

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 911 245**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/6886 (2008.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2018** **PCT/EP2018/086015**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2019** **WO19122037**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2018** **E 18827070 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.02.2022** **EP 3728640**

54 Título: **Estratificación del riesgo prequirúrgico basada en la expresión de PDE4D7 y las variables clínicas prequirúrgicas**

30 Prioridad:

21.12.2017 EP 17209506

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

18.05.2022

73 Titular/es:

**KONINKLIJKE PHILIPS N.V. (100.0%)
High Tech Campus 52
5656 AG Eindhoven, NL**

72 Inventor/es:

HOFFMANN, RALF, DIETER

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 911 245 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

Estratificación del riesgo prequirúrgico basada en la expresión de PDE4D7 y las variables clínicas prequirúrgicas

5 Campo de la invención

La invención se refiere a un método de estratificación del riesgo prequirúrgico de un sujeto con cáncer de próstata. Asimismo, la invención se refiere a un kit de diagnóstico, a un uso del kit en un método de estratificación del riesgo prequirúrgico de un sujeto con cáncer de próstata, a un uso de un perfil de expresión génica para la variante 7 de la fosfodiesterasa 4D (PDE4D7) en la estratificación del riesgo prequirúrgico de un sujeto con cáncer de próstata, y a un producto de programa informático correspondiente.

Antecedentes de la invención

15 El cáncer es una clase de enfermedad en la que un grupo de células muestra un crecimiento descontrolado, invasión y a veces metástasis. Estas tres propiedades malignas de los cánceres los diferencian de los tumores benignos, que son autolimitados y no invaden ni metastatizan. El cáncer de próstata (CaP) es la neoplasia maligna no cutánea más frecuente en los hombres. Se muestra como una enfermedad heterogénea con un potencial variable para desarrollar progresivamente formas mortales de la enfermedad. De los 417.000 nuevos casos anuales estimados en Europa, alrededor de 92.000 morirán a causa de su enfermedad (véase Ferlay J. *et al.*, GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase N. 11 [Internet], Lyon, Francia, International Agency for Research on Cancer, 2013).

25 Clínicamente, se han desarrollado varios esquemas para la clasificación del riesgo prequirúrgico basados en los resultados biológicos longitudinales de los pacientes (véase Rodrigues G. *et al.*, "Pretreatment risk stratification of prostate cancer patients: A critical review", Canadian Urological Association Journal, Vol. 6, N.º 2, páginas 121-127, 2012). Si bien las diversas pautas nacionales e internacionales recomiendan la vigilancia activa (VA) para hombres con cáncer de próstata de riesgo muy bajo y bajo (véase Mohler J. *et al.*, "NCCN clinical practice guidelines in oncology: Prostate cancer, Versión 1.2016", Journal of the National Comprehensive Cancer Network, Vol. 14, N.º 1, páginas 19-30, 2016), hay un subgrupo significativo en esta población de pacientes con un riesgo del 10 al 25 % de recidiva del cáncer después del tratamiento primario (véase, por ejemplo, Hernández D. J. *et al.*, "Contemporary evaluation of the D'Amico risk classification of prostate cancer", Journal of Urology, Vol. 70, N.º 5, páginas 931-935, 2007). Estos pacientes sufren la carga de los tratamientos de seguimiento que normalmente se desencadenan por una recaída bioquímica. De igual modo, en el grupo de riesgo intermedio hay una subpoblación con bajo riesgo de progresión bioquímica (véase, por ejemplo, Jung J. W. *et al.*, "Stratification of patients with intermediate-risk prostate cancer", BJU International, Vol. 115, N.º 6, páginas 907-912, 2015). No obstante, este grupo es heterogéneo, comprendiendo pacientes con resultados variados, incluyendo aquellos con características patológicas agresivas (véase Abern M.R. *et al.*, "Delayed radical prostatectomy for intermediate-risk prostate cancer is associated with biochemical recurrence: Possible implications for active surveillance from the SEARCH database", The Prostate, Vol. 73, N.º 4, páginas 409-417, 2013).

Los descriptores de riesgo clínico no delimitan de manera eficaz ni la extensión de la enfermedad ni su agresividad para todos los pacientes. Por tanto, se necesita una mejor estratificación de los pacientes para optimizar las decisiones de tratamiento primario Siao-Yi Wang *et al.*, 2014 ("miR-19, miR-345, miR-519c-5p Serum Levels Predict Adverse Pathology in Prostate Cancer Patients Eligible for Active Surveillance", PLoS ONE, vol. 9, n.º 6, 3, página e98597) revela que los niveles séricos prequirúrgicos de miR-19, miR-345 y miR-519c-5p son útiles para identificar pacientes con cáncer de próstata con mal pronóstico; esta predicción mejora cuando se combina una puntuación de CAPRA. .

Sumario de la invención

50 Es un objeto de la invención proporcionar un método de estratificación del riesgo prequirúrgico de un sujeto con cáncer de próstata, lo que puede permitir tomar mejores decisiones de tratamiento primario. Es un objeto adicional de la invención proporcionar un kit de diagnóstico, un uso del kit en un método de estratificación del riesgo prequirúrgico de un sujeto con cáncer de próstata, un uso de un perfil de expresión génica para la variante 7 de la fosfodiesterasa 4D (PDE4D7) en la estratificación del riesgo prequirúrgico de un sujeto con cáncer de próstata, y un producto de programa informático correspondiente.

En un primer aspecto de la presente invención, se presenta un método de estratificación del riesgo prequirúrgico de un sujeto con cáncer de próstata, que comprende:

60 determinar un perfil de expresión génica para la variante 7 de la fosfodiesterasa 4D (PDE4D7) en una muestra biológica obtenida del sujeto,
determinar una puntuación de riesgo basada en la expresión para el sujeto en función del perfil de expresión génica, y
65 determinar una puntuación de pronóstico de riesgo prequirúrgico para el sujeto en función de la puntuación de riesgo basada en la expresión y las variables clínicas prequirúrgicas del sujeto.

Se sabe que la vía de señalización de AMPc desempeña un papel importante tanto en el desarrollo como en la progresión del cáncer de próstata (véase Merkle D. y Hoffmann R., "Roles of cAMP and cAMP-dependent protein kinase in the progression of prostate cancer: Cross-talk with the androgen receptor", Cellular Signalling, Vol. 23, N.º 3, páginas 507-515, 2011). Mientras que una familia de adenilato ciclasas es responsable de la síntesis de AMPc, las fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos (PDE) parecen representar el único mecanismo celular para su destrucción. Los PDE proporcionan terminación de señal y, significativamente, la compartimentación de la señalización de AMPc dentro de la matriz 3D de las células. Esto se logra a través de la destrucción espacialmente discreta de AMPc a través de subpoblaciones de distintas isoformas de PDE secuestradas por proteínas de anclaje/señalosomas localizados (véase, por ejemplo, Conti M. y Beavo J., "Biochemistry and physiology of cyclic nucleotide phosphodiesterases: essential components in cyclic nucleotide signaling", Annual Review of Biochemistry, Vol. 76, páginas 481-511, 2007). Por tanto, los cambios en la expresión y/o actividad de distintas isoformas de PDE pueden alterar las vías de señalización descendentes durante el desarrollo y la progresión de la enfermedad, proporcionando dianas potenciales para nuevos biomarcadores y para intervenciones terapéuticas dirigidas. De hecho, las alteraciones en la expresión de los miembros de la familia PDE4 que degradan el AMPc parecen estar asociadas con una serie de enfermedades diferentes, incluyendo ictus, acrodisostosis, esquizofrenia y EPOC. Recientemente, se demostró que la regulación a la baja de una isoforma particular de PDE4 (PDE4D7) puede tener un impacto en el cáncer de próstata (véase, por ejemplo, Böttcher R. *et al.*, "Human phosphodiesterase 4D7 (PDE4D7) expression is increased in TMPRSS2-ERG positive primary prostate cancer and independently adds to a reduced risk of post-surgical disease progression", British Journal of Cancer, Vol. 113, N.º 10, páginas 1502-1511, 2015). La isoforma PDE4D7 se denomina isoforma larga, ya que contiene los dominios reguladores UCR1 y UCR2. UCR1 se encuentra en isoformas de PDE4 largas, pero no en cortas, y permite la regulación por varias proteínas quinasas, incluyendo PKA y MK2 y también determina el resultado funcional de la fosforilación de la unidad catalítica por ERK. Funcionalmente, proporciona parte del sistema de desensibilización celular al AMPc y permite la comunicación cruzada entre las vías de señalización que conducen a la activación de ERK y AMPK, por ejemplo.

Mediante la determinación de una puntuación de riesgo basada en la expresión para un sujeto con cáncer de próstata en función del perfil de expresión génica de PDE4D7, se obtiene información molecular adicional que representa la biología de la enfermedad. El poder de pronóstico de PDE4D7 se utiliza en la evaluación del riesgo prequirúrgico del paciente mediante la determinación de una puntuación de pronóstico de riesgo prequirúrgico que no solo se basa en las variables clínicas prequirúrgicas del sujeto, sino que además se basa en la puntuación de riesgo basada en la expresión. Esto puede permitir una estratificación mejorada del sujeto en un entorno prequirúrgico que puede dar como resultado mejores decisiones de tratamiento primario. Por ejemplo, la puntuación de pronóstico de riesgo prequirúrgico puede permitir hacer mejores recomendaciones sobre si seleccionar vigilancia activa frente a intervención activa, por ejemplo, prostatectomía radical, para ciertas subpoblaciones de pacientes con cáncer de próstata.

La expresión "fosfodiesterasa 4D7" o "PDE4D7" se refiere a la variante de empalme 7 de la fosfodiesterasa humana PDE4D, es decir, el gen de la fosfodiesterasa humana PDE4D7, por ejemplo, a la secuencia definida en la secuencia de referencia del NCBI: NM_001165899.1, de manera específica, a la secuencia de nucleótidos como se expone en la SEQ ID NO:19, que corresponde a la secuencia de la secuencia de referencia del NCBI indicada anteriormente de la transcripción de PDE4D7, y también se relaciona con la secuencia de aminoácidos correspondiente, por ejemplo, como se expone en la SEQ ID NO:20, que corresponde a la secuencia de proteínas definida en la secuencia de referencia del registro de proteínas del NCBI NP_001159371.1 que codifica el polipéptido de PDE4D7. La expresión "fosfodiesterasa 4D7" o "PDE4D7" también se relaciona con el amplicón que puede generar el par de cebadores PDE4D7_forward (SEQ ID NO:21) y PDE4D7_reverse (SEQ ID NO:22) y puede detectarse mediante la sonda SEQ ID NO:23.

El polipéptido de PDE4D7 también se puede detectar con el par de cebadores PDE4D7-2_forward (SEQ ID NO: 24) y PDE4D7_reverse (SEQ ID NO: 25) y se puede detectar con la sonda SEQ ID NO: 26.

El término "PDE4D7" también comprende secuencias de nucleótidos que muestran un alto grado de homología con PDE4D7, por ejemplo, secuencias de ácidos nucleicos de al menos el 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idénticas a la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 19 o secuencias de aminoácidos que son al menos el 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idénticas a la secuencia establecida en la SEQ ID NO: 20 o secuencias de ácidos nucleicos que codifican secuencias de aminoácidos que son al menos el 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idénticas a la secuencia establecida en la SEQ ID NO:20 o secuencias de aminoácidos codificadas por secuencias de ácidos nucleicos que son al menos el 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idénticas) a la secuencia expuesta en la SEQ ID NO:19.

La expresión "muestra biológica" o "muestra obtenida de un sujeto" se refiere a cualquier material biológico obtenido a través de métodos adecuados conocidos por el experto en la materia de un sujeto, por ejemplo, un paciente con cáncer de próstata. La muestra biológica utilizada puede recolectarse de manera clínicamente aceptable, por ejemplo, de manera que se conserven los ácidos nucleicos (en particular el ARN) o las proteínas.

La(s) muestra(s) biológica(s) puede(n) incluir tejido corporal y/o un fluido, tal como, pero sin limitación, sangre, sudor

y orina. Además, la muestra biológica puede contener un extracto celular derivado de o una población celular que incluya una célula epitelial, tal como una célula epitelial cancerosa o una célula epitelial derivada de tejido que se sospecha que es canceroso. La muestra biológica puede contener una población celular derivada de un tejido glandular, por ejemplo, la muestra puede proceder de la próstata de un sujeto masculino. Adicionalmente, las células pueden purificarse a partir de tejidos y fluidos corporales obtenidos, si es necesario, y después usarse como muestra biológica. En algunas realizaciones, la muestra puede ser una muestra de tejido, una muestra de orina, una muestra de sedimento de orina, una muestra de sangre, una muestra de saliva, una muestra de semen, una muestra que incluye células tumorales circulantes, vesículas extracelulares, una muestra que contiene exosomas secretados por la próstata, o líneas celulares o línea celular de cáncer.

En una realización particular, se pueden obtener y/o utilizar muestras de biopsias o resecciones. Tales muestras pueden incluir células o lisados celulares.

También es concebible que el contenido de una muestra biológica se someta a una etapa de enriquecimiento. Por ejemplo, una muestra puede ponerse en contacto con ligandos específicos para la membrana celular o los orgánulos de ciertos tipos de células, por ejemplo, células de próstata, funcionalizados, por ejemplo, con partículas magnéticas. El material concentrado por las partículas magnéticas se puede usar posteriormente para las etapas de detección y análisis como se describe en el presente documento anteriormente o a continuación.

Además, las células, por ejemplo, las células tumorales, pueden enriquecerse mediante procesos de filtración de muestras de fluidos o líquidos, por ejemplo, sangre, orina, etc. Dichos procesos de filtración también pueden combinarse con etapas de enriquecimiento basadas en interacciones específicas de ligando como se ha descrito anteriormente en el presente documento.

La expresión "cáncer de próstata" se refiere a un cáncer de la glándula prostática en el sistema reproductor masculino, que ocurre cuando las células de la próstata mutan y comienzan a multiplicarse sin control. Normalmente, el cáncer de próstata está relacionado con un nivel elevado de antígeno específico de la próstata (PSA). En una realización de la presente invención, la expresión "cáncer de próstata" se refiere a un cáncer que muestra niveles de PSA superiores a 4,0. En otra realización, el término se refiere al cáncer que muestra niveles de PSA superiores a 2,0. El término "nivel de PSA" se refiere a la concentración de PSA en la sangre en ng/ml.

La expresión "estado de cáncer de próstata no progresivo" significa que una muestra de un individuo no muestra valores de parámetros que indiquen "recidiva bioquímica" y/o "recidiva clínica".

La expresión "estado de cáncer de próstata progresivo" significa que una muestra de un individuo muestra valores de parámetros que indican "recidiva bioquímica" y/o "recidiva clínica".

La expresión "recidiva bioquímica" generalmente se refiere a valores biológicos recurrentes de aumento de PSA que indican la presencia de células de cáncer de próstata en una muestra. Sin embargo, también es posible utilizar otros marcadores que pueden ser utilizados en la detección de la presencia o que levantan la sospecha de tal presencia.

La expresión "recidiva clínica" se refiere a la presencia de signos clínicos que indican la presencia de células tumorales medidas, por ejemplo usando la obtención de imágenes *in vivo*.

La expresión "pronóstico del cáncer de próstata", como se usa en el presente documento, se refiere a la predicción del curso o resultado de un cáncer de próstata diagnosticado o detectado, por ejemplo, durante un cierto periodo de tiempo, durante un tratamiento o después de un tratamiento. El término también se refiere a la determinación de la probabilidad de supervivencia o de recuperación de la enfermedad, así como a una predicción del tiempo de supervivencia esperado de un sujeto. Un pronóstico puede, de manera específica, implicar establecer la probabilidad de supervivencia de un sujeto durante un periodo de tiempo en el futuro, tal como 6 meses, 1 año, 2 años, 3 años, 5 años, 10 años o cualquier otro período de tiempo.

Se prefiere que las variables clínicas prequirúrgicas comprendan uno o más de: (i) una edad del sujeto; (ii) un nivel de antígeno específico de la próstata (PSA); (iii) una puntuación de Gleason de la biopsia primaria y secundaria; (iv) una fase clínica; y (v) un porcentaje de biopsias positivas para tumores.

Las decisiones de tratamiento en cáncer de próstata primario localizado están sujetas en gran medida a una combinación del riesgo de progresión futura de la enfermedad y la esperanza de vida. La Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) ha definido cinco categorías de riesgo en función de variables clínicas prequirúrgicas (véase Mohler J. *et al.*). Para cada grupo de riesgo, que van desde muy bajo, bajo, intermedio (dicotomizado en favorable frente a intermedio desfavorable), alto y muy alto riesgo, varias opciones de intervenciones se presentan en las guías prácticas actuales sobre el cáncer de próstata. En el pasado se han presentado herramientas más avanzadas de predicción del riesgo clínico en forma de modelos matemáticos, que combinan el valor de las variables clínicas en una sola puntuación (véase Lughezani G. *et al.*, "Predictive and prognostic models in radical prostatectomy candidates: A critical analysis of the literature". *European Urology*, Vol. 58, N.º 5, páginas 687-700, 2010). Uno de los algoritmos de riesgo clínico más extensamente validados para apoyar la toma de decisiones prequirúrgicas es la puntuación de CAPRA

prequirúrgica (véase Cooperberg M.R., "The UCSF Cancer of the Prostate Risk Assessment (CAPRA) Score: A straightforward and reliable pre-operative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy", *Journal of Urology*, Vol. 173, N.º 6, páginas 1938-1942, 2005). La puntuación es una combinación de información disponible clínicamente, es decir, la edad del paciente, PSA preoperatorio, Gleason de la biopsia, porcentaje de biopsias positivas para tumores y fase clínica. Publicada inicialmente en 2005, esta puntuación ha sido validada en varios estudios desde entonces (véase Brajtbord J.S. *et al.*, "The CAPRA score at 10 years: Contemporary perspectives and analysis of supporting studies", *European Urology*, Vol. 71, N.º 5, páginas 705-709, 2017). Al combinar la información molecular proporcionada por la puntuación de riesgo basada en la expresión con la información de variables clínicas prequirúrgicas ampliamente validadas, se puede obtener una puntuación de pronóstico de riesgo prequirúrgico con un poder de pronóstico mejorado.

También se prefiere que el método comprenda además:
determinar una puntuación prequirúrgica de evaluación del riesgo de cáncer de próstata (CAPRA) para el sujeto, en donde la puntuación de pronóstico de riesgo prequirúrgico se determina combinando la puntuación de riesgo basada en la expresión y la puntuación de CAPRA prequirúrgica.

Tal como se ha mencionado anteriormente, la puntuación de CAPRA prequirúrgica es uno de los algoritmos de riesgo clínico más extensamente validados para apoyar la toma de decisiones prequirúrgicas en el cáncer de próstata. Proporciona una puntuación categórica entre 1 y 10 con tres categorías de bajo riesgo (puntuaciones de CAPRA prequirúrgicas de 0 a 2), riesgo intermedio (puntuaciones de CAPRA prequirúrgicas de 3 a 5) y alto riesgo (puntuaciones de CAPRA prequirúrgicas de 6 a 10). En vista de su nivel actual de validación como algoritmo de pronóstico en el cáncer de próstata, así como su resultado de puntuación única fácil de interpretar, la puntuación de CAPRA prequirúrgica se puede combinar ventajosamente con la puntuación de riesgo basada en la expresión en una puntuación de pronóstico de riesgo prequirúrgico que puede determinarse fácilmente en la práctica clínica y que puede permitir una mejora adicional en el pronóstico prequirúrgico en comparación con el uso del algoritmo CAPRA prequirúrgico solamente.

Se prefiere además que la puntuación de riesgo basada en la expresión y la puntuación de CAPRA prequirúrgica se combinen con una función de regresión derivada de una población de sujetos con cáncer de próstata.

El análisis de regresión ayuda a comprender cómo cambia el valor típico de la variable dependiente (o "variable criterio") cuando se varía cualquiera de las variables independientes, mientras que las otras variables independientes se mantienen fijas. Esta relación entre la variable dependiente y las variables independientes se captura en la función de regresión, que se puede utilizar para predecir la variable dependiente dados los valores de las variables independientes. La variable dependiente puede ser, por ejemplo, una variable binaria, tal como la recaída bioquímica dentro de los 5 años después de la cirugía. En este caso, la regresión es una regresión logística que se basa en una función lógica de las variables independientes, que, en el presente caso, comprenden o consisten en la puntuación de riesgo basada en la expresión y la puntuación de CAPRA prequirúrgica. Por medio de la función de regresión, una predicción mejorada de, por ejemplo, el riesgo de recidiva bioquímica a los 5 años después de la cirugía puede ser posible.

En una alternativa, se prefiere que la puntuación de pronóstico de riesgo prequirúrgico se determine como una puntuación de evaluación del riesgo de cáncer de próstata (CAPRA) prequirúrgica modificada para el sujeto, en donde una puntuación de Gleason de la biopsia primaria y secundaria se sustituye por la puntuación de riesgo basada en la expresión.

La puntuación de Gleason de la biopsia tiene, por un lado, un impacto significativo en la puntuación de CAPRA prequirúrgica. Al mismo tiempo, sin embargo, el presente inventor descubrió que la puntuación de Gleason está sujeta a una variabilidad sustancial entre los patólogos. Al reemplazar la información de la puntuación de Gleason de la biopsia dentro de la puntuación de CAPRA prequirúrgica con la información molecular proporcionada por la puntuación de riesgo basada en la expresión, se puede obtener una puntuación de CAPRA prequirúrgica modificada que puede ser más confiable y menos susceptible a variaciones en la evaluación proporcionada por diferentes patólogos.

Se prefiere además que la puntuación de riesgo basada en la expresión sea un valor en un intervalo predefinido, en donde dependiendo del valor se añade un número de puntos en el intervalo de 0 a 3 en la puntuación de CAPRA prequirúrgica modificada.

La puntuación de Gleason de la biopsia primaria y secundaria se considera en la puntuación de CAPRA prequirúrgica de la siguiente manera: Si tanto la puntuación de Gleason de la biopsia primaria como de la secundaria están en el intervalo de 1 a 3, no se añade ningún punto en la puntuación de CAPRA prequirúrgica modificada. Como alternativa, si la puntuación de Gleason de la biopsia primaria está en el intervalo de 1 a 3 y la puntuación de Gleason de la biopsia secundaria está en el intervalo de 4 a 5, se añade un punto en la puntuación de CAPRA prequirúrgica modificada. Por último, si la puntuación de Gleason de la biopsia primaria está en el intervalo de 4 a 5 y la puntuación de Gleason de la biopsia secundaria está en el intervalo de 1 a 5, se añaden tres puntos en la puntuación de CAPRA prequirúrgica modificada. Al añadir, dependiendo del valor de la puntuación de riesgo basada en la expresión, un número de puntos en el intervalo de 0 a 3 en la puntuación de CAPRA prequirúrgica modificada, la estructura general de la puntuación

de CAPRA prequirúrgica modificada resultante se puede mantener igual con una puntuación total mínima de 0 y una puntuación total máxima de 10.

En un ejemplo preferente, la puntuación de riesgo basada en la expresión es un valor en el intervalo de 1 a 5 y se añaden tres puntos en la puntuación de CAPRA prequirúrgica modificada si el valor está en el intervalo de 1 a <2, mientras que se suman dos puntos si el valor está en el intervalo de 2 a <3, se añade un punto si el valor está en el intervalo de 3 a <4, y no se añade ningún punto si el valor está en el intervalo de 4 a <5.

Se prefiere que el método comprenda además:

proponer un tratamiento primario para el sujeto en función de la puntuación de pronóstico de riesgo prequirúrgico, en donde el tratamiento primario se selecciona entre el grupo que consiste en: (i) al menos una prostatectomía parcial; (ii) una terapia activa seleccionada de radioterapia, terapia hormonal, quimioterapia y una combinación de los mismos; y (iii) vigilancia activa.

Tal como se ha mencionado anteriormente, las distintas guías nacionales e internacionales recomiendan diferentes tratamientos para un sujeto con cáncer de próstata dependiendo del riesgo de progresión futura de la enfermedad y de la esperanza de vida. Por ejemplo, para los hombres con riesgo muy bajo y bajo de cáncer de próstata generalmente se recomienda la vigilancia activa (VA), mientras que para el cáncer de alto riesgo podría indicarse una prostatectomía radical. Sin embargo, como también se ha mencionado anteriormente, los descriptores de riesgo clínico conocidos no delimitan de manera eficaz ni la extensión de la enfermedad ni su agresividad para todos los pacientes. Por ejemplo, se ha encontrado que en los grupos de muy bajo y bajo riesgo de la NCCN, existe un subgrupo significativo de población de pacientes con un riesgo de recidiva del cáncer del 10 al 25 % después del tratamiento primario. De igual modo, se sabe que en el grupo de riesgo intermedio existe una subpoblación con bajo riesgo de progresión bioquímica. Al basar la propuesta de un tratamiento primario para el sujeto en la puntuación de pronóstico de riesgo prequirúrgico, mejores recomendaciones sobre, por ejemplo, si seleccionar vigilancia activa frente a intervención activa, por ejemplo, prostatectomía radical, pueden hacerse para ciertas subpoblaciones de pacientes con cáncer de próstata.

Se prefiere además que el método comprenda:

normalizar el perfil de expresión génica con respecto a uno o más genes de referencia seleccionados del grupo que consiste en: hipoxantina fosforribosiltransferasa 1 (HPRT1) de Homo sapiens, Tubulina-Alfa-Ib (TUBA1B), miembro de la familia de unión a ARN de pumilio (PUM1) de Homo sapiens, y proteína de unión a la caja TATA (TBP) de Homo sapiens, en donde la puntuación de riesgo basada en la expresión se determina en función del perfil de expresión génica normalizado.

Al normalizar el perfil de expresión génica con respecto a uno o más genes de referencia y al determinar la puntuación de riesgo basada en la expresión se determina en función del perfil de expresión génica normalizado, se puede reducir la variabilidad en la determinación de la puntuación de riesgo basada en la expresión. Esto permite diferenciar entre variaciones reales en los perfiles de expresión génica y variaciones debidas a los procesos de medición. En este sentido, se ha encontrado que HPRT1, TUBA1B, PUM1 y TBP son particularmente adecuados como genes de referencia para normalizar el perfil de expresión del gen de PDE4D7.

El perfil de expresión génica puede determinarse detectando la expresión de ARNm utilizando uno o más cebadores y/o sondas y/o uno o más conjuntos de los mismos. Asimismo, el perfil de expresión génica puede determinarse mediante un método basado en amplificación y/o análisis de micromatrices y/o secuenciación de ARN. La determinación del perfil de expresión génica puede incluir la realización de la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (RT-qPCR) en el ARN extraído de la muestra biológica. En otras realizaciones, el perfil de expresión génica se determina mediante secuenciación de ARN, PCR convencional (usando, por ejemplo, análisis de criterio de valoración por electroforesis en gel) o PCR múltiple. En el caso de la RT-qPCR, la determinación del perfil de expresión génica puede incluir la determinación de un valor de umbral de ciclos (Ct) para PDE4D7 y cada uno del uno o más genes de referencia. La PCR se puede realizar con al menos un cebador y/o una sonda para medir un gen de referencia seleccionado de HPRT1, TUBA1B, PUM1 y TBP.

Se prefiere que uno o más genes de referencia comprendan al menos dos, o al menos tres de HPRT1, TUBA1B, PUM1 y TBP. En una realización particularmente preferida, el uno o más genes de referencia comprenden todos de HPRT1, TUBA1B, PUM1 y TBP.

Otros genes de referencia que pueden usarse adicional o alternativamente para normalizar el perfil de expresión del gen de PDE4D7 incluyen: beta-actina de homo sapiens, ARNm (ACTB); ARNm de fosfoproteína P0 ribosómica ácida 60S de Homo sapiens (RPLP0); Polipéptido A de Polimerasa (ARN) II (Dirigida por ADN), 220kDa (POLR2A); beta-2-microglobulina (B2M); y aminolevulinato-delta-sintasa (ALAS-1).

Se prefiere además que la puntuación de riesgo basada en la expresión se determine con una función de puntuación, en función del perfil de expresión génica, habiéndose derivado la función de puntuación de perfiles de expresión génica

para muestras biológicas de sujetos con cáncer de próstata.

En el presente documento, se prefiere particularmente que la función de puntuación se base en el perfil de expresión génica normalizado, por ejemplo, el perfil de expresión génica normalizado con respecto a todos de HPRT1, TUBA1B, PUM1 y TBP, y que la función de puntuación se derive de perfiles de expresión génica correspondientemente normalizados para muestras biológicas de sujetos con cáncer de próstata. En una realización preferida, la función de puntuación es una transformación lineal que transforma el perfil de expresión génica normalizado en un intervalo predefinido de valores, como el intervalo mencionado anteriormente de 1 a 5. Tal transformación puede determinarse considerando la distribución de frecuencias de los valores del perfil de expresión génica normalizados para PDE4D7 para muestras biológicas de una población de sujetos con cáncer de próstata y determinando la transformación que transforma la distribución de frecuencias en el intervalo deseado. Haciendo uso de tal función de puntuación, la puntuación de riesgo basada en la expresión se puede expresar de una manera que sea intuitiva para un usuario, tal como en un pequeño intervalo de valores positivos. Esto es similar a otras categorías utilizadas en la rutina clínica, por ejemplo, en clasificación de histopatología (Gleason) o puntuación de radiología por IRM multiparamétrica (PIRADS).

En una realización particular, la puntuación de riesgo basada en la expresión se determina de la siguiente manera:

$$\text{EBRS} = (((\text{PDE4D7_norm} + A) * B) + 1), \quad (1)$$

donde "EBRS" es la puntuación de riesgo basada en la expresión, "PDE4D7_norm" es el valor del perfil de expresión del gen de PDE4D7 normalizado, y A y B son variables.

En un ejemplo, A puede ser alrededor de 6-8, tal como 6,716749999999999, B puede ser 0,4-0,45, tal como 0,420780231744713, y la puntuación de riesgo basada en la expresión puede ser un valor en el intervalo de 1 a 5 (como se mencionó anteriormente). La puntuación de riesgo basada en la expresión también puede clasificarse o categorizarse en uno de al menos dos grupos de riesgo, en función del valor de la puntuación de riesgo basada en la expresión. Por ejemplo, puede haber dos grupos de riesgo, o tres grupos de riesgo, o cuatro grupos de riesgo, o más de cuatro grupos de riesgo predefinidos. Cada grupo de riesgo cubre un intervalo respectivo de puntuación de riesgo basada en la expresión (sin superposiciones). Por ejemplo, un grupo de riesgo puede incluir todas las puntuaciones de riesgo basadas en la expresión de 1 a <2, otro grupo de riesgo de 2 a <3, otro grupo de riesgo de 3 a <4, y otro grupo de riesgo de 4 a <5.

