación con respecto a la determinación de si el sujeto es insensible al tratamiento de un inhibidor multicinasa. 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 genético de la presente solicitud y algunos marcadores génicos indican que el sujeto es sensible al tratamiento de un inhibidor multicinasa, mientras que algunos marcadores génicos indican que el sujeto puede no ser sensible al tratamiento de un inhibidor multicinasa, 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 genético 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 postraduccional, 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 genético.

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 multicinasa. En algunas realizaciones, la población específica de sujetos consiste en sujetos que son insensibles a un inhibidor multicinasa.

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 postraduccional, 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 multicinasa. En algunas realizaciones, uno o más de los genes marcadores disminuye su actividad en respuesta al inhibidor multicinasa. En algunas realizaciones, uno o más de los genes marcadores mantiene su actividad en respuesta al inhibidor multicinasa. 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 multicinasa, 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 multicinasa, 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 multicinasa. Alternativamente, también se puede usar el nivel de expresión de pacientes que no responden al tratamiento. Por ejemplo, antes del tratamiento con el inhibidor multicinasa, 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 multicitosina se dirige a la angiogénesis mediada por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y reduce la actividad o bloquea la cascada RAF/citosa regulada por señal extracelular (ERK)/citosa (MEK)/ERK (véase la Figura 4).

- 5 En algunas realizaciones, el fármaco comprende uno o más inhibidores multicitosina, tales como un inhibidor que puede dirigirse a la angiogénesis mediada por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y bloquear la cascada RAF/citosa regulada por señal extracelular (ERK) citosa (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 multicitosina, en donde se determina que el sujeto es sensible al inhibidor multicitosina 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 multicitosina, en donde se determina que el sujeto no es sensible al inhibidor multicitosina si el perfil de actividad del panel está dentro del perfil de actividad.

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 multicitosina. Dichos rasgos o características incluyen, pero no se limitan a, abundancia de transcritos, estabilidad de transcritos, tasa de transcripción, tasa de traducción, modificación posttranscricional, 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 multicitosina. 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 multicitosina (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 genético 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 genético 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 genético 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 genético 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 genético 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 multicitosina. En algunas realizaciones, una actividad de un marcador genético dado en un sujeto inferior a un nivel de actividad predeterminado negativo indica que el sujeto es sensible al tratamiento de un inhibidor multicitosina.

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

35 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.

40 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).

45 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.

55 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 multicinasa. 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 genético 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 multicinasa 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 multicinasa 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 multicinasa, se puede identificar un conjunto de marcadores génicos, y estos marcadores génicos se pueden usar para determinar si un sujeto específico responde a una multicinasa específica a la dosis predeterminada. Ejemplos no limitantes de la dosis a administrar incluyen

5 aproximadamente 0,1 µg/kg, aproximadamente 1 µg/kg, aproximadamente 10 µg/kg, aproximadamente 100 µg/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 multicinasa, se puede identificar un conjunto de marcadores génicos, y estos marcadores génicos se pueden usar para determinar si un sujeto específico responde al inhibidor multicinasa usando el método de administración de fármaco predeterminado. Ejemplos no limitantes de una vía para administración incluyen mucosa, enteral, parental,

15 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 multicinasa y un inhibidor no multicinasa, o una combinación de dos o más inhibidores multicinasa, 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 multicinasa.

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 multicinasa 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 multicinasa 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 35 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".

40 En algunas realizaciones, la eficacia de sorafenib, sunitinib, axitinib, vandetanib, pazopanib, cabozantinib u otros inhibidores multicinasa 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 multicinasa.

45 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 55 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 micromatrizes 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 Nº	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 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.
- 10 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 "avatares de

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 "avatares de

5 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.

10 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

15 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 multicitosina, 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.

- 5 Se usó un método estadístico basado en la regresión lineal para identificar el biomarcador predictivo (es decir, distintivo genético) 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 10 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.

- 15 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 multicinasa. 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 monooxygenasa que es una enzima en la dirección 3' en la vía biosintética del colesterol. Alternativamente, se han identificado para este gen variantes de transcripto cortadas y empalmadas que codifican diferentes isoformas. (proporcionadas por RefSeq)	<p>http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SEC14L_2</p> <p><u>SEQ ID NO: 1</u></p> <p><u>variante 1 de transcripto de SEC14L2</u></p> <p><u>SEQ ID NO: 2</u></p> <p><u>isoforma 1 de SEC14L2</u></p> <p><u>SEQ ID NO: 3</u></p> <p><u>variante 2 de transcripto de SEC14L2</u></p> <p><u>SEQ ID NO: 4</u></p> <p><u>isoforma 2 de SEC14L2</u></p> <p><u>SEQ ID NO: 5</u></p> <p><u>variante 3 de transcripto de SEC14L2</u></p> <p><u>SEQ ID NO: 6</u></p> <p><u>isoforma 3 de SEC14L2</u></p>

ID de gen	Nombre de gen	Anotación del gen	Referencia
H6PD	hexosa-6-fosfato deshidrogenasa (glucosa 1-deshidrogenasa), también conocido como GDH, glucosa deshidrogenasa, CORTRD1, G6PDH, 6-fosfogluconolactonasa, G6PD, forma H, proteína bifuncional endoplasmática 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	<p>http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=H6PD</p> <p><u>SEQ ID NO: 7</u></p> <p><u>variante 1 de transcripto de H6PD</u></p> <p><u>SEQ ID NO: 8</u></p> <p><u>isoforma 1 de H6PD</u></p> <p><u>SEQ ID NO: 9</u></p> <p><u>variante 2 de transcripto de H6PD</u></p> <p><u>SEQ ID NO: 10</u></p> <p><u>isoforma 2 de H6PD</u></p>
TMEM140	proteína transmembranaria 140	NA	<p>http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TMEM140</p> <p><u>SEQ ID NO: 11</u></p> <p><u>transcripto de TMEM140</u></p> <p><u>SEQ ID NO: 12</u></p> <p><u>proteína TMEM140</u></p>
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	<p>http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SLC2A5</p> <p><u>SEQ ID NO: 13</u></p> <p><u>variante 1 de transcripto de SLC2A5</u></p> <p><u>SEQ ID NO: 14</u></p> <p><u>isoforma 1 de SLC2A5</u></p> <p><u>SEQ ID NO: 15</u></p> <p><u>variante 2 de transcripto de SLC2A5</u></p> <p><u>SEQ ID NO: 16</u></p> <p><u>isoforma 2 de SLC2A5</u></p>
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	<p>http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ACTA1</p> <p><u>SEQ ID NO: 17</u></p> <p><u>transcripto de ACTA1</u></p> <p><u>SEQ ID NO: 18</u></p> <p><u>proteína ACTA1</u></p>

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 transcripto 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 transcripto 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 lipofílicas claras del epitelio sensorial	http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=UGT2A1 <u>SEQ ID NO: 25</u> <u>variante 1 de transcripto 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 transcripto 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 transcripto 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 Keluoen 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 pasos 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 pasos 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 μ m 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 ($\times 100$), y luego se fotografiaron las imágenes a alto aumento ($\times 400$) 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 genómico, 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: GCTGGTGGTCCTACCATACTG; SEQ ID NO: 32, MET-R: CTGGCCTACAGCTAGTTGCCA) 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. ΔCT = (valor de CT del gen diana)-(valor de CT del gen de referencia). Entonces se convirtieron los valores de delta CT en el valor de intensidad (POWER(ΔCT ,-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 multicinasa, 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.

- 5 10 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 15 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.
- 20 25 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.

30 35 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".

40 45 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.

50 55 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 multicinasa 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

55 60 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.

5 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 multicinasa particular.

10 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.
- 15 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.
- 20 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.
- 25 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.
- 30 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, Yiyou Chen1 and Qixiang Li. Cetuximab response in CRC patient-derived xenografts is predicted by RAS pathway activation rather than KRAS mutation status. En preparacion; en presentación.
- 35 9. Yang M, Baoen Shan, Qiaoxia Li, Xiaoming Song, Jianyun Deng, Jie Cai, Likun Zhang1, Junjie Lu, Zhenjian Du, Taiping Chen, Jean-Pierre Wery, Yiyou 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, Yiyou 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.
- 40 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.
- 45 13. Paul. How to improve R&D Productivity: The Pharmaceutical Industry Grand Challenge. *Nature Reviews Drug Discovery* 2010; 9:203-14.

50 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
cccgcccggaaa aggctgggac tttactccgg gtggcggcga ggacgaggtct gtgtccatc	120
agctgccgca cccgccccct cccgccccca aaccccatcc ccgcgggttga gccacgatga	180
gcggcagagt cggcgatctg agccccaggc agaaggaggc attggccaag tttcgggaga	240
atgtccagga tgtgctgccg gccctgccga atccagatga ctatttctc ctgcgttggc	300
tccgagccag aagcttcgac ctgcagaagt cggaggccat gctccggaag catgtggagt	360
tccgaaagca aaaggacatt gacaacatca ttagctggca gcctccagag gtatccaac	420
agtatctgtc aggggtatg tgtggctatg acctggatgg ctgcccagtc tggtaacgaca	480
taattggacc tctggatgcc aagggtctgc ttttctcagc ctccaaacag gacctgctga	540
ggaccaagat gcgggagatgt gagctgcttc tgcaagagtq tgcccaccag accacaaagt	600
tggggaggaa ggtggagacc atcaccataa ttatgactq cgaggggctt ggctcaagc	660
atctctggaa gcctgctgtg gaggcctatg gaggtttct ctgcatgtt gaggaaaatt	720
atccccgaaac actgaagcgt ctttttgtt ttaaagcccc caaactgttt cctgtggcct	780
ataaacctcat caaaccccttc ctgagtgagg acactcgtaa gaagatcatg gtccctggag	840
caaattggaa ggaggtttta ctgaaacata tcagccctga ccaggtgcct gtggagtatg	900
ggggcaccat gactgaccct gatggaaacc ccaagtgc当地 atccaagatc aactacgggg	960
gtgacatccc caggaagtat tatgtgcgag accaggtgaa acagcagtat gaacacagcg	1020
tgccagatttc ccgtggctcc tcccaccaag tggagtatga gatcctttc cctggctgtg	1080

ES 2 813 877 T3

tcctcaggtg gcagttatg tcagatggag cggatgtgg ttttgggatt ttccctgaaga	1140
ccaagatggg agagaggcag cgggcagggg agatgacaga ggtgctgcc aaccagaggt	1200
acaactccca cctggccct gaagatggga ccctcacctg cagtgatcct ggcacatctatg	1260
tcctcggtt tgacaacacc tacagcttca ttcatgcaa gaaggtcaat ttcaactgtgg	1320
aggtcctgc tccagacaaa gcctcagaag agaagatgaa acagctgggg gcaggcaccc	1380
cgaataaca ccttctcta tagcaggcct ggccccctca gtgtctccct gtcaatttct	1440
accccttcta gcagtcat ttgcacaacc ctgaagccca aagaaactgg gctggaggac	1500
agacctcagg agcttcatt tcagtttaggc agaggaagag cgactgcagt gggtctccgt	1560
gtctatcaaa tacctaagga gtcccagga gctggctggc catcgtgata ggatctgtct	1620
gtcctgtaaa ctgtccaaac ttccacctgtc cagggacago gaagctgggg gtggcggggg	1680
gcatgtacca cagggtggca gcaggaaaa aaattagaaa agggtgaaag attgggactt	1740
aacacttcag ggaagtcagc tgccgggag aaacttgctc ctaaatgaac acataagttt	1800
agatcgcaat gaggagtagc aggtagctg gttgctagag ttacgggtgg gatcagaaac	1860
tcttccaaac attttagcac tgaggctggg gtagcttttgc gctttccca ggtctcagga	1920
ggtggcctga gtcagcacac atctccac tcggtagaca ggctggcctc tccctcactt	1980
tgagacttttgc gcaactcctg gcccacacgg cctgcctt tgattactaa tgattgtcag	2040
tgactcagag cttccctggga cttcggtac ccacccgctg ttctccatgc aaacaaagcg	2100
ccagggaaat gacccacagg gatcgcagct gcagggaggg ccagggaggt tgggggtggg	2160
agtgaatgct aaaagcagat cgtccagtc cctttcagt gctaccggcc tctccaccaag	2220
cagtcctcca tgtgagaac cccgagacaa aaatgctaag tgggatcaag agagcagcac	2280
tcggagaggg tggttgcag tctgagtgtc ccgcggtgcc cgccaaacccg cttccctgact	2340
gacctgagca aggtcttact aagcagtccc atctctgtgg gaggcatgca acgcgtgcag	2400
ggagttcagg tgccggcgg cgtagccagg cctggaggcc ccccaggcag gaggccgccc	2460
aaaggcgggg ccggcgtctc gcagactagg ggctggggc ggcacacagac ggctcgaaa	2520
ccacagccct taccccaatc ccacgagccc cgccaaacgaa ccacagggtgc tgggctttag	2580
agaacatggg aaggcggccc cagacctggc gggAACGCT ttccctcaga gccaggcccc	2640
ggccccgtct gggaaagctca tcttgcgaag ctgagggago tcagggcaaa ggccaggcta	2700
gcgcgggaccg gaagggcccg aggctgcacg ggctctgca agaacgctca ggacatcccc	2760
qcctgggtt acaacgctgt tagaaaaatt aaccaatgaa taaagcaacg ttcaactgcgc	2820
agggagtgaa attcaatgcc caccgctagg ctcctcgctg cctctcactc aagaggccca	2880
aactcagacg gcgtcagggaa cccggaccca gcagccgttt cacgccaata gatagggcgc	2940
atgcgcagaa atcctccctcg gctctctagc gtgagcttcc caaggggcc acgcccagct	3000

ES 2 813 877 T3

tgccttctga ttgggtccagc tgggtgggttg tcttcgcaca tctttgatca gggcactaag	3060
gatgctcccc acggccctca cagtacggc ggagaccctg ccccgccage tgctcagtag	3120
gtgccgcgta gcccgtgcga gccaaagtgtg agtccggcgc agcgcctgct gagctagcac	3180
tggcccccaga atgagagggc ggcggaggag cagcgatcac gtggtttag ggactgtcta	3240
ataattccac gccagcattg ccgggtttc aggggggtggg aaccgctgct ttccccatca	3300
acttttctcc cacccaccac cctccccaaac ctacaagccc agctcagctt gaggttaactg	3360
ctgaccggac tgtcctatac agccctacaa gacagaggcg cctaggcgt aaagcggggg	3420
cctccgtagg gagccagcgg gggcctcaat agttactcat tttctctacc tttgatgaaa	3480
ataagagcta attcttaata aggccctaccg ggtatcacgc aaaaaccctg tgcttactat	3540
tacactttgg gttgttgcaa agattaaagg aaataagccg tgcaaagcgc ttaagagctt	3600
ggtataagta agtgctcgtc aatgttggct actctcattt tttttgcaga cgtggaaact	3660
ggggctcagg gaggctaaca gccagtaggc ggcacagcta ggatttgaac ccaggattgt	3720
ctccaacgccc gctcaattat acccgccaaag gagtcacaga gacttagtga agtgcacaca	3780
ttgctcacct gggtaactg aggtccagcg ggggaaggct tcctcctgtt gtaatcacta	3840
accccaactc tgtctccctt gcccgattca ttcattcggtt aattaattca tccaacatcc	3900
tgtccccaaag aagctcagtc tggggacata ctgatccagt taaatgcgag tgcttcctag	3960
ttatacatgg cgactgctga gaaggactc cagactccag gcacacctt cccagggct	4020
caccgttcac tcctctagcc tcatttagag ctcgcattaa gagcacggga tctggatcca	4080
cactgtttgg attcaaatac caacttcacc acttagcagc tgtgtgttct gggaaaatga	4140
cccaccttct ctgtgcctcc attttcac ctgtaaaacg ggctcccagg ctggtgggag	4200
ggtttcaggt gtaagacatg gagagtcctt tagcgaacat gtagactggc aataaaactca	4260
ataaaatggtg actgttataa ttaaaaaaaaaaaaaaa aaaaaaaa 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	