Se prefiere particularmente que la determinación del perfil de expresión génica comprenda realizar RT-qPCR en el ARN extraído de la muestra biológica, en donde se determina un valor de Cq para PDE4D7 y para cada uno del uno o más genes de referencia, y en donde la determinación de la puntuación de riesgo basada en la expresión incluye normalizar el valor de Cq para PDE4D7 usando el valor de Cq para cada uno del uno o más genes de referencia y calcular la puntuación de riesgo basada en la expresión como una función lineal del valor de Cq normalizado.

Por ejemplo, el valor de Cq normalizado para PDE4D7 puede generarse aplicando lo siguiente:

$$N(\text{Cq}_{\text{PDE4D7}}) - \text{Media}(\text{Cq}_{\text{ref_genes}}) - (\text{Cq}_{\text{PDE4D7}}), \quad (2)$$

donde $N(\text{Cq}_{\text{PDE4D7}})$ es el valor normalizado del perfil de expresión génica (ciclo de cuantificación, Cq) de PDE4D7, $\text{Media}(\text{Cq}_{\text{ref_genes}})$ es la media aritmética de los valores de Cq de PCR del uno o más genes de referencia, y $\text{Cq}_{\text{PDE4D7}}$ es el valor de Cq de PCR de PDE4D7.

El perfil de expresión génica puede incluir además información de expresión de la variante 5 de la fosfodiesterasa 4D (PDE4D5) y/o de la variante 9 de la fosfodiesterasa 4D (PDE4D9), en donde se determina una puntuación de riesgo basada en la expresión para el sujeto para cada una de las variantes de la fosfodiesterasa 4D en función del perfil de expresión génica, y en donde la puntuación de pronóstico de riesgo prequirúrgico para el sujeto se determina en función de las puntuaciones de riesgo basadas en la expresión y las variables clínicas prequirúrgicas del sujeto.

En un aspecto adicional de la presente invención, se presenta un kit de diagnóstico, que comprende:

al menos un cebador y/o sonda para determinar un perfil de expresión génica para la variante 7 de fosfodiesterasa 4D (PDE4D7) en una muestra biológica obtenida de un sujeto con cáncer de próstata; y
opcionalmente, al menos un cebador y/o sonda para determinar el perfil de expresión génica para uno o más genes de referencia seleccionados del grupo que consiste en: hipoxantina fosforribosiltransferasa 1 (HPRT1) de Homo sapiens, Tubulina-Alfa-1b (TUBA1B), miembro de la familia de unión a ARN de pumilio (PUM1) de Homo sapiens, y proteína de unión a la caja TATA (TBP) de Homo sapiens; y
opcionalmente, al menos un agente para determinar un nivel de antígeno específico de la próstata (PSA) en una muestra biológica obtenida del sujeto; y
un producto de programa informático que almacena instrucciones para calcular una puntuación de pronóstico de riesgo prequirúrgico en función del perfil de expresión génica para PDE4D7 y variables clínicas prequirúrgicas del sujeto, en donde las instrucciones, cuando se ejecutan por un ordenador, realizan un método que comprende:

determinar una puntuación de riesgo basada en la expresión para el sujeto en función del perfil de expresión génica para PDE4D7, y

5 determinar la puntuación de pronóstico de riesgo prequirúrgico para el sujeto en función de la puntuación de riesgo basada en la expresión y las variables clínicas prequirúrgicas del sujeto, opcionalmente, en donde el método comprende:

10 normalizar el perfil de expresión génica para PDE4D7 con respecto al uno o más genes de referencia, en donde la puntuación de riesgo basada en la expresión se determina en función del perfil de expresión génica normalizado para PDE4D7, opcionalmente, en donde las variables clínicas prequirúrgicas comprenden el nivel de antígeno específico de la próstata (PSA).

15 El al menos un agente para determinar el nivel de antígeno específico de la próstata (PSA) puede ser, por ejemplo, un anticuerpo específico de PSA o similar.

En un aspecto adicional de la presente invención, se presenta un uso del kit como se define en la reivindicación 12 en un método de estratificación del riesgo prequirúrgico de un sujeto con cáncer de próstata.

20 En un aspecto adicional de la presente invención, se presenta el uso de un perfil de expresión génica para la variante 7 de la fosfodiesterasa 4D (PDE4D7) en la estratificación del riesgo prequirúrgico de un sujeto con cáncer de próstata, que comprende:

25 determinar el perfil de expresión génica en una muestra biológica obtenida del sujeto, determinar una puntuación de riesgo basada en la expresión para el sujeto en función del perfil de expresión génica, y determinar una puntuación de pronóstico de riesgo prequirúrgico para el sujeto en función de la puntuación de riesgo basada en la expresión y las variables clínicas prequirúrgicas del sujeto.

30 En un aspecto adicional de la presente invención, se presenta un producto de programa informático que comprende instrucciones que, cuando el programa es ejecutado por un ordenador, hacen que el ordenador lleve a cabo un método que comprende:

35 determinar un perfil de expresión génica para la variante 7 de la fosfodiesterasa 4D (PDE4D7) en una muestra biológica obtenida de un sujeto con cáncer de próstata, determinar una puntuación de riesgo basada en la expresión para el sujeto en función del perfil de expresión génica, y determinar una puntuación de pronóstico de riesgo prequirúrgico para el sujeto en función de la puntuación de riesgo basada en la expresión y las variables clínicas prequirúrgicas del sujeto.

40 Breve descripción de los dibujos

En los siguientes dibujos:

45 La figura 1 muestra de forma esquemática y a modo de ejemplo un diagrama de flujo de una realización de un método de estratificación del riesgo prequirúrgico de un sujeto con cáncer de próstata, Las figuras 2 a 7 muestran los resultados del análisis de supervivencia de Kaplan-Meier del tiempo hasta la recaída del PSA o el inicio de cualquier terapia de rescate después de la prostatectomía radical en la cohorte de pacientes con BD (n.º 151),

50 Las figuras 8 a 10 muestran los resultados del análisis de la curva ROC de la recidiva bioquímica (RBQ) a los 5 años después de la cirugía en la cohorte de pacientes con BD,

La figura 11 muestra los resultados del análisis de la curva de decisión del beneficio neto de cinco estrategias de tratamiento diferentes para hombres que experimentan recidiva de la enfermedad dentro de los 5 años después de la cirugía (en total, 45 de los 151 pacientes investigados fracasaron en el tratamiento primario inicial de cirugía por recidiva de PSA (29,8 %)),

55 Las figuras 12 a 17 muestran los resultados del análisis de supervivencia de Kaplan Meier del tiempo hasta la recaída de PSA (criterio de valoración: RBQ) en la cohorte de pacientes con PR (n = 536) para las puntuaciones de PDE4D5, PDE4D7 y PDE4D9,

La figura 18 muestra un mapa de calor de muestras de tumores negativos para TMPRSS2-ERG de la cohorte de pacientes con PR (n = 256),

60 Las figuras 19 y 20 muestran los resultados del análisis de supervivencia de Kaplan Meier de la supervivencia libre de progresión de la recidiva bioquímica (RBQ) y la supervivencia libre de tratamiento secundario (SLTS) (radiación de rescate y/o privación de andrógenos) en la cohorte de pacientes con BD para la puntuación combinada de CAPRA y PDE4D5/7/9 categorizada,

65 Las figuras 21 y 22 muestran los resultados del análisis de la curva ROC de la recidiva bioquímica (RBQ) a los 5 años después de la cirugía y la supervivencia libre de tratamiento secundario (STFS) a los 5 años después de la

cirugía en la cohorte de pacientes con BD para el modelo de CAPRA frente al modelo de CAPRA y PDE4D7 frente al modelo de combinación de CAPRA y PDE4D5/7/9,

La figura 23 muestra los resultados del análisis de la curva de decisión en la cohorte de pacientes con BD del beneficio neto de cuatro estrategias diferentes de decisión de tratamiento para hombres con riesgo de experimentar recidiva de la enfermedad dentro de los 5 años después de la cirugía, y la figura 24 muestra los resultados del análisis de la curva de decisión en la cohorte de pacientes con BD de la reducción neta de dos estrategias diferentes de decisión de tratamiento para hombres en riesgo de experimentar recidiva de la enfermedad dentro de los 5 años después de la cirugía.

Descripción detallada de las realizaciones

Descripción general de la estratificación del riesgo prequirúrgico

La figura 1 muestra de forma esquemática y a modo de ejemplo un diagrama de flujo de una realización de un método de estratificación del riesgo prequirúrgico de un sujeto con cáncer de próstata.

El método comienza en la etapa S100.

En la etapa S102, se obtiene una muestra biológica de cada uno de un primer conjunto de pacientes (sujetos) diagnosticados con cáncer de próstata. Preferentemente, el seguimiento del cáncer de próstata se ha realizado para estos pacientes con cáncer de próstata durante un período de tiempo, tal como al menos un año, o al menos dos años, o alrededor de cinco años, después de la obtención de la muestra biológica.

En la etapa S104, se obtiene un perfil de expresión génica para PDE4D7 para cada una de las muestras biológicas obtenidas del primer grupo de pacientes, por ejemplo, realizando RT-qPCR (PCR cuantitativa en tiempo real) en el ARN extraído de cada muestra biológica. El perfil de expresión génica de ejemplo incluye un nivel de expresión (por ejemplo, valor) para PDE4D7 que puede normalizarse utilizando valor(es) para cada conjunto de genes de referencia, tales como HPRT1, TUBA1B, PUM1 y/o TBP. En una realización, el valor del perfil de expresión génica de PDE4D7 es normalizado con respecto a uno o más genes de referencia seleccionados del grupo que consiste en HPRT1, TUBA1B, PUM1 y TBP, por ejemplo, al menos uno, o al menos dos o al menos tres, o, preferentemente, todos estos genes de referencia.

En la etapa S106, se determina una función de puntuación para asignar una puntuación de riesgo basada en la expresión, en función del perfil de expresión génica para PDE4D7 obtenido para al menos algunas de las muestras biológicas obtenidas para el primer grupo de pacientes y los respectivos resultados obtenidos del seguimiento. En una realización preferida, la función de puntuación es una transformación lineal que transforma el perfil de expresión génica normalizado en un intervalo predefinido de valores, como el intervalo mencionado anteriormente de 1 a 5. Tal como se ha mencionado anteriormente, dicha transformación se puede determinar considerando la distribución de frecuencias de los valores del perfil de expresión génica normalizados para PDE4D7 para muestras biológicas de una población de sujetos con cáncer de próstata (en este caso, el primer grupo de pacientes) y determinando la transformación que transforma la distribución de frecuencias en el intervalo deseado. En una realización particular, la puntuación de riesgo basada en la expresión se determina como se especifica en la ecuación (1) anterior.

En la etapa S108, se obtiene una muestra biológica de un paciente (sujeto o individuo). El paciente puede ser un paciente nuevo o uno del primer conjunto.

En la etapa S110, se obtiene un perfil de expresión génica para PDE4D7, por ejemplo, mediante la realización de PCR en la muestra biológica. En una realización, el valor del perfil de expresión génica de PDE4D7 es normalizado con respecto a uno o más genes de referencia seleccionados del grupo que consiste en HPRT1, TUBA1B, PUM1 y TBP, por ejemplo, al menos uno, o al menos dos o al menos tres, o, preferentemente, todos estos genes de referencia. Esto es sustancialmente lo mismo que en la etapa S104.

Otros genes de referencia que pueden usarse adicional o alternativamente en las etapas S104 y S110 incluyen: beta-actina de homo sapiens, ARNm (ACTB); ARNm de fosfoproteína P0 ribosómica ácida 60S de Homo sapiens (RPLP0); Polipéptido A de Polimerasa (ARN) II (Dirigida por ADN), 220kDa (POLR2A); beta-2-microglobulina (B2M); y aminolevulinato-delta-sintasa (ALAS-1).

En la etapa S112, se determina una puntuación de riesgo basada en la expresión para el paciente, en función del perfil de expresión génica, utilizando la función de puntuación derivada.

En la etapa S114, se determina una puntuación de pronóstico de riesgo prequirúrgico para el paciente en función de la puntuación de riesgo basada en la expresión y las variables clínicas prequirúrgicas del paciente. Esto se describirá con más detalle más adelante en la descripción.

En S116, se puede proporcionar una recomendación de terapia, por ejemplo, al paciente o a su tutor, a un médico, o a otro personal sanitario, en función de la puntuación de pronóstico de riesgo prequirúrgico. Con este fin, la puntuación

de pronóstico de riesgo prequirúrgico puede clasificarse en uno de un conjunto predefinido de grupos de riesgo, en función del valor de la puntuación de pronóstico de riesgo prequirúrgico. Proporcionar una recomendación de terapia puede incluir uno o más de: a) proponer una terapia para el paciente en función del grupo de riesgo asignado, estando asociados al menos dos de los grupos de riesgo con diferentes terapias, b) calcular una predicción del riesgo de progresión de la enfermedad del paciente antes o después de la cirugía de próstata; y c) calcular una predicción de respuesta a la terapia para el paciente antes o después de la cirugía de próstata. Las terapias de ejemplo incluyen al menos una prostatectomía parcial, una terapia activa seleccionada de entre la radioterapia, quimioterapia, y una combinación de las mismas, y observación solamente, es decir, sin realizar prostatectomía o terapia activa (es decir, vigilancia activa).

El método termina en S118.

Cada uno de los grupos de riesgo puede estar asociado con una terapia propuesta respectiva, que difiere en su agresividad. Cada terapia propuesta puede basarse en los resultados de los pacientes del primer conjunto que se asignaron a ese grupo de riesgo y se predice que proporcione la terapia menos agresiva que no exceda un umbral de riesgo clínico para el desarrollo de cáncer de próstata. En algunos casos, esto permite asignar a un nuevo paciente a un grupo de riesgo asociado con una terapia propuesta menos agresiva que en el caso de otros métodos de perfiles de riesgo, como el que usa la puntuación de Gleason, las categorías de riesgo de la NCCN o la puntuación de CAPRA prequirúrgica.

En una realización, los perfiles de expresión génica en las etapas S104 y S110 se determinan detectando la expresión de ARNm usando uno o más cebadores y/o sondas y/o uno o más conjuntos de los mismos.

En la TABLA 3 se muestra una descripción detallada de PDE4D7 y uno o más genes de referencia, incluida su ID de transcripción (RefSeq de NCBI) y las secuencias de aminoácidos correspondientes para el par de cebadores y la sonda. Esta tabla también muestra, para cada gen, un cebador sentido, un cebador antisentido y una secuencia sonda que se une específicamente al amplicón.

TABLA 1: Ejemplos de secuencias de ácidos nucleicos de cebador y sonda

Nombre del gen	Ejemplo de RefSeq de NCBI	Ejemplo de registro de proteína	Cebador sentido	Cebador antisentido	Secuencia sonda
PDE4D7	NM_001165 899.1 (SEQ ID NO: 19)	NP_001159 371.1 (SEQ ID NO: 20)	GAACATTCAA CGACCAACCA (SEQ ID NO:21)	TGCCATTGT CCACATCA AAA (SEQ ID NO:22)	CTGCCGCTGAT TGCTATCACTTC TGCA (SEQ ID NO:23)
			CGCTGATTGC TATCACTTCT GC (SEQ ID NO:24)	GTCGTTGAC TGTGGACA AAATTTG (SEQ ID NO:25)	TTCCCTTGGATC CCATGACCAGC CCATAAGGGAA (SEQ ID NO:26)
HPRT1	NM_00019 4.2 (SEQ ID NO: 34)	NP_000185. 1 (SEQ ID NO: 35)	GAGGATTTGG AAAGGGTGTT TATT (SEQ ID NO:36)	ACAGAGGG CTACAATGT GATG (SEQ ID NO:37)	ACGTCTTGCTC GAGATGTGATG AAGG (SEQ ID NO:38)
TUBA1B	NM_00608 2.2 (SEQ ID NO: 39)	NP_006073. 2 (SEQ ID NO: 40)	TGACTCCTTC AACACCTTCT TC (SEQ ID NO:41)	TGCCAGTGC GAACCTTCAT (SEQ ID NO:42)	CCGGGCTGTGT TTGTAGACTTG GA (SEQ ID NO:43)

(continuación)

Nombre del gen	Ejemplo de RefSeq de NCBI	Ejemplo de registro de proteína	Cebador sentido	Cebador antisentido	Secuencia sonda
PUM1	NM_001020 658.1 (SEQ ID NO: 44); NM_01467 6.2 (SEQ ID NO:45)	NP_001018 494.1 (SEQ ID NO: 46); NP_05549 1.1 (SEQ ID NO:47)	GCCAGCTTGT CTTCAATGAA AT (SEQ ID NO:48)	CAAAGCCA GCTTCTGTT CAAG (SEQ ID NO:49)	ATCCACCATGA GTTGGTAGGCA GC (SEQ ID NO:50)
TBP	NM_00319 4.4 (SEQ ID NO: 51)	NP_00318 5.1 (SEQ ID NO: 52)	GCCAAGAAG AAAGTGAAC ATCAT (SEQ ID NO:53)	ATAGGGAT TCCGGGAG TCAT (SEQ ID NO:54)	TCAGAACAACA GCCTGCCACCT TA (SEQ ID NO:55)
ACTB	NM_00110 1.3 (SEQ ID NO: 56)	NP_00109 2.1 (SEQ ID NO: 57)	CCAACCGCGA GAAGATGA (SEQ ID NO:58)	CCAGAGGC GTACAGGG ATAG (SEQ ID NO:59)	CCATGTACGTT GCTATCCAGGC T (SEQ ID NO:60)
RPLP0	NM_00100 2.3 (SEQ ID NO:61)	NP_44450 5.1/NP_000 993.1 (SEQ ID NO: 62/63)	TAAACCCTGC GTGGCAAT (SEQ ID NO:64)	ACATTTTCGG ATAATCATC CAATAGTTG (SEQ ID NO:65)	AAGTAGTTGGA CTTCCAGGTCG CC (SEQ ID NO:66)
ALAS-1	NM_00068 8.5/NM_199 166.2 (SEQ ID NO: 67/68)	NP_00067 9.1/NP_954 635.1 (SEQ ID NO: 69/70)	AGCCACATCA TCCCTGT SEQ ID NO:71)	CGTAGATGT TATGTCTGC TCAT (SEQ ID NO:72)	TTTAGCAGCAT CTGCAACCCGC (SEQ ID NO:73)

Para explorar el poder de pronóstico de PDE4D7 en la evaluación del riesgo del paciente antes de la cirugía, se investigó la correlación con la recidiva de la enfermedad en el contexto de variables de riesgo prequirúrgicas y algoritmos como la puntuación de CAPRA prequirúrgica. Se desarrollaron modelos de combinación de la puntuación de riesgo basada en la expresión junto con variables prequirúrgicas en una cohorte de cirugía y el modelo se validó en pacientes independientes en tejido de biopsia de diagnóstico. Los resultados muestran que PDE4D7 puede añadir información adicional a las variables prequirúrgicas o puntuaciones de pronóstico que se basan en dichas variables, como la puntuación de CAPRA prequirúrgica, que puede permitir una mejor estratificación de los pacientes para optimizar las decisiones de tratamiento primario.

Ejemplos

Cohortes de pacientes y muestras

Dos cohortes de pacientes, una cohorte de pacientes con prostatectomía radical (PR) y una cohorte de pacientes con biopsia diagnóstica (BD), con la demografía mostrada en la Tabla 2, fueron empleadas. Para la cohorte de pacientes con PR, se recolectó una pequeña biopsia en sacabocados (aproximadamente 1 milímetro por 2 milímetros) de tejido de un área tumoral representativa de la próstata resecada de 550 pacientes que habían sido operados consecutivamente entre 2000 y 2004 en un solo centro clínico de alto volumen en Alemania. Después del control de calidad de los datos del estudio en función de criterios predefinidos y de la eliminación de los pacientes que se sometieron a la terapia hormonal adyuvante, se encontraron 503 muestras de pacientes elegibles para el análisis estadístico. Para la cohorte de pacientes con BD, se recogió una sola biopsia en sacabocados (aproximadamente 1 milímetro por 2 milímetros) de la biopsia diagnóstica positiva para tumores con el grado de Gleason más alto por paciente. Los 168 pacientes de este caso fueron diagnosticados con cáncer de próstata y operados entre 1995 y 2011

en la University Klinik Muenster, Alemania. En total, se encontró que los tejidos de biopsia con aguja de diagnóstico de 151 pacientes eran elegibles para el análisis estadístico.

5

TABLA 2: Datos demográficos de la cohorte de pacientes con prostatectomía radical (PR) y la cohorte de pacientes con biopsia diagnóstica (BD)

Cirugía: 2000-2004	Parámetro	Cohorte con PR (n.º 503)	Cohorte con BD (n.º 151)
Intervalo clínico (mediana; RIQ)	Edad (en PR)	41,3-74,5, (62,6; 7,4)	47,4-77,4, (64,9; 8,5)
	PSA preoperatorio	0,18-73,16, (6,7; 5,5)	2,0-49,1, (8,1; 5,7)
	Porcentaje de tumor en biopsia	0,2-79,7, (10,3; 16,0)	N/D
	Volumen de próstata	9-148, (42; 22,5)	13,6-148,0, (38,5; 19,2)
	Densidad de PSA	0,1-2,03, (0,16; 0,14)	0,03-1,6, (0,2; 0,17)
N.º de pacientes en la categoría de riesgo de CAPRA (porcentaje)	Bajo Riesgo (CAPRA 0-2)	225 (44,7 %)	38 (25,2 %)
	Riesgo Intermedio (CAPRA 3-5)	263 (52,3 %)	82 (54,3 %)
	Alto Riesgo (CAPRA >5)	15 (3,0 %)	31 (20,5 %)
N.º de pacientes con patología prequirúrgica (porcentaje)	Gleason de la biopsia 3+3 (GG1)	316 (62,8 %)	77 (51,0 %)
	Gleason de la biopsia 3+4 (GG2)	149 (29,6 %)	38 (25,2 %)
	Gleason de la biopsia 4+3 (GG3)	25 (5,0 %)	20 (13,2 %)
	Gleason de la biopsia ≥ 4+4 (≥ GG4)	13 (2,6 %)	16 (10,6 %)
	cT1	342 (68 %)	97 (64,2 %)
	cT2	150 (29,8 %)	
	cT3	11 (2,2 %)	54 (35,8 %)
N.º de pacientes con patología posquirúrgica (porcentaje)	Gleason de patología 3+3 (GG1)	201 (40 %)	46 (30,5 %)
	Gleason de patología 3+4 (GG2)	257 (51,1 %)	52 (34,4 %)
	Gleason de patología 4+3 (GG3)	41 (8,2 %)	31 (20,5 %)
	Gleason de patología > = 4+4 (≥GG4)	4 (0,8 %)	22 (14,6 %)
	pT2	331 (65,8 %)	88 (58,3 %)
	pT3	172 (34,2 %)	53 (41,7 %)
	pT4	0 (0 %)	0 (0 %)
	Márgenes quirúrgicos positivos	120 (23,9 %)	33 (21,9 %)
	Estado capsular	113 (22,5) (=T3a)	57 (39,3 %) infiltrados 75 (51,7 %) penetrados
	Invasión de vesícula seminal positiva	60 (11,9 %)	N/D
	Invasión de ganglios linfáticos positivos	5 (1 %)	10 (6,6 %)
Meses de seguimiento	Media	123,6	73,7
	mediana de RIQ	141,8	73,6
N.º de acontecimientos de resultado /	RBQ <5 años	92/446 (20,6 %)	45/151 (29,8 %)
	RBQ <10 años	134/347 (38,6 %)	N/D
n.º de pacientes total (porcentaje)	RC <5 años	5/441 (1,1 %)	N/D
	RC <10 años	13/306 (4,2 %)	N/D

(continuación)

Cirugía: 2000-2004	Parámetro	Cohorte con PR (n.º 503)	Cohorte con BD (n.º 151)
Tratamiento de rescate N.º de acontecimientos/N.º de pacientes total (porcentaje)	RTR <5 años	53/439 (12,1 %)	12/151 (7,9 %)
	RTR <10 años	83/320 (25,9 %)	N/D
	TPAR <5 años	27/441 (6,1 %)	16/151 (10,6 %)
	TPAR <10 años	54/312 (17,3 %)	N/D
Mortalidad N.º de acontecimientos/N.º de pacientes total (porcentaje)	SECP <5 años	17/453 (1,1 %)	1/151 (0,7 %)
	SECP <10 años	38/330 (2,6 %)	0/151 (0 %)
	SG <5 años	5/441 (3,7 %)	1/151 (0,7 %)
	SG <10 años	10/302 (11,2 %)	5/151 (3,3 %)

Para la edad del paciente, PSA preoperatorio, porcentaje de tumor en biopsia, volumen prostático y densidad del PSA, los valores mínimos y máximos se muestran en cada cohorte, mientras que los valores de la mediana y el RIQ se representan entre paréntesis. Para las categorías de riesgo CAPRA, se muestra el número de pacientes y porcentaje por grupo de riesgo. En caso de patología prequirúrgica, se indican las puntuaciones de Gleason de la biopsia y los grupos de grados de Gleason, así como las fases clínicas (por número y porcentaje de pacientes). La patología posquirúrgica está representada por las puntuaciones de Gleason de la patología y los grupos de grados de Gleason, las fases de la patología, el estado del margen quirúrgico después de la prostatectomía, el estado de invasión tumoral de las vesículas seminales y los ganglios linfáticos pélvicos (por número y porcentaje de pacientes). En este sentido, se observa que la extensión extracapsular no se proporcionó como parámetro principal sino que se derivó de la fase de la patología pT3a. El seguimiento demuestra los períodos de seguimiento medio y mediano en meses después de la cirugía para todos los pacientes. La categoría de resultado ilustra la recidiva bioquímica (RBQ) y la recidiva clínica a metástasis (RC) acumulada a los 5 y 10 años del tratamiento primario posquirúrgico. La categoría de tratamiento enumera el inicio acumulativo a los 5 y 10 años para la radioterapia de rescate (RTR) o la terapia de privación de andrógenos de rescate (TPAR) después de la cirugía. La mortalidad se muestra como supervivencia específica del cáncer de próstata (SECP), así como supervivencia general (SG). Para todos los resultados, se muestra el número de hombres que experimentaron el resultado por el número total de hombres con el respectivo seguimiento a los 5 o 10 años, en donde el porcentaje de acontecimientos se da entre paréntesis. (B) Datos demográficos de la cohorte de pacientes con biopsia diagnóstica. (N/D = no disponible).

Métodos de laboratorio

Todos los métodos de laboratorio utilizados, incluidos los cebadores y las sondas de oligonucleótidos para RT-qPCR (PCR cuantitativa en tiempo real), extracción de ARN y control de calidad y los procedimientos para incluir/excluir muestras del análisis estadístico se describieron previamente en Böttcher R. *et al.* Los cebadores y sondas utilizados para la RT-qPCR para medir los genes de interés, así como los genes de referencia, también se proporcionan en la TABLA 1.

RESULTADOS

Correlación de la puntuación de riesgo basada en la expresión con los resultados clínicos longitudinales

La puntuación de riesgo basada en la expresión continua (es decir, la expresión normalizada y transformada del gen de referencia de la transcripción de PDE4D7) se correlacionó con las variables clínicas prequirúrgicas en las dos cohortes de pacientes: la cohorte de pacientes con PR y la cohorte de pacientes con BD.

Las TABLAS 3 a 8 muestran el análisis de regresión de Cox univariado y multivariado de la supervivencia libre de recidiva bioquímica (RBQ) y la supervivencia global (SG) de las puntuaciones de riesgo basadas en la expresión continua. En el análisis multivariado, las puntuaciones de riesgo basadas en la expresión se ajustaron por variables clínicas prequirúrgicas, concretamente, por la edad en la cirugía, el PSA preoperatorio, la densidad de PSA, el grupo de grado de Gleason de la biopsia, el porcentaje de núcleos de biopsia positivos para tumores, el porcentaje de tumor en la biopsia y la fase clínica (véanse las TABLAS 3, 5 y 7) o por la puntuación prequirúrgica de Evaluación del riesgo de cáncer de próstata (CAPRA) (véanse las TABLAS 4, 6 y 8). El grupo de grado de Gleason de la biopsia y la fase clínica se modelaron como categorías y la categoría más baja se utilizó como referencia. Todas las demás variables demográficas y clínicas, así como las puntuaciones de riesgo basadas en la expresión, se modelaron como variables continuas. Todas las variables se introdujeron en el modelo multivariado y las respectivas medidas estadísticas se dan en las tablas.

El análisis de regresión de Cox univariado demostró una correlación muy significativa de la puntuación de riesgo basada en la expresión continua para el tiempo hasta la RBQ en las dos cohortes de pacientes investigadas con RRI = 0,53; IC del 95 % = 0,41-0,67; $p < 0,0001$ y RRI = 0,43; IC del 95 % = 0,33-0,65, $p < 0,0001$, respectivamente (véanse las TABLAS 3 y 7). El ajuste del análisis de regresión de Cox multivariado para las variables prequirúrgicas o la

puntuación de CAPRA prequirúrgica dio como resultado una contribución independiente significativa a la predicción de la RBQ posquirúrgica para la puntuación de riesgo basada en la expresión continua (véanse las TABLAS 3, 4, 7 y 8). Asimismo, al probar la supervivencia general (SG) del criterio de valoración en la cohorte de pacientes con PR, observamos un poder predictivo independiente similar de la puntuación de riesgo basada en la expresión continua cuando se ajusta a las variables clínicas prequirúrgicas relevantes o la puntuación de CAPRA prequirúrgica (véanse las TABLAS 5 y 6). Curiosamente, sin embargo, solo la edad ($RRI = 1,1$; IC del 95 % = 1,03-1,2; $p = 0,007$) y la fase clínica cT2 y cT3 siguieron siendo predictivos significativos en el modelo multivariado, aparte de la puntuación de riesgo basada en la expresión ($RRI = 0,43$; IC del 95 % = 0,29-0,62; $p < 0,0001$). La puntuación de CAPRA prequirúrgica fue un predictivo significativo de la supervivencia global en el análisis univariado ($RRI = 1,2$; IC del 95 % = 1,3-1,6; $p = 0,01$), mientras que cayó por debajo de la significación estadística en el análisis multivariado ($RRI = 1,2$; IC del 95 % 0,99-1,4; $p = 0,06$). La puntuación de riesgo basada en la expresión continua siguió siendo muy significativa también en el modelo multivariado ($RRI = 0,4$; IC del 95 % = 0,28-0,58; $p < 0,0001$; TABLAS 5 y 6).

TABLA 3: Análisis de regresión de Cox univariado y multivariado de la supervivencia libre de recidiva bioquímica (RBQ) de la puntuación de riesgo basada en la expresión en la cohorte de pacientes con PR (n.º 503), en donde la puntuación de riesgo basada en la expresión se ajustó para las variables prequirúrgicas en el análisis multivariado.

Parámetros clínicos prequirúrgicos	Univariado (introducir)			Multivariado (introducir)		
Criterio de valoración de RBQ (n.º 148/n.º 503; 29,4 %)	valor p	RRI	IC del 95% de RRI	valor p	RRI	IC del 95% de RRI
Edad en la cirugía	0,88	1,0	0,97-1,03	0,77	1,00	0,96-1,02
PSA preoperatorio	0,0002	1,03	1,01-1,04	0,00	1,08	1,03-1,1
Densidad de PSA	0,0100	2,15	1,2 hasta 3,8	0,03	0,12	0,02-0,8
<i>Gleason de la biopsia GG1 (n.º 316), Referencia</i>						
Gleason de la biopsia GG2 (n.º 149)	0,0003	1,9	1,4-2,8	0,02	1,56	1,06-2,3
Gleason de la biopsia $\geq$ GG3 (n.º 38)	<0,0001	6,2	3,9-9,7	<0,0001	4,82	2,9-7,9
Porcentaje de núcleos de biopsia positivos para tumores	<0,0001	4,2	2,3-7,7	0,08	2,29	0,91-5,7
Porcentaje de tumor en biopsia	<0,0001	1,0	1,02-1,04	0,00	1,02	1,01-1,04
<i>Fase clínica cT1c (n.º 342); Referencia</i>						
Fase clínica cT2 y cT3 (n.º 161)	<0,0001	2,1	1,5 hasta 2,9	0,20	1,27	0,88-1,8
Puntuación de riesgo basada en la expresión (continua)	<0,0001	0,53	0,41 hasta 0,67	<0,0001	0,52	0,4-0,68

TABLA 4: Análisis de regresión de Cox univariado y multivariado de la supervivencia libre de recidiva bioquímica (RBQ) de la puntuación de riesgo basada en la expresión en la cohorte de pacientes con PR (n.º 503), en donde la puntuación de riesgo basada en la expresión se ajustó para la puntuación de CAPRA prequirúrgica en el análisis multivariado.

Parámetros clínicos prequirúrgicos	Univariado (introducir)			Multivariado (introducir)		
Criterio de valoración de RBQ (n.º 148/n.º 503; 29,4 %)	valor p	RRI	IC del 95% de RRI	valor p	RRI	IC del 95% de RRI
Puntuación de CAPRA	<0,0001	1,5	1,3 hasta 1,6	<0,0001	1,7	1,5 hasta 1,9
Puntuación de riesgo basada en la expresión (continua)	<0,0001	0,53	0,41 hasta 0,67	<0,0001	0,52	0,4-0,68

TABLA 5: Análisis de regresión de Cox univariado y multivariado de la supervivencia general (SG) de la puntuación de riesgo basada en la expresión en la cohorte de pacientes con PR (n.º 503), en donde la puntuación de riesgo basada en la expresión se ajustó para las variables prequirúrgicas en el análisis multivariado.

Parámetros clínicos prequirúrgicos	Univariado (introducir)			Multivariado (introducir)		
Criterio de valoración de RBQ (n.º 52/n.º 503; 10,3 %)	valor p	RRI	IC del 95% de RRI	valor p	RRI	IC del 95% de RRI
Edad en la cirugía	0,001	1,1	1,03-1,2	0,007	1,1	1,01-1,1

(continuación)

Parámetros clínicos prequirúrgicos	Univariado (introducir)			Multivariado (introducir)		
Criterio de valoración de RBQ (n.º 52/n.º 503; 10,3 %)	valor p	RRI	IC del 95% de RRI	valor p	RRI	IC del 95% de RRI
PSA preoperatorio	0,93	1,0	0,96-1,03	0,74	0,99	0,96-1,03
<i>Gleason de la biopsia GG1 (n.º 316), Referencia</i>						
Gleason de la biopsia GG2 (n.º 149)	0,04	1,7	1,01-3,0	0,20	1,5	0,81-2,6
Gleason de la biopsia ≥GG3 (n.º 38)	0,001	3,3	1,6-6,8	0,14	1,8	0,82-3,9
Porcentaje de núcleos de biopsia positivos para tumores	0,86	1,1	0,39-3,0	0,75	1,3	0,3-5,4
Porcentaje de tumor en biopsia	0,71	1,0	0,99-1,01	0,75	1,0	0,97-1,02
<i>Fase clínica cT1c (n.º 342); Referencia</i>						
Fase clínica cT2 y cT3 (n.º 161)	0,02	1,77	1,1-2,9	0,03	1,8	1,05-3,1
Puntuación de riesgo basada en la expresión (continua)	<0,0001	0,39	0,27-56	<0,0001	0,43	0,29-0,62

TABLA 6: Análisis de regresión de Cox univariado y multivariado de la supervivencia global (SG) de la puntuación de riesgo basada en la expresión en la cohorte de pacientes con PR (n.º 503), en donde la puntuación de riesgo basada en la expresión se ajustó para la puntuación de CAPRA prequirúrgica en el análisis multivariado.

Parámetros clínicos prequirúrgicos	Univariado (introducir)			Multivariado (introducir)		
Criterio de valoración de RBQ (n.º 64/n.º 503; 12,7 %)	valor p	RRI	IC del 95% de RRI	valor p	RRI	IC del 95% de RRI
Puntuación de CAPRA	0,01	1,2	1,3-1,6	0,06	1,2	0,99-1,4
Puntuación de riesgo basada en la expresión (continua)	<0,0001	0,39	0,33-0,65	<0,0001	0,40	0,28-0,58

TABLA 7: Análisis de regresión de Cox univariado y multivariado de la supervivencia libre de recidiva bioquímica (RBQ) de la puntuación de riesgo basada en la expresión en la cohorte de pacientes con BD (n.º 151), en donde la puntuación de riesgo basada en la expresión se ajustó para las variables prequirúrgicas en el análisis multivariado.

Parámetros clínicos prequirúrgicos	Univariado (introducir)			Multivariado (introducir)		
Criterio de valoración de RBQ (n.º 55/n.º 151; 36,4 %)	valor p	RRI	IC del 95% de RRI	valor p	RRI	IC del 95% de RRI
Edad en la cirugía	0,81	0,99	0,95-1,04	0,006	0,94	0,89-0,98
PSA preoperatorio	0,0001	1,04	1,02-1,06	0,002	1,1	1,03-1,2
Densidad de PSA	0,003	2,7	1,4-5,3	0,18	0,26	0,04-1,9
<i>Gleason de la biopsia GG1 (n.º 85), Referencia</i>						
Gleason de la biopsia GG2 (n.º 44)	0,07	1,9	0,95-3,8	0,10	1,9	0,89-3,9
Gleason de la biopsia GG3 (n.º 20)	0,0001	4,3	2,04-9,2	0,02	2,6	1,2-5,7
Gleason de la biopsia GG4 (n.º 7)	0,0007	5,7	2,1-15,8	0,01	4,1	1,4-11,6
Gleason de la biopsia GG5 (n.º 11)	<0,0001	8,0	3,5-18,4	0,03	2,9	1,1-7,6
Porcentaje de núcleos de biopsia positivos para tumores	0,013	4,6	1,4-15,2	0,19	2,4	0,63-9,4
<i>Fase clínica cT2 (n.º 108); Referencia</i>						
Fase clínica cT3 (n.º 60)	0,007	2,0	1,2-3,4	0,05	1,7	0,99-3,1
Puntuación de riesgo basada en la expresión (continua)	<0,0001	0,47	0,33-0,65	<0,0001	0,43	0,29-0,63

5

10

TABLA 8: Análisis de regresión de Cox univariado y multivariado de la supervivencia libre de recidiva bioquímica (RBQ) de la puntuación de riesgo basada en la expresión en la cohorte de pacientes con BD (n.º 151), en donde la puntuación de riesgo basada en la expresión se ajustó para la puntuación de CAPRA prequirúrgica en el análisis multivariado.

Parámetros clínicos prequirúrgicos	Univariado (introducir)			Multivariado (introducir)		
Criterio de valoración de RBQ (n.º 55/n.º 151; 36,4 %)	valor p	RRI	IC del 95% de RRI	valor p	RRI	IC del 95% de RRI
Puntuación de CAPRA	<0,0001	1,5	1,3-1,6	<0,0001	1,4	1,2-1,6
puntuación de riesgo basada en la expresión (continua)	<0,0001	0,47	0,33-0,65	0,0001	0,53	0,38-0,74

Puntuación de pronóstico de riesgo prequirúrgico en función de la puntuación de riesgo basada en la expresión y variables clínicas prequirúrgicas

Para explorar más a fondo el poder de pronóstico de PDE4D7, se probó el beneficio de una combinación de la puntuación de riesgo basada en la expresión con variables clínicas prequirúrgicas utilizadas para pronosticar pacientes con cáncer de próstata para varios regímenes de tratamiento. En función de los datos de regresión de Cox multivariado, se planteó la hipótesis de que una combinación de la puntuación de CAPRA prequirúrgica junto con la puntuación de riesgo basada en la expresión proporcione una mejora significativa en el poder de pronóstico sobre las variables clínicas prequirúrgicas solas. Para evaluar esta hipótesis, se seleccionó una subcohorte de 449 pacientes (92 acontecimientos; 20,5 %) de la cohorte de pacientes con PR con antecedentes completos de resultado a los 5 años y se generó un modelo de regresión logística para combinar la puntuación de riesgo basada en la expresión con la puntuación de CAPRA prequirúrgica para predecir el riesgo de recidiva bioquímica a los 5 años después de la cirugía. La función de regresión $\text{logit}(p)$ se transformó a $p = 1/(1+e^{-(\text{logit}(p))})$ para calcular la probabilidad p de que un paciente individual experimente una recaída bioquímica dentro de los 5 años después de la cirugía.

El modelo demostró el valor predictivo independiente de la puntuación de riesgo basada en la expresión para la métrica de CAPRA prequirúrgica (razón de probabilidades 0,46; IC del 95 % 0,3-0,69; $p = 0,0002$; datos no mostrados). Después, este modelo de regresión logística de puntuación de riesgo basada en la expresión y la puntuación de CAPRA prequirúrgica se probó de forma independiente en 151 pacientes que eran elegibles para el análisis de datos estadísticos. Todos los pacientes tenían un mínimo de 60 meses de seguimiento después de la operación. Los métodos utilizados para investigar el poder del modelo de regresión logística de la puntuación de CAPRA prequirúrgica y la puntuación de riesgo basada en la expresión fueron (i) análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, (i) análisis de la curva ROC, así como (iii) reclasificación y análisis de curvas de decisión.

Las figuras 2 a 7 muestran los resultados del análisis de supervivencia de Kaplan-Meier del tiempo hasta la recaída de PSA o el inicio de cualquier terapia de rescate después de la prostatectomía radical en la cohorte de pacientes con BD (n.º 151). Figuras 2 a 4: Análisis de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de recidiva bioquímica (RBQ) en la cohorte de pacientes con BD de la puntuación de riesgo basada en la expresión categorizada (indicado como "puntuación de PDE4D7" en la figura 2), las categorías de puntuación de CAPRA prequirúrgica (indicado como "puntuación de CAPRA" en la figura 3), y el modelo de combinación de puntuación de CAPRA prequirúrgica y puntuación de riesgo basada en la expresión (indicado como "puntuación de CAPRA y PDE4D7" en la figura 4). Figuras 5 a 7: Análisis de Kaplan-Meier del tiempo posquirúrgico hasta el inicio de cualquier supervivencia libre de terapia de rescate en la cohorte de pacientes con DP de la puntuación de riesgo basada en la expresión categorizada (indicado como "puntuación de PDE4D7" en la figura 5), las categorías de puntuación de CAPRA prequirúrgicas (indicado como "puntuación de CAPRA" en la figura 6), y el modelo de combinación de puntuación de CAPRA prequirúrgica y puntuación de riesgo basada en la expresión (indicado como "puntuación de CAPRA y PDE4D7" en la figura 7). En todas las figuras, los pacientes censurados se indican mediante barras verticales. Se proporcionan las razones de riesgos instantáneos (RRI) en comparación con el grupo de referencia y los valores p de orden logarítmico. El número de hombres en riesgo se proporciona en las tablas debajo de los gráficos de supervivencia de Kaplan-Meier. Las categorías de puntuación de riesgo basada en la expresión se definieron como: "Puntuación de PDE4D7 (1-2)": puntuación de riesgo basada en la expresión en el intervalo de 1 a <2; "Puntuación de PDE4D7 (2-3)": puntuación de riesgo basada en la expresión en el intervalo de 2 a <3; "Puntuación de PDE4D7 (3-4)": puntuación de riesgo basada en la expresión en el intervalo de 3 a <4; y "puntuación de PDE4D7 (4-5)": puntuación de riesgo basada en la expresión en el intervalo de 4 a ≤5. La categoría de puntuación de riesgo basada en la expresión más alta "puntuación de PDE4D7 (4-5)" se utilizó como categoría de referencia. Las categorías de puntuación de CAPRA prequirúrgicas se definieron como: "Puntuaciones de CAPRA (0-2)": puntuaciones de CAPRA prequirúrgicas en el intervalo de 0 a 2; "Puntuaciones de CAPRA (3-5)": puntuaciones de CAPRA prequirúrgicas en el intervalo de 3 a 5; y "puntuaciones de CAPRA (>5)": puntuaciones de CAPRA prequirúrgicas en el intervalo de 6 a 10. La categoría de puntuación de CAPRA prequirúrgica más baja "puntuaciones de CAPRA (0-2)" se utilizó como categoría de referencia. Las categorías del modelo de combinación de puntuación de CAPRA prequirúrgica y puntuación de riesgo basada en la expresión se definieron de acuerdo con la probabilidad de experimentar fallo del PSA después de la cirugía según la función $\text{logit}(p)$ del modelo de regresión logística como: "Probabilidad (<0,15)"; "Probabilidad (0,15 a <0,25)"; "Probabilidad (0,25 a

<0,5)"; y "Probabilidad (0,5 a 1,0)".

Los estudios de supervivencia de Kaplan-Meier en la cohorte de pacientes con BD mostraron una separación significativa de los pacientes en diferentes riesgos de experimentar una recaída posoperatoria del PSA o el inicio de cualquier terapia de rescate después de la prostatectomía radical en función de la medición prequirúrgica de la puntuación de riesgo basada en la expresión en una biopsia en sacabocados de tejido de diagnóstico (véase la figura 2). En cuanto al modelo de regresión logística, que combina la puntuación de CAPRA prequirúrgica y la puntuación de riesgo basada en la expresión en una función de regresión, la probabilidad calculada por el modelo de experimentar el criterio de valoración se clasificó o categorizó en cuatro grupos (como se describió anteriormente) y las razones de riesgos instantáneos entre los grupos de riesgo de recidiva más bajo frente a más alto se compararon con los grupos de pacientes estratificados solo por las categorías de puntuación de CAPRA prequirúrgicas. La adición de la puntuación de riesgo basada en la expresión a las categorías de CAPRA prequirúrgicas demostró aumentar significativamente la razón de riesgos instantáneos del grupo de riesgo más bajo respecto al más alto (9,0 frente a 39,6, respectivamente), mientras que el número de pacientes en estas categorías de riesgo permaneció prácticamente igual (véanse las figuras 3 y 4).

Al probar el criterio de valoración clínicamente relevante del inicio de cualquier terapia de rescate (radiación, ablación hormonal) después del fallo del PSA, se descubrió que, como antes, los resultados muestran una mejor separación del riesgo entre los pacientes con el riesgo más bajo frente al más alto para recibir tratamiento secundario posquirúrgico cuando se combina la puntuación de CAPRA prequirúrgica con la puntuación de riesgo basada en la expresión (véanse las figuras 5 a 7).

Además, se probó la predicción de la recaída del PSA a los 5 años después del tratamiento primario de la puntuación de CAPRA prequirúrgica frente al modelo de regresión logística, que combina la puntuación de CAPRA prequirúrgica y la puntuación de riesgo basada en la expresión en una función de regresión y que se desarrolló previamente utilizando la cohorte con PR con un seguimiento completo a los 5 años (n.º 449). Usando un análisis ROC, las ABC (área bajo la curva) a los 5 años se calcularon como 0,77 para la puntuación de CAPRA prequirúrgica sola y como 0,82 para el modelo de regresión logística (véase la figura 8). Se probó que las ABC de los dos modelos eran significativamente diferentes ($p = 0,004$).

En otra prueba, se exploró el beneficio de añadir la puntuación de riesgo basada en la expresión a la puntuación de CAPRA prequirúrgica. La métrica de CAPRA prequirúrgica clasifica sus componentes individuales y da puntos ponderados a estas categorías. La puntuación de CAPRA prequirúrgica es la suma de estos puntos ponderados (véase Cooperberg M.R.). Tal como se ha mencionado anteriormente, la puntuación de Gleason de la biopsia tiene, por un lado, un impacto significativo en la puntuación de CAPRA. Al mismo tiempo, sin embargo, el presente inventor descubrió que la puntuación de Gleason está sujeta a una variabilidad sustancial entre los patólogos. Por lo tanto, la información de la puntuación de Gleason de la biopsia dentro de la puntuación de CAPRA prequirúrgica fue reemplazada por la información molecular proporcionada por la puntuación de riesgo basada en la expresión. En particular, dependiendo del valor de la puntuación de riesgo basada en la expresión, varios puntos en el intervalo de 0 a 3 estaban en una puntuación de CAPRA prequirúrgica modificada. Al hacer esto, la estructura general de la puntuación de CAPRA prequirúrgica modificada resultante podría mantenerse igual con una puntuación total mínima de 0 y una puntuación total máxima de 10 (véase la TABLA 9).

TABLA 9: Sustitución de la puntuación de Gleason de la biopsia por la puntuación de riesgo basada en la expresión en el modelo CAPRA prequirúrgico.

Puntuación de CAPRA		
Variable	Intervalo	Puntos
PSA [ng/ml]	2,0-6,0	0
	>6,0-10,0	1
	>10,0-20,0	2
	>20,0-30,0	3
	>30,0	4
Gleason de la biopsia [primaria/secundaria]	1-3/1-3	0
	1-3/4-5	1
	4-5/1-5	3
Fase clínica [cT]	cT1/cT2	0
	cT3a	1
[%] Biopsias positivas para tumores	<34 %	0
	≥34 %	1

(continuación)

Puntuación de CAPRA		
Variable	Intervalo	Puntos
Edad del paciente [años]	<50	0
	≥50	1
Puntuación de CAPRA total mínima		0
Puntuación de CAPRA total máxima		10
Puntuación de CAPRA (-BxGI/+PDE4D7)		
Variable	Intervalo	Puntos
PSA [ng/ml]	2,0-6,0	0
	>6,0-10,0	1
	>10,0-20,0	2
	>20,0-30,0	3
	>30,0	4
Puntuación de riesgo basada en la expresión	4-5	0
	3-4	1
	2-3	2
	1-2	3
Fase clínica [cT]	cT1/cT2	0
	cT3a	1
[%] Biopsias positivas para tumores	<34 %	0
	≥34 %	1
Edad del paciente [años]	<50	0
	≥ 50	1
Puntuación de CAPRA total mínima (-BxGI/+PDE4D7)		0
Puntuación de CAPRA total máxima (-BxGI/+PDE4D7)		10

Al probar este modelo para la predicción de resultados de RBQ a 5 años en el análisis ROC, el ABC resultante de la "puntuación de CAPRA (-BxGI/+PDE4D7)" se mantuvo igual en comparación con la puntuación de CAPRA prequirúrgica que incluye la información de la puntuación de Gleason de la biopsia (ABC = 0,77; véase la figura 9). Si bien la sustitución de la puntuación de Gleason de la biopsia por la puntuación de riesgo basada en la expresión no afecta al rendimiento del modelo, la predicción a los 5 años del fallo del PSA del modelo CAPRA prequirúrgico cae significativamente en caso de que la información de Gleason de la biopsia se elimine del modelo clínico (ABC = 0,77 frente a ABC = 0,69 con y sin la puntuación de Gleason de la biopsia; p = 0,008; véase la figura 9, donde la puntuación de CAPRA prequirúrgica sin la información de Gleason de la biopsia se indica como "puntuación de CAPRA (-BxGI)").

En la cohorte de pacientes con Gleason de la biopsia ≤6, solo un número limitado de hombres experimenta una recaída del PSA después de la cirugía (21,2 % en la cohorte con PR y en la cohorte con BD, respectivamente) o, aún más relevante, progresa a metástasis (1,9 % en la cohorte con PR) o sufre una muerte específica por enfermedad (1,3 % en la cohorte con PR). Por lo tanto, se realizó un análisis de subcohorte (n.º 74) de la puntuación de CAPRA prequirúrgica frente al modelo de combinación de puntuación de CAPRA prequirúrgica y puntuación de riesgo basada en la expresión en la cohorte de pacientes con DP que incluía solo pacientes con una puntuación de Gleason de la biopsia ≥7. El modelo de combinación mostró un rendimiento equivalente en comparación con la prueba de la cohorte completa (ABC = 0,8 frente a 0,82, respectivamente), mientras que hubo una mayor caída del rendimiento en el modelo de CAPRA prequirúrgico solo en el análisis de subcohorte (ABC = 0,73 frente a 0,77, respectivamente; véase la figura 10). Esto puede indicar un rendimiento de discriminación mejorado del modelo de combinación en pacientes con características de mayor riesgo.

Recientemente, el concepto de análisis de la curva de decisión (DCA) se introdujo en el campo de la prueba del valor de un biomarcador o modelo de predicción en la práctica clínica (véase Vickers A.J. y Elkin E.B., "Decision curve analysis: A novel method for evaluating prediction models", Medical Decision Making, Vol. 26, N.º 6, páginas 565 a 574, 2006). DCA es un análisis de beneficio neto, que compara las tasas de verdaderos positivos con las de falsos positivos ponderados en diferentes umbrales de riesgo para decidir el inicio del tratamiento secundario después de la

cirugía debido al riesgo de fallo futuro del PSA. En el presente caso, el beneficio neto del tratamiento secundario desencadenado por la recaída del PSA después de la cirugía se exploró para los tres modelos (es decir, la puntuación de riesgo basada en la expresión, la puntuación de CAPRA prequirúrgica y el modelo de regresión de puntuación de CAPRA prequirúrgica y puntuación de riesgo basada en la expresión) en el análisis de la curva de decisión (DCA). Se compararon cinco estrategias de tratamiento diferentes: (1, 2) tratar a todos o ninguno de los pacientes; (3 a 5) tratar de acuerdo con la puntuación de riesgo basada en la expresión, la puntuación de CAPRA prequirúrgica, o el modelo de regresión combinado de la puntuación de CAPRA prequirúrgica y la puntuación de riesgo basada en la expresión. Para ello, se determinó la tasa de verdaderos (TPR) y falsos positivos (FPR) para todas las estrategias entre umbrales de decisión variables que van del 0 % al 50 % en etapas de 5 % (véase figura 11). El análisis demostró que todos los modelos utilizados muestran un mejor beneficio neto en comparación con la estrategia "tratar a todos", mientras que el modelo de regresión de puntuación de CAPRA prequirúrgica y puntuación de riesgo basada en la expresión reveló el mejor beneficio neto en todos los umbrales de decisión modelados.

Los resultados proporcionados muestran que un modelo predictivo del algoritmo CAPRA de riesgo clínico prequirúrgico con mediciones cuantitativas del biomarcador de cáncer de próstata PDE4D7 en una muestra biológica de un sujeto con cáncer de próstata puede proporcionar una mejor estratificación del riesgo. Se demostró en múltiples análisis que este modelo de predicción de riesgo funciona mejor en la estratificación de pacientes con cáncer de próstata en categorías de riesgo relevantes para el tratamiento en comparación con el uso de esquemas de riesgo basados únicamente en parámetros clínicos prequirúrgicos, según lo recomendado por las diversas guías nacionales de cáncer de próstata empleadas actualmente.

Análisis

Las decisiones de tratamiento en cáncer de próstata primario localizado están sujetas en gran medida a una combinación del riesgo de progresión futura de la enfermedad y la esperanza de vida. Los datos proporcionados ilustran que la puntuación de riesgo basada en la expresión añade información independiente a la métrica de CAPRA prequirúrgica para predecir la recidiva de la enfermedad, mientras que en la predicción de la supervivencia general (de la cual ~80 % de los acontecimientos se deben a muertes no específicas de la enfermedad), la puntuación de riesgo basada en la expresión sigue siendo la única variable que contribuye significativamente a la predicción de la supervivencia. Por tanto, PDE4D7 puede estar añadiendo valor de pronóstico a los modelos de predicción clínica en función de variables prequirúrgicas, como la puntuación de CAPRA prequirúrgica, para los resultados específicos de la enfermedad, así como para la predicción de la supervivencia para respaldar la toma de decisiones sobre el tratamiento.

Recientemente, se publicaron los resultados a largo plazo de la cohorte de vigilancia activa dentro del ensayo de cribado de cáncer de próstata aleatorizado de Göteborg. Esto indicó que los hombres con enfermedad de riesgo clínicamente bajo pueden tener un riesgo considerable de experimentar una enfermedad progresiva bajo un régimen de tratamiento diferido (véase Godtman R.A. *et al.*, "Long-term Results of Active Surveillance in the Göteborg Randomized, Population-based Prostate Cancer Screening Trial", *European Urology*, Vol. 70, N.º 5, páginas 760-766, 2016). Por lo tanto, el presente inventor cuestionó si los hombres distintos de aquellos con enfermedad de muy bajo riesgo serían elegibles para las estrategias de manejo expectante. La publicación reciente de los resultados a los 10 años del estudio ProtecT indica conclusiones similares en el arma de seguimiento activo del ensayo (véase Hamdy F.C. *et al.*, "10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer", *New England Journal of Medicine* Vol. 375, páginas 1415-1424, 2016). Aunque existe cierto debate sobre la validez de estos resultados para la práctica contemporánea (véase Bergh R.C.N. van den, Murphy D.G., Poel H. G. van der, "Expectant Management for Prostate Cancer: Lessons from the past, Challenges for the Future", *European Urology*, Vol. 70, páginas 767-770, 2016), pueden sugerir que solo los pacientes con el riesgo más bajo están a salvo de cualquier progresión durante el manejo del tratamiento diferido. Si bien el uso de criterios clínicos como el modelo CAPRA prequirúrgico permite la selección de una cohorte de pacientes de tan bajo riesgo (45 % de la cohorte con PR con un 9,3 % de riesgo de RBQ posquirúrgica a los 5 años; 27,7 % de la cohorte con DP con un 4,8 % de riesgo de RBQ posquirúrgica a los 5 años), la adición de marcadores moleculares puede permitir ampliar este grupo de pacientes de muy bajo riesgo. De hecho, el modelo de regresión de puntuación de CAPRA prequirúrgica y puntuación de riesgo basada en la expresión desarrollada define una cohorte de muy bajo riesgo de 38 de 151 pacientes (25,2 %) en la cohorte de pacientes con BD con un VPN (valor predictivo negativo) del 100 % para un riesgo de recidiva del PSA posterior al tratamiento a los 5 años.

La vigilancia activa (VA) se ha establecido como una alternativa de tratamiento adecuada y segura para hombres con cáncer de próstata de bajo riesgo en los últimos años (véase Garisto J.D. y Klotz L., "Active surveillance for prostate cancer: How to do it right", *Oncology (Williston Park)*, Vol. 31, N.º 5, páginas 333 a 340, 2017). Sin embargo, un gran desafío asociado con la VA son los estrictos programas de seguimiento que se recomienda a los hombres que sigan para no perder signos de enfermedad progresiva, como el aumento del PSA o mejora en la Gleason de la biopsia, que suelen ser desencadenantes de protocolo para cambiar de VA a tratamiento activo. Los estudios longitudinales de VA han publicado una disminución del cumplimiento del paciente con los protocolos de seguimiento en VA a lo largo del tiempo, en particular cuando se trata de procedimientos de biopsia adicionales (véase Bokhorst L.P. *et al.*, "Compliance Rates with the Prostate Cancer Research International Active Surveillance (PRIAS) Protocol and Disease Reclassification in Noncompliers", *European Urology*, Vol. 68, n.º 5, 2015). Este problema se puede abordar con un

algoritmo de selección como se propone en este caso, es decir, la combinación de un modelo clínico como la puntuación de CAPRA prequirúrgica con el biomarcador genómico de pronóstico PDE4D7 para definir una cohorte de pacientes prácticamente sin riesgo de progresar durante un período de 5 años. Esto proporciona un camino a seguir para incluir a los hombres en la vigilancia activa sobre la base de un seguimiento muy limitado (o nulo) durante un período de tiempo determinado después del inicio de la VA.

En las reivindicaciones, la expresión "que comprende" no excluye otros elementos o etapas y el artículo indefinido "uno" o "una" no excluye una pluralidad.

Una o más etapas del método ilustrado en la figura 1 pueden implementarse en un producto de programa informático que puede ejecutarse en un ordenador. El producto de programa informático puede comprender un medio de grabación no transitorio legible por ordenador en el que se graba (almacena) un programa de control, tal como un disco, disco duro, o similar. Las formas comunes de medios legibles por ordenador no transitorios incluyen, por ejemplo, disquetes, discos flexibles, discos duros, cinta magnética, o cualquier otro medio de almacenamiento magnético, CD-ROM, DVD, o cualquier otro medio óptico, una RAM, una PROM, una EPROM, una FLASH-EPROM, u otro chip o cartucho de memoria, o cualquier otro medio no transitorio desde el cual un ordenador pueda leer y usar.