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 80

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 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

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 agctccgggg	60
cccgccaaa aggctggac tttactccgg gtggccggca ggacgagtcgt gtgtccatc	120
agctgccgca cccgcccgcct cccgccccca aaccccatcc ccgcgggtga gccacgatga	180
gcggcagagt cggcgatctg agccccaggc agaaggaggc attggccaag tttcgggaga	240
atgtccagga tgtgctgccg gccctgccga atccagatga ctatttctc ctgcgttggc	300
tccgagccag aagcttcgac ctgcagaagt cggaggccat gctccgaaag catgtggagt	360
tccgaaagca aaaggacatt gacaacatca ttagctggca gcctccagag gtgatccaac	420
agtatctgtc aggggtatg tgtggctatg acctggatgg ctgcccagtc tggtacgaca	480
taattggacc tctggatgcc aagggtctgc ttttctcagc ctccaaacag gacctgctga	540
ggaccaagat gcgggagtgt gagctgcttc tgcaagagtg tgcccaccag accacaaaagt	600
tggggaggaa ggtggagacc atcaccataa tttatgactg cgaggggctt ggcctcaagc	660
atctctggaa gcctgctgtg gaggcctatg gagagttct ctgcatgttt gagaaaaatt	720
atccccgaaac actgaagcgt cttttgttg tttaagcccc caaactgttt cctgtggct	780

10

ES 2 813 877 T3

ataaacctcat	caaacccttc	ctgagtgagg	acactcgtaa	gaagatcatg	gtcctggag	840
caaattggaa	ggaggttta	ctgaaacata	tcagccctga	ccaggtgcct	gtggagttatg	900
ggggcaccat	gactgaccct	gatggaaacc	ccaagtgcaa	atccaagatc	aactacgggg	960
tgacatccc	caggaagtat	tatgtgcgag	accaggtgaa	acagcagtat	gaacacagcg	1020
tgcagatttc	ccgtggctcc	tcccaccaag	tggagtatga	gatcctcttc	cctggctgtg	1080
tcctcaggtg	gcagttatg	tcaaatggag	cggatgttgg	ttttgggatt	ttcctgaaga	1140
ccaagatggg	agagaggcag	cgggcagggg	agatgacaga	ggtgctccc	aaccagaggt	1200
acaactccca	cctggccct	gaagatggga	ccctcacctg	cagtgtatct	ggcatctgt	1260
agtatctctg	ccttggcaat	gccttgaagc	cccatgtcca	gctttctgcc	tgtgagggttc	1320
ctcttcctcc	atggattttt	ggctctgagt	gttagaacta	gaagtggaaat	gccatcagtt	1380
caatcctctc	cttgtataga	tgaagaaaatc	tagccttgg	gacttggat	ttgggacccaa	1440
actggtaaac	agcagggtgg	gacttgcgtc	tcataactct	aggtatgggt	gagtcacagtt	1500
cctaggcgat	cacagggtt	caacacgtct	gctttctgg	ccaggtctaa	ctgggtctgt	1560
gactggacag	atatttcttg	gggatgctcc	ttcccagagg	tcacagagac	agaactggct	1620
gggtgggcat	gggatcacaa	ggtaagcaga	tgctcaaaag	tgcagcccttc	accctgagt	1680
ttcactcata	tcccagctga	ccaaagaatg	gacacagact	atgagcaggc	agtttacaca	1740
agaatataag	aatggaaac	agacatttga	aaagggtctt	aatctctt	aactttgtaa	1800
taccattaaa	attccccctt	actcagaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaa		1845

<210> 4

<211> 392

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met	Ser	Gly	Arg	Val	Gly	Asp	Ile	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	Ile	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

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 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 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 aggctggac ttactccgg gtggcggcga ggacgagtct gtgctccatc 120
agctgccca cccggccact cccgccccca aaccccatcc cccgggttga gccacgatga 180
gcggcagagt cggcgatctg agccccaggc agaaggaggc attggccaag tttcgggaga 240
atgtccagga tgtgtgtcccg gcccgtccga atccagatga ctatccctc ctgcgttggc 300
tccgagccag aagcttcgac ctgcagaagt cggaggccat gctccggaag ttggggagga 360
aggtgtggagac catcaccata atttatgact gcgaggggct tggcctcaag catctctgga 420
agcctgctgt ggaggcctat ggagagttc tctgcatgt tgaggaaaat tatcccgaaa 480
caactgaagcg tcttttgtt gttaaagccc ccaaactgtt tcctgtggcc tataacctca 540
tcaaaaccctt cctgagttag gacactcgta agaagatcat ggtcctggga gcaaatttgg 600
aggagggttt actgaaaacat atcagccctg accaggtgcc tgtggagtat gggggcacca 660
tgactgaccc ttagtggaaac cccaaagtgc aatccaaagat caactacggg ggtgacatcc 720
ccaggaagta ttatgtgcga gaccaggtga aacagcagta tgaacacagc gtgcagattt 780
cccggtggctc ctccccacca gtggagttat agatcctttt ccctggctgt gtccctcagg 840
ggcagtttat gtcagatggc gcggatgtt gttttggat tttcctgaag accaagatgg 900
gagagaggca gcgggcaggc gagatgacag aggtgctgcc caaccagagg tacaactccc 960
acctggtccc tgaagatggg accctcacct gcagtgtatcc tggcatctat gtccctgcgg 1020
ttgacaacac ctacagcttc attcatgcctt agaaggtaaa tttcactgtg gaggtcctgc 1080
ttccagacaa agcctcagaa gagaagatga aacagctggg ggcaggcacc ccgaaataac 1140
acccctctctt atagcaggcc tggccccctc agtgtctccc tgtcaatttc tacccttgc 1200

agcagtcat ttcgcacaac cctgaagccc aaagaaaactg ggctggagga cagacctcag	1260
gagcttcat ttcatgttagg cagaggaaga gcgactgcag tgggtctccg tgttatcaa	1320
atacctaagg agtccccagg agctggctgg ccatacgat aggatctgtc tgtcctgtaa	1380
actgtgccaa cttcacatgt ccagggacag cgaagctggg ggtggcgggg ggcattgtacc	1440
acagggtggc agcagggaaa aaaattagaa aagggtgaaa gattggact taacacttca	1500
ggaaagtca gtcggggaa gaaacttgct cctaaatgaa cacataagtt tagatcgaa	1560
tgaggagtag caggtagct gtttgctaga gttacggtgg ggatcagaaa ctcttccaaa	1620
catttagca ctgaggctgg ggtagcttt ggctttccc aggtctcagg aggtggcctg	1680
agtcagcaca catcttcca ctggtagac aggtggact ctccctact ttgagacttt	1740
ggcaactcct gggccacacg gcctgcctct ttgattacta atgattgtca gtgactcaga	1800
gcttcctggg acttcggta cccacccgct gttctccatg caaacaaagc gccagggaaa	1860
tgaccacag ggatcgcagc tgcagggagg gccagggagg ttgggggtgg gagtgaatgc	1920
taaaagcaga tcgtccagtg ccctttcag tgctaccggc ctctcacca gcagtcctcc	1980
atgtgagcaa ccccgagaca aaaatgctaa gtggatcaa gagagcagca ctcggagagg	2040
gtgtttgcca gtctgagtgt cccgcggtgc ccccaaccc gcttcctgac tgacctgagc	2100
aagggtttac taagcagtc catctctgtg ggaggcatgc aacgcgtgca gggagttcag	2160
gtgcgggtcg gcgtagccag gcctggaggc ccccccaggca ggaggccgccc caaaggcggg	2220
gccccgtct cgcaactag gggctggggg cggccacaga cggcctcgaa accacagccc	2280
ttaccccaat cccacgagcc ccccaacga accacaggtg ctgggcttta gagaacatgg	2340
gaaggcggcc ccagacctgg cgggaacgccc tttccctcag agccaggccc cggccccgtc	2400
tggaaagctc atcttgcgaa gctgagggag ctcagggcaa aggccaggtt agcgcggacc	2460
ggaaggggcc gaggctgcac ggcctctgc cagaacgctc aggacatccc ggcctgggtt	2520
tacaacgctg ttagaaaaat taaccaatga ataaagcaac gttcagtgcg cagggagtga	2580
aattcaatgc ccaccgctag gctcctcgct gcctctcact caagaggccc aaactcagac	2640
ggcgtcaggg acccggaccc agcagccgtt tcacgcaat agataggcg catgcgcaga	2700
aatcctctc ggctctctag cgtgagcttt cccaaaggccc caccggccagc ttgccttctg	2760
attggtccag ctggtgggtt gtctccgccc atcttgcatt agggactaa ggatgctccc	2820
cacggccttc acagtgcgg cggagaccct gccccggccag ctgctcgtca cgtggccggt	2880
agcccggtcg agccaagtgt gagtccgggc gagcgcctgc ggagctagca ctggggccag	2940
aatgagaggg aggccggagga gcagcgatca cgtggttta gggactgtct aataattcca	3000
cggccagcatt gccgggtttt caggggtgg gaaccgcgtgc gttccccatc aactttctc	3060

ES 2 813 877 T3

ccacccacca	ccctccccaa	cctacaagcc	cagctcagct	tgaggtaact	gctgaccgga	3120
ctgtcctata	cagccctaca	agacagaggc	gcctagggt	gaaagcgggg	gcctccgtag	3180
ggagccagcg	ggggcctcaa	tagttactca	ttttctctac	ctttgatgaa	aataagagct	3240
aattcttaat	aaggcctacc	gggtatcacg	aaaaaaccc	gtgcttacta	ttacacttg	3300
ggttgttgca	aagattaaag	gaaataagcc	gtgcaaagcg	cttaagagct	tggtataagt	3360
aagtgcgt	caatgttggc	tactctcatt	ttttttgcag	acgtggAAC	tggggctcag	3420
ggaggctaAC	agccagtagg	cggcacagCT	aggattgaa	cccaggATTG	tctccaACGC	3480
cgctcaatta	tacccgccaa	ggagtCACAG	agacttagtG	aagtgcACAC	attgctcacc	3540
tgggtgaact	gaggTCCAGC	ggggGAAGGC	ttcCTCCTGT	tgtaatcact	aacCCCAACT	3600
ctgtctccct	tgcccGATTc	attcattcgt	taattaattc	atccaacatc	ctgtccccaa	3660
gaagctcagt	ctggggacat	actgatccag	ttaaatgcga	gtgatTCCTA	gttatacatg	3720
gcgactgctg	agaagggact	ccagAGTCCA	ggcacCTACC	tcccaggGGC	tcaccGTTCA	3780
ctcctctAGC	ctcatttaga	gctcgcatta	agagcacGGG	atctggatcc	acactgtttg	3840
gattcaaATC	acaacttcac	cacttagcag	ctgtgtgttc	tggaaaATG	acccacCTTC	3900
tctgtgcCTC	catttctca	cctgtAAAAC	gggctcccAG	gctgggtggGA	gggtttcagg	3960
tgtaagacat	ggagAGTCCT	ttagcgaaca	tgtagactgg	caataAAACTC	aataaatggT	4020
gactgttata	attaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaa			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											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						80

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

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

<210> 7

<211> 9043

5 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 7

ES 2 813 877 T3

accagaaaaac gctctgcggc tagagcttca gcacaggctg ggtctgtgt gccgggtctg	60
tatggggaca gctgcacgcc tcttccgctt gtgtgagaac aaaggccgga acctggattc	120
tgatccaaac cccctggccc ccaccttctg ggatgttagc agagcctttt aactggcacc	180
caggcatgtg gaatatgttc atagtggcga tgtgcttggc ccttctgggc tgcctgcaag	240
cccaggagct ccagggacat gtctccataa tcctgtgtgg agcaactggg gacctggcta	300
agaagtactt atggcaggga ctgttccagc tgtacctgga tgaagcgggg aggggtcaca	360
gttttagctt ccatggagct gtctgacag cccccaagca gggtaaagag ctcatggcca	420
aggccctgga atccctctcc tgccccaaagg acatggcacc cagtcactgt gcagagcaca	480
aggatcagtt cctgcagctg agccagtacc gccaactgaa gacggccgag gactatcagg	540
ccctgaacaa ggacatcgag gcacagctcc agcacgcagg cctccggag gctggcagga	600
tcttctactt ctcagtgcca cccttcgcct atgaagacat tgccccaaac atcaacagta	660
gctgccggcc aggcccgggc gcctggctgc gggttgtcct tgagaaaccc tttggccatg	720
accacttctc agcccagcag ctggccacag aactcgggac cttttccag gaggaggaga	780
tgtaccgggt ggaccattac ttaggcaagc aggctgtggc gcagatcctg ctttccgag	840
accagaaccc caaggctttg gacggcctct ggaacccggca ccatgtggag cgggtggaga	900
tcatcatgaa agagaccgtg gatgctgaag gccgcaccag cttctatgag gagtacggtg	960
tcattcgcga cgtcctccag aaccatctga cggaggtcct caccctcgta gccatggagc	1020
tgccccacaa tgcagcagt gcgaggctg tgctgcggca caagcttcag gtctccagg	1080
cgcgtcgccggg cctgcagagg ggcagtgcgc tcgtggggca gtaccagtct tacagtggc	1140
aggtgcgcag agagctgcag aagccagaca gcttccacag cctgacgcgg accttcgcag	1200
cgcgtcctagt gcacattgac aaccttcgtt gggagggcgt gccttcatac ctgatgtctg	1260
gcaaaggcctt ggacgagaga gtgggctacg ctcggatctt gttcaagaac caggcctgct	1320
gtgtgcagag cgaaaagcac tggccgcgg cgcagagcca gtgcctgccc cggcagctcg	1380
tcttccacat cggccatggc gacctggca gcctgcgt gctggtaagc aggaacctgt	1440
tcaggccctc cctgcctcc agctggaaagg aatggaggg accacctggg ctccgcctt	1500
tggcagccc tctgtccat tactacgcct acagccctgt gcgggagcgg gacgcccact	1560
cgcgtcctttt atcccatatc ttccatggcc ggaagaattt cttcatcacc acagagaact	1620
tgcgtggccctc ctggaaacttc tggccctc tgctggagag cctggccat aaggccccac	1680
gcctctaccc tggaggagct gagaatggcc gtctgttggc ctttgagttc agtagcggcc	1740
ggttgttctt ttcccagcag cagccggagc agctggtgcc agggccaggg ccggcccaa	1800
tgcccaagtga cttccaggtc ctcaggccca agtaccgaga gagccccgtg gtctccgcct	1860