Como alternativa, una o más etapas del método pueden implementarse en medios transitorios, tales como una onda portadora transmisible en donde el programa de control se incorpora como una señal de datos utilizando medios de transmisión, tales como ondas acústicas o de luz, tales como las generadas durante las comunicaciones de datos por infrarrojos y ondas de radio, y similares.

El ejemplo de método puede implementarse en uno o más ordenadores de propósito general, ordenador(es) de propósito especial, un microprocesador o microcontrolador programado y elementos periféricos de circuitos integrados, un ASIC u otro circuito integrado, un procesador de señales digitales, un circuito electrónico o lógico cableado, tal como un circuito de elementos discretos, un dispositivo lógico programable tal como un PLD, PLA, FPGA, CPU de tarjeta gráfica (GPU), o PAL, o similar. En general, cualquier dispositivo, capaz de implementar una máquina de estados finitos que a su vez es capaz de implementar el diagrama de flujo que se muestra en la figura 1, puede usarse para implementar una o más etapas del método de estratificación de riesgo para la selección de terapia en un paciente con cáncer de próstata y se ilustra. Como se apreciará, mientras que las etapas del método pueden ser todas implementadas por ordenador, en algunas realizaciones, una o más de las etapas se pueden realizar al menos parcialmente de forma manual.

Las instrucciones del programa de ordenador también se pueden cargar en un ordenador, otros aparatos de procesamiento de datos programables u otros dispositivos para hacer que se realice una serie de etapas operacionales en el ordenador, otro aparato programable u otros dispositivos para producir un proceso implementado por ordenador de manera que las instrucciones que se ejecutan en el ordenador u otro aparato programable proporcionen procesos para implementar las funciones/actos especificados en el presente documento.

Si bien la invención se ha descrito hasta ahora en función del perfil de expresión génica de PDE4D7, que puede incluir un nivel de expresión (por ejemplo, valor) para PDE4D7 que puede normalizarse usando valor(es) para cada conjunto de genes de referencia, el perfil de expresión génica puede incluir además información de expresión de otras variantes de PDE4D. Por ejemplo, las otras variantes de PDE4D pueden incluir uno o más de PDE4D1, PDE4D2, PDE4D3, PDE4D4, PDE4D5, PDE4D6, PDE4D8 y PDE4D9. Entonces, el kit de diagnóstico puede comprender adicionalmente al menos un cebador y/o una sonda para determinar el perfil de expresión génica para cada una de las otras variantes de PDE4D en la muestra biológica obtenida del sujeto con cáncer de próstata. Preferentemente, sin embargo, solo se emplea el perfil de expresión génica para PDE4D7, en particular, un nivel de expresión (por ejemplo, valor) para PDE4D7 que se puede normalizar utilizando valor(es) para cada conjunto de genes de referencia.

La expresión "fosfodiesterasa 4D1" o "PDE4D1" se refiere a la variante de empalme 1 de la fosfodiesterasa humana PDE4D, es decir, el gen de la fosfodiesterasa humana PDE4D1, por ejemplo, a la secuencia definida en la secuencia de referencia del NCBI: NM_001197222.1, de manera específica, a la secuencia de nucleótidos como se expone en la SEQ ID NO:1, que corresponde a la secuencia de la secuencia de referencia del NCBI indicada anteriormente de la transcripción de PDE4D1, y también se relaciona con la secuencia de aminoácidos correspondiente, por ejemplo, como se expone en la SEQ ID NO:2, que corresponde a la secuencia de proteínas definida en la secuencia de referencia del registro de proteínas del NCBI NP_001184151.1 que codifica el polipéptido de PDE4D1. La expresión "fosfodiesterasa 4D1" o "PDE4D1" también se relaciona con el amplicón que puede generar el par de cebadores PDE1D1D2_forward (SEQ ID NO:3) y PDE1D1D2_reverse (SEQ ID NO:4) y puede detectarse mediante la sonda SEQ ID NO:5.

La expresión "fosfodiesterasa 4D2" o "PDE4D2" se refiere a la variante de empalme 2 de la fosfodiesterasa humana PDE4D, es decir, el gen de la fosfodiesterasa humana PDE4D2, por ejemplo, a la secuencia definida en la secuencia de referencia del NCBI: NM_001197221.1, de manera específica, a la secuencia de nucleótidos como se expone en la SEQ ID NO:6, que corresponde a la secuencia de la secuencia de referencia del NCBI indicada anteriormente de la transcripción de PDE4D2, y también se relaciona con la secuencia de aminoácidos correspondiente, por ejemplo, como se expone en la SEQ ID NO:7, que corresponde a la secuencia de proteínas definida en la secuencia de

referencia del registro de proteínas del NCBI NP_001184150.1 que codifica el polipéptido de PDE4D2.

La expresión "fosfodiesterasa 4D3" o "PDE4D3" se refiere a la variante de empalme 3 de la fosfodiesterasa humana PDE4D, es decir, el gen de la fosfodiesterasa humana PDE4D3, por ejemplo, a la secuencia definida en la secuencia de referencia del NCBI: NM_006203.4, de manera específica, a la secuencia de nucleótidos como se expone en la SEQ ID NO:8, que corresponde a la secuencia de la secuencia de referencia del NCBI indicada anteriormente de la transcripción de PDE4D3, y también se relaciona con la secuencia de aminoácidos correspondiente, por ejemplo, como se expone en la SEQ ID NO:9, que corresponde a la secuencia de proteínas definida en la secuencia de referencia del registro de proteínas del NCBI NP_006194.2 que codifica el polipéptido de PDE4D3.

La expresión "fosfodiesterasa 4D4" o "PDE4D4" se refiere a la variante de empalme 4 de la fosfodiesterasa humana PDE4D, es decir, el gen de la fosfodiesterasa humana PDE4D4, por ejemplo, a la secuencia definida en la secuencia de referencia del NCBI: NM_001104631.1, de manera específica, a la secuencia de nucleótidos como se expone en la SEQ ID NO:10, que corresponde a la secuencia de la secuencia de referencia del NCBI indicada anteriormente de la transcripción de PDE4D4, y también se relaciona con la secuencia de aminoácidos correspondiente, por ejemplo, como se establece en la SEQ ID NO: 11, que corresponde a la secuencia de proteínas definida en la secuencia de referencia del registro de proteínas del NCBI NP_001098101.1 que codifica el polipéptido de PDE4D4.

La expresión "fosfodiesterasa 4D5" o "PDE4D5" se refiere a la variante de empalme 5 de la fosfodiesterasa humana PDE4D, es decir, el gen de la fosfodiesterasa humana PDE4D5, por ejemplo, a la secuencia definida en la secuencia de referencia del NCBI: NM_001197218.1, de manera específica, a la secuencia de nucleótidos como se expone en la SEQ ID NO:12, que corresponde a la secuencia de la secuencia de referencia del NCBI indicada anteriormente de la transcripción de PDE4D5, y también se relaciona con la secuencia de aminoácidos correspondiente, por ejemplo, como se establece en la SEQ ID NO: 13, que corresponde a la secuencia de proteínas definida en la secuencia de referencia del registro de proteínas del NCBI NP_001184147.1 que codifica el polipéptido de PDE4D5. La expresión "fosfodiesterasa 4D5" o "PDE4D5" también se relaciona con el amplicón que puede generar el par de cebadores PDE4D5_forward (SEQ ID NO:14) y PDE4D5_reverse (SEQ ID NO:15) y puede detectarse mediante la sonda SEQ ID NO:16.

La expresión "fosfodiesterasa 4D6" o "PDE4D6" se refiere a la variante de empalme 6 de la fosfodiesterasa humana PDE4D, es decir, el gen de la fosfodiesterasa humana PDE4D6, por ejemplo, a la secuencia definida en la secuencia de referencia del NCBI: NM_001197223.1, de manera específica, a la secuencia de nucleótidos como se expone en la SEQ ID NO:17, que corresponde a la secuencia de la secuencia de referencia del NCBI indicada anteriormente de la transcripción de PDE4D6, y también se relaciona con la secuencia de aminoácidos correspondiente, por ejemplo, como se establece en la SEQ ID NO: 18, que corresponde a la secuencia de proteínas definida en la secuencia de referencia del registro de proteínas del NCBI NP_001184152.1 que codifica el polipéptido de PDE4D6.

La expresión "fosfodiesterasa 4D8" o "PDE4D8" se refiere a la variante de empalme 8 de la fosfodiesterasa humana PDE4D, es decir, el gen de la fosfodiesterasa humana PDE4D8, por ejemplo, a la secuencia definida en la secuencia de referencia del NCBI: NM_001197219.1, de manera específica, a la secuencia de nucleótidos como se expone en la SEQ ID NO:27, que corresponde a la secuencia de la secuencia de referencia del NCBI indicada anteriormente de la transcripción de PDE4D8, y también se relaciona con la secuencia de aminoácidos correspondiente, por ejemplo, como se expone en la SEQ ID NO:28, que corresponde a la secuencia de proteínas definida en la secuencia de referencia del registro de proteínas del NCBI NP_001184148.1 que codifica el polipéptido de PDE4D8.

La expresión "fosfodiesterasa 4D9" o "PDE4D9" se refiere a la variante de empalme 9 de la fosfodiesterasa humana PDE4D, es decir, el gen de la fosfodiesterasa humana PDE4D9, por ejemplo, a la secuencia definida en la secuencia de referencia del NCBI: NM_001197220.1, de manera específica, a la secuencia de nucleótidos como se expone en la SEQ ID NO:29, que corresponde a la secuencia de la secuencia de referencia del NCBI indicada anteriormente de la transcripción de PDE4D9, y también se relaciona con la secuencia de aminoácidos correspondiente, por ejemplo, como se establece en la SEQ ID NO: 30 que corresponde a la secuencia de proteínas definida en la secuencia de referencia del registro de proteínas del NCBI NP_001184149.1 que codifica el polipéptido de PDE4D9. La expresión "fosfodiesterasa 4D9" o "PDE4D9" también se relaciona con el amplicón que puede generar el par de cebadores PDE4D9_forward (SEQ ID NO: 31) y PDE4D9_reverse (SEQ ID NO: 32) y puede detectarse mediante la sonda SEQ ID NO: 33.

Las expresiones "PDE4D1", "PDE4D2", "PDE4D3", "PDE4D4", "PDE4D5", "PDE4D6", "PDE4D8", y "PDE4D9" también comprende secuencias de nucleótidos que muestran un alto grado de homología con PDE4D1, PDE4D2, PDE4D3, PDE4D4, PDE4D5, PDE4D6, PDE4D8 y PDE4D9 respectivamente, por ejemplo, secuencias de ácidos nucleicos de al menos el 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idénticas a la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 1, 6, 8, 10, 12, 17, 27 o 29 respectivamente o secuencias de aminoácidos que sean al menos el 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idénticas a la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 2, 7, 9, 11, 13, 18, 28 o 30 respectivamente o secuencias de ácidos nucleicos que codifican secuencias de aminoácidos que son al menos el 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idénticas a la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 2, 7, 9, 11, 13, 18, 28 o 30 o secuencias de aminoácidos codificadas por secuencias de ácidos nucleicos que son al menos el 75 %, 80 %, 85 %,

90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idénticas a la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 1, 6, 8, 10, 12, 17, 27 o 29.

Adición de información de PDE4D5 y PDE4D9 a la puntuación de pronóstico de riesgo prequirúrgico

Como la isoforma PDE4D7, las isoformas PDE4D5 y PDE4D9 son isoformas largas que contienen los dominios reguladores UCR1 y UCR2. En el presente caso, investigamos el valor añadido de incluir información de los perfiles de expresión génica para PDE4D5 y PDE4D9 en el modelo de combinación de puntuación de CAPRA y PDE4D7 para predecir resultados clínicos longitudinales.

Ejemplos

Cohortes de pacientes y muestras

Dos cohortes de pacientes, una cohorte de pacientes con prostatectomía radical (PR) y una cohorte de pacientes con biopsia diagnóstica (BD), con la demografía mostrada en la Tabla 10, fueron empleadas. Para la cohorte de pacientes con PR, se recogieron dos pequeñas biopsias en sacabocados (aproximadamente 1 milímetro por 2 milímetros) de tejido de un área tumoral representativa (lesión índice del tumor) de la próstata reseçada de 606 pacientes que habían sido operados consecutivamente entre 2000 y 2004 en un centro clínico de alto volumen único en Alemania. Para la cohorte de pacientes con BD, se recogió una sola biopsia en sacabocados (aproximadamente 1 milímetro por 2 milímetros) de la biopsia diagnóstica positiva para tumores con el grado de Gleason más alto por paciente. Los 168 pacientes de este caso fueron diagnosticados con cáncer de próstata y operados entre 1995 y 2011 en la University Klinik Muenster, Alemania. Después del control de calidad de los datos de RNAseq y RT-qPCR, se encontraron 536 y 151 muestras de pacientes elegibles para el análisis estadístico en la cohorte con PR y la cohorte con BD, respectivamente.

TABLA 10: Datos demográficos de la cohorte de pacientes con prostatectomía radical (PR) y la cohorte de pacientes con biopsia diagnóstica (BD).

	Parámetro	Cohorte con PR (n.º 536)	Cohorte con BD (n.º 151)
Intervalo clínico (mediana; RIQ))	Edad (en PR)	41,3-74,5, (62,5; 7,5)	47,4-77,4, (64,9; 8,5)
	PSA preoperatorio	0,18-120,0, (7,1; 6,2)	2,0-49,1, (8,1; 5,7)
	Porcentaje de tumor en biopsia	0,2-80,0, (10,6; 20,2)	N/D
	Volumen de próstata	9-244, (41,0; 21,0)	13,6-148,0, (38,5; 19,2)
	Densidad de PSA	0,01-4,0, (0,17; 0,16)	0,03-1,6, (0,2; 0,17)
N.º de pacientes en la categoría de riesgo de CAPRA (porcentaje)	Bajo Riesgo (CAPRA 0-2)	199 (37,1 %)	38 (25,2 %)
	Riesgo Intermedio (CAPRA 3-5)	273 (50,9 %)	82 (54,3 %)
	Alto Riesgo (CAPRA >5)	44 (8,2 %)	31 (20,5 %)
	N/D	20 (3,7 %)	-
N.º de pacientes con patología prequirúrgica (porcentaje)	Gleason de la biopsia 3+3 (GG1)	282 (52,6 %)	77 (51,0 %)
	Gleason de la biopsia 3+4 (GG2)	172 (32,1 %)	38 (25,2 %)
	Gleason de la biopsia 4+3 (GG3)	46 (8,6 %)	20 (13,2 %)
	Gleason de la biopsia ≥ 4+4 (≥ GG4)	36 (6,7 %)	16 (10,6 %)
	cT1	348 (64,9 %)	97 (64,2 %)
	cT2	175 (32,6 %)	
	cT3	13 (2,3 %)	54 (35,8 %)
	N/D	1 (0,2 %)	-

(continuación)

	Parámetro	Cohorte con PR (n.º 536)	Cohorte con BD (n.º 151)
N.º de pacientes con patología posquirúrgica (porcentaje)	Gleason de patología 3+3 (GG1)	176 (32,8 %)	46 (30,5 %)
	Gleason de patología 3+4 (GG2)	268 (50,0 %)	52 (34,4 %)
	Gleason de patología 4+3 (GG3)	69 (12,9 %)	31 (20,5 %)
	Gleason de patología > = 4+4 (≥GG4)	23 (4,3 %)	22 (14,6 %)
	pT2	312 (58,2 %)	88 (58,3 %)
	pT3	224 (41,8 %)	63 (41,7 %)
	pT4	0 (0 %)	0 (0 %)
	Márgenes quirúrgicos positivos	197 (36,8 %)	33 (21,9 %)
	Estado capsular	139 (25,9 %)	37/151 (24,5 %)
	Invasión de vesícula seminal positiva	87 (16,2 %)	N/D
	Invasión de ganglios linfáticos positivos	17 (3,2 %)	10 (6,6 %)
Meses de seguimiento	Media	105,1	73,7
	mediana de RIQ	120,2	73,6
N.º de acontecimientos de resultado /n.º de pacientes total (porcentaje)	RBQ <5 años	169/480 (35,2 %)	45/151 (29,8 %)
	RBQ <10 años	210/402 (52,2 %)	-
	RC <5 años	46/472 (9,7 %)	4/151 (2,6 %)
	RC <10 años	61/337 (18,1 %)	-
N.º de acontecimientos de tratamiento de rescate /n.º de pacientes total (porcentaje)	RTR <5 años	130/475 (27,4 %)	12/151 (7,9 %)
	RTR <10 años	164/381 (43,0 %)	-
	TPAR <5 años	75/467 (16,1 %)	16/151 (10,6 %)
	TPAR <10 años	110/350 (31,4 %)	-
N.º de acontecimientos de mortalidad /N.º de pacientes total (porcentaje)	SECP <5 años	13/453 (2,9 %)	1/151 (0,7 %)
	SECP <10 años	25/304 (8,2 %)	-
	SG <5 años	25/465 (5,4 %)	1/151 (0,7 %)
	SG <10 años	51/331 (15,4 %)	-

Para la edad del paciente, PSA preoperatorio, porcentaje de tumor en biopsia, volumen prostático y densidad del PSA, los valores mínimos y máximos se muestran en cada cohorte, mientras que los valores de la mediana y el RIQ se representan entre paréntesis. Para las categorías de riesgo CAPRA, se muestra el número de pacientes y porcentaje por grupo de riesgo. En caso de patología prequirúrgica, se indican las puntuaciones de Gleason de la biopsia y los grupos de grados de Gleason, así como las fases clínicas (por número y porcentaje de pacientes). La patología posquirúrgica está representada por las puntuaciones de Gleason de la patología y los grupos de grados de Gleason, las fases de la patología, el estado del margen quirúrgico después de la prostatectomía, el estado de invasión tumoral de las vesículas seminales y los ganglios linfáticos pélvicos (por número y porcentaje de pacientes). En este sentido, se observa que la extensión extracapsular no se proporcionó como parámetro principal sino que se derivó de la fase de la patología pT3a. El seguimiento demuestra los períodos de seguimiento medio y mediano en meses después de la cirugía para todos los pacientes. La categoría de resultado ilustra la recidiva bioquímica (RBQ) y la recidiva clínica a metástasis (RC) acumulada a los 5 y 10 años del tratamiento primario posquirúrgico. La categoría de tratamiento enumera el inicio acumulativo a los 5 y 10 años para la radioterapia de rescate (RTR) o la terapia de privación de andrógenos de rescate (TPAR) después de la cirugía. La mortalidad se muestra como supervivencia específica del cáncer de próstata (SECP), así como supervivencia general (SG). Para todos los resultados, se muestra el número de hombres que experimentaron el resultado por el número total de hombres con el respectivo seguimiento a los 5 o 10 años, en donde el porcentaje de acontecimientos se da entre paréntesis. (B) Datos demográficos de la cohorte de pacientes con biopsia diagnóstica. (N/D = no disponible).

Métodos de laboratorio

Para tener en cuenta la posible heterogeneidad del tumor, los dos cortes de tejido de la cohorte con PR se combinaron

antes de la extracción del ácido nucleico. Se abordó una diferencia potencial en la celularidad tumoral de los cortes de tejido mediante la normalización de los resultados de RT-qPCR de las transcripciones de PDE4D a los cuatro genes de referencia HPRT1, TUBA1B, PUM1 y TBP. Todos los métodos de laboratorio molecular utilizados, incluidos los cebadores de y las sondas de oligonucleótidos para RT-qPCR (PCR cuantitativa en tiempo real), la extracción de ARN, y el control de calidad y los procedimientos para incluir/excluir muestras del análisis estadístico se describieron anteriormente (véase Alves de Inda M. *et al.*, "Validation of Cyclic Adenosine Monophosphate Phosphodiesterase-4D7 for its Independent Contribution to Risk Stratification in a Prostate Cancer Patient Cohort with Longitudinal Biological Outcomes", *European Urology Focus*, 2017).

Secuenciación de ARN

Procesamiento de muestras de ARN: Se usaron 100 ng de ARN total como entrada para eliminar el ARN ribosómico usando el kit de eliminación de ARNr Ribo-Zero Gold (humano/ratón/rata) (Illumina Inc.) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Para la construcción de bibliotecas, se utilizó el total del ARN agotado como entrada en el kit de preparación de bibliotecas Scriptseq V2 RNA-Seq (Epicentre/Illumina Inc.). Las bibliotecas de RNAseq preparadas se secuenciaron utilizando un sistema de secuenciación NextSeq 500 (extremo emparejado; longitud de lectura de 2 x 75 pb; aprox. 80 millones de lecturas totales por muestra).

Procesamiento de datos de RNAseq: Los datos sin procesar de RNAseq se preprocesaron utilizando el software bcl2fastq de Illumina que incorpora un filtrado por puntuaciones phred, reduciendo de este modo las lecturas de baja calidad. Dado que FFPE puede degenerar las bases, los resultados de la secuenciación se han filtrado utilizando un algoritmo de puntuación para seleccionar lecturas que representen la fracción de alta calidad. La puntuación se calculó para un conjunto de lecturas en una muestra de la siguiente manera: El conjunto de lecturas se alineó con un genoma de referencia. El resultado de la alineación para cada lectura (es decir, el número de bases que se asignan correctamente al genoma de referencia) se contó por lectura. El número total de bases mapeadas con éxito se sumó sobre todas las lecturas del conjunto. Esta suma se dividió por el número total de bases del conjunto. El número relativo resultante se denominó puntuación:

$$\text{Puntuación} = \frac{\text{suma de todas las lecturas en la muestra (N_BASES_ALINEADAS por lectura)}}{\text{N_BASES_MUESTRA;}} \quad (2)$$

Se utilizó un filtro de puntuación para seleccionar el subconjunto de lecturas que contribuyen a la puntuación EQ por su buen resultado de alineación (todas o la mayoría de las bases se asignan correctamente al genoma). El subconjunto derivado de lecturas de alta calidad se seleccionó para su posterior procesamiento. Si las lecturas se mapearon fragmentándolas (lo que puede ser necesario al alinear el ARN), la medida se calculó en función de la calidad de alineación de los fragmentos y los fragmentos se seleccionaron en consecuencia.

Filtrado de calidad de lectura: Para retener solo lecturas de alta calidad, se aplicaron las siguientes etapas de filtrado. Las lecturas se descartaron cuando >50 % de las bases tenían una puntuación de phred <11; las bases en los extremos de lectura cortan la lectura si la puntuación de phred es <11; las lecturas <63 bases se descartaron; las lecturas con identificaciones de bases desconocidas (N) se eliminaron; solo se mantuvieron las lecturas donde los pares en cada lectura pasó el filtro de calidad.

Cálculo de la expresión génica: Para garantizar la comparabilidad de los valores de expresión entre muestras, todos los recuentos de lectura se normalizaron mediante el método de transcripciones por millón (TPM) como se ha implementado en el algoritmo RSEM (véase Li B. *et al.*, "RNA-Seq gene expression estimation with read mapping uncertainty", *Bioinformatics*, Vol. 26, N.º 4, páginas 493-500, 2010).

Análisis de datos y estadísticas

La generación de la expresión de la transcripción de PDE4D normalizada se realizó restando el Cq de RT-qPCR de la transcripción de PDE4D respectiva del Cq de RT-qPCR promediado de los genes de referencia. Los perfiles de expresión de PDE4D5, PDE4D7 y PDE4D9 normalizados se transformaron en puntuaciones de PDE4D5, PDE4D7 y PDE4D9, como se ha descrito para PDE4D7 en detalle anteriormente. En el análisis de correlación para varios resultados biológicos y relacionados con el tratamiento disponibles (consúltese la TABLA 10), las puntuaciones de la transcripción de PDE4D se utilizaron como una variable continua o categórica definida como: a) puntuación de PDE4D5/7/9 (1≤2); b) puntuación de PDE4D5/7/9 (>2 y ≤3); c) puntuación de PDE4D5/7/9 (>3 y ≤4); y d) puntuación de PDE4D5/7/9 (>4 y ≤5). La puntuación de riesgo de CAPRA y las categorías correspondientes de riesgo bajo (1), intermedio (2), alto (3) se calcularon como se describe en Cooperberg M.R. Se aplicaron análisis de regresión de Cox univariado y multivariado y análisis de Kaplan Meier para correlacionar la supervivencia libre de progresión de la recidiva bioquímica (RBQ), o la supervivencia libre de tratamiento secundario (radiación de rescate o privación de andrógenos) (STFS) con la puntuación de PDE4D7 en la cohorte con PR (n = 536) y la cohorte con PR* de Taylor B.S. *et al.*, "Integrative genomic profiling of human prostate cancer", *Cancer Cell*, Vol. 18, N.º 1, páginas 11-22, 2010 (178 pacientes de los cuales 130 se incluyeron en nuestro estudio) y la cohorte con BD (n = 151). Para determinar el estado de TMPRSS2-ERG de muestras de pacientes en cohortes de Exon Array, se usaron valores de expresión de ERG relativos y se aplicó partición alrededor de Medoides (PAM, paquete R, "agrupación" k = 2) para asignar las muestras

de pacientes al grupo positivo o negativo de ERG en función de la expresión. Los análisis de la curva de decisión se realizaron como se describe en Vickers A.J. *et al.*, "Extension to decision curve analysis, a novel method for evaluating diagnostic tests, prediction models and molecular markers", BMC Medical Informatics and Decision Making, Vol. 8, páginas 1-17, 2008. Para el análisis estadístico, se utilizó el paquete de software MedCalc (MedCalc Software BVBA, Ostende, Bélgica).

RESULTADOS

La asociación de las puntuaciones de la transcripción de PDE4D con los resultados clínicos longitudinales depende del estado de fusión de TMPRSS2-ERG

En primer lugar, se propuso hacer un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier de las categorías de puntuación de PDE4D7 en muestras de pacientes con reordenamiento positivo frente a fusión génica negativa para TMPRSS2-ERG. En total, se incluyeron 536 muestras de pacientes con datos sobre el estado de TMPRSS2-ERG, de las cuales 280 (52,2 %) se definieron como positivas para fusión, mientras que 256 muestras (47,8 %) se definieron como ausentes de este acontecimiento de fusión específico de próstata. La recidiva bioquímica (RBQ) se seleccionó como criterio de valoración alternativo para la progresión de la enfermedad posquirúrgica debido al número significativo de acontecimientos para este resultado en las cohortes de pacientes estudiadas (consúltese la TABLA 10).

Se observó una clara diferencia en el análisis de supervivencia libre de progresión de RBQ entre los tumores con fusión positivos frente a los negativos con un valor p de orden logarítmico altamente significativo ($<0,0001$) para las categorías de PDE4D7 en presencia de la fusión génica TMPRSS2-ERG reordenada (véase figura 12). El grupo de pacientes con el nivel más alto de expresión de PDE4D7 (es decir, puntuaciones de PDE4D7 de 4 a 5) mostró el riesgo más bajo de progresión de la enfermedad después de la cirugía en los cánceres positivos para la fusión TMPRSS2-ERG. En cambio, en los tumores de próstata sin un acontecimiento de fusión génica de ERG, la discriminación en la supervivencia de Kaplan-Meier entre las cuatro categorías diferentes de PDE4D7 definidas no fue significativa (valor p de orden logarítmico = 0,08; véase la figura 13). De manera interesante, al observar el análisis de supervivencia libre de progresión de RBQ de la puntuación de PDE4D5, encontramos la situación opuesta en comparación con lo que se observó para las puntuaciones de PDE4D7. Solo en tumores libres de fusión génica, las categorías de puntuación de PDE4D5 predijeron significativamente (valor p de orden logarítmico $<0,0001$) la recaída bioquímica (véanse las figuras 14 y 15). Se observó un resultado similar al de las puntuaciones de PDE4D5 también para las categorías de puntuación de PDE4D9 con un valor p de orden logarítmico $<0,0001$ en el análisis de supervivencia en tumores negativos para TMPRSS2-ERG. Sin embargo, en contraste con el análisis de las puntuaciones de PDE4D5, el análisis de supervivencia de las categorías de puntuación de PDE4D9 en los cánceres con fusión génica positiva también resultó en una asociación significativa con la recidiva bioquímica, aunque con un valor p algo más débil en comparación con los tumores negativos para TMPRSS2-ERG (valor p de orden logarítmico = 0,005 frente a valor p de orden logarítmico $<0,0001$, respectivamente; véanse las figuras 16 y 17).

Después, se investigó en qué medida se determinó que las categorías de puntuación para las tres transcripciones de PDE4D expresadas en cáncer de próstata diferentes eran mutuamente excluyentes en muestras de pacientes individuales o si se veía la misma categoría de puntuación (por ejemplo, [1-2] o [4-5]) en las mismas muestras para las tres variantes de empalme de PDE4D estudiadas. Para ello, se trazó un mapa de calor (que no se muestra en las figuras) que incluía las 536 muestras de pacientes con una división inicial entre muestras positivas para la fusión génica TMPRSS2-ERG frente a muestras negativas para la fusión. Mientras que las muestras negativas para TMPRSS2-ERG se ordenaron según su categoría de puntuación de PDE4D5 o PDE4D9, las muestras positivas para la fusión génica se ordenaron de acuerdo con su categoría de puntuación de PDE4D7 de menor a mayor. Los mapas de calor replicaron los resultados del análisis de supervivencia de Kaplan-Meier con más acontecimientos en las categorías más bajas de puntuación de isoformas PDE4D. Sin embargo, las categorías de puntuación de la transcripción de PDE4D no se superponían hasta cierto punto dentro de una muestra de pacientes. Al enfocarse en la categoría de puntuación más baja (es decir, todas las puntuaciones para PDE4D5/PDE4D7/PDE4D9 entre [1-2]), se identificaron 31 muestras con al menos una de las tres transcripciones de PDE4D con una categoría de puntuación [1-2] (véase la figura 18). Para tres muestras (marcadas en negrita) se midió la categoría de puntuación más baja para las tres transcripciones de PDE4D, mientras que para dos muestras (marcadas en cursiva y negrita) al menos dos transcripciones de PDE4D pertenecían a la categoría de puntuación más baja. Para las otras 26 muestras, solo se midió una variante de empalme de PDE4D expresada muy baja, mientras que las otras dos isoformas, respectivamente, mostraron niveles de expresión más altos en estas muestras. El riesgo de desarrollar metástasis o de morir de cáncer de próstata (6 y 5 de los 31 pacientes, respectivamente) aumenta fuertemente con niveles de expresión reducidos de múltiples isoformas PDE4D largas expresadas en la próstata (véase la figura 18). Asimismo, la escala de tiempo después de la cirugía para un acontecimiento como RBQ fue generalmente más corta (<2 años) en aquellos pacientes con al menos dos puntuaciones de transcripción de PDE4D [1-2] y/o [2-3]. Por el contrario, cuanto mayor sea el nivel de expresión de al menos una de las tres variantes de empalme de PDE4D, menor será la posibilidad de experimentar RBQ después de la cirugía. O bien, en caso de que sucediera el acontecimiento, era típicamente en una escala de tiempo más larga (2-5 años, en algunos casos >5 años después del tratamiento primario). Considerados en conjunto, estos datos indican que, junto a PDE4D7, otras transcripciones largas de PDE4D, en concreto, PDE4D5 y PDE4D9, también pueden tener un valor de pronóstico significativo en el cáncer de próstata. Por lo tanto, se planteó la hipótesis de que la suma de la puntuación de PDE4D5 y PDE4D9, a la de PDE4D7, podría

aumentar el poder para predecir el riesgo posquirúrgico de progresión de la enfermedad, ya sea sobre las variables clínicas o sobre el modelo basado en PDE4D7 descrito anteriormente (véase también Alves de Inda M. *et al.* y van Strijp D. *et al.*, "The Prognostic PDE4D7 Score in a Diagnostic Biopsy Prostate Cancer Patient Cohort with Longitudinal Biological Outcomes", Prostate Cancer, 2018).