ES 2 813 877 T3

ggtccgagga gctgatctc aagctggcta atgacatcg a ggccacccgt gtgcagccg	1920
tgcggcgctt tggccagttc cacctggcac tgccgggggg ctccagcccc gtggccctgt	1980
tccagcagct ggccacggcg cactatggct tcccccggc ccacacgcac ctgtggctgg	2040
ttgacgagcg ctgcgtccca ctctcagacc cggagtccaa cttccaggc ctgcaggccc	2100
acctgtcgca gcacgtccgg atcccctact acaacatcca ccccatgtct gtgcacctgc	2160
agcageggct ctgcggccag gaggaccagg gcgcggcagat ctatgccagg gagatctcag	2220
ccctgggtggc caacagcagc ttgcacctgg tgctgtggg catgggtgcc gacgggcaca	2280
cagectccct cttcccacag tcacccactg gcctggatgg cgagcagctg gtctgtctga	2340
ccacgagccc ctcccagcca caccggcga tgagccttag cctgcctctc atcaaccgcg	2400
ccaagaaggt ggcagtctg gtcatggca ggatgaagcg tgagatcacc acgctggta	2460
gcgggggtggg ccatgagccc aagaagtggc ccatctcggt tgctctggc cactccggcc	2520
agctgggtgtg gtacatggac tacgacgcct tcctggatg agggcgcctg tgcccttgc	2580
ccgcattcgct cctgtgtctt ctttcggccg tgtttccct ccattctcgg cccggccacc	2640
tgcggcagcgt gcccggctc tccagaacct tctatcccac agtcaggccc cagagaggc	2700
aggacaagcc ttgtcccgat gccttgacc ggcagctctg tgtattggtg gatacatgca	2760
gaaaacaagga agaaatggag tctgtcctg agaagcttca aattcaggcc aggagagaag	2820
tcttaagaaa agacctccag cagttacaca ttcatatcaa ccagcacaac acggatggc	2880
gccccaaactc cggcggtcac aagaggagac gtgacgtggt gggctgaggt taatcaggga	2940
aggtttctcg ggggaggtga tcctgaact ggctccggg gaacattcag agcatgattg	3000
gtagacagaa gggtgtcagag gcgcggcaggg gactacattt cccctgtca a gcaggggca	3060
ttggggactg tcttgagacc ctgaggggtt caagccccctc cttccccagc tgcccttct	3120
tctagaacct ctgcacatct agcctctggc ctccttcttc actgcctcca cctgtctccg	3180
cttgccatcc ctgtctcttc catcctggct gtgcagtagg aattccaggc tcctccctgt	3240
gtctttgtcg ttcttcagac tccatttata gagaatgagg gctgataaca ggaatacagt	3300
ggcaaaagact agactgtgga aagggttcca gaaatcttt ttctttttt attaaaaaaa	3360
atatttgcag agatgagctc ttgctatgtt gcccaggctg gtctcaaact cctgggtca	3420
agcgatccctc ccatctcagc ctcccaaggt gctgggattt cagggtgtgag ctactgcgc	3480
cagccccaga aatctcagtg ctgtttggag ctccatttct catttgcata cttgtctgc	3540
gtggggaggt ggggtctcat tcccccaact tcctcaggga ggacccctgc ctcctgtgc	3600
tcctctgtcc tgcttagcctt cttccaggaa gcacactggg tgcagataat caggacattc	3660
cagagatccc caatttaaga gggtcatttc catctcaggg gactcccgga tgggttttc	3720

ES 2 813 877 T3

cgtctcaat agccccttt gtttaccag gaaagatcca gttaaatcac ccactgaggt	3780
gacagctcat tagccccggag agagatggag catcgagtga cactggccca tccaggccgc	3840
tctgtccca ccagacagga gctaggcctc actggcaggg gggctgccc cagcctttc	3900
aggggctcgc ttggcgggtg acggggccgc agccaggcct tcttccttg cccctggtg	3960
accccgtggc ttcctgtctg ctggcctctc ctgtactta tcacttcacc acgaactctc	4020
tgcctgagac tggggaaagta agcgggtatc ttctcagtga gcataagggtt gggactgtga	4080
tcttgagaag ccatggccca gcaatacctg cttttctgaa gcccccaagg agggctctga	4140
cattctttt aaaaacacca caaagaaaaa ttcccaggac atgttagttt ttgttgttc	4200
agtatccac aacttaaggc tgggagatgg aacttttgtt taaggtcgat ttttgtct	4260
ggcttctccg cacctccac ttgctcttg gatcaggcag atataaactt tctagcgcatt	4320
tttgagagag ggcttttttg ggtgagggag catggcaaag tcggtttctc tctggactgt	4380
ttacacttca aggccgtgga ttttagggaa tcctggcttt cattttcaat gccagtctga	4440
gacatgttcc caagccgggg ctcttgcata caccactac tctggccacc aacaacaacc	4500
caggccagac agagcatctc tttttttttt ttttgagaca gagtctctgt cgccccaggct	4560
ggagcccagt ggcgagatct tggctacta caacctccac ctcccccgtt caggcaattc	4620
tcgtgcctaa gcctcccgag tagctgcgac tacaggcgcc ggccagcatg cctgtctaatt	4680
ttttgtattt tagtagagac agggttcac catgttgccc aggctggctc cgaactctg	4740
agctcaggca gtctaccac ctcagccctc caaagtgcgtg ggattacagg cgtgagccac	4800
cgcgcggcagc cagaacatctt gtttttacac ccagagagcg cccctcgta ggacagaacc	4860
acggtgccca gagccaggaa gccgcctcc tggcggccag catctgagct tctacacgtg	4920
atggccgggc tcaggagagg acagggagtc gtggtggaaag ttccacagct ggccgcgtgg	4980
ggggggccctt gcaccgcact gccgcctctt gactgcctt atccccgcag cccctgtgcc	5040
ggatttcatt tccctctctt ctcccagggt acctggcccc agcaactctcc catctgttct	5100
tcaggaacctt actccctctcc agttcaaca ccagggagaa aggggcctcc acatgcctaa	5160
gtacccctgc aggatgaagg gcaggccggc cttgtatgtc ccattttgttataatagtca	5220
ctggccgcga gtctaggatg tcctgttcta actcagccct gcctcgatg caccaccgt	5280
ctgtgcagag tgggtgtggg agtgtgggtg agggtcgaaa tgccaaaggt ctactttcca	5340
gaatcaagtg ctttctgcaat atcatgttgg aaaagtccaa acctggagat gtccctgtgc	5400
ctccgcggctt acccaccctt ttcccttcaat ctgtgtttagg aaggagaagt ttccagaacc	5460
ctctaggctg gtggctttca aacttcagac catgtatctgc agcaagaaac gtgccttcca	5520
tcataaatca gtccattttgt ttacaactgt gttccaagca ggtttcataaa agaaatttctt	5580
aacotttagaa cctcgatataatctatgtt ttatgtttca tttttttaaa atgcttctta	5640

ES 2 813 877 T3

aaattcacta aattgggcta ggtgtggctc atgcctgtaa tcccagcact atggaggct	5700
gagggtgagag gatcaacttga gcccagaagg ttgaaaccag cctggcaac atagtgagac	5760
cccatctcta caaaaagttt taaaaccagg tatggtggtg ccctcctgtg gtcccagcta	5820
ctcgaggagtc tgaggtggga ggatcacctg agcccaggag actgaggctg cagtaagggt	5880
tgattgcact attgctctct agcctggaaa acagagttag accctatctc aaaaaaaaaa	5940
aaaaaaaaaa aggaaagagt gatgacaaca gcccagggag cagccccgct cagaacccaa	6000
gtcccaagtt ccagcactgt gttcccaggc aggctgtttg ccttctctg gtctgaaagc	6060
ccttgggtcc tatggtgccg gcagctccca cagtccaggt tccctggtgg ggaccaatga	6120
ttccatccgc atggaagccc acgtgtgcac ttagggccc ataaatggca gaagggcccc	6180
tccttggga gaccttgtca gtcagcatct cttagggcaac cgtgattgcc atttgttagag	6240
gggaaggaat caaggagactt taagctagat caaaaatctgg ggacaaattc tcctgctaac	6300
tgcaagttaa aataggccct tcttactgaa tttccctgtt tgtttctctg cagacaatgc	6360
tttagcccta ctcttgggcc cccaagttag cagagtaatc aaagcttctt accgtttggc	6420
ctactattcc agactagtcc ctcgagggtt tcccttccaa aatatgcagg gctcaggctc	6480
ccaaattccgg gcctgtctgc tttgctgtg ttctctctgt ccctgttctc ccggaggggcc	6540
cagggtggAAC tcacgacagg gaggagacg cttccaaaaa acctgcaggg ctatttccca	6600
gaatttggtt ttcaagtaca aaacttttg tcctgttaaga tatatgcagc ctcacagaag	6660
cagcctctgc ctccacttta ccagctacgt ttttatctta agcacatggg gtcctcttag	6720
aacttactcc actgatttaa aaaaaaaaaa ctgcctggca gcatctcagt gtcagagtga	6780
gcacggcaca ggaaaggccc gtggtgacga gggtaggtg gccacagtga ccggacgaca	6840
aatgagactc tgcaaattgag actccagagg gtgaagatct ggggtctcca gacatcatag	6900
gccatgtgac ccactagggg ccgcttaccc ctggccgtcc gctggctaa ctgaacgcatt	6960
tccctctctc cgcaactctc ccgtgaggct gcacccgtgt gggtagact ggaagccgca	7020
ctgtttgcat tgtacatagg aaggaaggaa gttcttccag ctcaccaggc acctggcagc	7080
gagtcagagc ctgtgaggc atccgaagca gtatgcagt gtcaacctcc cagctggc	7140
cactctgccc tcgggggctc caagcattgt aactcagtca tggagctgc ctctttggaa	7200
gtgcagattt attcctgtaa taatcctgcc tgctttacc tctcgtccac tgaccagcaa	7260
gtgtgagttt cggcactccc tggtagttgt tttccctttt cagcacactg ggcagtctcc	7320
ctataaaaca aaaacccac cttctgtgcc ttctgtttta gagcagagct cccctccca	7380
tttcctcagt ctccctgca aaatctgtcc accggggaaag gcagcagggaa ccctggcag	7440
	7500

ES 2 813 877 T3

cgggtgttct	gggaaggcta	gtgacagcag	atgtcatcca	ggaacagcca	cacacggttc	7560
tccaggccgc	cgtcagcgc	tcaaggtggg	gtatgagtga	gaagctgagg	atctcgacg	7620
ttgttgctga	gcaagggtgca	accgggctca	tgctgtcatc	agcacaagac	gggatggcaa	7680
gggccttcag	acgcattcc	aagagtccag	caagccaggg	ggaagatgat	cccttgccg	7740
aagtgtaccc	tctagccaa	ttttgggagc	gcttctgttt	gcaaagcgct	ggggatgtgc	7800
ctgtctctgt	gtgacccacg	aacgggaagg	gagagcactg	gagtaatgac	acttctgctg	7860
ctgctttgat	tctcaaggct	gatctttaaa	accctcgct	tgctgacagg	tgctttaaag	7920
gcagtctgca	tctttcttc	ccttggtgtg	ggagaggtaa	acactttgat	ttgctgaaag	7980
ctgtatggag	tatatttcaa	cagctagtag	ttagcttga	aagtggaaat	gtgaacagac	8040
actacttgtg	tcgctttggg	tccttcactt	tacccccaca	gaagtctaga	ggcgtctgtt	8100
ataaaagcggt	acggggcgcc	tgcattgcagg	aggaaggacc	tgtattagct	ggaaatcatc	8160
aggaacccag	cttgcctcca	tctctctgag	atgtgtggg	tacagcctgc	ccctcctagt	8220
tctgtccacc	gggaagagcc	ggctggcgcc	agatccccag	gggcagagcc	cctgctggat	8280
cctgggagct	catcttacc	tgtgccggag	tggaaactgt	gattccagcc	gggcaggta	8340
gagtggagca	gtgctaagag	gctgttgcag	gagaactaga	cgggcggggc	ctgctgcattc	8400
tggatcatgt	ttctgtgtc	tgccccgcgc	tagggactca	gggtctggc	ttctgccagg	8460
tgaggagcag	agagactgtt	ccattgggtg	gagaggtgtg	ggcatgagag	ccacccattg	8520
ccaagcagca	agaatgttcg	tgctttttc	cagaggggg	aaccccactg	gtttttgtgg	8580
aaacaatgga	aacttacaga	tgcctgcctg	ggatgatgag	gcacattcag	aacaaatgct	8640
ttttttttt	tgagacagag	tctcgctctg	acgcccaggc	tggagtgcag	tggcgcgatc	8700
tcggctact	gcaaactttg	cctcccaggt	tcaagtgatt	ctcctacctc	agcctccoga	8760
gtagctggga	ttacaccacc	atgcccagca	aattttgtg	tttttagtag	agacggagtt	8820
tcaccatgtt	ggccaggctg	gtctcgaact	cctgacctca	ggtgatccat	ccgccttggc	8880
ctcccaaagt	gctgggatta	caggcgggag	ccaccatgcc	tggccagaac	aaatgcctt	8940
ttaaaccttt	taagaacatt	tttaaaatgt	cttttctat	gtcaaatgta	acgtttattt	9000
ttttaaaca	taaaaattgat	ttgccaaaaaa	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
10	1	5							10					15		

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 Ieu 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 ggggtggcg ggccggctggc cttggcctcg cgccattcccc	60
tgcggccgcc gcgggctccg cggggcggtat cggagtgtcg tgcggcgcgt ggccgcgtga	120
cacgcgcact tgtcggagtg acggggccctg cggaaagagga ggtgcggccc agggcgcagg	180
ggagccctcg ggagcgggcc cggccctcag cggccggcccg gccgtgtccc ggaggagcgg	240
cctgcgcccgc cgccgcgagag gaagcaccca ggcatgtgga atatgctcat agtggcgatg	300
tgcttggccc ttctgggctg cctgcaagcc caggagctcc agggacatgt ctccataatc	360
ctgctggag caactgggga cctggctaag aagtacttat ggcaggact gttccagctg	420
tacctggatg aagcggggag gggtcacagt tttagcttcc atggagctgc tctgacagcc	480
cccaaggcagg gtcaagagct catggccaag gcccttggaaat ccctctcctg ccccaaggac	540
atggcaccca gtcactgtgc agagcacaag gatcagttcc tgcaagctgag ccagtaccgc	600
caactgaaga cggccgagga ctatcaggcc ctgaacaagg acatcgaggc acagctccag	660
cacgcaggcc tccgggaggc tggcaggatc ttctacttct cagtgccacc ctgccttat	720
gaagacattt cccgcaacat caacagtagc tgccggccag gcccgggccc ctggctgcgg	780
gttgtccctt agaaaccctt tggccatgac cacttctcag cccagcagct ggccacagaa	840
ctcgggacctt tttccagga ggaggagatg taccgggtgg accattactt aggcaagcag	900
gctgtggcgc agatcctgcc tttccgagac cagaaccgca aggctttgga cggcccttgg	960
aaccggcacc atgtggagcg ggtggagatc atcatgaaag agaccgtgga tgctgaaggc	1020
cgcaccagct tctatgagga gtacgggtgc attcgacgcg tcctccagaa ccatctgacg	1080
gaggtcctca ccctcgtggc catggagctg ccccacaatg tcagcagtgc ggaggctgtg	1140
ctgcggcaca agcttcaggt ttccaggcg ctgcggggcc tgcagagggg cagtgcgcgtc	1200
gtggggccagt accagtctta cagtgagcag gtgcgcagag agctgcagaa gccagacagc	1260
ttcccacagcc tgacgcccac cttcgacgc gtcctagtgc acattgacaa cttcgctgg	1320
gagggcgtgc ctttcatcct gatgtctggc aaagccttgg acgagagagt gggctacgct	1380