Modelo de regresión logística de variables clínicas y transcripciones largas de PDE4D expresadas en cáncer de próstata

Para probar este concepto, desarrollamos un modelo de pronóstico para incluir la puntuación clínica de CAPRA (véase Cooperberg M.R.) junto con las puntuaciones del perfil de expresión génica de PDE4D5, PDE4D7 y PDE4D9. Para el desarrollo del modelo se utilizaron las cohortes con PR (n = 536) y PR* (n = 130). Se realizó un análisis de regresión logística para predecir la recaída bioquímica posquirúrgica en las cohortes con PR y PR* para estimar los pesos de la puntuación de CAPRA, así como de las transcripciones de PDE4D. Los coeficientes se calcularon por regresión logística. Después, se ajustaron los coeficientes iniciales después del análisis de regresión logística de las cuatro entradas del modelo en la cohorte con PR* calculando un promedio de los coeficientes para las cohortes con PR y PR*, por tanto teniendo en cuenta la heterogeneidad de los diferentes grupos de pacientes. El modelo final CAPRA y PDE4D5/7/9 ($co_1 \cdot \text{puntuación de PDE4D5} + co_2 \cdot \text{puntuación de PDE4D7} + co_3 \cdot \text{puntuación de PDE4D9} + co_4 \cdot \text{puntuación de CAPRA}$, donde co_1 , co_2 , co_3 y co_4 son los coeficientes de regresión) se probó por su poder de pronóstico para predecir RBQ, así como el inicio del tratamiento secundario después de la cirugía (es decir, radiación o privación hormonal) en la cohorte independiente de pacientes con BD. Para cualquier otro resultado, como metástasis o muerte, se usaron las cohortes con PR y PR* (observación: estos criterios de valoración clínicos no se utilizaron durante el desarrollo del modelo). En la siguiente TABLA 11 se proporciona una descripción general del modelo de regresión logística.

TABLA 11: El modelo de combinación de puntuación de CAPRA y PDE4D5/7/9 fue desarrollado mediante la regresión logística de la puntuación de CAPRA y los valores de expresión de PD4D5, PDE4D7 y PDE4D9 normalizados en la cohorte de pacientes con PR (n = 480 con seguimiento completo a los 5 años después de la cirugía) y en la cohorte con PR* (n = 130; Taylor et al, 2010). Los coeficientes de regresión logística para las dos cohortes se promediaron para generar un coeficiente medio para PD4D5, PDE4D7 y PDE4D9 y la puntuación de CAPRA en función de los datos de dos cohortes de pacientes independientes para tener en cuenta la variación de diferentes grupos de pacientes. Estos coeficientes se utilizaron como pesos en el modelo de regresión final de CAPRA y PDE4D5/7/9. Observación: La puntuación de CAPRA se calcula con base en Cooperberg M.R.; sin embargo, dado que faltaba la información sobre el número de núcleos de biopsia positivos para la cohorte con PR*, la puntuación de CAPRA para esta cohorte se calculó utilizando solo la edad del paciente, PSA preoperatorio, puntuación de Gleason de la biopsia y fase clínica. La influencia de la información faltante en los núcleos de biopsia fue muy limitada, según se probó en la cohorte con PR y en la cohorte con BD (datos no mostrados).

Cohorte con PR de regresión logística (PDE4D5, PDE4D7, PDE4D9, CAPRA)				
DependienteY	RBQ			
Método	Introducir			
Tamaño de la muestra	480			
Casos positivos	169 (35,21 %)			
Casos negativos	311 (64,79 %)			
Coeficientes y errores estándar				
Variable	Coeficiente	Error estándar	Wald	P
PDE4D5	-0,60657	0,16298	13,8512	0,0002
Constante	1,371151	0,53891	6,5336	0,0106
Variable	Coeficiente	Error estándar	Wald	P
PDE4D7	-0,95369	0,16742	32,4485	<0,0001
Constante	2,51574	0,5518	20,7859	<0,0001
Variable	Coeficiente	Error estándar	Wald	P
PDE4D9	-0,68031	0,189	12,9565	0,0003
Constante	1,60341	0,61852	6,7201	0,0095
Variable	Coeficiente	Error estándar	Wald	P
Puntuación de CAPRA	0,81575	0,086203	89,5511	<0,0001
Constante	-3,53088	0,33073	113,9781	<0,0001

(continuación)

Cohorte con PR* de regresión logística (PDE4D5, PDE4D7, PDE4D9, CAPRA)

DependienteY	RBQ
Método	Introducir
Tamaño de la muestra	130
Casos positivos	26 (20,00 %)
Casos negativos	104 (80,00 %)

Coeficientes y errores estándar

Variable	Coeficiente	Error estándar	Wald	P
PDE4D5	-0,91989	0,41366	4,9451	0,0262
Constante	6,8611	3,68577	3,4652	0,0627
Variable	Coeficiente	Error estándar	Wald	P
PDE4D7	-0,47163	0,23486	4,0326	0,0446
Constante	2,4353	1,88706	1,6655	0,1969
Variable	Coeficiente	Error estándar	Wald	P
PDE4D9	-0,77544	0,32339	5,7495	0,0165
Constante	5,30545	2,77079	3,6664	0,0555
Variable	Coeficiente	Error estándar	Wald	P
Puntuación de CAPRA	0,48565	0,13132	13,6763	0,0002
Constante	-2,32506	0,37523	38,394	<0,0001

Modelo Promedio

Coeficientes

co ₁	PDE4D5	-0,76
co ₂	PDE4D7	-0,71
co ₃	PDE4D9	-0,73
co ₄	Puntuación de CAPRA	0,65

^a 459 muestras para análisis de CAPRA

En una realización particularmente preferida,

- 5 el coeficiente co₁ para PDE4D5 está en el intervalo de -1,26 a -0,26, preferentemente, en el intervalo de -1,16 a -0,36, más preferentemente, en el intervalo de -1,06 a -0,46, más preferentemente, en el intervalo de -0,96 a -0,56, más preferentemente, en el intervalo de -0,86 a -0,66, lo más preferentemente, -0,76, y/o
- 10 el coeficiente co₂ para PDE4D7 está en el intervalo de -1,21 a -0,21, preferentemente, en el intervalo de -1,11 a -0,31, más preferentemente, en el intervalo de -1,01 a -0,41, más preferentemente, en el intervalo de -0,91 a -0,51, más preferentemente, en el intervalo de -0,81 a -0,61, lo más preferentemente, -0,71, y/o
- 15 el coeficiente co₃ para PDE4D9 está en el intervalo de -1,23 a -0,23, preferentemente, en el intervalo de -1,13 a -0,33, más preferentemente, en el intervalo de -1,03 a -0,43, más preferentemente, en el intervalo de -0,93 a -0,53, más preferentemente, en el intervalo de -0,83 a -0,63, lo más preferentemente, -0,73, y/o
- el coeficiente co₄ para la puntuación de CAPRA prequirúrgico está en el intervalo de 0,15 a 1,15, preferentemente, en el intervalo de 0,25 a 1,05, más preferentemente, en el intervalo de 0,35 a 0,95, más preferentemente, en el intervalo de 0,45 a 0,85, más preferentemente, en el intervalo de 0,55 a 0,75, lo más preferentemente, 0,65.

Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier del modelo de CAPRA y PDE4D5/7/9

- 20 En el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier, el modelo de CAPRA y PDE4D5/7/9 estratificó a 29 hombres (19,2 %) de la cohorte con BD total (n = 151) dentro de la clase de puntuación más baja [1-2] en un grupo de pacientes sin riesgo sobre el periodo de seguimiento de 60 a 200 meses de recaída de PSA ni ningún riesgo de iniciar tratamientos secundarios (véanse las figuras 19 y 20). Al aumentar ligeramente el límite de esta categoría de puntuación del modelo de [1-2] a [1-2,1], el número de hombres en este grupo sin riesgo de progresión de la enfermedad posquirúrgica
- 25 aumentará de 29 a 36 sujetos (23,8 %; datos no mostrados). En cambio, el paciente con las categorías más altas de puntuaciones de CAPRA y PDE4D5/7/9 de [3-4] y [4-5] experimenta un riesgo de progresión bioquímica dentro de los 5 años después de la cirugía del 63,9 % y 83,3 %, respectivamente. De manera similar, el riesgo de someterse a un tratamiento secundario estimado a partir del análisis de supervivencia en un periodo de 5 años después de la cirugía fue del 44,1 % y del 75 % para estos grupos de pacientes, respectivamente (véanse las figuras 19 y 20).

30

Análisis de la curva ROC del modelo CAPRA y PDE4D5/7/9

Para la cohorte con BD (como se indicó anteriormente), se probaron como resultados la RBQ y el inicio de la terapia secundaria. Se comparó el modelo de CAPRA y PDE4D5/7/9 con el modelo de CAPRA y PDE4D7 descrito anteriormente (véase también van Strijp D. *et al.*). Para ambos criterios de valoración clínicos probados, identificamos un aumento en el ABC (área bajo la curva) del 10 % y el 6 %, respectivamente, en comparación con la puntuación de CAPRA sola y el 5 % y el 4 %, respectivamente en comparación con el modelo de CAPRA y PDE4D7 (véanse las figuras 21 y 22).

Para explorar más a fondo este efecto, se probaron otros resultados además de la recaída bioquímica. Según se desarrolló el modelo de combinación de las puntuaciones de transcripción de CAPRA y PDE4D utilizando RBQ como criterio de valoración en las dos cohortes con prostatectomía radical (PR y PR*), no se probó el modelo en esos criterios de valoración en estas cohortes. En su lugar, se usaron otros resultados para probar como la progresión a metástasis después de la cirugía o la muerte por cáncer de próstata después de tratamientos primarios (es decir, PR) o secundarios (es decir, RTR, radioterapia de rescate); TPAR (terapia de privación de andrógenos de rescate) para investigar el valor añadido potencial de PDE4D5 y PDE4D9 al modelo de CAPRA y PDE4D7 descrito anteriormente. La TABLA 12 proporciona una descripción general del aumento en las ABC (áreas bajo las curvas) de hasta un 5 % y hasta un 12 % en comparación con la puntuación de CAPRA o el modelo de puntuación de CAPRA y PDE4D7, respectivamente cuando se utiliza el valor de pronóstico adicional de PDE4D5 y PDE4D9 además del modelo de puntuación de CAPRA y PDE4D7. Estos datos indican que el uso de transcripciones de PDE4D relevantes para la próstata adicionales puede aumentar el poder de pronóstico de nuestro modelo de combinación publicado previamente de la puntuación de CAPRA y PDE4D7.

TABLA 12: Descripción general de las ABC para la puntuación de CAPRA, los modelos de regresión de CAPRA y PDE4D7, y de CAPRA y PDE4D5/7/9 para predecir múltiples criterios de valoración en varias cohortes de pacientes.

Cohorte de pacientes	Criterio de valoración clínico probado (postratamiento)	N.º de acontecimientos	Puntuación de CAPRA y PDE 4D5/7/9	Puntuación de CAPRA y PDE 4D7	Puntuación de CAPRA
			ABC		
PR* (n = 130)	metástasis (poscirugía)	8 (6,2 %)	0,86	0,82	0,74
BD (n = 151)	recidiva de PSA a los 5 años (poscirugía)	45 (19,8 %)	0,87	0,82	0,77
BD (n = 151)	inicio a los 5 años de tratamiento secundario (poscirugía)	27 (17,9 %)	0,82	0,78	0,76
PR (n = 220)	muerte por cáncer de próstata a los 10 años (poscirugía) (pGleason >6)	21 (11,1 %)	0,78	0,78	0,74
PR (n = 86)	muerte por cáncer de próstata a los 10 años (post-RTR)	18 (20,9 %)	0,78	0,76	0,7
PR (n = 61)	muerte por cáncer de próstata a los 10 años (post-TPAR)	17 (27,9 %)	0,74	0,72	0,67

Se indica la cohorte de pacientes que se utilizó para el criterio de valoración respectivo, incluido el número de pacientes con los respectivos períodos de seguimiento. Los criterios de valoración clínicos probados se proporcionan, incluido el número y el porcentaje de los acontecimientos probados respectivamente. Observación: La puntuación de CAPRA se calcula con base en Cooperberg M.R.; sin embargo, como faltaba la información sobre el número de núcleos de biopsia positivos para la cohorte con PR*, la puntuación de CAPRA para esta cohorte se calculó utilizando la edad del paciente, PSA preoperatorio, puntuación de Gleason de la biopsia y fase clínica solamente. La influencia de la información faltante en los núcleos de biopsia fue muy limitada, según se probó en la cohorte con PR y con BD.

Análisis de la curva de decisión del modelo de CAPRA y PDE4D5/7/9

El análisis de la curva de decisión es un análisis del beneficio neto, que compara las tasas ponderadas de verdaderos positivos con las de falsos positivos a través de diferentes umbrales de riesgo que un médico/paciente podría querer aceptar (véase Vickers A.J. *et al.*, "Net benefit approaches to the evaluation of prediction models, molecular markers, and diagnostic tests", BMJ, Vol. 25, 2016). Se exploró el beneficio neto de evitar el tratamiento primario en función del riesgo previsto de una recaída del PSA después de la cirugía para la puntuación de CAPRA y la puntuación de CAPRA y PDE4D7 frente al modelo de combinación de CAPRA y PDE4D5/7/9 presentado en el presente caso. El análisis demostró que todos los modelos mostraron un mejor beneficio neto en comparación con la estrategia "tratar todos", mientras que el modelo combinado de CAPRA con las tres transcripciones de PDE4D reveló el mejor beneficio neto

en todos los umbrales de decisión modelados (véase la figura 23). De manera similar, el análisis de reducción neta en el tratamiento primario reveló una diferencia sustancial en la reducción del tratamiento entre la puntuación de CAPRA y el modelo combinado de CAPRA y PDE4D5/7/9 en todos los umbrales de decisión (véase la figura 24). Además, la adición de PDE4D5 y PDE4D9 al modelo CAPRA y PDE4D7 mejora claramente el beneficio neto en el análisis de la curva de decisión y reduciría de manera más eficaz el número de intervenciones por cada 100 pacientes en comparación con el modelo de combinación de CAPRA con PDE4D7 solo.

Se ilustra que el modelo de riesgo CAPRA y PDE4D7 presentado anteriormente se puede mejorar aún más añadiendo otras transcripciones largas de PDE4D al modelo. La justificación de este beneficio de pronóstico adicional de PDE4D5 y PDE4D9 está respaldada por las diferencias en el poder de predicción entre los tumores de pacientes positivos frente a los negativos con fusión génica TMPRSS2-ERG. Al complementar PDE4D7 con las otras dos transcripciones de PDE4D relevantes para el cáncer de próstata, PDE4D5 y PDE4D9, se construyó un modelo de pronóstico más completo para evaluar el riesgo de progresión de la enfermedad antes de la intervención primaria.

15 Análisis

Se ha demostrado que un modelo predictivo del algoritmo de riesgo clínico CAPRA en combinación con el biomarcador de cáncer de próstata PDE4D7 aporta valor a la estratificación del riesgo de cáncer de próstata (véase también Alves de Inda M. *et al.* y van Strijp D. *et al.*). Los resultados experimentales proporcionados demuestran que PDE4D7 añade valor independiente al modelo clínico CAPRA y mejora significativamente el poder de pronóstico para predecir la progresión de la enfermedad posquirúrgica. Con el fin de aumentar aún más el valor de este modo de combinación de CAPRA y PDE4D7, se identificaron diferencias de expresión de varias isoformas largas de PDE4D en el material del tumor primario que eran diferentes para el reordenamiento génico TMPRSS2-ERG específico del cáncer de próstata (véase Böttcher R. *et al.*, "Human PDE4D isoform composition is deregulated in primary prostate cancer and indicative for disease progression and development of distant metastases", *Oncotarget*, Vol. 7, N.º 43, páginas 70669-70684, 2016).

Los datos del estudio presentados aquí nos permitieron diseccionar el impacto de tres transcripciones diferentes de PDE4D, PDE4D5, PDE4D7 y PDE4D9 sobre el riesgo de progresión de la enfermedad posquirúrgica en función del antecedente genómico del tumor del paciente. De manera interesante, se encontró que PDE4D7 se asoció significativamente con la recidiva de la enfermedad posterior al tratamiento en un antecedente positivo de fusión TMPRSS2-ERG, mientras que fue de menos pronóstico en pacientes sin este acontecimiento de fusión génica en particular. En cambio, PDE4D5 y PDE4D9 fueron de alto pronóstico en un antecedente genómico sin fusión, mientras que PDE4D5 no lo fue y PDE4D9 se asoció de manera menos significativa con la progresión de la enfermedad cuando la fusión genómica estaba presente.

La vigilancia activa (VA) se ha convertido en una alternativa de tratamiento aceptada y es recomendada por las guías nacionales para hombres con cáncer de próstata de bajo y muy bajo riesgo (véase Briganti A. *et al.*, "Active Surveillance for Low-risk Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2018", *European Urology*, Vol. 74, N.º 3, páginas 357-368, 2018). El principio rector de VA es retrasar, no evitar el tratamiento primario. El cambio de VA a intervención activa debe realizarse mientras la intención del tratamiento aún es curativa. Por consiguiente, los hombres en VA tienen que seguir estrictos programas de seguimiento, ya que la interrupción y el cambio al tratamiento activo tienen lugar ante el primer signo de progresión de la enfermedad, como un aumento del PSA, una puntuación de Gleason de la biopsia o una migración de la fase clínica. Sin embargo, teniendo en cuenta el bajo riesgo de mortalidad de los hombres en el arma de seguimiento activo del ensayo ProtecT, es cuestionable hasta qué punto estos cambios observados en la presentación clínica de la enfermedad se correlacionan con la verdadera progresión biológica de la enfermedad (véase Hamdy C.F. *et al.*, "10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer", *The New England Journal of Medicine*, Vol. 375, páginas 1415-1424, 2016).

En la actualidad, se considera la nueva tecnología como la IRM multiparamétrica o la genómica para la estratificación de los hombres en vigilancia activa o para el seguimiento de los hombres en VA (véase Einiluoto J.T., "Repeat multiparametric MRI in prostate cancer patients on active surveillance", *PLoS ONE*, Vol. 12, N.º 12, 2017, y Canfield S. *et al.*, "Active Surveillance Use Among a Low-risk Prostate Cancer Population in a Large US Payer System: 17-Gene Genomic Prostate Score Versus Other Risk Stratification Methods", *Reviews in Urology*, Vol. 19, N.º 4, páginas 203-212, 2017). Si bien se ha estimado que el coste longitudinal de VA alcanza el mismo orden de magnitud que las intervenciones primarias (véase Keegan K.A. *et al.*, "Active surveillance for prostate cancer compared with immediate treatment: an economic analysis", *Cancer*, Vol. 118, N.º 14, páginas 3512-3518, 2012) impulsado por el coste de las biopsias repetidas en particular (véase Dall'Era M.A., "The economics of active surveillance for prostate cancer", *Current Opinion in Urology*, Vol. 23, N.º 3, páginas 278-282, 2013), cualquier herramienta técnica implementada recientemente solo puede ser rentable si su uso lleva a que menos hombres interrumpan la VA con un cambio al tratamiento definitivo y/o si se minimizan los programas de vigilancia (o incluso se evitan en algunos pacientes).

Se cree que la combinación de una métrica clínica como la puntuación de CAPRA con biomarcadores genómicos como los que se presentan en el presente caso, a saber, evaluación de transcripciones de PDE4D (5/7/9) de forma larga para predecir el riesgo futuro de que un paciente experimente progresión de la enfermedad, puede brindar apoyo en el futuro para seleccionar pacientes que se incluirán en la vigilancia activa que requieren un seguimiento muy

limitado (poco o ninguno) durante un período de tiempo definido después del inicio de la vigilancia (activa).

La invención se refiere a un método de estratificación del riesgo prequirúrgico de un sujeto con cáncer de próstata, que comprende determinar un perfil de expresión génica para la variante 7 de la fosfodiesterasa 4D (PDE4D7) en una muestra biológica obtenida del sujeto, determinar una puntuación de riesgo basada en la expresión para el sujeto en función del perfil de expresión génica, y determinar una puntuación de pronóstico de riesgo prequirúrgico para el sujeto en función de la puntuación de riesgo basada en la expresión y las variables clínicas prequirúrgicas del sujeto. Esto puede permitir una estratificación mejorada del sujeto en un entorno prequirúrgico que puede dar como resultado mejores decisiones de tratamiento primario. Por ejemplo, la puntuación de pronóstico de riesgo prequirúrgico puede permitir hacer mejores recomendaciones sobre si seleccionar vigilancia activa frente a intervención activa, por ejemplo, prostatectomía radical, para ciertas subpoblaciones de pacientes con cáncer de próstata.

La lista de secuencias adjunta, titulada 2017PF02734_Sequence Listing_ST25 se incorpora en el presente documento por referencia, en su totalidad.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Koninklijke Philips N.V.

<120> ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO PREQUIRÚRGICO BASADA EN LA EXPRESIÓN DE PDE4D7 Y LAS VARIABLES CLÍNICAS PREQUIRÚRGICAS

<130> 2017PF02734

<160> 73

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 7801

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 1

ES 2 911 245 T3

gtggtggccg cgcacccggc cgcggctgat tcattcactt caagtgccgt gcagaaggct	60
cggcaggcgg ggcgggctg gggccgcggc tccgggttg ggaccgagga gatccggctg	120
tggaccagac gctcctctgc ggggcgggca cccaagcgcg ctgccaccc cctcgccatc	180
cgctagagcc gggctcctgg actgggactc gggcccgccg cacagttgaa aagtcgcata	240
gtggtttttc cgctcgcgtc gctgtgtgaa agttggctcg ccgctctttg cacgccctcc	300
ctggaggccg acccgagacg ccaagctgga gagaccgtgc ctccccgagg ccggccgccc	360
cgcgagcaca gcctccgccc ccgttgcaact gccgggctgg gcaatatgaa ggagcagccc	420
tcagtgtccg gcaccgggca tccgagcatg gcggggtatg gcaggatggc cccctttgaa	480
ctcgctagcg gaccctgtaa gcgcttgaga actgagtccc cctttccctg tctcttcgca	540
gaggaggcct accagaaact ggccagcag accctggagg agctggactg gtgtctggac	600
cagctagaga ccctacagac caggcactcc gtcagtgaga tggcctcaa caagtttaaa	660
aggatgctta atcgggagct caccatctc tctgaaatga gtcggtctgg aaatcaagtg	720
tcagagttta tatcaaacac attcttagat aagcaacatg aagtggaaat tccttctcca	780
actcagaagg aaaaggagaa aaagaaaaga ccaatgtctc agatcagtgg agtcaagaaa	840
ttgatgcaca gctctagtct gactaattca agtatcccaa ggtttgaggt taaaactgaa	900
caagaagatg tccttgccaa ggaactagaa gatgtgaaca aatggggtct tcatgttttc	960
agaatagcag agttgtctgg taaccggccc ttgactgtta tcatgcacac catttttcag	1020
gaacgggatt tattaaaaac atttaaaatt ccagtagata ctttaattac atatcttatg	1080
actctcgaag accattacca tgctgatgtg gcctatcaca acaatatcca tgctgcagat	1140
gttgtccagt ctactcatgt gctattatct acacctgctt tggaggctgt gtttacagat	1200
ttggagattc ttgcagcaat ttttgccagt gcaatacatg atgtagatca tcctgggtgtg	1260
tccaatcaat ttctgatcaa tacaaactct gaacttgctt tgatgtacaa tgattcctca	1320

ES 2 911 245 T3

gtcttagaga accatcattt ggctgtgggc tttaaattgc ttcaggaaga aaactgtgac	1380
atthttccaga atthtgaccaa aaaacaaaaga caatctthtaa ggaaaatggg cattgacatc	1440
gtacttgcaa cagatatgtc aaaacacatg aatctactgg ctgatttgaa gactatgggt	1500
gaaactaaga aagtgacaag ctctggaggt cttcttcttg ataattattc cgataggatt	1560
cagggttcttc agaatatggg gcactgtgca gatctgagca acccaacaaa gcctctccag	1620
ctgtaccgcc agtggacgga ccggataatg gaggagttct tccgccaagg agaccgagag	1680
agggaaactg gcattggagat aagcccatg tgtgacaagc acaatgcttc cgtggaaaaa	1740
tcacaggtgg gcttcataga ctatattgtt catccccctt gggagacatg ggcagacctc	1800
gtccaccctg acgcccagga taththtgac actthtgagg acaatcgtga atggtaccag	1860
agcacaaatcc ctgagagccc ctctctgca cctgatgacc cagaggaggg ccggcagggt	1920
caaactgaga aattccagtt tgaactaact ttagaggaag atggtgagtc agacacggaa	1980
aaggacagtg gcagtcaagt ggaagaagac actagctgca gtgactcaa gactcttgt	2040
actcaagact cagagtctac tgaaattccc cttgatgaac aggttgaaga ggaggcagta	2100
ggggaagaag aggaaagcca gcctgaagcc tgtgtcatag atgatcgctt tcctgacacg	2160
taacagtgca aaaactthca tgcctththt thththtaagt agaaaaattg thththaaagt	2220
gcattgtcaca tgccacaacc acggtcacac ctactgtca tctgccagga cgtthgttga	2280
acaaaactga ccttgactac tcagtccagc gctcaggaat atcgtaacca gththththc	2340
ctccatgtca tccgagcaag gtggacatct tcacgaacag cgtthththaac aagaththcag	2400
cttggttagag ctgacaaagc agataaaatc tactccaaat tathththcaag agagtgtgac	2460
tcattcaggca gccccaaagt thattggact tggggththct atthctththt atthgtththg	2520
aaththththca gaagaaaggc atthgcacaga gtgaactthaa tggacgaagc aacaaatathg	2580
tcaagaacag gacatagcac gaatctgtta ccagtaggag gaggatgagc cacagaaatt	2640
gcataaththt ctaaththcaa gtcttctga tacatgactg aatagtggtg thcagtgagc	2700
tgcactgacc tctacaththt gtatgatathg taaaacagat ththththtaga gcttactththt	2760
aththththaat gtattgagggt aththththta aaaaaacta tgttcagaac thctatctgcc	2820
actggttatht thththththc gagtaactthg caagthththca gtacaaatct gtgctacact	2880
ggataaaaaat ctaathththg aaththththt gcacctthata gththththcagca aththththg	2940
thththththg thctthththg thththththc caatgactthc catathththth aagagaaaaa	3000
caactthththg thththththg cctththththg aagththththt thththththt gcaththththt	3060
tcactctththc cagataagca gagthththct tcaccagthg thththththct gtgcaaagthg	3120
actathththg ctataatact thththththg thththththc thththththc gctthththg	3180
aactcagthca tcagthththg thththththg caagthththg athththththt acccagthg	3240