ES 2 813 877 T3

cggatcttgt tcaagaacca ggcctgctgt gtgcagagcg aaaagcactg ggccgcggcg	1440
cagagccagt gcctgcccg gcagtcgtc ttccacatcg gccatggcga cctggcagc	1500
cctgccgtgc tggcagcag gaacctgttc aggccctccc tgccctccag ctggaggaa	1560
atggagggac cacctgggtt ccgcctttc ggcagccctc tgtccgattt ctacgcctac	1620
agccctgtgc gggagcggga cgcccaactcc gtccttttat cccatatattt ccatggccgg	1680
aagaatttct tcattaccac agagaacttg ctggccttctt ggaacttctg gaccctctg	1740
ctggagagcc tggccataa ggcccacgc ctctaccctg gaggagctga gaatggccgt	1800
ctgttggact ttgagttcag tagcggccgg ttgttctttt cccagcagca gccggagcag	1860
ctggtgccag ggccaggggcc ggccccaatg cccagtgtact tccaggtctt cagggccaag	1920
taccgagaga gcccgttgtt ctccgcctgg tccgaggagc tgatctctaa gctggctaat	1980
gacatcgagg ccaccgtgt gcgagccgtg cggcgctttg gccagttcca cctggcactg	2040
tcggggggctt cgagcccaagt ggccctgttc cagcagctgg ccacggcgca ctatggcttc	2100
ccctggggcc acacgcacctt gtggctgggtt gacgagcgctt gcttccactt ctcagaccccg	2160
gagtccaaact tccagggctt gcaggcccac ctgctgcagc acgtccggat cccctactac	2220
aacatccacc ccatgcctgtt gcacccgtcag cagcggctctt gcccggagga ggaccagggc	2280
gcccagatct atgccagggaa gatctcagcc ctgggtggca acagcagttt cgacactgggt	2340
ctgctggca tgggtgcgca cgggcacaca gcctcccttcc tccccacagtc acccaactggc	2400
ctggatggcg agcagcttgtt cgtgtgtacc acgagccctt cccagccaca ccggccatgt	2460
agccttagcc tgcctctcat caaccgcgcc aagaaggtgg cagtccttgtt catggcagg	2520
atgaagcgtg agatcaccac gctggtgagc cgggtggcc atgagccaa gaagtggccc	2580
atctcggttgc tctgcggca ctccggccag ctgggtgggtt acatggacta cgacgcattt	2640
ctggatgag ggccctgttgc ccccttgcctt gcttcgttcc tgcgtttcc ttgcggcggt	2700
tcttccttcc cttctcgcc cccgcacacttgc cccagcgtgc cctggctctc cagaaccttc	2760
tatcccacag tcaggccccca gagagggcag gacaaggctt gtcccgtatgc ctttgaccgg	2820
cagctctgttattgggttgc tagatgcaga aacaaggaaag aaatggagtc tgctccttgag	2880
aagcttcaaa ttcaaggccag gagagaagtc ttaagaaaag acctccagca gttacacatt	2940
catatcaacc agcacaacac gggatggcgcc ccaaactccg gcttcacaa gaggagacgt	3000
gacgtgggttgc gctgagggttgc atcaggaaag gtttcgtgggg ggaggtgttgc cttgtactgg	3060
ctccccggggaa acattcagag catgatttgtt agacagaagg gtgcagagggc gcccaggggaa	3120
gtacattgcc ccgtgcaaaag caggggcattt gggactgttgc ttgagacccctt gagggggtca	3180
agccctcttcc tccccagcttgc ccccttcccttgc tagaaccttgc acatotag cctctggccc	3240

ES 2 813 877 T3

tccctttcac	tgccctccacc	tgctcccgct	tgccatccct	gtctcctcca	tcctggctgt	3300
gcagtaggaa	ttccaggctc	ctccctgtgt	cttgcgtgtt	cttcagactc	catttataga	3360
gaatgagggc	tgataaacagg	aatacagtgg	caaagactag	actgtggaaa	gggttccaga	3420
aatctttttt	cttttttaat	aaaaaaaaat	atttgcagag	atgagctctt	gctatgtgc	3480
ccaggctgg	ctcaaactcc	tgggctcaag	cgatcctccc	atctcagcct	ccccagagtgc	3540
tgggattaca	ggtgtgagct	actgcgccc	gccccagaaa	tctcagtgc	gtttggagct	3600
ccatttctca	tttgatgact	tgctctgcgt	ggggaggtgg	ggtctcatc	ccccaaacttc	3660
ctcaggagg	acccctgccc	tccgctgctc	ctctgtcctg	ctagcctcc	tccaggaagc	3720
acactgggtg	cagataatca	ggacattcca	gagatcccc	atthaagagg	gtcattcca	3780
tctcagggga	ctcccgatg	ggtgtttccg	ctctcaatag	cccccttctgt	tttaccagga	3840
aagatccagt	taaatcaccc	actgaggtga	cagctcatta	gcggggagag	agatggagca	3900
tcgagtgaca	ctgggccatc	caggcggctc	tgctccacc	agacaggagc	taggcctcac	3960
tggcaggggg	gctgcccaca	gcctttcag	gggctcgctt	ggcgggtgac	ggggccgcag	4020
ccaggccttc	tctccctgcc	ccttggtgac	cccggtggctt	cctgtctgc	ggcctctct	4080
gtacttatac	acttcaccac	gaactctctg	cctgagactg	ggaaagtaag	cgggtatctt	4140
ctcagtgagc	atagggttgg	gactgtgatc	ttgagaagcc	atggggccagc	aataacctgc	4200
tttctgaagc	ccccaaaggag	ggctctgaca	ttcttttaa	aaacaccaca	aagcaaaatt	4260
cccaggacat	gtgtagtttt	gtttgttcag	tatcccacaa	cttaaggctg	ggagatggaa	4320
cttttggta	aggtcgattt	ttctgtctgg	cttctccgca	ccttccactt	gtctctgga	4380
tcaggcagat	ataaaacttc	tagcgcattt	tgagagaggg	ctttcttggg	tgagggagca	4440
tggcaaagtc	ggtttctctc	tggactgttt	acacttcaag	gcgggtggatt	tagaggaatc	4500
ctggctttca	ttttcaatgc	cagtcgtgaga	catgttccca	agccggggct	cttgcataca	4560
ccacttactc	tggccaccaa	caacaaccca	gccagacag	agcatcttt	tttttttttt	4620
ttgagacaga	gtctctgtcg	cccaggctgg	agcccagtgg	cgagatcttgc	gtcactaca	4680
acctccaccc	cccggttca	ggcaattctc	gtgcctaago	ctcccgagta	gtcgcacta	4740
caggcgccgg	ccagcatgcc	tgtctaattt	ttgtatTTA	gtagagacag	gttttccacca	4800
tgttgcccaag	gctggctcg	aactcctgag	ctcaggcagt	ctacccaccc	cagcctccca	4860
aagtgttggg	attacaggcg	tgagccaccc	cgccccagcc	gaacatctgt	ttttacaccc	4920
agagagcgcc	cctcgtagg	acagaaccac	ggtgcccaga	gccaggaagc	cgccctctg	4980
gcgcggcagca	tctgagcttc	tacacgtgat	ggggggctc	aggagaggac	agggagtcgt	5040
ggtgaaagtt	ccacagctgg	cccgctgggg	gggccttgc	accgcactgc	cgccctctga	5100
ctgccccatat	ccccgcagcc	cctgtgccgg	atttcatttc	cctcctct	ccccgggtac	5160

ES 2 813 877 T3

ctggccccag cactctcca tctgttcttc aggaaccgac tcctctccag ttgcaacacc	5220
aggagaaaag gggcctccac atgccaagt acccctgcag gatgaagggc aggccggccc	5280
ttgatgtgcc atttctgaat aatagtcact gccgcccagt ctaggatgtc ctgttctaacc	5340
tcaagccctgc ctggatgca ccaccgatct gtgcagagt ggtgtggag tgtgggtgag	5400
ggtcgaaatg ccaaaggct actttccaga atcaagtgcc ttctgcaaata catgttgaa	5460
aagtccaaac ctggagatgt ccctgtgcct ccgcccctac ccaccccttt tccttcagct	5520
gtgttaggaa ggagaagttt tcagaaccct ctaggctggt ggctttcaaa cttcagacca	5580
tgatctgcag caagaaacgt gcctccatc ataaatcagt ccatttgcattt acaactgtgt	5640
tccaaggcagg tttcataaag aaattcttaa ccttagaacc tcggatatacc tctatgtttt	5700
agttttcatt tttttaaat gcttcttaaa attcactaaa ttgggctagg tgtggctcat	5760
gcctgtataatc ccagcactat gggaggctga ggtgagagga tcacttgagc ccagaaggtt	5820
gaaaccagcc tgggcaacat agttagaccc catctctaca aaaagttta aaaccaggta	5880
tggtggtgcc ctctgtggc cccagctact cgggagtcg aggtgggagg atcacctgag	5940
cccaggagac tgaggctgca gtaaggtgtg attgcactat tgctctctag cctggaaaac	6000
agagttagac cctatctcaa aaaaaaaaaaaaaaaaag gaaagagtga tgacaacagc	6060
ccaggagca gccccgtca gaaccaagt cccaaagtcc agcaactgtgt tcccaggcag	6120
gctgtttgcc ttttctgtgt ctggaaagccc ttgggtccta tggggcgcc agctcccaca	6180
gtccagggttc cctggtgggg accaatgatt ccatccgcat ggaagccac gtgtgcactt	6240
agggcccat aaatggcaga agggccctc ctttggaga ctttgcactt cagcatctct	6300
aggcaaccg tgattgcccattttagaggg gaaggaatca agggacttta agctagatca	6360
aaatctgggg acaaattctc ctgctaactg caagttaaa taggccttc ttactgaatt	6420
tccctgtttt tttctctgca gacaatgctt tagccctact cttggggcccc caagtttagca	6480
gagtaatcaa agttccatc cgttggcct actattccag actagtcctt cgaggggttc	6540
cttccaaaa tatgcaggcc tcaggctccc aattccgggc ctgtctgcatt tgcttgtt	6600
tccctgtcc ctgttctccc ggagggccca ggtggaaactc acgacaggga gggagacgct	6660
tcccaaaaac ctgcagggtt atttccaga atttggttt caagtacaaa acttttgc	6720
ctgttaagata tatgcaggct cacagaagca gcctctgcct ccactttacc agctacgttt	6780
ttatcttaag cacatggggc tcccttagaa cttactccac tgatttaaa aaaaaaaaaact	6840
gcctggcagc atctcagtgt cagagtgagc acggcacagg aaaggccgt ggtgacgagg	6900
gtgaggtggc cacagtgacc ggacgacaaa tgagactctg caaatgagac tccagagggt	6960
gaagatctgc ggtctccaga catcataggc catgtgaccc actagggcc gcttaccct	7020

ES 2 813 877 T3

ggccgtccgc tggctgaact gaacgcattc cctcttcgg caactctccc gtgaggctgc	7080
acccggtgtgg gtagcactgg aagccggcaact gtttgcattt tacataggaa ggaaggaagt	7140
tcttccagcc tcaccagcac ctggcagcga gtcagagcct gtgagggcat ccgaagcagt	7200
gatgcagtgt caacccccc gctggtgcca ctctgcctc gggggctcca agcattgtaa	7260
ctcagtcatgg gagctgcct ctttggaaat gcagattat tcctgtata atcctgcctg	7320
cttttacctc tcgtccactg accagcaagt gtgagtcgg gtgtcagtcg gcacagtcca	7380
gtgtccatct gcatttgcgc atgcagaggg ggtgagttgg gcaactccctg ttgttggttt	7440
tccttttgcgc gcacactggg cagtcctccat ataaaacaaa aacccacact tctgtgcctt	7500
ctgctttaga gcagagctcc ccctccatt tcctcagtc tccctgcaaa atctgtccac	7560
cggggaaaggc agcaggaacc ctggcagcg ggtgttctgg gaaggctagt gacagcagat	7620
gtcatccagg aacagccaca cacggttctc cagggccggc tcagcagctc aaggtgggtt	7680
atgagtgaga agctgaggat ctcgcagctt gttgtgagc aagggtcaac cgggctcatg	7740
ctgtcatca gacaagacgg gatggcaagg gcttcagac gcatttccaa gagtccagca	7800
agccaggggg aagatgtacc ctttgcgaa gtgtaccctc tagccaaactt ttgggagcgc	7860
ttctgtttgc aaagcgctgg ggatgtgcct gtctctgtgt gacccacgaa cgggaaggga	7920
gagcaactgga gtaatgacac ttctgtgtct gctttgattt tcaaggctga tctttaaaac	7980
cctcgcccttgc tgacaggttgc cttttaaggc agtctgcattc ttttcttccc ttgggtgtgg	8040
agaggtaaac actttgattt gctgaaagct gtatggagta tatttgaaca gctagtagtt	8100
agctttgaaa gtgaaagtgtt gaacagacac tacttgttc gctttgggtt ctctcaattt	8160
ccccccacaga agtctagagg cgtctgttat aaagcgatc gggggcctg catgcaggag	8220
gaaggacactg tattagctgg aaatcatca gaaaccttgc tgcctccatc tctctgagat	8280
gtgctggta cagcctgccc ctcttagttc tgtccacccgg gaagagccgg ctggggccag	8340
atccccaggg gcagagcccc tgctggatcc tgggagctca tctttacctg tgccggagtg	8400
ggaactgtga ttccagccgg gcaggtcaga gtggagcagt gctaagagggc tggcagga	8460
gaactagacg ggcggggcct gctgcatttgc gatcatgttt ctgtctctg ccccgcgata	8520
gggactcagg gtctggctt ctgcagggtg aggaggcagag agactgttcc cttgggtgg	8580
gaggtgtggg catgagagcc acccattgcc aagcagcaag aatgttcgtg ctttttcca	8640
gagaggggaa cccccacttgg ttttggaa acaatggaaa cttacagatg cctgcctgg	8700
atgatgaggc acattcagaa caaatgcattt ttttttttgc agacagagtc tgcctctgac	8760
gcccaaggctg gatgtcaggc ggcgcatttc ggctcactgc aaactttgcc tcccaagggttc	8820
aagtgattct cctacactcag cctcccgagt agctggattt acaccaccat gcccagcaaa	8880
tttttgcgtt ttttagtagag acggagtttc accatgttgg ccaggcttgtt ctcgaactcc	8940
tgacctcagg tgatccatcc gccttggcct cccaaagtgc tggattaca ggcgggagcc	9000
accatgcctg gccagaacaa atgccttttta aaacctttta agaacatttt taaaatgtct	9060
ttttctatgt caaatgttaac gtttattttt ttaaaacaata aaattgattt gccaaaa	9117

<210> 10

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	tgaaaatcagc	tgatagtgac	atcagtcaga	acaaatgtac	caaagttag	60
agagctgttt	actaggcacg	actgcgaagg	caagggggca	ccagctcagg	actgcacatctg	120
cctgccattt	cccttccact	cctcccttct	ggagtcgtac	attagaaagc	cagcgagaag	180
gaagattcaa	acaaccaacc	ctgatttcct	gttttcctt	ttcatgagtg	ttcctgtgg	240
ctctgcacct	cctttctgtc	ccccggcaga	gggcagtaga	gatggccggc	ccaaggcctc	300
ggtggcgcga	ccagctgctg	ttcatgagca	tcatagtcct	cgtgattgtg	gtcatctgcc	360
tgtatgtttta	cgctcttc	tgggaggctg	gcaacctcac	tgacctgccc	aacctgagaa	420
tccgcttcta	taacttctgc	ctgtggaatg	aggacaccag	caccctacag	tgtcaccagt	480
tccctgagct	ggaagccctg	ggggtgcctc	gggttggcct	gggcctggcc	aggcttggcg	540
tgtacgggtc	cctggtcctc	acccttttg	ccccccagcc	tctccctcta	gcccaagtgc	600
acagtgtatga	gagagcgtgg	cggctggcag	tgggatttcct	ggctgtgtcc	tctgtgtc	660
tggcaggcgg	cctgggcctc	ttcctctcct	atgtgtggaa	gtgggtcagg	ctctccctcc	720
cggggcctgg	gtttctagct	ctgggcagcg	cccaggcctt	actcatcctc	ttgcttata	780
ccatggctgt	gttccctctg	agggctgaga	gggctgagag	caagctttag	agctgctaaa	840
ggcttacgtg	attgcaaggg	ttcagttcca	accatggtca	gaggtggcac	atctgctcag	900
ccatctcatt	ttacagctaa	cgctgatctc	cagctccagc	gatggAACCC	actacagagg	960