ES 2 911 245 T3

taaaatggtc agtctttttt agatgttttc ctacttagta tctcctaata acgttttgct	3300
gtgtcactag atgttcattt cacaagtgca tgtcttttcta ataatccaca catttcatgc	3360
tctaataatc cacacatttc atgctcattt ttattgtttt tacagccagt tatagtaaga	3420
aaaagggtttt tccccttggtg ctgctttata atttagcgtg tgtctgaacc ttatccatgt	3480
ttgctagatg aggtcttggtc aaatatatca ctaccattgt caccggtgaa aagaaacagg	3540
tagttaagtt aggggttaaca ttcatttcaa ccacgagggt gtatatcatg actagctttt	3600
actcttggtt tacagagaaa agttaaacag ccaactaggc agtttttaag aatattaaca	3660
atatattaac aaacaccaat acaactaatc ctatttggtt ttaatgattt caccatggga	3720
ttaagaacta tatcaggaac atccctgaga aacggtttta agtgtagcaa ctactcttcc	3780
ttaatggaca gccacataac gtgtaggaag tcctttatca cttatcctcg atccataagc	3840
atatcttgca gaggggaact acttctttaa acacatggag ggaaagaaga tgatgccact	3900
ggcaccagag ggtagtagtact gtgatgcac ctaaaatatt tattatattg gtaaaaattc	3960
tggttaaata aaaaattaga gatcactctt ggctgatttc agcaccagga actgtattac	4020
agtttttagag attaatccct agtgtttacc tgattatagc agttggcatc atggggcatt	4080
taattctgac tttatcccca cgtcagcctt aataaagtct tctttacctt ctctatgaag	4140
actttaaagc ccaaataatc atttttcaca ttgatattca agaattgaga tagatagaag	4200
ccaaagtggg tatctgacaa gtggaaaatc aaacgtttta gaagaattac aactctgaaa	4260
agcatttata tgtggaactt ctcaaggagc ctccctgggga ctggaaagta agtcatcagc	4320
caggcaaatg actcatgctg aagagagtcc ccatttcagt cccctgagat ctagctgatg	4380
cttagatcct ttgaaataaa aattatgtct ttataactct gatcttttac ataaagcaga	4440
agaggaatca actagttaat tgcaagggtt ctactctgtt tcctctgtaa agatcagatg	4500
gtaatctttc aaataagaaa aaaataaaga cgtatgtttg accaagtagt ttcacaagaa	4560
tatttgaggaa ctigtgttctt ttaattttat ttgtccctga gtgaagtcta gaaagaaagg	4620
taaagagtct agagtttatt cctctttcca aaacattctc attcctctcc tccttacct	4680
tagtatttcc cccacagagt gcctagaatc ttaataatga ataaaataaa aagcagcaat	4740
atgtcattaa caaatccaga cctgaaaggg taaagggttt ataactgcac taataaagag	4800
aggctctttt tttttcttcc agtttggttg tttttaatgg taccgtgttg taaagatacc	4860
cactaatgga caatcaaatt gcagaaaagg ctcaatatcc aagagacagg gactaatgca	4920
ctgtacaatc tgcttatcct tgcccttctc tcttgccaaa gtgtgcttca gaaatatata	4980
ctgctttaaa aaagaataaa agaatatcct tttaacaagtg gctttacatt tcctaaaatg	5040
ccataagaaa atgcaatatc tgggtactgt atggggaaaa aaatgtccaa gtttgtgtaa	5100

aaccagtgca	tttcagcttg	caagttactg	aacacaataa	tgctgtttta	attttgtttt	5160
atatcagtta	aaattcacaa	taatgtagat	agaacaaatt	acagacaagg	aaagaaaaaa	5220
cttgaatgaa	atggatttta	cagaaagctt	tatgataatt	tttgaatgca	ttattttattt	5280
tttgtgccat	gcattttttt	tctcaccaaa	tgaccttacc	tgtaatacag	tcttgtttgt	5340
ctgtttacaa	ccatgtattt	attgcaatgt	acatactgta	atgttaattg	taaattatct	5400
gttcttatta	aaacatcatc	ccatgatggg	atgggtgttg	tatatttgga	aactcttggt	5460
gagagaatga	atgggtgtgta	tacatactct	gtacattttt	cttttctcct	gtaatatagt	5520
cttgtcacct	tagagcttgt	ttatggaaga	ttcaagaaaa	ctataaaata	cttaaagata	5580
tataaattta	aaaaaacata	gctgcaggtc	tttgggtccc	gggctgtgcc	ttaacttta	5640
ccaatatttt	cttctgtttt	gctgcatttg	aaaggtaaca	gtggagctag	ggctgggcat	5700
tttcatcca	ggctttta	tgattagaat	tctgccaaata	ggtggatttt	acaaaaccac	5760
agacaacctc	tgaaagattc	tgagaccctt	ttgagacaga	agctcttaag	tacttcttgc	5820
cagggagcag	cactgcatgt	gtgatggttg	tttgccatct	gttgatcagg	aactacttca	5880
gctacttgca	tttgattatt	tccttttttt	ttttttttaa	ctcggaaca	caactgggga	5940
aatatattct	ttcccagtga	ttataaacia	tctttttctt	ttttttaagt	ccttttggt	6000
tctagagctc	ataggaaaat	ggacttgatt	tgaaattgga	gccagagttt	actcgtgttg	6060
gttatctatt	catcagcttc	ctgacatgtt	aagagaatac	attaaagaga	aaatactgtt	6120
ttttaatcct	aaaatttttc	ttccactaag	ataaaccaaa	tgctccttaca	tatatgtaaa	6180
cccatctatt	taaaagcaaa	ggtgggttga	tgctcagttta	catagcagaa	agcattcact	6240
atcctctaag	atttgtttct	gcaaaacttt	cattgcttta	gaattttaaa	atttcacctt	6300
gtacaatggc	cagcccctaa	agcaggaaac	atttataatg	gattatatgg	aaacatcctc	6360
ccagtacttg	cccagccctt	gaatcatgtg	gcttttcagt	gaaaggaaa	attctttttc	6420
taggaaaaat	gagcctattt	tattttattt	tattttattt	tttgacacaa	actgtagatt	6480
ttagcagccc	tgccccaaag	gaatttgatt	acttttgttt	taaacagtac	aaaggggaca	6540
ctataattac	aaaaacatcc	ttaactgatt	tgagttgttt	ttatttcttt	ggatatattt	6600
tcagagtggg	aaattgtgtg	tgagaattac	aaatgattat	tcttttagtg	gtttcttagc	6660
ctctcttaca	gcccacgggg	atagtactgt	acatcaatac	cttcatatga	aatttttata	6720
tgcaatgaaa	ataaaagcat	gggttgattc	tgcttattta	tgactcaatc	ttttacaaat	6780
aaaagattat	tcatttttaa	ttatagttca	atcagcatgt	ctcttaggat	actgaacgtg	6840
gttgaaatga	aaggatagtg	acatcataag	ttagtactga	tattcataac	caaataaagc	6900
caacttgagt	aattttgcta	cattaaaaat	tacaaaaatt	acttagatgg	cctataagat	6960
taagcatggg	gttttctaag	caagctttga	aaggggcctt	ccatacttac	ttaattgaat	7020

ES 2 911 245 T3

```

attctgggat attgaaaatt attcagatac ttgacaatta tttttgggta cctactccgc      7080
aaactacaaa gttttaagga ctcaacaata agttaatgag acacagtgtt tgctttcatg      7140
gagcttacag tctggagggg acaaaggctt aaacaatact catataatta tatatgtgat      7200
cagtacaatg aaggagctca gtgggggtaaa taagcaggaa cctgaacttg atctgttccg      7260
gagggccaca gaaggcttcc ttgaggcctt gagaaagtga tttgcatctg agttctgaag      7320
gattgtaaga ggtaactagg gaaaaagttg acaggaagag gaaggggatc cagacaagaa      7380
acatttgcaa agatcttgag gcataaatga gcttgagaca tctggagaaa ctgaggaaaa      7440
gtgagagagt aggcagggcc tggagccgca gagccattgc taaccatcct gtgtgagata      7500
tccccattc tgtagcttta ttctcataac cctgctcaat tttctttata acacttctca      7560
cagatttata tacgtgtttg tttttgttat ctgtctctcc caccagacca cagctccatg      7620
agagcaaggt ctttgcttac caatatatca ctagcactta aaactatgcc tggtagacag      7680
taggttctta atatgtgttg aatatagcca tcaaattgat attggatata attcaatctg      7740
ataagatatt ttgagatatt aaagagtttt taacttgata ccataaaaaa aaaaaaaaaa      7800
a                                                                           7801

```

<210> 2
 <211> 585
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 2

```

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

Gly Tyr Gly Arg Met Ala Pro Phe Glu Leu Ala Ser Gly Pro Val Lys
          20           25           30

Arg Leu Arg Thr Glu Ser Pro Phe Pro Cys Leu Phe Ala Glu Glu Ala
          35           40           45

Tyr Gln Lys Leu Ala Ser Glu Thr Leu Glu Glu Leu Asp Trp Cys Leu
50           55           60

Asp Gln Leu Glu Thr Leu Gln Thr Arg His Ser Val Ser Glu Met Ala
65           70           75           80

Ser Asn Lys Phe Lys Arg Met Leu Asn Arg Glu Leu Thr His Leu Ser
          85           90           95

Glu Met Ser Arg Ser Gly Asn Gln Val Ser Glu Phe Ile Ser Asn Thr
          100          105          110

```

ES 2 911 245 T3

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

ES 2 911 245 T3

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

<210> 3
 <211> 21
 <212> ADN

ES 2 911 245 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cebador PDE4D1D2_forward

5

<400> 3
aatatgaagg agcagccctc a 21

10

<210> 4
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Cebador PDE4D1D2_reverse

<400> 4
gtctcgctgg ccagtttc 18

20

<210> 5
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> sonda PDE4D1D2

<400> 5
catccgagca tggcggga 18

30

<210> 6
<211> 7715
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

35

<400> 6

gtggtggccg cgcacccggc cgcggctgat tcattcactt caagtgccgt gcagaaggct 60

cggcaggcgg ggcgggcgtg gggccgcggc tccgggttgg ggaccgagga gatccggctg 120

tggaccagac gtcctctgc ggggcgggca cccaagcgcg ctcgccaccc cctcgccatc 180

cgctagagcc gggctcctgg actgggactc gggcccgcgg cacagttgaa aagtcgcata 240

gtggtttttc cgctcgcgtc gctgtgtgaa agttggctcg ccgctctttg cagccctcc 300

ctggaggccg acccgagacg ccaagctgga gagaccgtgc ctccccgagg ccggccgccc 360

cgcgagcaca gcctccgccc ccgttgcaact gccgggctgg gcaatatgaa ggagcagccc 420

tcatgtgccg gcaccgggca tccgagcatg gcgggaggag gcctaccaga aactggccag 480

cgagaccctg gaggagctgg actggtgtct ggaccagcta gagaccctac agaccaggca 540

ctccgtcagt gagatggcct ccaacaagtt taaaaggatg cttaatcggg agctcaccca 600

tctctctgaa atgagtcggt ctggaaatca agtgtcagag tttatatcaa acacattctt 660

agataagcaa catgaagtgg aaattccttc tccaactcag aaggaaaagg agaaaaagaa 720

aagaccaatg tctcagatca gtggagtcaa gaaattgatg cacagctcta gtctgactaa 780

ttcaagtatc ccaagggttg gagttaaaac tgaacaagaa gatgtccttg ccaaggaact	840
agaagatgtg aacaaatggg gtcttcatgt ttccagaata gcagagttgt ctggtaaccg	900
gcccttgact gttatcatgc acaccatttt tcaggaacgg gatattattaa aaacatttaa	960
aattccagta gatactttta ttacatatct tatgactctc gaagaccatt accatgctga	1020
tgtggcctat cacaacaata tccatgctgc agatgttgctc cagtctactc atgtgctatt	1080
atctacacct gctttggagg ctgtgtttac agatttgagg attcttgacg caatttttgc	1140
cagtgcata catgatgtag atcatcctgg tgtgtccaat caatttctga tcaatacaaa	1200
ctctgaactt gccttgatgt acaatgattc ctgagcttta gagaaccatc atttggtgt	1260
gggctttaaa ttgcttcagg aagaaaactg tgacattttc cagaatttga ccaaaaaaca	1320
aagacaatct ttaaggaaaa tggtcattga catcgactt gcaacagata tgtcaaaaca	1380
catgaatcta ctggctgatt tgaagactat gggtgaaact aagaaagtga caagctctgg	1440
agttcttctt cttgataatt attccgatag gattcaggtt cttcagaata tgggtgactg	1500
tgcagatctg agcaacccaa caaagcctct ccagctgtac cgccagtggg cggaccggat	1560
aatggaggag ttcttccgcc aaggagaccg agagagggaa cgtggcatgg agataagccc	1620
catgtgtgac aagcacaatg cttccgtgga aaaatcacag gtgggcttca tagactatat	1680
tgttcatccc ctctgggaga catgggcaga cctcgccac cctgacgccc aggatatttt	1740
ggacactttg gaggacaatc gtgaatggtt ccagagcaca atccctcaga gccctctcc	1800
tgcacctgat gacccagagg agggccggca gggcctaaact gagaaattcc agtttgaact	1860
aacttttagag gaagatggtg agtcagacac ggaaaaggac agtggcagtc aagtggaaga	1920
agacactagc tgcagtgact ccaagactct ttgtactcaa gactcagagt ctactgaaat	1980
tccccttgat gaacagggtt aagaggaggc agtaggggaa gaagaggaaa gccagcctga	2040
agcctgtgtc atagatgatc gttctcctga cagctaacag tgcaaaaact ttcatgcctt	2100
tttttttttt aagtagaaaa attgtttcca aagtgcattg cacatgccac aaccacggtc	2160
acacctcact gtcactctgc aggacgtttg ttgaacaaaa ctgaccttga ctactcagtc	2220
cagcgctcag gaatatcgta accagttttt tcacctccat gtcactccgag caaggtggac	2280
atcttcacga acagcgtttt taacaagatt tcagcttggg agagctgaca aagcagataa	2340
aatctactcc aaattatttt caagagagtg tgactcatca ggcagcccaa aagtttattg	2400
gacttggggt ttctattcct ttttatttgt ttgcaatatt ttccagaaga aggcattgca	2460
cagagtgaac ttaatggacg aagcaacaaa tatgtcaaga acaggacata gcacgaatct	2520
gttaccagta ggaggaggat gagccacaga aattgcataa ttttctaatt tcaagtcttc	2580
ctgatacatg actgaatagt gtggttcagt gagctgcact gacctctaca ttttgtatga	2640

ES 2 911 245 T3

tatgtaaaac agatTTTTTg tagagcttac ttttattatt aaatgtattg aggtattata	2700
tttaaaaaaa actatgttca gaacttcacg tgccactggg tatttttttc taaggagtaa	2760
cttgcaagtt ttcagtacaa atctgtgcta cactggataa aaatctaatt tatgaatttt	2820
acttgcacct tatagttcat agcaattaac tgatttgtag tgattcattg tttgttttat	2880
ataccaatga cttccatatt ttaaaagaga aaaacaactt tatgttgag gaaacccttt	2940
ttgtaagtct ttattattta ctttgcattt tgtttcactc tttccagata agcagagttg	3000
ctcttcacca gtgtttttct tcatgtgcaa agtgactatt tgttctataa tacttttatg	3060
tgtgttatat caaatgtgtc ttaagcttca tgcaaactca gtcacagtt cgtgttgtct	3120
gaagcaagtg ggagatatat aaataccag tagctaaaat ggtcagtcct ttttagatgt	3180
tttcctactt agtatctct aataacgttt tgctgtgtca ctagatgttc atttcacaag	3240
tgcagtcctt tctaataatc cacacatttc atgctctaata aatccacaca tttcatgtc	3300
atttttattg tttttacagc cagttatagt aagaaaaagg tttttcccct tgtgctgctt	3360
tataatttag cgtgtgtctg aaccttatcc atgtttgcta gatgaggtct tgtcaaatat	3420
atcactacca ttgtcaccgg tgaaaagaaa caggtagtta agttagggtt aacattcatt	3480
tcaaccacga ggttgtatat catgactagc ttttactctt ggtttacaga gaaaagttaa	3540
acagccaact aggcagtttt taagaatatt aacaatatat taacaaacac caatacaact	3600
aatcctattt ggttttaatg atttcacat gggattaaga actatatcag gaacatccct	3660
gagaaacggt ttaagtgtg gcaactactc ttccttaatg gacagccaca taacgtgtag	3720
gaagtccttt atcacttatc ctcgatccat aagcatatct tgcagagggg aactacttct	3780
ttaaacacat ggagggaaag aagatgatgc cactggcacc agaggggttag tactgtgatg	3840
catcctaaaa tatttattat atttgtaaaa attctggtta aataaaaaat tagagatcac	3900
tcttggctga tttcagcacc aggaactgta ttacagtttt agagattaat tcctagtgtt	3960
tacctgatta tagcagttgg catcatgggg catttaattc tgactttatc cccacgtcag	4020
ccttaataaa gtcttcttta cttctctat gaagacttta aagcccaaata aatcattttt	4080
cacattgata ttcaagaatt gagatagata gaagccaaag tgggtatctg acaagtggaa	4140
aatcaaacgt ttaagaagaa ttacaactct gaaaagcatt tatatgtgga acttctcaag	4200
gagcctcctg gggactggaa agtaagtcac cagccaggca aatgactcat gctgaagaga	4260
gtccccatth cagtccccg agatctagct gatgcttaga tcctttgaaa taaaaattat	4320
gtctttataa ctctgatctt ttacataaag cagaagagga atcaactagt taattgcaag	4380
gtttctactc tgtttcctct gtaaagatca gatggtaatc tttcaaataa gaaaaaata	4440
aagacgtatg tttgaccaag tagtttcaca agaataattg ggaacttgtt tcttttaatt	4500
ttatttgtcc ctgagtgaag tctagaaaga aaggtaaaga gtctagagtt tattcctctt	4560

ES 2 911 245 T3

tccaaaaacat tctcattcct ctccctcccta cacttagtat ttccccccaca gagtgcctag	4620
aatcttaata atgaataaaa taaaaagcag caatatgtca ttaacaaatc cagacctgaa	4680
agggtaaagg gtttataact gcactaataa agagaggctc tttttttttc ttccagtttg	4740
ttggttttta atggtaccgt gttgtaaaga taccactaa tggacaatca aattgcagaa	4800
aaggctcaat atccaagaga cagggactaa tgcactgtac aatctgctta tccttgccct	4860
tctctcttgc caaagtgtgc ttcagaaata tatactgctt taaaaaagaa taaaagaata	4920
tccttttaca agtggcttta ctttcctaa aatgccataa gaaaatgcaa tatctgggta	4980
ctgtatgggg aaaaaaatgt ccaagtttgt gtaaaaccag tgcatttcag cttgcaagtt	5040
actgaacaca ataatgctgt ttttaattttg ttttatatca gttaaaattc acaataatgt	5100
agatagaaca aattacagac aaggaaagaa aaaacttgaa tgaaatggat ttacagaaa	5160
gctttatgat aatttttgaa tgcattatit attttttgtg ccatgcattt tttttctcac	5220
caaatgacct tacctgtaat acagtcttgt ttgtctgttt acaaccatgt atttattgca	5280
atgtacatac tgtaatgtta attgtaaatt atctgttctt attaaaacat catcccatga	5340
tgggatggtg ttgatataat tggaaactct tggtgagaga atgaatggtg tgtatacata	5400
ctctgtacat ttttcttttc tcctgtaata tagtcttgtc accttagagc ttgtttatgg	5460
aagattcaag aaaactataa aatacttaaa gatataataa tttaaaaaaa catagctgca	5520
ggtctttggt cccagggctg tgccttaact ttaaccaata ttttcttctg ttttgctgca	5580
tttgaaaggt aacagtggag ctagggtctg gcattttaca tccaggcttt taattgatta	5640
gaattctgcc aataggtgga ttttacaaaa ccacagacaa cctctgaaag attctgagac	5700
ccttttgaga cagaagctct taagtacttc ttgccaggga gcagcactgc atgtgtgatg	5760
gttgtttgcc atctgttgat caggaaactac ttcagctact tgcatttgat tatttccttt	5820
tttttttttt ttaactcgga aacacaactg gggaaatata ttctttccca gtgattataa	5880
acaatctttt tctttttttt aagtcctttt ggcttctaga gctcatagga aaatggactt	5940
gatttgaaat tggagccaga gtttactcgt gttggttatc tattcatcag cttcctgaca	6000
tgttaagaga atacattaaa gagaaaatac tgttttttaa tcctaaaatt tttcttcac	6060
taagataaac caaatgtcct tacatatatg taaaccatc tatttaaacg caaaggtggg	6120
ttgatgtcag ttacatagc agaaagcatt cactatcctc taagatttgt ttctgcaaaa	6180
ctttcattgc tttagaattt taaaatttca ccttgtacaa tggccagccc ctaaagcagg	6240
aaacatttat aatggattat atggaaacat cctcccagta cttgcccagc cttgaaatca	6300
tgtggctttt cagtgaaggg aaagattctt tttctaggaa aaatgagcct attttatttt	6360
attttatttt attttttgac acaaactgta gattttagca gccctggccc aaaggaattt	6420

gattactttt gttttaaaca gtacaaaggg gacactataa ttacaaaaaac atccttaact 6480
gatttgagtt gtttttattt ctttgatat attttcagag tggtaaattg tgtgtgagaa 6540
ttacaaatga ttattctttt agtggtttct tagcctctct tacagcccac ggggatagta 6600
ctgtacatca ataccttcat atgaaatfff tatatgcaat gaaaataaaa gcatggggtg 6660
attctgccta tttatgactc aatctttttac aaataaaaaga ttattcattt taaattatag 6720
ttcaatcagc atgtctctta ggatactgaa cgtgggttgaa atgaaaggat agtgacatca 6780
taagttagta ctgatattca taaccaaata aagccaactt gagtaatttt gctacattaa 6840
aaattaccaa aattacttag atggcctata agattaagca tgggtgttttc taagcaagct 6900
ttgaaagggg ccttccatac ttacttaatt gaatattctg ggatattgaa aattattcag 6960
atacttgaca attatttttg gttacctact ccgcaaacta caaagtttta aggactcaac 7020
aataagttaa tgagacacag tgtttgcttt catggagctt acagtctgga ggggacaaaag 7080
gcttaaacia tactcatata attatatatg tgatcagtac aatgaaggag ctgagtgagg 7140
taaataagca ggaacctgaa cttgatctgt tccggagggc cacagaaggc ttccttgagg 7200
ccttgagaaa gtgatttgca tctgagttct gaaggattgt aagaggtaac tagggaaaaa 7260
gttgacagga agaggaaggg gatccagaca agaaacattt gcaaagatct tgaggcataa 7320
atgagcttga gacatctgga gaaactgagg aaaagtgaga gagtaggcag ggcctggagc 7380
cgcagagcca ttgctaacca tcctgtgtga gatatcccc attctgtagc tttattctca 7440
taaccctgct caattttctt tataaacactt ctcacagatt tatatacgtg tttgtttttg 7500
ttatctgtct ctcccaccag accacagctc catgagagca aggtctttgc ttaccaatat 7560
atcactagca cttaaaaacta tgccctggtac acagtaggtt cttaatatgt gttgaatata 7620
gccatcaaat tgatattgga tataattcaa tctgataaga tatttttgaga tattaagag 7680
tttttaactt gataccataa aaaaaaaaaa aaaaa 7715

<210> 7
<211> 507
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 7

Met	Ala	Ser	Asn	Lys	Phe	Lys	Arg	Met	Leu	Asn	Arg	Glu	Leu	Thr	His
1				5					10				15		
Leu	Ser	Glu	Met	Ser	Arg	Ser	Gly	Asn	Gln	Val	Ser	Glu	Phe	Ile	Ser
			20					25					30		
Asn	Thr	Phe	Leu	Asp	Lys	Gln	His	Glu	Val	Glu	Ile	Pro	Ser	Pro	Thr
			35				40					45			

5

10

ES 2 911 245 T3

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

ES 2 911 245 T3

Asp Arg Ile Gln Val Leu Gln Asn Met Val His Cys Ala Asp Leu Ser
305 310 315 320

Asn Pro Thr Lys Pro Leu Gln Leu Tyr Arg Gln Trp Thr Asp Arg Ile
325 330 335

Met Glu Glu Phe Phe Arg Gln Gly Asp Arg Glu Arg Glu Arg Gly Met
340 345 350

Glu Ile Ser Pro Met Cys Asp Lys His Asn Ala Ser Val Glu Lys Ser
355 360 365

Gln Val Gly Phe Ile Asp Tyr Ile Val His Pro Leu Trp Glu Thr Trp
370 375 380

Ala Asp Leu Val His Pro Asp Ala Gln Asp Ile Leu Asp Thr Leu Glu
385 390 395 400

Asp Asn Arg Glu Trp Tyr Gln Ser Thr Ile Pro Gln Ser Pro Ser Pro
405 410 415

Ala Pro Asp Asp Pro Glu Glu Gly Arg Gln Gly Gln Thr Glu Lys Phe
420 425 430

Gln Phe Glu Leu Thr Leu Glu Glu Asp Gly Glu Ser Asp Thr Glu Lys
435 440 445

Asp Ser Gly Ser Gln Val Glu Glu Asp Thr Ser Cys Ser Asp Ser Lys
450 455 460

Thr Leu Cys Thr Gln Asp Ser Glu Ser Thr Glu Ile Pro Leu Asp Glu
465 470 475 480

Gln Val Glu Glu Glu Ala Val Gly Glu Glu Glu Glu Ser Gln Pro Glu
485 490 495

Ala Cys Val Ile Asp Asp Arg Ser Pro Asp Thr
500 505

<210> 8
<211> 7783
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 8

aatacttggtt gcaataattg cccacgatag ctgctcaaac aagagagttg gaattcatct 60

gtaaaaatca ctacatgtaa cgtaggagac aagaaaaata ttaatgacag aagatctgcg 120

aacatgatgc acgtgaataa ttttcccttt agaaggcatt cctggatatg ttttgatgtg	180
gacaatggca catctgcggg acggagtccc ttggatccca tgaccagccc aggatccggg	240
ctaattctcc aagcaaattt tgtccacagt caacgacggg agtccttcct gtatcgatcc	300
gacagcgatt atgacctctc tccaaagtct atgtcccggg actcctccat tgccagtgat	360
atacacggag atgacttgat tgtgactcca tttgctcagg tcttggccag tctgcgaact	420
gtacgaaaca acttttctgc attaactaat ttgcaagatc gagcacctag caaaagatca	480
cccatgtgca accaaccatc catcaacaaa gccaccataa cagaggaggc ctaccagaaa	540
ctggccagcg agaccctgga ggagctggac tgggtgtctgg accagctaga gaccctacag	600
accaggcact ccgtcagtga gatggcctcc aacaagttta aaaggatgct taatcgggag	660
ctcaccatc tctctgaaat gagtcgggtct ggaaatcaag tgtcagagtt tatatcaaac	720
acattcttag ataagcaaca tgaagtggaa attccttctc caactcagaa ggaaaaggag	780
aaaaagaaaa gaccaatgtc tcagatcagt ggagtcaaga aattgatgca cagctctagt	840
ctgactaatt caagtatccc aaggtttgga gttaaaactg aacaagaaga tgtccttgcc	900
aaggaactag aagatgtgaa caaatggggt cttcatgttt tcagaatagc agagtgtct	960
ggtaaccggc ccttgactgt tatcatgcac accatttttc aggaacggga tttattaaaa	1020
acatttaaaa ttccagtaga tactttaatt acatatctta tgactctcga agaccattac	1080
catgctgatg tggcctatca caacaatatc catgctgcag atgttgtcca gtctactcat	1140
gtgctattat ctacacctgc tttggaggct gtgtttacag atttggagat tcttgacgca	1200
atTTTTGCCA gtgcaataca tgatgtagat catcctgggtg tgtccaatca atttctgac	1260
aatacaaaact ctgaacttgc cttgatgtac aatgattcct cagtcttaga gaaccatcat	1320
ttggctgtgg gcttttaaatt gcttcaggaa gaaaactgtg acattttcca gaatttgacc	1380
aaaaaacaaa gacaatcttt aaggaaaatg gtcattgaca tcgtacttgc aacagatatg	1440
tcaaaacaca tgaatctact ggctgatttg aagactatgg ttgaaactaa gaaagtgaca	1500
agctctggag ttcttcttct tgataattat tccgatagga ttcaggttct tcagaatatg	1560
gtgcactgtg cagatctgag caacccaaca aagcctctcc agctgtaccg ccagtggacg	1620
gaccggataa tggaggagtt cttccgcca gggagaccgag agagggaacg tggcatggag	1680
ataagcccca tgtgtgacaa gcacaatgct tccgtggaaa aatcacaggt gggcttcata	1740
gactatattg ttcatcccct ctgggagaca tgggcagacc tcgtccaccc tgacgcccag	1800
gatatttttg acactttgga ggacaatcgt gaatggtacc agagcacaat ccctcagagc	1860
ccctctctg cacctgatga cccagaggag ggccggcagg gtcaaactga gaaattccag	1920
tttgaactaa ctttagagga agatggtgag tcagacacgg aaaaggacag tggcagtcaa	1980

gtggaagaag acactagctg cagtgactcc aagactcttt gtactcaaga ctcagagtct	2040
actgaaattc cccttgatga acaggttgaa gaggaggcag taggggaaga agaggaaagc	2100
cagcctgaag cctgtgtcat agatgatcgt tctcctgaca cgtaacagtg caaaaacttt	2160
catgcctttt ttttttttaa gtagaaaaat tgtttccaaa gtgcatgtca catgccacaa	2220
ccacggtcac acctcactgt catctgccag gacgtttggt gaacaaaact gaccttgact	2280
actcagtcca gcgctcagga atatcgtaac cagttttttc acctccatgt catccgagca	2340
aggtggacat cttcacgaac agcgttttta acaagatttc agcttggtag agctgacaaa	2400
gcagataaaa tctactccaa attattttca agagagtgtg actcatcagg cagcccaaaa	2460
gtttattgga cttgggggtt ctattccttt ttatttggtt gcaatatttt cagaagaaag	2520
gcattgcaca gagtgaactt aatggacgaa gcaacaaata tgtcaagaac aggacatagc	2580
acgaatctgt taccagtagg aggaggatga gccacagaaa ttgcataatt ttctaatttc	2640
aagtcttcct gatacatgac tgaatagtgt ggttcagtga gctgcactga cctctacatt	2700
ttgtatgata tgtaaaacag attttttgta gagcttactt ttattattaa atgtattgag	2760
gtattatatt taaaaaaaaac tatgttcaga acttcatctg ccactggtta tttttttcta	2820
aggagtaact tgcaagtttt cagtacaaat ctgtgctaca ctggataaaa atctaattta	2880
tgaattttac ttgcacctta tagttcatag caattaactg atttgtagtg attcattggt	2940
tgttttatat accaatgact tccatatttt aaaagagaaa aacaacttta tgttgagga	3000
aacccttttt gtaagtcttt attatttact ttgcattttg tttcactctt tccagataag	3060
cagagttgct cttcaccagt gtttttcttc atgtgcaaag tgactatttg ttctataata	3120
cttttatgtg tgttatatca aatgtgtctt aagcttcatg caaactcagt catcagttcg	3180
tgttgtctga agcaagtggg agatatataa ataccagta gctaaaatgg tcagtctttt	3240
ttagatgttt tcctacttag tatctcctaa taacgttttg ctgtgtcact agatgttcat	3300
ttcacaagtg catgtctttc taataatcca cacatttcat gctctaataa tccacacatt	3360
tcatgctcat ttttattggt ttacagcca gttatagtaa gaaaaagggt tttccccttg	3420
tgctgcttta taatttagcg tgtgtctgaa ccttatccat gtttgctaga tgaggtcttg	3480
tcaaatatat cactaccatt gtcaccggtg aaaagaaaca ggtagttaag ttaggggttaa	3540
cattcatttc aaccacgagg ttgtatatca tgactagctt ttactcttgg tttacagaga	3600
aaagttaaac agccaactag gcagttttta agaatatata caatatatta acaaacacca	3660
atacaactaa tcctatttgg ttttaatgat ttcaccatgg gattaagaac tatatcagga	3720
acatccctga gaaacggttt taagtgtagc aactactctt ccttaatgga cagccacata	3780
acgtgtagga agtcctttat cacttatcct cgatccataa gcatatcttg cagaggggaa	3840
ctacttcttt aaacacatgg agggaaagaa gatgatgcca ctggcaccag aggggttagta	3900

ctgtgatgca	tcctaaaata	tttattatat	tggtaaaaat	tctgggttaa	taaaaaatta	3960
gagatcactc	ttggctgatt	tcagcaccag	gaactgtatt	acagtttttag	agattaattc	4020
ctagtgttta	cctgattata	gcagttggca	tcatggggca	tttaattctg	actttatccc	4080
cacgtcagcc	ttaataaagt	cttctttacc	ttctctatga	agactttaaa	gccccaaata	4140
tcattttttca	cattgatatt	caagaattga	gatagataga	agccaaagtg	ggtatctgac	4200
aagtggaaaa	tcaaacgttt	aagaagaatt	acaactctga	aaagcattta	tatgtggaac	4260
ttctcaagga	gcctcctggg	gactggaaag	taagtcatca	gccaggcaaa	tgactcatgc	4320
tgaagagagt	ccccatttca	gtcccctgag	atctagctga	tgcttagatc	ctttgaaata	4380
aaaattatgt	ctttataact	ctgatctttt	acataaagca	gaagaggaat	caactagtta	4440
attgcaaggt	ttctactctg	tttcctctgt	aaagatcaga	tggtaatctt	tcaaataaga	4500
aaaaaataaa	gacgtatgtt	tgaccaagta	gtttcacaag	aatatttggg	aacttgtttc	4560
ttttaatttt	atttgtccct	gagtgaagtc	tagaaagaaa	ggtaaagagt	ctagagttta	4620
ttcctctttc	caaaacattc	tcattcctct	cctccctaca	cttagtattt	ccccacaga	4680
gtgcctagaa	tcttaataat	gaataaaaata	aaaagcagca	atatgtcatt	aacaaatcca	4740
gacctgaaag	ggtaaaggg	ttataactgc	actaataaag	agaggctctt	tttttttctt	4800
ccagtttggt	ggtttttaat	ggtaccgtgt	tgtaaagata	cccactaatg	gacaatcaaa	4860
ttgcagaaaa	ggctcaatat	ccaagagaca	gggactaatg	cactgtacaa	tctgcttata	4920
cttgcccttc	tctcttgcca	aagtgtgctt	cagaaatata	tactgcttta	aaaaagaata	4980
aaagaatatc	ctttttacaag	tggttttaca	tttcctaaaa	tgccataaga	aaatgcaata	5040
tctgggtact	gtatggggaa	aaaaatgtcc	aagtttgtgt	aaaaccagtg	catttcagct	5100
tgcaagttac	tgaacacaa	aatgctgttt	taattttgtt	ttatatcagt	taaaattcac	5160
aataatgtag	atagaacaaa	ttacagacaa	ggaaagaaaa	aacttgaatg	aaatggattt	5220
tacagaaaagc	tttatgataa	tttttgaatg	cattatttat	tttttgtgcc	atgcattttt	5280
tttctcacca	aatgacctta	cctgtaatac	agtcttgttt	gtctgtttac	aacctgttat	5340
ttattgcaat	gtacatactg	taatgttaat	tgtaaattat	ctgttcttat	taaaacatca	5400
tcccatgatg	ggatgggtgt	gatatatattg	gaaactcttg	gtgagagaat	gaatgggtgtg	5460
tatacatact	ctgtacattt	ttcttttctc	ctgtaatata	gtcttgtcac	cttagagctt	5520
gtttatggaa	gattcaagaa	aactataaaa	tacttaaaga	tatataaatt	taaaaaaaca	5580
tagctgcagg	tctttgggtcc	cagggctgtg	ccttaacttt	aaccaatatt	ttcttctgtt	5640
ttgctgcatt	tgaaaggtaa	cagtggagct	agggctgggc	attttacatc	caggctttta	5700
attgattaga	attctgccaa	taggtggatt	ttacaaaacc	acagacaacc	tctgaaagat	5760

ES 2 911 245 T3

tctgagaccc	ttttgagaca	gaagctctta	agtacttctt	gccagggagc	agcactgcat	5820
gtgtgatggt	tgtttgccat	ctgttgatca	ggaactactt	cagctacttg	catttgatta	5880
tttccttttt	tttttttttt	aactcggaaa	cacaactggg	gaaatatatt	ctttcccagt	5940
gattataaac	aatctttttc	ttttttttta	gtccttttgg	cttctagagc	tcataggaaa	6000
atggacttga	tttgaaattg	gagccagagt	ttactcgtgt	tggttatcta	ttcatcagct	6060
tcctgacatg	ttaagagaat	acattaaaga	gaaaatactg	ttttttaatc	ctaaaatttt	6120
tcttcacta	agataaacca	aatgtcctta	catatatgta	aacccatcta	tttaaacgca	6180
aaggtggggt	gatgtcagtt	tacatagcag	aaagcattca	ctatcctcta	agatttgttt	6240
ctgcaaaact	ttcattgctt	tagaatttta	aaatttcacc	ttgtacaatg	gccagcccct	6300
aaagcaggaa	acattttataa	tggattatat	ggaaacatcc	tcccagtact	tgcccagccc	6360
ttgaatcatg	tggcttttca	gtgaaaggaa	agattccttt	tctaggaaaa	atgagcctat	6420
tttattttat	tttattttat	tttttgacac	aaactgtaga	tttttagcagc	cctggcccaa	6480
aggaatttga	ttacttttgt	tttaaacagt	acaaagggga	cactataatt	acaaaaacat	6540
ccttaactga	tttgagttgt	ttttatttct	ttggatatat	tttcagagtg	gtaaattgtg	6600
tgtgagaatt	acaaatgatt	attccttttag	tggtttctta	gcctctctta	cagcccacgg	6660
ggatagtact	gtacatcaat	accttcatat	gaaattttta	tatgcaatga	aaataaaagc	6720
atgggttgat	tctgcctatt	tatgactcaa	tctttttacaa	ataaaagatt	attcatttta	6780
aattatagtt	caatcagcat	gtctcttagg	atactgaacg	tggttgaaat	gaaaggatag	6840
tgacatcata	agttagtact	gatattcata	accaaataaa	gccaacttga	gtaattttgc	6900
tacattaaaa	attacaaaaa	ttacttagat	ggcctataag	attaagcatg	gtgttttcta	6960
agcaagcttt	gaaagggggc	ttccatactt	acttaattga	atattctggg	atattgaaaa	7020
ttattcagat	acttgacaat	tatttttggg	tacctactcc	gcaaactaca	aagttttaag	7080
gactcaacaa	taagttaatg	agacacagtg	tttgctttca	tggagcttac	agtctggagg	7140
ggacaaaagg	ttaaacaata	ctcatataat	tatatatgtg	atcagtacaa	tgaaggagct	7200
cagtggggta	aataagcagg	aacctgaact	tgatctgttc	cggagggcca	cagaaggctt	7260
ccttgaggcc	ttgagaaagt	gatttgcatc	tgagttctga	aggattgtaa	gaggtaacta	7320
gggaaaaagt	tgacaggaag	aggaagggga	tccagacaag	aaacatttgc	aaagatcttg	7380
aggcataaat	gagcttgaga	catctggaga	aactgaggaa	aagtgagaga	gtaggcaggg	7440
cctggagccg	cagagccatt	gctaaccatc	ctgtgtgaga	tatcccccat	tctgtagctt	7500
tattctcata	accctgctca	attttcttta	taacacttct	cacagattta	tatacgtggt	7560
tgtttttggt	atctgtctct	cccaccagac	cacagctcca	tgagagcaag	gtctttgctt	7620
accaatatat	cactagcact	taaaactatg	cctggtacac	agtaggttct	taatatgtgt	7680

ES 2 911 245 T3

tgaatatagc catcaaattg atattggata taattcaatc tgataagata ttttgagata 7740

ttaaagagtt ttttaacttga taccataaaa aaaaaaaaaa aaa 7783

<210> 9
<211> 673
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 9

Met Met His Val Asn Asn Phe Pro Phe Arg Arg His Ser Trp Ile Cys
1 5 10 15

Phe Asp Val Asp Asn Gly Thr Ser Ala Gly Arg Ser Pro Leu Asp Pro
20 25 30

Met Thr Ser Pro Gly Ser Gly Leu Ile Leu Gln Ala Asn Phe Val His
35 40 45

Ser Gln Arg Arg Glu Ser Phe Leu Tyr Arg Ser Asp Ser Asp Tyr Asp
50 55 60

Leu Ser Pro Lys Ser Met Ser Arg Asn Ser Ser Ile Ala Ser Asp Ile
65 70 75 80

His Gly Asp Asp Leu Ile Val Thr Pro Phe Ala Gln Val Leu Ala Ser
85 90 95

Leu Arg Thr Val Arg Asn Asn Phe Ala Ala Leu Thr Asn Leu Gln Asp
100 105 110

Arg Ala Pro Ser Lys Arg Ser Pro Met Cys Asn Gln Pro Ser Ile Asn
115 120 125

Lys Ala Thr Ile Thr Glu Glu Ala Tyr Gln Lys Leu Ala Ser Glu Thr
130 135 140

Leu Glu Glu Leu Asp Trp Cys Leu Asp Gln Leu Glu Thr Leu Gln Thr
145 150 155 160

Arg His Ser Val Ser Glu Met Ala Ser Asn Lys Phe Lys Arg Met Leu
165 170 175

Asn Arg Glu Leu Thr His Leu Ser Glu Met Ser Arg Ser Gly Asn Gln
180 185 190

Val Ser Glu Phe Ile Ser Asn Thr Phe Leu Asp Lys Gln His Glu Val
195 200 205

ES 2 911 245 T3

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

ES 2 911 245 T3

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

Thr

<210> 10
 <211> 8240
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

ES 2 911 245 T3

<400> 10

```

cccctctcgg tagccctgag gctctggcgc cttcaagtga gaagctaagc accagcctct      60
gctgggctgc agaagcggcg gcggcggcag cagcagcagc agcatcagga aggcgctcgg      120
gccagcgcgg tgaacccggg ctgggcagca ggtcgcggag ccgcgagcca ggatggaggc      180
agagggcagc agcgcgccgg cccgggcggg cagcggagag ggagcgcaca gcgcggcgcg      240
ggccacgctc aaagccccc agcatctctg gaggcacgag cagcaccacc agtaccgct      300
ccggcagccc cagttccgcc tcctgcatcc ccatcaccac ctgccccgc cgccgccacc      360
ctgccccag cccagcccc agtgtccgct acagccgccg ccgccgcccc cctgcccgc      420
gccccgcgg ccgcccgggg ctgcccgcgg ccgctacgcc tcgagcgggg ccaccggccg      480
cgtccggcat cgcggctact cggacaccga gcgctacctg tactgtcgcg ccatggaccg      540
cacctcctac gcggtggaga ccggccaccg gcccggcctg aagaaatcca ggatgtcctg      600
gccctcctcg ttccagggaac tcaggcgttt tgatgtggac aatggcacat ctgcccggacg      660
gagtccttgg gatcccatga ccagcccagg atccgggcta attctccaag caaattttgt      720
ccacagtcaa cgacgggagt ccttcctgta tcgatccgac agcgattatg acctctctcc      780
aaagtctatg tcccgggaact cctccattgc cagtgatata cacggagatg acttgattgt      840
gactccattt gctcaggtct tggccagtct gcgaactgta cgaaacaact ttgctgcatt      900
aactaatgtg caagatcgag cacctagcaa aagatcacc atgtgcaacc aaccatccat      960
caacaaagcc accataacag aggaggccta ccagaaactg gccagcgaga ccctggagga      1020
gctggactgg tgtctggacc agctagagac cctacagacc aggcactccg tcagtgagat      1080
ggcctccaac aagtttaaaa ggatgcttaa tcgggagctc acccatctct ctgaaatgag      1140
tcggtctgga aatcaagtgt cagagtttat atcaaacaca ttcttagata agcaacatga      1200
agtggaaatt ccttctccaa ctcagaagga aaaggagaaa aagaaaagac caatgtctca      1260
gatcagtgga gtcaagaaat tgatgcacag ctctagtctg actaattcaa gtatcccaag      1320
gtttggagtt aaaactgaac aagaagatgt ccttgccaag gaactagaag atgtgaacaa      1380
atggggctct catgttttca gaatagcaga gttgtctggg aaccggccct tgactgttat      1440
catgcacacc atttttcagg aacgggattt attaaaaaca tttaaaattc cagtagatac      1500
tttaattaca tatcttatga ctctcgaaga ccattaccat gctgatgtgg cctatcacia      1560
caatatccat gctgcagatg ttgtccagtc tactcatgtg ctattatcta cacctgcttt      1620
ggaggctgtg ttacagatt tggagattct tgcagcaatt tttgccagtg caatacatga      1680
tgtagatcat cctggtgtgt ccaatcaatt tctgatcaat acaaactctg aacttgctt      1740
gatgtacaat gattcctcag tcttagagaa ccatcatttg gctgtgggct ttaaattgct      1800
tcaggaagaa aactgtgaca tttccagaa tttgaccaa aaacaaagac aatctttaag      1860

```

gaaaatggtc attgacatcg tacttgcaac agatatgtca aaacacatga atctactggc	1920
tgatttgaag actatggttg aaactaagaa agtgacaagc tctggagttc ttcttcttga	1980
taattattcc gataggattc aggttcttca gaatatggtg cactgtgcag atctgagcaa	2040
cccaacaaag cctctccagc tgtaccgcca gtggacggac cggataatgg aggagttctt	2100
ccgccaagga gaccgagaga gggaacgtgg catggagata agcccatgt gtgacaagca	2160
caatgcttcc gtggaaaaat cacaggtggg cttcatagac tatattgttc atcccctctg	2220
ggagacatgg gcagacctcg tccaccctga cgcccaggat attttggaca ctttggagga	2280
caatcgtgaa tggtagcaga gcacaatccc tcagagcccc tctcctgcac ctgatgaccc	2340
agaggagggc cggcagggtc aaactgagaa attccagttt gaactaactt tagaggaaga	2400
tggtagtca gacacggaaa aggacagtgg cagtcaagtg gaagaagaca ctagctgcag	2460
tgactccaag actctttgta ctcaagactc agagtctact gaaattcccc ttgatgaaca	2520
ggttgaagag gaggcagtag gggaagaaga ggaaagccag cctgaagcct gtgtcataga	2580
tgatcgttct cctgacacgt aacagtgcaa aaactttcat gccttttttt tttttaagta	2640
gaaaaattgt ttccaaagtg catgtcacat gccacaacca cggtcacacc tactgtcat	2700
ctgccaggac gtttgttgaa caaaactgac cttgactact cagtccagcg ctcaggaata	2760
tcgtaaccag ttttttcacc tccatgtcat ccgagcaagg tggacatctt cacgaacagc	2820
gtttttaaca agatttcagc ttggtagagc tgacaaagca gataaaatct actccaaatt	2880
attttcaaga gagtgtgact catcaggcag cccaaaagt tattggactt ggggtttcta	2940
ttccttttta tttgtttgca atattttcag aagaaaggca ttgcacagag tgaacttaat	3000
ggacgaagca acaaatatgt caagaacagg acatagcacg aatctgttac cagtaggagg	3060
aggatgagcc acagaaattg cataattttc taatttcaag tcttcctgat acatgactga	3120
atagtgtggt tcagtgaagt gcactgacct ctacattttg tatgatatgt aaaacagatt	3180
ttttgtagag cttactttta ttattaaatg tattgaggta ttatatttaa aaaaaactat	3240
gttcagaact tcatctgcca ctggttattt ttttctaagg agtaacttgc aagttttcag	3300
tacaaatctg tgctacactg gataaaaatc taatttatga attttacttg caccttatag	3360
ttcatagcaa ttaactgatt tgtagtgatt cattgtttgt tttatatacc aatgacttcc	3420
atattttaaa agagaaaaac aactttatgt tgcaggaaac cttttttgta agtctttatt	3480
atttactttg cattttgttt cactctttcc agataagcag agttgctctt caccagtgtt	3540
tttcttcatg tgcaaagtga ctatttgttc tataataactt ttatgtgtgt tatatcaaat	3600
gtgtcttaag cttcatgcaa actcagtcac cagttcgtgt tgtctgaagc aagtgggaga	3660
tatataaata ccagtagct aaaatgggtc gtctttttta gatgttttcc tacttagtat	3720

ctcctaataa	cgttttgctg	tgctactaga	tggtcatttc	acaagtgc	gtctttctaa	3780
taatccacac	atttcatgct	ctaataatcc	acacatttca	tgctcatttt	tattgttttt	3840
acagccagtt	atagtaagaa	aaagggtttt	ccccttggtg	tgctttataa	tttagcgtgt	3900
gtctgaacct	tatccatggt	tgctagatga	ggtcttggtc	aatatatcac	taccattgtc	3960
accggtgaaa	agaaacaggt	agttaagtta	gggttaacat	tcatttcaac	cacgaggttg	4020
tatatcatga	ctagctttta	ctcttggttt	acagagaaaa	gttaaacagc	caactaggca	4080
gtttttaaga	atattaacaa	tatattaaca	aacaccaata	caactaatcc	tatttggttt	4140
taatgatttc	accatgggat	taagaactat	atcaggaaca	tccctgagaa	acggttttaa	4200
gtgtagcaac	tactcttcct	taatggacag	ccacataacg	tgtaggaagt	cctttatcac	4260
ttatcctcga	tccataagca	tatcttgcat	aggggaacta	cttctttaaa	cacatggagg	4320
gaaagaagat	gatgccactg	gcaccagagg	gttagtactg	tgatgcatcc	taaaatattt	4380
attatattgg	taaaaattct	ggttaaataa	aaaattagag	atcactcttg	gctgatttca	4440
gcaccaggaa	ctgtattaca	gttttagaga	ttaattccta	gtgtttacct	gattatagca	4500
gttggcatca	tggggcattt	aattctgact	ttatccccac	gtcagcctta	ataaagtctt	4560
ctttaccttc	tctatgaaga	ctttaagcc	caaataatca	tttttcacat	tgatattcaa	4620
gaattgagat	agatagaagc	caaagtgggt	atctgacaag	tggaaaatca	aacgtttaag	4680
aagaattaca	actctgaaaa	gcatttatat	gtggaacttc	tcaaggagcc	tcctggggac	4740
tggaaagtaa	gtcatcagcc	aggcaaata	ctcatgctga	agagagtccc	catttcagtc	4800
ccctgagatc	tagctgatgc	ttagatcctt	tgaaataaaa	attatgtctt	tataactctg	4860
atcttttaca	taaagcagaa	gaggaatcaa	ctagttaatt	gcaaggtttc	tactctgttt	4920
cctctgtaaa	gatcagatgg	taatctttca	aataagaaaa	aaataaagac	gtatgtttga	4980
ccaagtagtt	tcacaagaat	atttggaac	ttgtttcttt	taattttatt	tgccctgag	5040
tgaagtctag	aaagaaaggt	aaagagtcta	gagtttattc	ctctttccaa	aacattctca	5100
ttcctctcct	ccctacactt	agtatttccc	ccacagagtg	cctagaatct	taataatgaa	5160
taaaataaaa	agcagcaata	tgctattaac	aaatccagac	ctgaaagggg	aaagggttta	5220
taactgcact	aataaagaga	ggctcttttt	ttttcttcca	gtttgttggt	ttttaatggt	5280
accgtgttgt	aaagataccc	actaatggac	aatcaaattg	cagaaaaggc	tcaatatcca	5340
agagacaggg	actaatgcac	tgtacaatct	gcttatcctt	gcccttctct	cttgccaaag	5400
tgtgcttcag	aaatatatac	tgctttaaaa	aagaataaaa	gaatatcctt	ttacaagtgg	5460
ctttacattt	cctaaaatgc	cataagaaaa	tgcaatatct	gggtactgta	tggggaaaaa	5520
aatgtccaag	tttgtgtaaa	accagtgc	ttcagcttgc	aagttactga	acacaataat	5580
gctgttttaa	ttttgtttta	tatcagttaa	aattcacaat	aatgtagata	gaacaaatta	5640

cagacaagga	aagaaaaaac	ttgaatgaaa	tggatttttac	agaaagcttt	atgataattt	5700
ttgaatgcat	tattttatfff	ttgtgccatg	cattttttttt	ctcaccaaaf	gaccttacct	5760
gtaatacagt	cttgtttgtc	tgtttacaac	catgtattta	ttgcaatgta	catactgtaa	5820
tgtaattgt	aaattatctg	ttcttattaa	aacatcatcc	catgatggga	tggtgttgat	5880
atatttgga	actcttggtg	agagaatgaa	tggtgtgtat	acatactctg	tacatttttc	5940
ttttctcctg	taatatagtc	ttgtcacctt	agagcttggt	tatggaagat	tcaagaaaac	6000
tataaaatac	ttaaagatat	ataaatttaa	aaaaacatag	ctgcaggtct	ttggtcccag	6060
ggctgtgcct	taactttaac	caatattttc	ttctgttttg	ctgcatttga	aaggtaacag	6120
tggagctagg	gctgggcatt	ttacatccag	gcttttaatt	gattagaatt	ctgccaatag	6180
gtggatttta	caaaaccaca	gacaacctct	gaaagattct	gagacccttt	tgagacagaa	6240
gctcttaagt	acttcttgcc	agggagcagc	actgcatgtg	tgatggttgt	ttgccatctg	6300
ttgatcagga	actacttcag	ctacttgcat	ttgattatft	cctttttttt	tttttttaac	6360
tcggaaacac	aactggggaa	atatattctt	tcccagtgat	tataaacaat	ctttttcttt	6420
tttttaagtc	cttttggtct	ctagagctca	taggaaaatg	gacttgattt	gaaattggag	6480
ccagagtfta	ctcgtgttgg	ttatctattc	atcagcttcc	tgacatgtta	agagaataca	6540
ttaaagagaa	aatactgttt	tttaatccta	aaatftttct	tccactaaga	taaaccaaaf	6600
gtccttacat	atatgtaaac	ccatctatft	aaacgcaaag	gtgggttgat	gtcagtttac	6660
atagcagaaa	gcattcacta	tcctctaaga	tttgtttctg	caaaactttc	attgctttag	6720
aattttaaaa	tttcaccttg	tacaatggcc	agcccctaaa	gcaggaaaca	tttataatgg	6780
attatatgga	aacatcctcc	cagtacttgc	ccagcccttg	aatcatgtgg	cttttcagtg	6840
aaaggaaaaga	ttctftttct	aggaaaaatg	agcctatftt	atftttatftt	atftttatftt	6900
ttgacacaaa	ctgtagatft	tagcagccct	ggcccaaagg	aatttgatta	cttttgtttt	6960
aaacagtaca	aaggggacac	tataattaca	aaaacatcct	taactgattt	gagttgtttt	7020
tattttctttg	gatataatft	cagagtggta	aattgtgtgt	gagaattaca	aatgattatt	7080
cttttagtgg	tttcttagcc	tctcttacag	cccacgggga	tagtactgta	catcaatacc	7140
ttcatatgaa	atfttttatat	gcaatgaaaa	taaaagcatg	ggttgattct	gcctatfttat	7200
gactcaatct	tttacaaata	aaagattatt	catttttaaat	tatagttcaa	tcagcatgtc	7260
tcttaggata	ctgaacgtgg	ttgaaatgaa	aggatagtga	catcataagt	tagtactgat	7320
attcataacc	aaataaagcc	aacttgagta	atftttgctac	attaaaaatt	accaaatta	7380
cttagatggc	ctataagatt	aagcatggtg	ttttctaagc	aagctttgaa	aggggccttc	7440
catacttact	taattgaata	ttctgggata	ttgaaaatta	ttcagatact	tgacaattat	7500

ES 2 911 245 T3

```

ttttggttac ctactccgca aactacaaag ttttaaggac tcaacaataa gttaatgaga 7560
cacagtgttt gctttcatgg agcttacagt ctggagggga caaaggctta aacaatactc 7620
atataattat atatgtgatc agtacaatga aggagctcag tggggtaa at aagcaggaac 7680
ctgaacttga tctgttccgg agggccacag aaggcttcct tgaggccttg agaaagtgat 7740
ttgcatctga gttctgaagg attgtaagag gtaactaggg aaaaagttga caggaagagg 7800
aaggggatcc agacaagaaa catttgcaaa gatcttgagg cataaatgag cttgagacat 7860
ctggagaaaac tgaggaaaag tgagagagta ggcagggcct ggagccgcag agccattgct 7920
aaccatcctg tgtgagatat ccccatctct gtagctttat tctcataacc ctgctcaatt 7980
ttctttataa cacttctcac agatttatat acgtgtttgt ttttgttatc tgtctctccc 8040
accagaccac agctccatga gagcaaggtc tttgcttacc aatatatcac tagcacttaa 8100
aactatgcct ggtacacagt aggttcttaa tatgtgttga atatagccat caaattgata 8160
ttggatataa ttcaatctga taagatattt tgagatatta aagagttttt aacttgatac 8220
cataaaaaaaaa aaaaaaaaaa 8240

```

<210> 11
 <211> 809
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 11

```

Met Glu Ala Glu Gly Ser Ser Ala Pro Ala Arg Ala Gly Ser Gly Glu
1          5          10          15

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

Trp Arg His Glu Gln His His Gln Tyr Pro Leu Arg Gln Pro Gln Phe
35          40          45

Arg Leu Leu His Pro His His His Leu Pro Pro Pro Pro Pro Pro Ser
50          55          60

Pro Gln Pro Gln Pro Gln Cys Pro Leu Gln Pro Pro Pro Pro Pro Pro
65          70          75          80

Leu Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Gly Ala Ala Arg Gly Arg Tyr Ala
85          90          95

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

Glu Arg Tyr Leu Tyr Cys Arg Ala Met Asp Arg Thr Ser Tyr Ala Val

```

ES 2 911 245 T3

115								120							125			
Glu	Thr	Gly	His	Arg	Pro	Gly	Leu	Lys	Lys	Ser	Arg	Met	Ser	Trp	Pro			
130						135					140							
Ser	Ser	Phe	Gln	Gly	Leu	Arg	Arg	Phe	Asp	Val	Asp	Asn	Gly	Thr	Ser			
145					150					155					160			
Ala	Gly	Arg	Ser	Pro	Leu	Asp	Pro	Met	Thr	Ser	Pro	Gly	Ser	Gly	Leu			
				165					170					175				
Ile	Leu	Gln	Ala	Asn	Phe	Val	His	Ser	Gln	Arg	Arg	Glu	Ser	Phe	Leu			
			180					185					190					
Tyr	Arg	Ser	Asp	Ser	Asp	Tyr	Asp	Leu	Ser	Pro	Lys	Ser	Met	Ser	Arg			
		195					200					205						
Asn	Ser	Ser	Ile	Ala	Ser	Asp	Ile	His	Gly	Asp	Asp	Leu	Ile	Val	Thr			
210						215					220							
Pro	Phe	Ala	Gln	Val	Leu	Ala	Ser	Leu	Arg	Thr	Val	Arg	Asn	Asn	Phe			
225					230					235					240			
Ala	Ala	Leu	Thr	Asn	Leu	Gln	Asp	Arg	Ala	Pro	Ser	Lys	Arg	Ser	Pro			
				245					250					255				
Met	Cys	Asn	Gln	Pro	Ser	Ile	Asn	Lys	Ala	Thr	Ile	Thr	Glu	Glu	Ala			
			260					265					270					
Tyr	Gln	Lys	Leu	Ala	Ser	Glu	Thr	Leu	Glu	Glu	Leu	Asp	Trp	Cys	Leu			
	275						280					285						
Asp	Gln	Leu	Glu	Thr	Leu	Gln	Thr	Arg	His	Ser	Val	Ser	Glu	Met	Ala			
290						295					300							
Ser	Asn	Lys	Phe	Lys	Arg	Met	Leu	Asn	Arg	Glu	Leu	Thr	His	Leu	Ser			
305					310					315					320			
Glu	Met	Ser	Arg	Ser	Gly	Asn	Gln	Val	Ser	Glu	Phe	Ile	Ser	Asn	Thr			
				325					330					335				
Phe	Leu	Asp	Lys	Gln	His	Glu	Val	Glu	Ile	Pro	Ser	Pro	Thr	Gln	Lys			
			340					345					350					
Glu	Lys	Glu	Lys	Lys	Lys	Arg	Pro	Met	Ser	Gln	Ile	Ser	Gly	Val	Lys			
	355					360						365						

ES 2 911 245 T3

Lys	Leu	Met	His	Ser	Ser	Ser	Leu	Thr	Asn	Ser	Ser	Ile	Pro	Arg	Phe	370	375	380	
Gly	Val	Lys	Thr	Glu	Gln	Glu	Asp	Val	Leu	Ala	Lys	Glu	Leu	Glu	Asp	385	390	395	400
Val	Asn	Lys	Trp	Gly	Leu	His	Val	Phe	Arg	Ile	Ala	Glu	Leu	Ser	Gly	405	410	415	
Asn	Arg	Pro	Leu	Thr	Val	Ile	Met	His	Thr	Ile	Phe	Gln	Glu	Arg	Asp	420	425	430	
Leu	Leu	Lys	Thr	Phe	Lys	Ile	Pro	Val	Asp	Thr	Leu	Ile	Thr	Tyr	Leu	435	440	445	
Met	Thr	Leu	Glu	Asp	His	Tyr	His	Ala	Asp	Val	Ala	Tyr	His	Asn	Asn	450	455	460	
Ile	His	Ala	Ala	Asp	Val	Val	Gln	Ser	Thr	His	Val	Leu	Leu	Ser	Thr	465	470	475	480
Pro	Ala	Leu	Glu	Ala	Val	Phe	Thr	Asp	Leu	Glu	Ile	Leu	Ala	Ala	Ile	485	490	495	
Phe	Ala	Ser	Ala	Ile	His	Asp	Val	Asp	His	Pro	Gly	Val	Ser	Asn	Gln	500	505	510	
Phe	Leu	Ile	Asn	Thr	Asn	Ser	Glu	Leu	Ala	Leu	Met	Tyr	Asn	Asp	Ser	515	520	525	
Ser	Val	Leu	Glu	Asn	His	His	Leu	Ala	Val	Gly	Phe	Lys	Leu	Leu	Gln	530	535	540	
Glu	Glu	Asn	Cys	Asp	Ile	Phe	Gln	Asn	Leu	Thr	Lys	Lys	Gln	Arg	Gln	545	550	555	560
Ser	Leu	Arg	Lys	Met	Val	Ile	Asp	Ile	Val	Leu	Ala	Thr	Asp	Met	Ser	565	570	575	
Lys	His	Met	Asn	Leu	Leu	Ala	Asp	Leu	Lys	Thr	Met	Val	Glu	Thr	Lys	580	585	590	
Lys	Val	Thr	Ser	Ser	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Asp	Asn	Tyr	Ser	Asp	Arg	595	600	605	
Ile	Gln	Val	Leu	Gln	Asn	Met	Val	His	Cys	Ala	Asp	Leu	Ser	Asn	Pro	610	615	620	