10

ES 2 813 877 T3

aggtgtgggcc	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
atttgc当地	tgccaaaatg	aaacctagca	aagaacttac	ggcaacaaac	gaggacatta	1260
aaagagcgag	cacctcagtg	tctctggga	catggtaag	gagcttccac	tcagcccacc	1320
atagtgagtg	ggccgccata	agccatca	ggaactccaa	ccccagaggt	ccaggagtga	1380
tctctgagtg	actcaacaaa	gacaggacac	atgggtaca	aagacaaggc	ttgactgtt	1440
caaagcttcc	ctggaccta	agccagacag	ggcagaggcg	tccgctgaca	aatcaactccc	1500
atgatgagac	cctggaggac	tccaaatcct	cgctgtgaac	aggactggac	ggctgcacac	1560
aaacaaacgc	tgccaccctc	cacttccaa	cccagaactt	ggaaagacat	tagcacaact	1620
tacgcattgg	ggaattgtgt	gtatattcta	gcacttgtgt	attggaaaac	ctgtatggca	1680
tgatattatt	catatatattcc	tgtccaaagc	cacactgaaa	acagaggcag	agacatgtac	1740
tctgggtgt	atctttgtcc	tcagtgtctc	ttctggctc	ctgtccctct	tgctttatag	1800
ctagctgccc	ggggaccaag	gtacaggtga	aagcaaggta	gcagcttgcg	ggaggaggcc	1860
tgtctggctt	accagtctat	acactgtggc	ctcaacctcc	cagacaggc	agagaactgt	1920
ggcagctcg	tttgcttct	aggctggctg	gagaggtggg	agctcattga	tagactcatg	1980
atggaaacta	ttttgaaac	aggcttcctc	cttcaggaga	gatcatgcgg	actaaactgt	2040
agcaattcca	gtgcaaaaaaa	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		

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 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 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	ggggaaaatac	cgttagactgt	tccatcagga	caatgctggg	cctgcagtcc	60
ccagggggca	cccacttact	tagccaaacc	ccagacgttt	catttaaaag	cagaagtgaa	120
aggaagacca	ggttcctgaa	agggttattc	tgacttaatc	tggctataaaa	aatgctattg	180
gctgttattt	ggcatggcca	aagtgcaccc	agaatgtctt	ctctctccat	tcagtgcacg	240
cgttactttg	gctaagagga	ggtgagcggc	actctgccct	tccagagcaa	gcatggagca	300
acaggatcag	agcatgaagg	aaggaggct	gacgcttgtg	cttgccttgg	caaccctgat	360
agctgcctt	gggtcatcct	tccagtatgg	gtacaacgtg	gctgtgtca	actccccagc	420
actgctcatg	caacaattt	acaatgagac	ttactatggt	aggaccggtg	aattcatgga	480
agacttcccc	ttgacgttgc	tgtggtctgt	aaccgtgtcc	atgtttccat	ttggagggtt	540
tatcgatcc	ctccctgtcg	gcccccttgt	gaataaaattt	ggcagaaaag	ggcccttgct	600
gttcaacaac	atattttcta	tcgtgcctgc	gatcttaatg	ggatgcagca	gagtcgccac	660
atcatttgag	cttacatcatta	tttccagact	tttggtgaaa	atatgtcag	gtgtatcttc	720
caacgtggtc	cccatgtact	tagggagct	ggccctaaa	aacctgcggg	gggctctcgg	780

ES 2 813 877 T3

ggtgtgtgcc	cagctttca	tcactgttgg	catccttgc	gcccagatct	ttggtattcg	840
gaatctcctt	gcaaacgtag	atggctggcc	gatccctgtc	gggctgaccg	gggtccccgc	900
ggcgctgcag	ctccttctgc	tgccttctt	ccccgagagc	cccaggta	tgctgattca	960
gaagaaagac	gaagcggccg	ccaagaaaagc	cctacagacg	ctgcgcggct	gggactctgt	1020
ggacagggag	gtggccgaga	tccggcagga	ggatgaggca	gagaaggccg	cgggcttcat	1080
ctccgtctg	aagctgttcc	ggatgcgc	ctgcgcgtgg	cagctgtgt	ccatcatgt	1140
cctcatgggc	ggccagcagc	tgtcgccgt	caacgctatc	tactactacg	cggaccagat	1200
ctacctgagc	gccggcgtgc	cggaggagca	cgtgcagtac	gtgacggccg	gcacccgggc	1260
cgtgaacgtg	gtcatgacct	tctgcgcgt	gttcgtgg	gagctctgg	gtcgaggct	1320
gctgctgctg	ctggccttct	ccatctgcct	catagcctgc	tgcgtgtca	ctgcagctct	1380
ggcactgcag	gacacagtgt	cctggatgcc	atacatcagc	atcgctgtg	tcatctccat	1440
cgtcatagga	catgcctcg	ggcccagtcc	catacccg	ctgctcatca	ctgagatctt	1500
cctgcagtcc	tctcgccat	ctgccttcat	ggtggggggc	agtgtgact	ggctctccaa	1560
cttcaccgtg	ggcttgatct	tccggttcat	ccaggaggc	ctcgcccg	acagcttcat	1620
tgtcttcgcc	gtgatctgcc	tcctcaccac	catctacatc	ttcttgattg	tcccggagac	1680
caaggccaag	acgttcatag	agatcaacca	gatttcacc	aagatgaata	aggtgtctga	1740
agtgtacccg	aaaaaggagg	aactgaaaga	gcttccac	gtcacttcgg	aacagtgact	1800
ctggagagga	agccagtgg	gctggctgc	caggggcttc	ccactttggc	ttat	1860
gacttctagc	tgtctgtgaa	tatccagaaa	taaaacaact	ctgatgtgg	atgcagtcc	1920
catctccagc	ctccccaccc	cagtggAAC	tgtgcaaagg	gtgccttgc	tgttcttgc	1980
gctggcgtgt	ctctctccat	gttggcctgt	caccagaccc	gagtcaatta	aacagctggt	2040
cctccacttt	gtcggttcag	cttcgtgt	gtcctggta	acgtggctcc	accttgatgg	2100
gtcaaccctt	gtgtggctcc	tggtaacata	acaacaacag	ttactatagt	ggtgagatgg	2160
aaggaatcaa	atttgc	agaaactaac	ttggggccc	cgacaggct	tccggggcca	2220
tggcattt	tttagagcca	aattcattt	cttaccagat	cttttccag	aaataccgt	2280
ctaggaaggt	gtgatgtcag	aaacaatgac	atccagaaag	ctgaggaaca	gttccgtgt	2340
gagacactga	gtcagaattc	ttcatcctaa	attat	ttgtggaaaa	tggattgt	2400
tctgtgttagt	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 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

245

250

255

Glu Lys Ala Ala Gly Phe Ile Ser Val Leu Lys Leu Phe Arg Met Arg
 260 265 270

Ser Leu Arg Trp Gln Leu Leu Ser Ile Ile Val Leu Met Gly Gly Gln
 275 280 285

Gln Leu Ser Gly Val Asn Ala Ile Tyr Tyr Tyr Ala Asp Gln Ile Tyr
 290 295 300

Leu Ser Ala Gly Val Pro Glu Glu His Val Gln Tyr Val Thr Ala Gly
 305 310 315 320

Thr Gly Ala Val Asn Val Val Met Thr Phe Cys Ala Val Phe Val Val
 325 330 335

Glu Leu Leu Gly Arg Arg Leu Leu Leu Leu Gly Phe Ser Ile Cys
 340 345 350

Leu Ile Ala Cys Cys Val Leu Thr Ala Ala Leu Ala Leu Gln Asp Thr
 355 360 365

Val Ser Trp Met Pro Tyr Ile Ser Ile Val Cys Val Ile Ser Tyr Val
 370 375 380

Ile Gly His Ala Leu Gly Pro Ser Pro Ile Pro Ala Leu Leu Ile Thr
 385 390 395 400

Glu Ile Phe Leu Gln Ser Ser Arg Pro Ser Ala Phe Met Val Gly Gly
 405 410 415

Ser Val His Trp Leu Ser Asn Phe Thr Val Gly Leu Ile Phe Pro Phe
 420 425 430

Ile Gln Glu Gly Leu Gly Pro Tyr Ser Phe Ile Val Phe Ala Val Ile
 435 440 445

Cys Leu Leu Thr Thr Ile Tyr Ile Phe Leu Ile Val Pro Glu Thr Lys
 450 455 460

Ala Lys Thr Phe Ile Glu Ile Asn Gln Ile Phe Thr Lys Met Asn Lys
 465 470 475 480

Val Ser Glu Val Tyr Pro Glu Lys Glu Leu Lys Glu Leu Pro Pro
 485 490 495

Val Thr Ser Glu Gln
 500

<210> 15

5 <211> 1280

<212> ADN

ES 2 813 877 T3

<213> Homo sapiens

<400> 15

cttagcaat	ggggaaatac	cgtagactgt	tccatcagga	caatgctggg	cctgcagtcc	60
ccagggggca	cccacttact	tagccaaacc	ccagacgtt	cattaaaag	cagaagtcaa	120
aggaagacca	ggttcctgaa	agggttattc	tgacttaatc	tggctataaa	aatgctattg	180
gctgttattt	ggcatggcca	aagtgcaccc	agaatgtctt	ctctctccat	tcagtgacg	240
cgttactttg	gctaaaagga	gttgagcgcc	actctgccc	tccagagcaa	gcatggagca	300
acaggatcag	agcatgaagg	aaggaggct	gacgcttgtg	tttgcctgg	caaccctgat	360
agctgcctt	gggtcatacct	tccagtatgg	gtacaacgtg	gctgctgtca	actccccagc	420
actgctcatg	caacaatttt	acaatgagac	ttactatgg	aggaccgggt	aattcatgga	480
agacttcccc	ttgacgttgc	tgtggtctgt	aaccgtgtcc	atgtttccat	ttggagggtt	540
tatcgatcc	ctcctggtcg	gcccctgg	gaataaattt	ggcagaaaag	ggcccttgct	600
gttcaacaac	atattttcta	tcgtgcctgc	gatcttaatg	ggatgcagca	gagtcgccac	660
atcatttgag	cttacatcatta	tttccagact	tttgggtggg	atatgtgcag	gtgtatctc	720
caacgtggtc	cccatgtact	tagggagct	ggccctaaa	aacctgcggg	gggtctcgg	780
ggtggtgc	cagctcttca	tcactgttgg	catcctgtg	gcccagatct	ttggtcttcg	840
gaatctcctt	gcaaacgtag	atggtgagtt	caggacatct	cgggagcacc	cccacccctt	900
caccactacc	ttggcccccc	tccttgtt	ccaaagccac	caccacagga	caggactttc	960
tgcagactgg	tctttctaa	caggctggat	gtccttggg	ggcccatct	gtccccagcc	1020
aacatagcag	gccatggaca	aaggcgcgt	aagggactgg	ccagcgttta	ctatctagtc	1080
cctcttagga	gatggatgag	gtggcttga	gtgatgggct	tccctgcctg	ctcagcagct	1140
gtccatatgg	aggcccgtgg	catagcaatg	acagccacca	gtgtgccagg	ctctgtgctt	1200
ggggcggacc	cagcatcagt	tcataggacc	ctcccagcaa	cgctgctgcc	tgggactcag	1260
5	tgattatccc	atttgcaga				1280

<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 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	ccagggcccg	60		
agccgagagt	agcagttgt	a	gctacccgcc	cagaaactag	acacaatgtg	cgacgaagac	120	
gagaccaccc	ccctcg	tgta	cgacaatggc	tccggcctgg	tgaaagccgg	cttcgcggg	180	
gatgacgccc	ctaggccgt	gttcccgtcc	atcg	ggggcc	gccccgaca	ccagggcg	240	
atggtcggta	tgggtcagaa	agattctac	gtgggcgacg	aggctcagag	caagagaggt	300		
atcctgaccc	tgaagtaccc	tatcgagcac	ggcatcatca	ccaactggg	tgacatggag	360		
aagatctggc	accacac	ttt	ctacaacgag	cttcgcgtgg	ctcccgagga	gcacccacc	420	
ctgctcacc	aggccccct	caatccaa	gccaacccg	agaagatgac	ccagatcatg	480		
tttgagac	ctt	ca	cgccatgtac	gtggccatcc	aggccgtg	gtccctctac	540	
gcctccggca	ggaccacccg	catcg	gactccggcg	acggcgtc	ccacaacgt	600		
cccat	agggctacgc	g	ctggc	gac	ccctgg	ggggccgc	660	
gatctcacc	actac	ctgat	gaagatc	actgagcgt	gctactc	cgtgaccaca	720	
gctgagc	cg	agatcg	cgacatca	gagaagct	gctacgt	cc	780	
gagaacgaga	tggc	gacggc	cgcc	cttcc	tc	aaaagagcta	cgagctgcca	840
gacgggc	cagg	tcatc	accat	cgcaac	cg	ccccgg	gac	900
ccctc	c	tcg	gtat	gga	gt	cc	cc	960
aagtgt	gaca	tcg	acat	ca	g	act	cc	1020
acgatgt	tac	ctgg	gat	cg	tg	act	cc	1080
accatga	aga	tca	agat	cat	cg	cc	cc	1140
tccat	cct	tcg	c	acc	cc	cc	cc	1200
gaggcc	ggcc	ctt	ccat	cg	cc	cc	cc	1260
cgactt	ctca	ggac	gacg	aa	tg	tt	cc	1320
agtca	ctt	t	ttgt	aa	cc	cc	cc	1380
cgt	ta	act	ttt	tt	tt	tt	tt	1440
aaaaaaat	gga	aa	actt	gaag	a	g	catt	1500
aaaaaa	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

agcgccgcag caagcgtggg aacgcgggag gcgagacggc ggcaggacgg cggcaggatg	60
tgtgaccgga atgggtgtcg gcggcttcga cagtggctga tcgagcagat tgacagtagc	120
atgttatccag gactgatttg ggagaatgag gagaagagca tggatccggat cccttggaaa	180
cacgctggca agcaagatta taatcaggaa gtggatgcct ccattttaa ggcctggca	240
gttttaaag ggaagttaa agaaggggac aaagctgaac cagccacttg gaagacgagg	300
ttacgctgtg ctttgaataa gagcccagat tttgaggaag tgacggaccg gtcccaactg	360
gacatttccg agccatacaa agtttaccga attgttcctg aggaagagca aaaatgc当地	420
ctaggcgtgg caactgctgg ctgcgtaat gaagttacag agatggatg cggtcgtct	480
gaaatcgacg agctgatcaa ggagccttct gtggacgatt acatggggat gatcaaaagg	540
agcccttccc cgccggaggg ctgtcggagt cagctccttc cagactggtg ggccgcagcag	600
ccccagcacag gcgtgccgct ggtgacgggg tacaccaccc acgacgcgca ccattcagca	660

10

ES 2 813 877 T3

ttctcccaga	tggtgatcag	cttctactat	ggggcaaggc	tggtgccca	ggccaccacc	720
acctgccccg	agggctgccg	cctgtccctg	agccagcctg	ggctgccccg	caccaagctg	780
tatggcccg	agggcctgga	gctggtcgc	ttcccgcgg	ccgacgccc	ccccagcgag	840
cgacagaggc	aggtgacgcg	gaagctgttc	ggcacctgg	agcgccgggt	gctgctgcac	900
agcagccggc	agggcgtgtt	cgtcaagcgg	ctgtgccagg	gcccgtgtt	ctgcagcggc	960
aacgcgtgg	tgtcaaagg	cagggccaac	aagctggagc	gtatgaggt	gttcagggtc	1020
ttcgacacca	gccagttctt	ccgagagctg	cacgagtct	ataacagcca	ggccggcctt	1080
cctgacggca	gggtgggtct	gtgcattggg	gaagagttt	cggatatggc	ccccctggca	1140
tccaaactca	ttctcgtgca	gattgagcag	ctgtatgtcc	ggcaactggc	agaagaggct	1200
gggaagagct	gtggagccgg	ctctgtatg	caggccccgg	aggagccccc	gccagaccag	1260
gtcttcggga	tgtttccaga	tatttgtgcc	tcacaccaga	gatcatttt	cagagaaaac	1320
caacagatca	ccgtctaagt	gcgtcgctt	ggcgccccac	cccgctctgag	tcctgcattcc	1380
atctccctgt	tacagtggcc	cgcattcatga	ttaaagaatg	tggatccctc	tgtctgggt	1440
gggatgcctt	actttgcact	taatttaata	agggcattct	cgaggagta	gacgttaat	1500
acgaagtggc	ggcatagccc	tgccgagatg	tcgggtatgg	cctggatgt	gtaccacaa	1560
cctgtggcta	aaaattttat	tttctatcct	ttacccgtca	ttatcattag	ttgcttatgt	1620
tctttctgca	ttttcggtta	actatcattt	ccaaagactt	gtcattcagt	aatattagca	1680
gatactgtct	tcgataaagg	aatttggagt	ttaaaaatca	acttgtaaaa	acaagggtgt	1740
ttttgtcttt	atcgttgtt	agagttatag	atttatgatt	tcataggott	gattctatgt	1800
gaaatatctt	tttactttta	tgcattttaa	taagatttaa	aaatatttag	attaaagccc	1860
ccttaatga	gtacaagaaa	aactcttggc	ttgttagaag	aaagtatatt	ctttctagaa	1920
tttgggtcag	gaatatgtgt	tcatatccag	gcaaacgggt	gtgttttat	cttcagacaa	1980
tgaaacottc	tcctctgggg	ctttgttgc	aggaagatta	gaactaaatt	tattttttc	2040
atttctgtca	tgaaatcatt	ccagataacct	ctttcttct	ttccaaatgg	ttttcacatg	2100
tgtttgaaat	atttgtactt	cgaattgtcg	gatttccat	gtcctccctt	ctcccttgc	2160
cccagccctga	gtcagcacca	atcccgatt	cagaacctcc	cagtgaaagg	gcagccttca	2220
ttttgagaag	gtggaaagggt	ttagggtttt	ggagacagct	catccaatct	cccaagtctc	2280
atggtggtt	tgtgactgt	agagttccg	gtttaaaatc	tgaaaagcca	gatatgcctg	2340
tttccttttc	ccagcaccat	gcctgtggag	gggacagtca	gacccagagg	tcctttacgt	2400
gtggatggag	ttcacaggcg	aatagaggag	aggaccagg	gacgtggott	gtcccttttgc	2460
tccaacaaag	cattatattt	ttaagaatgg	cagacctgtt	tgctgaagt	ttcataagat	2520
aacaataggc	ttgaatctcc	aattcaaata	aatgtcaaag	cacatatctt	taatatgtct	2580
aatgaatatt	tatTTTGT	tccattaaaa	cagtatattt	atctctttta	ttctttatttt	2640
aaataaaaatg	ctctttttta	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa			2678

<210> 20

5

<211> 426

ES 2 813 877 T3

<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	240
Leu Tyr Gly Pro Glu Gly Leu Glu Leu Val Arg Phe Pro Pro Ala Asp		
245	250	255
Ala Ile Pro Ser Glu Arg Gln Arg Gln Val Thr Arg Lys Leu Phe Gly		
260	265	270
His Leu Glu Arg Gly Val Leu Leu His Ser Ser Arg Gln Gly Val Phe		
275	280	285
Val Lys Arg Leu Cys Gln Gly Arg Val Phe Cys Ser Gly Asn Ala Val		
290	295	300
Val Cys Lys Gly Arg Pro Asn Lys Leu Glu Arg Asp Glu Val Val Gln		
305	310	315
Val Phe Asp Thr Ser Gln Phe Phe Arg Glu Leu Gln Gln Phe Tyr Asn		
325	330	335
Ser Gln Gly Arg Leu Pro Asp Gly Arg Val Val Leu Cys Phe Gly Glu		
340	345	350
Glu Phe Pro Asp Met Ala Pro Leu Arg Ser Lys Leu Ile Leu Val Gln		
355	360	365
Ile Glu Gln Leu Tyr Val Arg Gln Leu Ala Glu Glu Ala Gly Lys Ser		
370	375	380
Cys Gly Ala Gly Ser Val Met Gln Ala Pro Glu Glu Pro Pro Asp		
385	390	395
Gln Val Phe Arg Met Phe Pro Asp Ile Cys Ala Ser His Gln Arg Ser		
405	410	415
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 tgcggggtg gcggctggga atggggcccg ctccggactt ccgctgccaa	60
ctacaagggg gcgggtccga ggggggttag cgcagaattgtt aggccggggcg cgagggttcta	120
gtacccgagc tcatactagg gacggaaagt cgcgaccaga gccattggag ggcgcgggga	180
ctgcaaccct aatcagagcc caaatggcgc agtggaaat gctgcagaat cttgacagcc	240
ccttcagga tcagctgcac cagcttact cgcacagccct cctgcctgtg gacattcgac	300
agtacttggc tgtctggatt gaagaccaga actggcagga agctgcactt gggagtgtatg	360
atccaaggc taccatgcta ttcttccact tcttggatca gctgaactat gagtggtggcc	420
gttgcagcca ggacccagag tccttgtgc tgcaagccaa tttgcggaaa ttctgcgggg	480
acattcagcc cttttccag gatcctaccc agttggctga gatgatctt aaccccttc	540
tggaagaaaa aagaattttg atccaggctc agagggcccatttggaaacaa ggagagccag	600
ttctcgaaac acctgtggag agccagcaac attagatgtt atccccggatctggatttaa	660
gggctatgtatgat ggagaagctg gtaaaatcca tcagccaaact gaaagaccag caggatgtct	720
tctgcttccg atataagatc caggccaaag ggaagacacc ctctctggac ccccatcaga	780
ccaaagagca gaagattctg cagggaaactc tcaatgaact ggacaaaagg agaaaggagg	840
tgctggatgc ctccaaagca ctgcttaggcc gattaactac cctaatacgatctactgctgc	900
caaagttgga ggagtggaaag gcccagcagc aaaaagcctg catcagagct cccattgacc	960
acgggttggaa acagctggag acatggttca cagctggagc aaagctgtt tttcacctga	1020
ggcagctgct gaaggagctg aaggactga gttgcctggtagctatcag gatgaccctc	1080
tgaccaaaagg ggtggaccta cgcaacgccc aggtcacaga gttgtacag cgtctgctcc	1140
acagagccctt tgggttagaa acccagccct gcatgccccca aactccccat cgaccctca	1200
tcctcaagac tggcagcaag ttccacgtcc gaacaaggct gctggtgaga ctccaggaag	1260
gcaatgagtc actgactgtg gaagtctcca ttgacaggaa tcctctcaa ttacaaggct	1320
tccggaagtt caacattctg acttcaaacc agaaaaacttt gaccccccggag aaggggcaga	1380
gtcagggttt gatttggac tttgggttacc tgactctggtagctacgt tcaggtgggtt	1440
caggaaaggg cagcaataag gggccactag gtgtacaga ggaactgcac atcatcagct	1500
tcacggtaa atataacctac cagggctctga agcaggagct gaaaacggac accccctctg	1560
tgggtattat ttccaaacatg aaccagctct caattgcctg gggttcagtt ctctgggttca	1620
atgggtctcag cccaaacccctt cagaaccaggc agttcttctc caacccccc aaggccccct	1680
ggagcttgcgt gggccctgtct ctcagttggc agttcttctc ctagttggc cgaggccctca	1740
actcagacca gctgagcatg ctgagaaaaca agctgttcgg gcagaactgt aggactgagg	1800
atccattatt gtcctggct gacttcacta agcgagagag ccctctggc aagttaccat	1860

ES 2 813 877 T3

tctggacatg gctggacaaa attctggagt tggtacatga ccacctgaag gatctctgga	1920
atgtatggacg catcatgggc ttttgagtc ggagccagga ggcggcgtc ctgaagaaga	1980
ccatgtctgg cacctttcta ctgcgcctca gtgaatcgta agaaggggc attacctgt	2040
cctgggtgga gcaccaggat gatgacaagg tgctcatcta ctctgtgcaa ccgtacacga	2100
aggaggtgct gcagtcactc cgcgtgactg aaatcatccg ccattaccag ttgctcactg	2160
aggagaatat acctgaaaac ccactgcgtc tcctctatcc cogaatcccc cgggatgaag	2220
cttttgggtg ctactaccag gagaaagtta atctccagga acggaggaaa tacctgaaac	2280
acaggctcat tgtggtctct aatagacagg tggatgaact gcaacaaccc ctggagctta	2340
agccagagcc agagctggag tcattagagc tggaactagg gctggtgcca gagccagagc	2400
tcagcctgga cttagagcca ctgctgaagg cagggctgga tctggggcca gagctagagt	2460
ctgtgctgga gtccactctg ggcgtgtga tagagcccac actatgcgtg gtatcacaaa	2520
cagtgccaga gccagaccaa ggacctgtat cacagccagt gccagagcca gattgccct	2580
gtgatctgag acatttgaac actgagccaa tggaaatctt cagaaactgt gtaaagattg	2640
aagaaatcat gccgaatggt gaccactgt tggctggcca gaacaccgtg gatgagggtt	2700
acgtctcccg ccccagccac ttctacactg atggaccctt gatgcctct gacttctagg	2760
aaccacattt cctctgttct tttcatatct cttgcccttc ctactcctca tagcatgata	2820
ttgttctcca aggatggaa tcaggcatgt gtcccttcca agctgtgtta actgttcaaa	2880
ctcaggcctg tgtgactcca ttggggtag aggtgaaagc ataacatgg tacagagggg	2940
acaacaatga atcagaacag atgctgagcc ataggctaa ataggatctt ggaggctgcc	3000
tgctgtgctg ggaggtatag gggcctggg ggcaggccag ggcagttgac aggtacttgg	3060
agggctcagg gcagttggctt cttccagta tggaggatt tcaacattt aatagtttgt	3120
taggctaaac tggcatac tggcattggc cttgggtggg gagcacagac acaggatagg	3180
actccatttcc ttcttcat tcctcatgt ctaggataac ttgcattttt cttccctta	3240
ctcctggctc aagccctgaa ttcttcctt tcctgcagg gttgagagct ttctgcctta	3300
gcctaccatg tgaaactcta ccctgaagaa agggatggat aggaagttaga cctcttttc	3360
ttaccagtct cttccctac tctgccccta agctggctgt acctgttctt ccccccataaa	3420
atgatctgc caatctaatt tgagtgtgaa gctttgcaca ctatgttatg ctacctagtc	3480
tccactttctt caatgcttag gagacagatc actcctggag gctggggatg gtggattgc	3540
tggggatttt tttttttta aacagggtct cactctgtt cccaggctag agtgcatagg	3600
tgcaatcaca gctcaactgca gcctcaacct cctgggttca agcaatcctc ctacctcagc	3660
ctcctgggttta gctagcacca tggcatgcgc caccatgccc tattttttt ttttaagac	3720

ES 2 813 877 T3

agggtcttgc tatattgccc aggctggct tgaactgggc tcaagtgatc ctcacgcctt	3780
ggcctcccaa agtgctggaa ttataggcat gagccactgt gttggccag gatttttttt	3840
ttttttttt tgagatggag tttctctttt gttgtccagg ctggagtgca atggtgttat	3900
ctcggtcac tgcaacctcc gccttccggg ttcaagtgac tctcctgcct cagcctcccc	3960
atagctggg attacagatc tgcaccacca tgcccagcta attttgtatt ttttagtagag	4020
acggggtttc tccatgttgg tcaggctggt ctcgaactcc tgacctcaag tgatctgtcc	4080
acctcggcct cccagagtgc tgggattaca ggctgtgagcc actgttccca gcaggaattt	4140
ctttttata gtattggata aagtttggtg tttttacaga ggagaagcaa tgggtcttag	4200
ctctttctt attatgtat catcctccct tttttgtaca atatgttgc tacctgaaag	4260
gaagggttctt attcgttggt tgtggacctg gacaaagtcc aagtctgtgg aacttaaac	4320
cttgaaggcgtc tgcatacgaa ctctggacaa ttcacacac tagctattcc cagggAACCC	4380
cagggggcaa ctgacattgc tccaagatgt tctcctgtatg tagcttgaga tataaaggaa	4440
aggccctgca caggtggctg tttttgtctt gttatgtcag aggaacagtc ctgttcagaa	4500
aggggctttt ctgagcagaa atggctaata aactttgtgc tgatctggaa aaaaaaaaaaa	4560
aaaaaaaaaaa aaaaaaa	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
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
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
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 Ile 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

ES 2 813 877 T3

<400> 23

tggcagccag tgcgggggtg gcggtggga atggggcccg ctccggactt ccgctgccaa	60
ctacaagggg gcgggtccga ggggggttag ccgaagttgt aggccgggctg cgaggttcta	120
gtacccgagc tcatactagg gacggaaatg cgcgaccaga gccattggag ggcgcgggaa	180
ctgcaaccct aatcagagcc caaatggcgc agtggaaat gctgcagaat cttgacagcc	240
ccttcagga tcagctgcac cagtttact cgcacagcct cctgcctgtg gacattcgac	300
agtacttggc tgtctggatt gaagaccaga actggcagga agctgcactt gggagtgtatg	360
attccaaggc taccatgcta ttcttccact tcttggatca gctgaactat gagtgtggcc	420
gttgcagcca ggacccagag tccttggatca tgacgcacaa tttgcggaaa ttctgcgggg	480
acattcagga tcctaccagg ttggctgaga tgatcttaa cctccttctg gaagaaaaaa	540
gaattttgat ccaggctcag agggcccaat tggacaaggc agagccactt ctcgaaacac	600
ctgtggagag ccagcaacat gagattgaat cccggatcct ggatttaagg gctatgtatgg	660
agaagctggt aaaatccatc agccaaactga aagaccagca ggatgtcttc tgcttccgat	720
ataagatcca ggccaaaggg aagacaccct ctctggaccc ccatcagacc aaagagcaga	780
agattctgca ggaaactctc aatgaactgg acaaaaggag aaaggaggtg ctggatgcct	840
ccaaaggact gctaggccga ttaactaccc taatcgagct actgctgcca aagttggagg	900
atggaaaggc ccagcagcaa aaaggctgca tcagagctcc cattgaccac gggttggAAC	960
agctggagac atggttcaca gctggagcaa agctgttgc tcacctgagg cagctgctga	1020
aggagctgaa gggacttgat tgccctggta gctatcagga tgaccctctg accaaagggg	1080
tggacctacg caacgcccag gtcacagagt tgctacagcg tctgctccac agagcctttg	1140
tgttagaaac ccagccctgc atgccccaaa ctccccatcg accccctcatc ctcaagactg	1200
gcagcaagtt caccgtccga acaaggctgc tggtgagact ccaggaaggc aatgagtcac	1260
tgactgtgga agtctccatt gacaggaatc ctcctcaatt acaaggcttc cgaaagttca	1320
acattctgac ttcaaaccag aaaacttga ccccccggaa gggcagagt cagggtttga	1380
tttgggactt tggttacctg actctggatgg agcaacgttc aggtggttca ggaaaggggca	1440
gcaataaggc gccacttaggt gtgacagagg aactgcacat catcagcttc acggtaaat	1500
atacctacca gggtctgaag caggagctga aaacggacac cctccctgtg gtgattattt	1560
ccaacatgaa ccagctctca attgcctggg cttcagttct ctggttcaat ttgctcagcc	1620
caaaccctca gaaccagcag ttcttctcca acccccccgg agcttgctgg	1680

ES 2 813 877 T3

gccctgctct cagttggcag ttctccctcct atgttggccg aggcctcaac tcagaccagc	1740
tgagcatgct gagaacaacg ctgttcggc agaactgtag gactgaggat ccattattgt	1800
cctgggctga cttcactaag cgagagagcc ctccctggcaa gttaccattc tggacatggc	1860
tggacaaaat tctggagttg gtacatgacc acctgaagga tctctgaaat gatggacgca	1920
tcatggcatt tgtgagtcgg agccaggagc gccggctgtc gaagaagacc atgtctggca	1980
cctttctact gcgcttcagt gaatcgtcag aagggggcat tacctgctcc tgggtggagc	2040
accaggatga tgacaagggtg ctcatctact ctgtgcaacc gtacacgaag gaggtgctgc	2100
agtcaactccc gctgactgaa atcatccgcc attaccagtt gctcaactgag gagaatatac	2160
ctgaaaaccc actgcgcttc ctctatcccc gaatcccccg ggatgaagct tttgggtgct	2220
actaccagga gaaagttaat ctccaggaac ggaggaaata cctgaaacac aggctcattg	2280
tggtctctaa tagacaggtg gatgaactgc aacaaccgct ggagcttaag ccagagccag	2340
agctggagtc attagagctg gaactaggc tgggccaga gccagagtc agcctggact	2400
tagagccact gctgaaggca gggctggatc tggggccaga gctagagtct gtgctggagt	2460
ccactctgga gcctgtgata gagcccacac tatgcatggt atcacaaaca gtgccagagc	2520
cagaccaagg acctgtatca cagccagtgc cagagccaga tttgccctgt gatctgagac	2580
atttgaacac tgagccaatg gaaatcttca gaaaactgtgt aaagattgaa gaaatcatgc	2640
cgaatggta cccactgttg gctgccaga acaccgtgga tgaggttac gtctcccgcc	2700
ccagccactt ctacactgat ggacccttga tgccttctga cttctaggaa ccacattcc	2760
tctgttcttt tcataatctct tgcccttcct actcctcata gcatgatatt gttctccaag	2820
gatggaaatc aggcatgtgt cccttccaag ctgtgttaac tggtaact cagggctgtg	2880
tgactccatt ggggtgagag gtgaaagcat aacatggta cagagggac aacaatgaat	2940
cagaacagat gctgagccat aggtctaaat aggatctgg aggctgcctg ctgtgctgg	3000
aggtataggg gtcctggggg cagggcaggg cagttgacag gtacttggag ggctcaggc	3060
agtggcttct ttccagtatg gaaggatttc aacatttaa tagttggta ggctaaactg	3120
gtgcatactg gcattggccc ttgggggaa gcacagacac aggataggac tccatttctt	3180
tcttccatcc ttccatgtct aggataactt gctttttctt ttcctttact cctggctcaa	3240
gccctgaatt tcttctttc ctgcagggtt tgagagcttt ctgccttagc ctaccatgtg	3300
aaactctacc ctgaagaaag ggtggatag gaagtagacc tcttttctt accagtctcc	3360
tcccctactc tgcccctaag ctggctgtac ctgttccctcc cccataaaat gatcctgcca	3420
atctaattgtg agtgtgaagc tttgcacact agtttatgct acctagtctc cactttctca	3480
atgcttagga gacagatcac tcctggaggc tggggatggt aggattgctg gggattttt	3540

ES 2 813 877 T3

tttttttaaa cagggtctca ctctgttgcc caggctagag tgcaatggtg caatcacagc	3600
tcactgcagc ctcaacacctc tgggttcaag caatccctct acctcagccct cctgggtagc	3660
tagcaccatg gcatgcgcca ccatgcccta tttttttttt ttaaaagacag ggttttgcta	3720
tattgcccaag gctggtcttg aactgggctc aagtgatcct cacgccttgg cctcccaaag	3780
tgctgggatt ataggcatga gccactgtgc ttggccagga tttttttttt ttttttttg	3840
agatggagtt tctctcttgt tgtccaggct ggagtgcaat ggtgtgatct cggctcactg	3900
caaccccgcc cttccgggtt caagtgactc tcctgcctca gcctccccag tagctggat	3960
tacagatctg caccaccatg cccagctaat tttgtatTTT tagtagagac ggggttttctc	4020
catgttggtc aggctggctc cgaactcctg acctcaagtg atctgtccac ctggccctcc	4080
cagagtgctg ggattacagg cgtgagccac ttttcccagc aggaatttct tttttatagt	4140
attggataaa gtttgggtt tttacagagg agaagcaatg ggtcttagct ctttctctat	4200
tatgttatca tcctccctt tttgtacaat atgttgttta cctgaaagga aggtttctat	4260
tcgttggttg tggacctgga caaagtccaa gtctgtggaa cttaaaacct tgaaggctcg	4320
tcataggact ctggacaatc tcacacctta gctattccca gggAACCCCA gggggcaact	4380
gacattgctc caagatgttc tcctgatgta gctttagata taaaggaaag gcccctgcaca	4440
ggtggctgtt tcttgcgtgt tatgtcagag gaacagtcct gttcagaaaag gggctttct	4500
gagcagaaaat ggctaataaaa ctgttgctg atctggaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	4560
aaaaa	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 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 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

835 840 845

<210> 25

5 <211> 2656

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 25

ttacattcggttcccta atgtcaaatg agtgctgtta aagttcctcc agaaaacttc	60
agcagagaaa aacatggct tcacatctca tcaaattctc tgcatcaagc cacatcatgt	120
taaacaacct tctgctgttc tcccttcaga taagtctcat aggaaccact cttggggaa	180
atgtttgtat ttggccaatg gaaggtagtc attggctaaa tgttaagata attatagatg	240
agctcattaa aaaggagcat aatgtgactg tcctagttgc ctctggtgca cttttcatca	300
caccaacctc taacccatct ctgacatttg aaatatata ggtgccctt ggcaaagaaa	360
aatagaagg agtaattaag gacttcgttt tgacatggct ggaaaataga ccatttcctt	420
caaccatttg gagattctat caggagatgg ccaaagtaat caaggacttc cacatgggt	480
ctcaggagat ctgtgatggc gttctaaaa accaacagct gatggcaaag ctaaagaaaa	540
gcaagtttga agtcctggtg tctgatccag tatttccttgc tggcgatata gtagctttaa	600
aacttggaat tccatttatg tactccttga ggtttctcc agcctcaaca gtggaaaagc	660
actgtggaa ggtaccatac cctccttcct atgttcctgc tggttatca gaactcaccg	720
accaaattgtc ttctactgac agaataagaa atttcatctc ctaccaccta caggactaca	780
tgtttgaaac tctttggaaa tcatggatt catactata gtaaagcttta ggaagaccca	840
ctacgttatg tgagactatg gggaaagctg aaatttggtt aatccgaaca tattggatt	900
ttgaatttcc tctgtccatac ttacctaatt ttgagtttgc tggaggattt cactgcaaac	960
ctgccaaacc tttacctaag gaaatggaaag aatttatcca gagctcaggt aaaaatggtg	1020
tttgtgggttt ttctctggaa tcaatggtca aaaaccttac agaagaaaaag gccaatctt	1080
ttgcctcagc cttgcccag attccacaga aggtttatg gagataaaaa gaaaaagaaaac	1140
cagccacatt agggaaacaat actcagctct ttgattggat accccagaat gatcttcttgc	1200
gacatccccaa aaccaaagct tttatcactc atggtggAAC taatggatc tacgaagcta	1260
tttaccacgg agtccctatg gtgggagttc ccatgtttgc tgatcagcct gataacatttgc	1320
ctcacatgaa ggccaaagga gcagctgtgg aagtgaacct aaacacaatg acaagtgtgg	1380
atttgcttag cgctttgaga acagtcatta atgaaccttc ttataaagag aatgctatga	1440
ggttatcaag aattcaccat gatcaacctg taaagccccct ggatcgagca gtcttctggaa	1500
tcgagtttgc catgcgccac aaaggagcca agcaccttcg ggttgcagcc catgaccta	1560
cctgggttcca gtaccactct ttggatgtaa ttgggttctt gctggtctgt gtgacaacgg	1620

ES 2 813 877 T3

ctatattttt ggtcatacaa tgggtttgt ttcctgtca aaaatgggt aagataggaa	1680
agaagaaaaa aagagaatag gtcaagaaaa agagggaaaata tatatatttt taagttggc	1740
aaaatccctga gtagtgttagt cctattaatt ccagacaaaa ggagtttaac aaaaacacgt	1800
ctccccatcct gttccaaat tttctatttc tctacctgcg ataagcctac tgataaagcc	1860
tagatttgg catgattatt attaacttgt gagttatagt cttctatccc tccttgct	1920
ctccctgctg actataccct cttcctgtca ctttctgac acaaggatac tacctaattt	1980
taaatatgtt ctattcatag tatcaaatta ttttatcggtt aacctaattt aatgattaac	2040
aatatgctga atccctggtaa tgcatacagt gtagatggaa tttgataggt gtaaggaaga	2100
gtcaaattca caaatttcca tataccaaac aaatcaggga gccaccgtag gagagtagtg	2160
tgttatgaga aaggtaatga tttcctttt taataaaaac aaactcttct gcttgctcaa	2220
tgttcagga gtagagaaat gaattttaaat gttgacgtgc gtccttattt aatgtctaca	2280
aaattttcat taagcatatc tagaaaatca cggcataact tgcctgcctt tcttcaacat	2340
atattcttat ataaccctgtat gttggaaatggatt tgggtactgt cttaataaaa tcaatcaatc	2400
gactctttta tttcaaggag aaagttctat gtttatgtt gaaggtgaac agatcatatt	2460
tagaggatata aacaattttaga aatcttagaaa ataattatca tttttataaaa attttttagtc	2520
aactgtacaa ataattacat aaaacatcaa ttaattatgc ttaaaaatca ctaatgttca	2580
taatataaa tcactatttg taatcaaaaag tttaattttt tgccaaaaaaa taaaaaatgc	2640
ttacttggaa ttggaa	2656

<210> 26

<211> 527

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 26

Met	Leu	Asn	Asn	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	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		

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
 385 390 395 400

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

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 Arg Glu
 515 520 525

<210> 27

<211> 3154

5 <212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 27

ttacattcgg cttcttccta atgtcaaatg agtgctgtta aagttcctcc agggaaacttc 60

agcagagaaa aacatttgct tcacatctca tcaaatttcc tgcataaggc cacatcatgt 120

taaaacaacct tctgctgttc tcccttcaga taagtctcat aggaaccact cttgggtggga 180

10

ES 2 813 877 T3

atgttttgc ttggccaatg gaaggtagtc attggctaaa tgttaagata attatagatg	240
agctcattaa aaaggagcat aatgtgactg tcctagttgc ctctggtca ctttcattca	300
caccaacctc taacccatct ctgacatttg aaatatata ggtgccctt ggcaaagaaa	360
gaatagaagg agtaattaag gacttcgttt tgacatggct ggaaaataga ccatctcctt	420
caaccatgg gagatttat caggagatgg ccaaagtaat caaggacttc cacatggtgt	480
ctcaggagat ctgtgatggc gttctaaaa accaacagct gatggcaaag ctaaagaaaa	540
gcaagttga agtcctggtg tctgatccag tatttccttg tggcgatata gtagctttaa	600
aacttggaaat tccatttatg tactccttga ggtttctcc agcctcaaca gtggaaaagc	660
actgtggaa ggtaccatac ctccttcct atgttcctgc tgtttatca gaactcacccg	720
acccaaatgtc tttcactgac agaataagaa atttcatttc ctaccaccta caggactaca	780
tgtttgaaac tctttggaaa tcatggatt catactata gtaagcttta gatggtagcc	840
attggtaaa tattaagatt attctagaag agttgattca aagaaatcac aatgtgactg	900
tactggcttc atcagcaact ctattcatca actccaatcc cgattctccgtgaatttttg	960
aagtgatacc ttttcctac aagaagagca atatagatcc tttaatttag catatgataa	1020
tgctgtggat tgaccataga ccaactcctc tcacaatatg ggcttcctac aaagaactag	1080
gaaaacttctc agacacttc tttcaaatta acatacaact ctgtgatggt gtactaaaga	1140
acccaaagtt gatggcaaga cttcagaaag gtggtttga tgggttggta gcagacccag	1200
taacaatctg tggtgatctt gttgctctga aatttaggaat tccatttatg tacacattga	1260
ggttcttc agcatcaaca gtggagagac actgtggaa aatcccagca ccagtctcc	1320
atgtaccggc agccttatca gagctcaactg accagatgac ctttggtaa aggataaaa	1380
ataccatatac ttattctctg caagactata tatttcagtc ctactggga gaatggatt	1440
catactata gaaaattta ggaagaccca ctacgttatg tgagactatg gggaaagctg	1500
aaatttgggtt aatccgaaca tattggatt ttgaatttcc tcgtccatac ttacctaatt	1560
ttgagtttgc tggaggattt cactgcaaac ctgccaacc ttacctaag gttttatgga	1620
gatacaaagg aaagaaacca gccacattag gaaacaatac tcagctttt gattggatac	1680
cccagaatga tcttcggatg catccccaaa ccaaagctt tatcactcat ggtggacta	1740
atgggatcta cgaagctatt taccacggag tccctatggt gggagttccc atgtttgctg	1800
atcagcctga taacattgtc cacatgaagg ccaaaggagc agctgtggaa gtgaacctaa	1860
acacaatgac aagtgtggat ttgcttagcg ctttggaaac agtcattaaat gaaccccttt	1920
ataaaagagaa tgctatgagg ttatcaagaa ttccacatga tcaacctgta aagccctgg	1980
atcgagcagt cttctggatc gagtttgc tgcgccacaa aggagccaag caccttcggg	2040
ttgcagccca tgacctcacc tggttccagt accactcttt ggatgttaatt gggttttgc	2100

ES 2 813 877 T3

tggctctgtgt gacaacggct atattttgg tcataacaatg ttgtttgtt tcctgtcaaa	2160
aatttggtaa gataggaaag aagaaaaaaaaa gagaataggt caagaaaaag agggaaaata	2220
tatattttta agtttggcaa aatcctgagt agttagtcc tattaattcc agacaaaagg	2280
agtttaacaa aaacacgtct cccatcctgt ttccaaattt tctatttctc tacctgcgat	2340
aaggcctactg ataaaggcta gatTTTggca tgattattat taacttgtga gttatagtct	2400
tctattttc ctttgtctct ccctgctgac tataccctct tcctgtcaact tttctgacac	2460
aaggatacta ccttaattta aatatgttct attcatagta tcaaatttatt ttatcgtaa	2520
ccttaattaa tgattaacaa tatgctgaat cctggtaatg catacagtgt agatggatt	2580
tgataggtgt aaggaagagt caaattcaca aattccata taccaaacaa atcaggggagc	2640
caccgttagga gagtagtgtg ttatgagaaa ggtaatgatt tcctttttta ataaaaacaa	2700
actcttctgc ttgctcaatg tttcaggagt tagagaatga attttaagtg tgacgtgcgt	2760
ccctattaaa tgtctacaaa atttcatta agcatactctaa gaaaatcacg gcataacttg	2820
cctgcctttc ttcaacatat attcttatata aacctgttagt ggaagatttgg tttactgtct	2880
ttaataaaatc aatcaatcga ctcttttatt tcaaggagaa agttctatgt tataatgttga	2940
aggtgaacag atcatattta gaggatataa caatttagaaa tctagaaaaat aattatcatt	3000
tttataaaat ttttagtcaa ctgtacaaat aattacataa aacatcaatt aattatgctt	3060
aaaaatcact aatgttcata atatataatc actatttgta atcaaaaatgtt taatttatg	3120
ccaaaaaaaata aaaaatgtttt acattggaaatt tgaa	3154

<210> 28

<211> 693

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

Met	Leu	Asn	Asn	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	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		

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 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	agtgcgttta	aagttcctcc	aggaaaacttc		60
agcagagaaa	aacatttgct	tcacatctca	tcaaatcttc	tgcataaagc	cacatcatgt		120
taaacaacct	tctgcgttcc	tcccttcaga	taagtctcat	aggaaccact	cttgggtggga		180
atgtttgat	ttggccaatg	gaaggtagtc	attggctaaa	tgttaagata	attataagatg		240
agctcattaa	aaaggagcat	aatgtgactg	tcctagttgc	ctctggtgca	cttttcatca		300
caccaacctc	taacccatct	ctgacatttg	aaatatata	gggcccttt	ggcaaagaaaa		360
gaatagaagg	agtaattaag	gacttcgttt	tgacatggct	ggaaaataga	ccatctcctt		420
caaccatttg	gagattctat	caggagatgg	ccaaagtaat	caaggacttc	cacatggtgt		480
ctcaggagat	ctgtgatggc	gttctaaaaa	accaacagct	gatggcaaag	ctaaagaaaa		540
gcaagtttga	agtccctggtg	tctgatccag	tatttccttg	tggcgatata	gtagctttaa		600
aacttggaat	tccatttatg	tactccttga	ggttttctcc	agcctcaaca	gtggaaaagc		660
actgtggaa	ggtaccatac	cctccttcct	atgttcctgc	tgttttatca	gaactcaccg		720
accaaatgtc	tttcactgac	agaataagaa	atttcatctc	ctaccaccta	caggactaca		780

ES 2 813 877 T3

tgttgaaac	tctttggaaa	tcatggatt	catactatag	taaagcttta	ggtgactct	840
tactctgttgc	ccaggcgtgg	agtgcagtgg	cgatcttgg	ctcaactgcaa	cctctgcttc	900
ccgggttcaa	gcgattctcc	cgcctcagcc	tccattgttag	ttgggattac	aggctgccag	960
caggaagacc	cactacgtta	tgtgagacta	tggggaaagc	tgaatttgg	ttaatccgaa	1020
catattggaa	tttgaattt	cctcgccat	acttaccta	ttttgagttt	gttggaggat	1080
tgcactgcaa	acctgccaaa	ccttaccta	aggtttatg	gagataaaaa	ggaaagaaac	1140
cagccacatt	aggaaacaat	actcagctct	ttgattggat	accccagaat	gatcttcttg	1200
gacatcccaa	aaccaaagct	tttatcactc	atggtggAAC	taatggatc	tacgaagcta	1260
tttaccacgg	agtcctatg	gtggagttc	ccatgttgc	tgatcagct	gataacattt	1320
ctcacatgaa	ggccaaagga	gcagctgtgg	aagtgaacct	aaacacaatg	acaagtgtgg	1380
atttgcttag	cgcttgaga	acagtcatta	atgaaccttc	ttataaagag	aatgctatga	1440
ggttatcaag	aattcaccat	gatcaacctg	taaagccccct	ggatcgagca	gtctctgga	1500
tcaggttgt	catgcccac	aaaggagcca	agcaccttcg	ggttgcagcc	catgacctca	1560
cctgggttcca	gtaccactct	ttggatgtaa	ttgggttctt	gctggctgt	gtgacaacgg	1620
ctatattttt	ggtcatacaa	tgttgggtgt	tttcctgtca	aaaatttgg	aagataggaa	1680
agaagaaaaa	aagagaata	gtcaagaaaa	agaggaaata	tataatattt	taagtttggc	1740
aaaatcctga	gtagtgtagt	cctattaatt	ccagacaaaa	ggagtttac	aaaaacacgt	1800
ctcccatcct	gtttccaaat	tttctatttc	tctacctgco	ataaggctac	tgataaagcc	1860
tagattttgg	catgattatt	attaacttgt	gagttatgt	cttctatTTT	tcctttgtct	1920
ctccctgtg	actataccct	tttcctgtca	ctttctgac	acaaggatac	tacctaattt	1980
taaatatgtt	ctattcatag	tatcaaatta	ttttatcggt	aaccttaatt	aatgattaac	2040
aatatgctga	atcctggtaa	tgcatacagt	gtagatggaa	tttgataggt	gtaaggaaga	2100
gtcaaaattca	caaatttcca	tataccaaac	aaatcaggga	gccaccgtag	gagagtagtg	2160
tgttatgaga	aaggtaatga	tttcctttt	taataaaaaac	aaactcttct	gcttgctcaa	2220
tgtttcagga	gttagagaat	gaattttaa	tgtgacgtgc	gtcccttatta	aatgtctaca	2280
aaattttcat	taagcatatc	tagaaaatca	cggcataact	tgcctgcctt	tcttcaacat	2340
atattcttat	ataacctgtta	gtggaaagatt	tgggtactgt	ctttaataaa	tcaatcaatc	2400
gactctttta	tttcaaggag	aaagttctat	gttatatgtt	gaaggtgaac	agatcatatt	2460
tagaggat	aacaattaga	aatctagaaa	ataattatca	tttttataaa	attttagtc	2520
aactgtacaa	ataattacat	aaaacatcaa	ttaattatgc	ttaaaaatca	ctaattgtca	2580
taatatataa	tcactatTTG	taatcaaaaag	tttaattttt	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 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 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 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

gctgggtggc ctaccataca tg 22

<210> 32

15 <211> 22

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> cebador 2 específico de MET

<400> 32

ctggcattaca gctatgttgc ca 22

REIVINDICACIONES

1. Un método de determinación de la sensibilidad de un sujeto a un inhibidor multicinasa que comprende
- 5 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,
- 10 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,
- 15 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,
- 20 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
- 25 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.
- 30 2. El método de la reivindicación 1, en donde el inhibidor multicinasa es sorafenib, sunitinib, axitinib, vandetanib, pazopanib, cabozantinib, o mezcla de los mismos.
- 35 3. El método de la reivindicación 1, en donde el sujeto es un ser humano con carcinoma hepatocelular.
- 40 4. Un inhibidor multicinasa para su uso en el tratamiento de cáncer en un sujeto, en donde el uso comprende
- 45 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,
- 50 comparar el perfil de expresión del panel con un perfil de expresión predeterminado,
- 55 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,
- 60 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
- 65 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.
- 70 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.
- 75 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.
- 80 7. Un método de determinación de la sensibilidad de un sujeto a un inhibidor multicinasa que comprende
- 85 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,
- 90 comparar el perfil de expresión del panel con un perfil de expresión predeterminado negativo,
- 95 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,
- 100 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 multicinasa 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 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.
8. 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
- 10 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 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,
- 15 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 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 multicinasa 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 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.

FIG. 1A

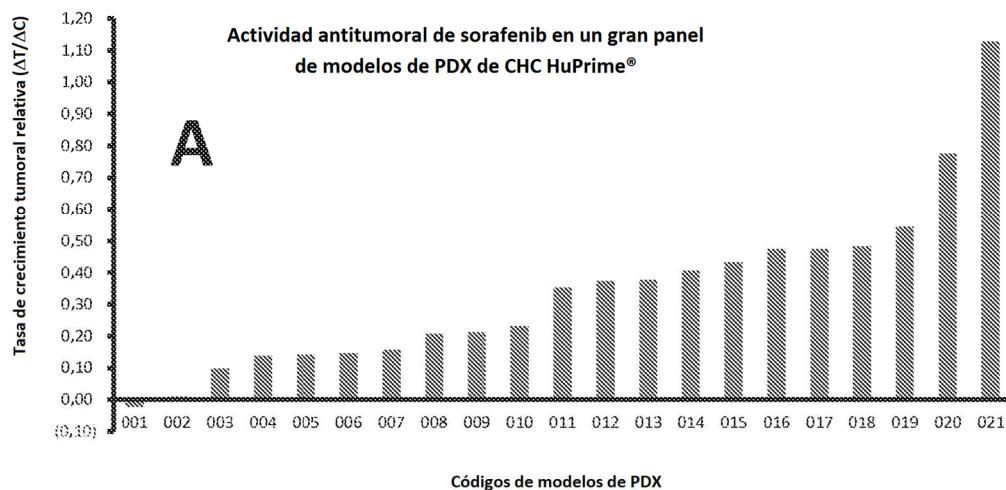


FIG. 1B

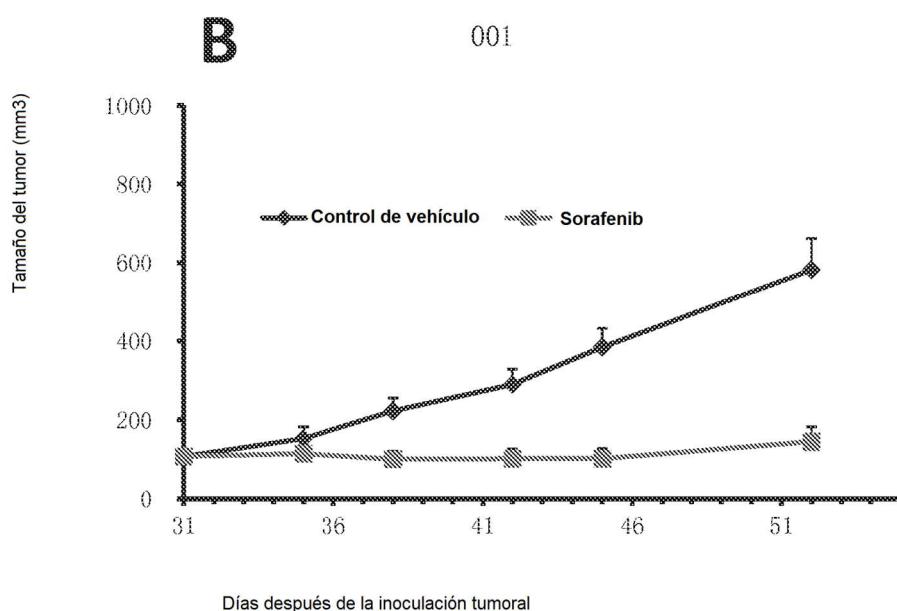


FIG. 1C

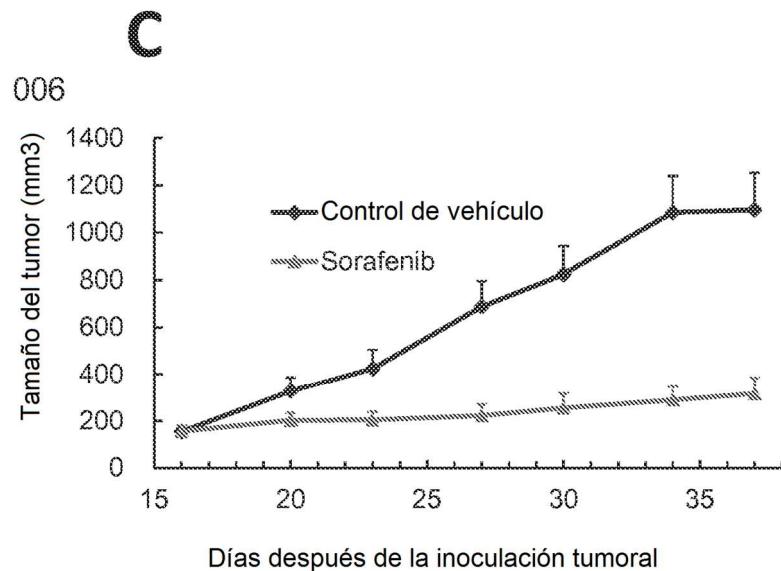


FIG. 1D

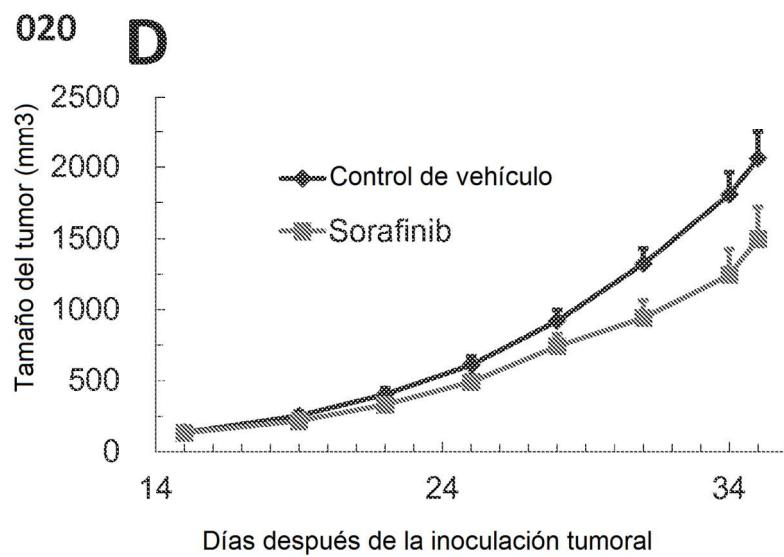
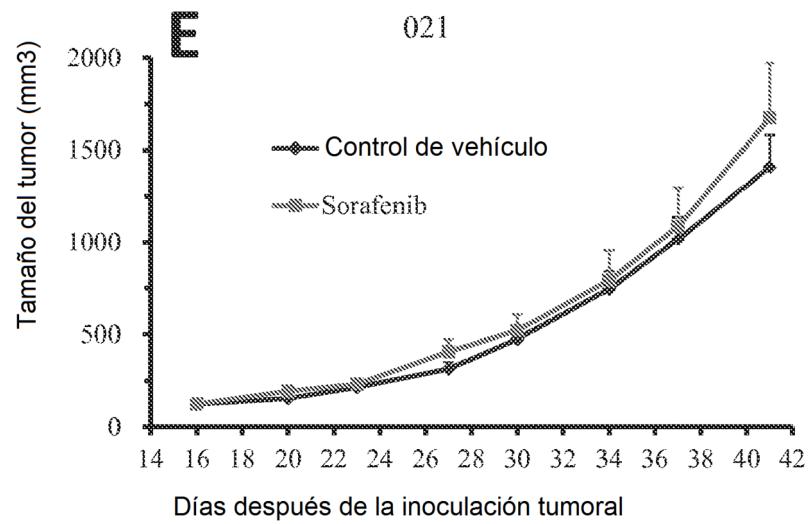


FIG. 1E



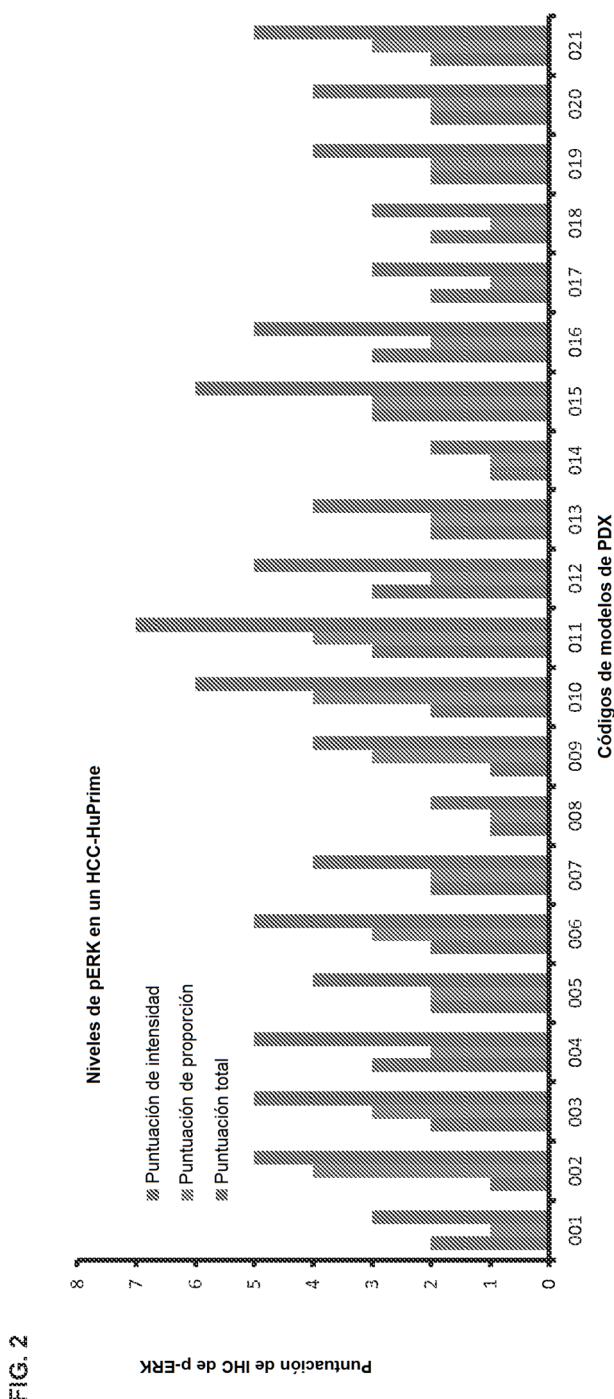


FIG. 2

ES 2 813 877 T3

FIG. 3