ES 2 911 245 T3

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

<210> 12
 <211> 7979
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 12

cagcagcagg	ctcagacctg	cttccctgga	catttccggg	accgtgagcg	agggaaccac	60
gttgccctgg	attcttgcca	gctgtacaaa	gttgaccagg	aaaatggctc	agcagacaag	120
cccggacact	ttaacagtac	ctgaagtgga	taatccgcat	tgtccaaacc	cgtggctgaa	180
cgaagacctt	gtgaaatcct	tgcgagaaaa	cctgttgacg	catgagaagt	ccaagacagc	240

gaggaaatcg gtttctccca agctctctcc agtgatctct ccgagaaatt cccccaggct	300
tctgcgcaga atgcttctca gcagcaacat ccccaaacag cggcgtttca cgggtggcaca	360
tacatgtttt gatgtggaca atggcacatc tgcgggacgg agtcccttgg atcccatgac	420
cagcccagga tccgggctaa ttctccaagc aaattttgtc cacagtcaac gacgggagtc	480
cttcctgtat cgatccgaca gcgattatga cctctctcca aagtctatgt cccggaactc	540
ctccattgcc agtgatatac acggagatga cttgattgtg actccatttg ctcaggctctt	600
ggccagtctg cgaactgtac gaaacaactt tgctgcatta actaatttgc aagatcgagc	660
acctagcaaa agatcaccca tgtgcaacca accatccatc aacaaagcca ccataacaga	720
ggaggcctac cagaaactgg ccagcgagac cctggaggag ctggactggt gtctggacca	780
gctagagacc ctacagacca ggcaactcgt cagtgagatg gcctccaaca agtttaaaag	840
gatgcttaat cgggagctca cccatctctc tgaaatgagt cggctctggaa atcaagtgtc	900
agagtttata tcaaacacat tcttagataa gcaacatgaa gtggaaattc cttctccaac	960
tcagaaggaa aaggagaaaa agaaaagacc aatgtctcag atcagtggag tcaagaaatt	1020
gatgcacagc tctagtctga ctaattcaag tatcccaagg tttggagtta aaactgaaca	1080
agaagatgtc cttgccaaagg aactagaaga tgtgaacaaa tggggctctc atgttttcag	1140
aatagcagag ttgtctggtg accggccctt gactgttata atgcacacca tttttcagga	1200
acgggattta ttaaaaacat ttaaaattcc agtagatact ttaattacat atcttatgac	1260
tctcgaagac cattaccatg ctgatgtggc ctatcacaac aatatccatg ctgcagatgt	1320
tgtccagtct actcatgtgc tattatctac acctgctttg gaggctgtgt ttacagattt	1380
ggagattcct gcagcaattt ttgccagtgc aatacatgat gtagatcatc ctggtgtgtc	1440
caatcaattt ctgatcaata caaactctga acttgccctg atgtacaatg attcctcagt	1500
cttagagaac catcatttgg ctgtgggctt taaattgctt caggaagaaa actgtgacat	1560
tttccagaat ttgacaaaaa aacaaagaca atctttaagg aaaatggtca ttgacatcgt	1620
acttgcaaca gatatgtcaa aacacatgaa tctactggct gatttgaaga ctatggttga	1680
aactaagaaa gtgacaagct ctggagtctt tcttcttgat aattattccg ataggattca	1740
ggttcttcag aatatggtgc actgtgcaga tctgagcaac ccaacaaagc ctctccagct	1800
gtaccgccag tggacggacc ggataatgga ggagttcttc cgccaaggag accgagagag	1860
ggaacgtggc atggagataa gccccatgtg tgacaagcac aatgcttccg tggaaaaatc	1920
acaggtgggc ttcatagact atattgttca tcccctctgg gagacatggg cagacctcgt	1980
ccaccctgac gcccaggata ttttggacac tttggaggac aatcgtgaat ggtaccagag	2040
cacaatccct cagagcccct ctctgcacc tgatgaccca gaggagggcc ggcagggtca	2100
aactgagaaa ttccagtttg aactaacttt agaggaagat ggtgagtcag acacggaaaa	2160

ES 2 911 245 T3

ggacagtggc	agtcaagtgg	aagaagacac	tagctgcagt	gactccaaga	ctctttgtac	2220
tcaagactca	gagtctactg	aaattcccct	tgatgaacag	gttgaagagg	aggcagtagg	2280
ggaagaagag	gaaagccagc	ctgaagcctg	tgtcatagat	gatcgttctc	ctgacacgta	2340
acagtgcaaa	aactttcatg	cctttttttt	ttttaagtag	aaaaattggt	tccaaagtgc	2400
atgtcacatg	ccacaaccac	ggtcacacct	cactgtcatc	tgccaggacg	tttgttgaac	2460
aaaactgacc	ttgactactc	agtcacagcg	tcaggaatat	cgtaaccagt	tttttcacct	2520
ccatgtcatc	cgagcaaggt	ggacatcttc	acgaacagcg	tttttaacaa	gatttcagct	2580
tggtagagct	gacaaagcag	ataaaatcta	ctccaaatta	ttttcaagag	agtgtgactc	2640
atcaggcagc	ccaaaagtgt	attggacttg	gggtttctat	tcctttttat	ttgtttgcaa	2700
tatttttcaga	agaaaggcat	tgcacagagt	gaacttaatg	gacgaagcaa	caaatatgtc	2760
aagaacagga	catagcacga	atctgttacc	agtaggagga	ggatgagcca	cagaaattgc	2820
ataattttct	aatttcaagt	cttcctgata	catgactgaa	tagtgtggtt	cagtgagctg	2880
cactgacctc	tacattttgt	atgatatgta	aaacagattt	tttgtagagc	ttacttttat	2940
tattaaatgt	attgaggtat	tatatattaa	aaaaactatg	ttcagaactt	catctgccac	3000
tggttatttt	tttctaagga	gtaacttgca	agttttcagt	acaaatctgt	gctacactgg	3060
ataaaaaatct	aatttatgaa	ttttacttgc	accttatagt	tcatagcaat	taactgattt	3120
gtagtgattc	attgtttggt	ttatatacca	atgacttcca	tattttaaaa	gagaaaaaca	3180
actttatggt	gcaggaaacc	ctttttgtaa	gtctttatta	tttactttgc	attttgtttc	3240
actctttcca	gataagcaga	gttgctcttc	accagtgttt	ttcttcatgt	gcaaagtgac	3300
tatttgttct	ataatacttt	tatgtgtggt	atatcaaagt	tgtcttaagc	ttcatgctc	3360
ctcagtcatc	agttcgtggt	gtctgaagca	agtgggagat	atataaatac	ccagtagcta	3420
aaatggtcag	tcttttttag	atgttttcct	acttagtatc	tcctaataac	gttttgctgt	3480
gtcactagat	gttcatttca	caagtgcattg	tctttctaata	aatccacaca	tttcatgctc	3540
taataatcca	cacatttcat	gctcattttt	attgttttta	cagccagtta	tagtaagaaa	3600
aagggtttttc	cccttggtgt	gctttataat	ttagcgtgtg	tctgaacctt	atccatgttt	3660
gctagatgag	gtcttggtcaa	atatatcact	accattgtca	cgggtgaaaa	gaaacaggta	3720
gttaagttag	ggttaacatt	catttcaacc	acgaggttgt	atatcatgac	tagcttttac	3780
tcttggttta	cagagaaaag	ttaaacagcc	aactaggcag	tttttaagaa	tattaacaat	3840
atattaacaa	acaccaatac	aactaatcct	atgtgttttt	aatgatttca	ccatgggatt	3900
aagaactata	tcaggaacat	ccctgagaaa	cgggttttaag	tgtagcaact	actcttcctt	3960
aatggacagc	cacataacgt	gtaggaagtc	ctttatcact	tatcctcgat	ccataagcat	4020

atcttgcaga	ggggaactac	ttctttaaac	acatggaggg	aaagaagatg	atgccactgg	4080
caccagaggg	ttagtactgt	gatgcacct	aaaatattta	ttatatgtgt	aaaaattctg	4140
gttaataaaa	aaattagaga	tcactcttgg	ctgatttcag	caccaggaac	tgtattacag	4200
ttttagagat	taattcctag	tgtttacctg	attatagcag	ttggcatcat	ggggcattta	4260
attctgactt	tatccccacg	tcagccttaa	taaagtcttc	tttaccttct	ctatgaagac	4320
tttaaagccc	aaataatcat	ttttcacatt	gatattcaag	aattgagata	gatagaagcc	4380
aaagtgggta	tctgacaagt	ggaaaatcaa	acgtttaaga	agaattacaa	ctctgaaaag	4440
catttatatg	tggaacttct	caaggagcct	cctggggact	ggaaagtaag	tcacagcca	4500
ggcaaatgac	tcagtctgaa	gagagtcccc	atttcagtcc	cctgagatct	agctgatgct	4560
tagatccttt	gaaataaaaa	ttatgtcttt	ataactctga	tcttttacat	aaagcagaag	4620
aggaatcaac	tagttaattg	caaggtttct	actctgtttc	ctctgtaaag	atcagatggt	4680
aatctttcaa	ataagaaaaa	aataaagacg	tatgtttgac	caagtagttt	cacaagaata	4740
tttggaact	tgtttctttt	aattttattt	gtccctgagt	gaagtctaga	aagaaaggta	4800
aagagtctag	agtttattcc	tctttccaaa	acattctcat	tcctctctc	cctacactta	4860
gtatttcccc	cacagagtgc	ctagaatctt	aataatgaat	aaaataaaaa	gcagcaatat	4920
gtcattaaca	aatccagacc	tgaaagggtg	aagggtttat	aactgcacta	ataaagagag	4980
gctctttttt	tttcttccag	tttgttggtt	tttaatggta	ccgtgttgta	aagataccca	5040
ctaattggaca	atcaaattgc	agaaaaggct	caatatccaa	gagacagga	ctaattgact	5100
gtacaatctg	cttatccttg	cccttctctc	ttgccaaagt	gtgcttcaga	aatatatact	5160
gctttaaaaa	agaataaaag	aatatccttt	tacaagtggc	tttacatttc	ctaaaatgcc	5220
ataagaaaat	gcaatatctg	ggtactgtat	ggggaaaaaa	atgtccaagt	ttgtgtaaaa	5280
ccagtgcatt	tcagcttgca	agttactgaa	cacaataatg	ctgttttaat	tttgttttat	5340
atcagttaaa	attcacaata	atgtagatag	aacaaattac	agacaaggaa	agaaaaaact	5400
tgaatgaaat	ggattttaca	gaaagcttta	tgataatttt	tgaatgcatt	atttattttt	5460
tgtgccatgc	atTTTTTTTt	tcaccaaagt	accttacctg	taatacagtc	ttgtttgtct	5520
gtttacaacc	atgtatttat	tgcaatgtac	atactgtaat	gttaattgta	aattatctgt	5580
tcttattaaa	acatcatccc	atgatgggat	ggtgttgata	tatttggaag	ctcttggtga	5640
gagaatgaat	ggtgtgtata	catactctgt	acatttttct	tttctcctgt	aatatagtct	5700
tgtcacctta	gagcttggtt	atggaagatt	caagaaaact	ataaaatact	taaagatata	5760
taaattttaa	aaaacatagc	tgcaaggtct	tggtcccagg	gctgtgcctt	aactttaacc	5820
aatattttct	tctgttttgc	tgcaattgaa	aggtaacagt	ggagctaggg	ctgggcattt	5880
tacatccagg	cttttaattg	attagaattc	tgccaatagg	tggattttac	aaaaccacag	5940

acaacctctg	aaagattctg	agaccctttt	gagacagaag	ctcttaagta	cttcttgcca	6000
gggagcagca	ctgcatgtgt	gatggttgtt	tgccatctgt	tgatcaggaa	ctacttcagc	6060
tacttgcat	tgattatttc	cttttttttt	ttttttaact	cggaaacaca	actggggaaa	6120
tatattcttt	cccagtgtt	ataaacaatc	tttttctttt	ttttaagtcc	ttttggcttc	6180
tagagctcat	aggaaaatgg	acttgatttg	aaattggagc	cagagtttac	tcgtgttggt	6240
tatctattca	tcagcttcct	gacatgttaa	gagaatacat	taaagagaaa	atactgtttt	6300
ttaatcctaa	aatttttctt	ccactaagat	aaaccaaagt	tccttacata	tatgtaaacc	6360
catctattta	aacgcaaagg	tgggttgatg	tcagtttaca	tagcagaaaag	cattcactat	6420
cctctaagat	ttgtttctgc	aaaactttca	ttgctttaga	attttaaaat	ttcaccttgt	6480
acaatggcca	gcccctaaag	caggaaacat	ttataatgga	ttatatggaa	acatcctccc	6540
agtacttgcc	cagcccttga	atcatgtggc	ttttcagtga	aaggaaagat	tctttttcta	6600
ggaaaaatga	gcctatttta	ttttatttta	ttttattttt	tgacacaaac	tgtagatttt	6660
agcagccctg	gccc aaagga	atgtgattac	ttttgtttta	aacagtacaa	aggggacact	6720
ataattacaa	aaacatcctt	aactgatttg	agttgttttt	atctctttgg	atatattttc	6780
agagtggtaa	attgtgtgtg	agaattacaa	atgattattc	ttttagtggg	ttcttagcct	6840
ctcttacagc	ccacggggat	agtactgtac	atcaatacct	tcatatgaaa	tttttatatg	6900
caatgaaaat	aaaagcatgg	gttgattctg	cctatttatg	actcaatctt	ttacaaataa	6960
aagattattc	attttaaaatt	atagttcaat	cagcatgtct	cttaggatac	tgaacgtggg	7020
tgaaatgaaa	ggatagtgtg	atcataagtt	agtactgata	ttcataacca	aataaagcca	7080
acttgagtaa	ttttgctaca	ttaaaaatta	ccaaaattac	ttagatggcc	tataagatta	7140
agcatggtgt	tttctaagca	agctttgaaa	ggggccttcc	atacttactt	aattgaatat	7200
tctgggatat	tgaaaattat	tcagatactt	gacaattatt	tttggttacc	tactccgcaa	7260
actacaaagt	tttaaggact	caacaataag	ttaatgagac	acagtgtttg	ctttcatgga	7320
gcttacagtc	tggaggggac	aaaggcttaa	acaataactca	tataattata	tatgtgatca	7380
gtacaatgaa	ggagctcagt	ggggtaaata	agcaggaacc	tgaacttgat	ctgttccgga	7440
gggccacaga	aggcttcctt	gaggccttga	gaaagtgttt	tgcatctgag	ttctgaagga	7500
ttgtaagagg	taactaggga	aaaagttgac	aggaagagga	aggggatcca	gacaagaaac	7560
atgtgcaaag	atcttgaggc	ataaatgagc	ttgagacatc	tggagaaact	gaggaaaagt	7620
gagagagtag	gcagggcctg	gagccgcaga	gccattgcta	accatcctgt	gtgagatata	7680
ccccattctg	tagctttatt	ctcataaccc	tgctcaattt	tctttataac	acttctcaca	7740
gatttatata	cgtgtttgtt	tttgttatct	gtctctccca	ccagaccaca	gctccatgag	7800

ES 2 911 245 T3

```

agcaaggtct ttgcttacca atatatcact agcacttaaa actatgcctg gtacacagta      7860
ggttcttaat atgtgttgaa tatagccatc aaattgatat tggatataat tcaatctgat      7920
aagatatattt gagatattaa agagttttta acttgatacc ataaaaaaaa aaaaaaaaaa      7979

```

5

```

<210> 13
<211> 745
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 13

```

ES 2 911 245 T3

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

ES 2 911 245 T3

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

ES 2 911 245 T3

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

ES 2 911 245 T3

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

Glu Glu Glu Ala Val Gly Glu Glu Glu Glu Ser Gln Pro Glu Ala Cys
725 730 735

Val Ile Asp Asp Arg Ser Pro Asp Thr
740 745

5 <210> 14
<211> 19
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Cebador PDE4D5_forward

<400> 14
gcttctcagc agcaacatc 19

15 <210> 15
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Cebador PDE4D5_reverse

<400> 15
tgccattgtc cacatcaaaa 20

25 <210> 16
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> sonda PDE4D5

<400> 16
acagcggcgt ttcacggtgg caca 24

35 <210> 17
<211> 7591
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

40 <400> 17

agttccttat ttggtagctt ttgacaggac tagcctttct tgcaactaag catcttgaca 60

tacattattc attaaagccct ggagctcggg agagaaagat gcagaccctt agatcttttag 120

atattccttt atcacgtgga ttttctttat tcagaatagt tgctgaattt tgtgccattc 180

tggagtctta caaatggcat gtattcogatg ggaagacggc tggatgggat ttaatgcgag 240

gctttcttat gtataacttaa ttaccaaaaa tcttttaaaaa ctcataactct gcgtggccttg	300
tggaggttgt taaagtgtcg agattttgaa gctaaataca ttttagagct tactatatat	360
atacatatat atatatatac atataatcaa tcaaaaatgc ctgaagcaaa ctattttactg	420
tcagtgtctt ggggctacat aaagtttaaa aggatgctta atcgggagct caccatctc	480
tctgaaatga gtcggtctgg aaatcaagtg tcagagttta tatcaaacac attcttagat	540
aagcaacatg aagtggaaat tccttctcca actcagaagg aaaaggagaa aaagaaaaga	600
ccaatgtctc agatcagtgg agtcaagaaa ttgatgcaca gctctagtct gactaattca	660
agtatcccaa ggtttgaggt taaaactgaa caagaagatg tccttgccaa ggaactagaa	720
gatgtgaaca aatggggtct tcatgttttc agaatagcag agttgtctgg taaccggccc	780
ttgactgtta tcatgcacac catttttcag gaacgggatt tattaaaaac atttaaaatt	840
ccagtagata ctttaattac atatcttatg actctcgaag accattacca tgctgatgtg	900
gcctatcaca acaatatcca tgctgcagat gttgtccagt ctactcatgt gctattatct	960
acacctgctt tggaggctgt gtttacagat ttggagattc ttgcagcaat ttttgccagt	1020
gcaatacatg atgtagatca tcctgggtgtg tccaatcaat ttctgatcaa tacaaaactct	1080
gaacttgcct tgatgtacaa tgattcctca gtcttagaga accatcattt ggctgtgggc	1140
tttaaatgct ttcaggaaga aaactgtgac attttccaga atttgaccaa aaaacaaaga	1200
caatctttaa ggaaaatggt cattgacatc gtacttgcaa cagatatgtc aaaacacatg	1260
aatctactgg ctgatttgaa gactatgggt gaaactaaga aagtgacaag ctctggagtt	1320
cttcttcttg ataattattc cgataggatt caggttcttc agaatatggt gcactgtgca	1380
gatctgagca acccaacaaa gcctctccag ctgtaccgcc agtggacgga ccggataatg	1440
gaggagtct tccgccaaagg agaccgagag agggaaacgtg gcatggagat aagccccatg	1500
tgtgacaagc acaatgcttc cgtggaaaaa tcacaggtgg gcttcataga ctatatgtt	1560
catcccctct gggagacatg ggcagacctc gtccaccctg acgcccagga tatttttgac	1620
actttggagg acaatcgtga atggtaccag agcacaatcc ctcagagccc ctctcctgca	1680
cctgatgacc cagaggaggg ccggcagggt caaactgaga aattccagtt tgaactaact	1740
ttagaggaag atggtgagtc agacacggaa aaggacagtg gcagtcaagt ggaagaagac	1800
actagctgca gtgactccaa gactctttgt actcaagact cagagtctac tgaaattccc	1860
cttgatgaac aggttgaaga ggaggcagta ggggaagaag aggaaagcca gcctgaagcc	1920
tgtgtcatag atgatcgttc tcctgacacg taacagtgca aaaactttca tgcctttttt	1980
ttttttaagt agaaaaattg tttccaaagt gcatgtcaca tgccacaacc acggtcacac	2040
ctcactgtca tctgccagga cgtttggtga acaaaaactga ccttgactac tcagtccagc	2100
gctcaggaat atcgtaacca gttttttcac ctccatgtca tccgagcaag gtggacatct	2160

tcacgaacag	cgtttttaac	aagatttcag	cttggttagag	ctgacaaagc	agataaaatc	2220
tactccaaat	tattttcaag	agagtgtgac	tcatcaggca	gcccaaaagt	ttattggact	2280
tggggtttct	attccttttt	atttggttgc	aatattttca	gaagaaaggc	attgcacaga	2340
gtgaacttaa	tggacgaagc	aacaaatatg	tcaagaacag	gacatagcac	gaatctgtta	2400
ccagtaggag	gaggatgagc	cacagaaatt	gcataatfff	ctaatttcaa	gtcttcctga	2460
tacatgactg	aatagtgtgg	ttcagtgagc	tgcactgacc	tctacatttt	gtatgatatg	2520
taaaacagat	tttttgtaga	gcttactttt	attattaaat	gtattgaggt	attatattta	2580
aaaaaaaacta	tgttcagaac	ttcatctgcc	actgggttatt	tttttctaag	gagtaacttg	2640
caagttttca	gtacaaatct	gtgctacact	ggataaaaaat	ctaatttatg	aattttactt	2700
gcaccttata	gttcatagca	attaactgat	ttgtagtgat	tcattgtttg	ttttatatac	2760
caatgacttc	catattttta	aagagaaaaa	caactttatg	ttgcaggaaa	ccctttttgt	2820
aagtctttat	tattttacttt	gcattttggt	tcactctttc	cagataagca	gagttgctct	2880
tcaccagtgt	ttttcttcat	gtgcaaagtg	actatttggt	ctataatact	tttatgtgtg	2940
ttatatcaaa	tgtgtcttaa	gcttcatgca	aactcagtca	tcagttcgtg	ttgtctgaag	3000
caagtgggag	atatataaat	accagtagc	taaaatgggc	agtctttttt	agatgttttc	3060
ctacttagta	tctcctaata	acgttttgct	gtgtcactag	atgttcattt	cacaagtgca	3120
tgtctttcta	ataatccaca	catttcatgc	tctaataatc	cacacatttc	atgctcattt	3180
ttattgtttt	tacagccagt	tatagtaaga	aaaagggttt	tccccttggtg	ctgctttata	3240
atttagcgtg	tgtctgaacc	ttatccatgt	ttgctagatg	aggtcttgtc	aaatatatca	3300
ctaccattgt	caccggtgaa	aagaaacagg	tagttaagtt	aggggtaaca	ttcatttcaa	3360
ccacgagggt	gtatatcatg	actagctttt	actcttggtt	tacagagaaa	agttaaacag	3420
ccaactaggc	agttttttaag	aatattaaca	atatattaac	aaacaccaat	acaactaatc	3480
ctatttggtt	ttaatgattt	caccatggga	ttaagaacta	tatcaggaac	atccctgaga	3540
aacggtttta	agtgtagcaa	ctactcttcc	ttaatggaca	gccacataac	gtgtaggaag	3600
tcctttatca	cttatcctcg	atccataagc	atatcttgca	gaggggaact	acttctttta	3660
acacatggag	ggaaagaaga	tgatgccact	ggcaccagag	ggtagtagt	gtgatgcac	3720
ctaaaatatt	tatttatattg	gtaaaaattc	tgggttaaata	aaaaattaga	gatcactctt	3780
ggctgatttc	agcaccagga	actgtattac	agtttttagag	attaattcct	agtgtttacc	3840
tgattatagc	agttggcatc	atggggcatt	taattctgac	tttatcccca	cgtcagcctt	3900
aataaagtct	tctttacctt	ctctatgaag	acttttaaagc	ccaaataatc	atttttcaca	3960
ttgatattca	agaattgaga	tagatagaag	ccaaagtggg	tatctgacaa	gtggaaaatc	4020

aaacgtttaa	gaagaattac	aactctgaaa	agcattttata	tgtggaactt	ctcaaggagc	4080
ctcctgggga	ctggaaagta	agtcacacagc	caggcaaagt	actcatgctg	aagagagtcc	4140
ccatttcagt	cccctgagat	ctagctgatg	cttagatcct	ttgaaataaa	aattatgtct	4200
ttataactct	gatctttttac	ataaagcaga	agaggaatca	actagttaat	tgcaaggttt	4260
ctactctgtt	tcctctgtaa	agatcagatg	gtaatctttc	aaataagaaa	aaaataaaga	4320
cgtatgtttg	accaagtagt	ttcacaagaa	tatttgggaa	cttgtttctt	ttaattttat	4380
ttgtccctga	gtgaagtcta	gaaagaaagg	taaagagtct	agagtttatt	cctctttcca	4440
aaacattctc	attcctctcc	tcctacact	tagtatttcc	cccacagagt	gcctagaatc	4500
ttaataatga	ataaaataaa	aagcagcaat	atgtcattaa	caaataccaga	cctgaaaggg	4560
taaagggttt	ataactgcac	taataaagag	aggctctttt	tttttcttcc	agtttgttgg	4620
tttttaatgg	taccgtgttg	taaagatacc	cactaatgga	caatcaaatt	gcagaaaagg	4680
ctcaatatcc	aagagacagg	gactaatgca	ctgtacaatc	tgcttatcct	tgcccttctc	4740
tcttgccaaa	gtgtgcttca	gaaatatata	ctgctttaaa	aaagaataaa	agaatatcct	4800
tttacaagtg	gctttacatt	tcctaaaatg	ccataagaaa	atgcaatatc	tgggtactgt	4860
atggggaaaa	aatgtccaa	gtttgtgtaa	aaccagtgca	tttcagcttg	caagttactg	4920
aacacaataa	tgctgtttta	attttgtttt	atatcagtta	aaattcacia	taatgtagat	4980
agaacaaatt	acagacaagg	aaagaaaaaa	cttgaatgaa	atggatttta	cagaaagctt	5040
tatgataatt	tttgaatgca	ttattttatt	tttgtgccat	gcattttttt	tctcaccaaa	5100
tgaccttacc	tgtaatacag	tcttgtttgt	ctgtttacaa	ccatgtattt	attgcaatgt	5160
acatactgta	atgttaattg	taaattatct	gttcttatta	aaacatcatc	ccatgatggg	5220
atgggtgtga	tatatattgga	aactcttggt	gagagaatga	atgggtgtga	tacatactct	5280
gtacattttt	cttttctcct	gtaatatagt	cttgctcacct	tagagcttgt	ttatggaaga	5340
ttcaagaaaa	ctataaaata	cttaaagata	tataaattta	aaaaaacata	gctgcaggtc	5400
tttgggtcca	gggtgtgcc	ttacttttaa	ccaatatatt	cttctgtttt	gctgcatttg	5460
aaaggtaaca	gtggagctag	ggctgggcat	tttacaacca	ggcttttaat	tgattagaat	5520
tctgccaaata	ggtggatttt	acaaaaccac	agacaacctc	tgaaagattc	tgagaccctt	5580
ttgagacaga	agctcttaag	tacttcttgc	cagggagcag	cactgcatgt	gtgatggttg	5640
tttgccatct	gttgatcagg	aactacttca	gctacttgca	tttgattatt	tccttttttt	5700
tttttttttaa	ctcggaacaa	caactgggga	aatatatatt	ttcccagtga	ttataaacaa	5760
tctttttctt	ttttttaagt	ccttttggtc	tctagagctc	ataggaaaat	ggacttgatt	5820
tgaaattgga	gccagagttt	actcgtgttg	gttatctatt	catcagcttc	ctgacatgtt	5880
aagagaatac	attaaagaga	aaatactgtt	ttttaatcct	aaaatttttc	ttccactaag	5940

ES 2 911 245 T3

ataaaccaaa	tgtccttaca	tatatgtaaa	cccatctatt	taaacgcaaa	ggtgggttga	6000
tgtcagttta	catagcagaa	agcattcact	atcctctaag	atttgtttct	gcaaaacttt	6060
cattgcttta	gaattttaaa	atttcacctt	gtacaatggc	cagcccctaa	agcaggaaac	6120
atttataatg	gattatatgg	aaacatcctc	ccagtacttg	cccagccctt	gaatcatgtg	6180
gcttttcagt	gaaaggaaag	attctttttc	taggaaaaat	gagcctattt	tattttattt	6240
tattttattt	tttgacacaa	actgtagatt	ttagcagccc	tggcccaaag	gaatttgatt	6300
acttttgttt	taaacagtac	aaaggggaca	ctataattac	aaaaacatcc	ttaactgatt	6360
tgagttgttt	ttattttctt	ggatatattt	tcagagtggg	aaattgtgtg	tgagaattac	6420
aatgatttat	tcttttagtg	gtttcttagc	ctctcttaca	gcccacgggg	atagtactgt	6480
acatcaatac	cttcatatga	aatttttata	tgcaatgaaa	ataaaagcat	gggttgattc	6540
tgcctattta	tgactcaatc	ttttacaaat	aaaagattat	tcatttttaa	ttatagttca	6600
atcagcatgt	ctcttaggat	actgaacgtg	gttgaaatga	aaggatagtg	acatcataag	6660
ttagtactga	tattcataac	caaataaagc	caacttgagt	aattttgcta	cattaaaaat	6720
taccaaatt	acttagatgg	cctataagat	taagcatggg	gttttctaag	caagctttga	6780
aaggggcctt	ccatacttac	ttaattgaat	attctgggat	attgaaaatt	attcagatac	6840
ttgacaatta	tttttggtta	cctactccgc	aaactacaaa	gttttaagga	ctcaacaata	6900
agttaatgag	acacagtgtt	tgctttcatg	gagcttacag	tctggagggg	acaaaggctt	6960
aaacaatact	catataatta	tatatgtgat	cagtacaatg	aaggagctca	gtggggtaaa	7020
taagcaggaa	cctgaacttg	atctgttccg	gagggccaca	gaaggcttcc	ttgaggcctt	7080
gagaaagtga	tttgcatctg	agttctgaag	gattgtaaga	ggtaactagg	gaaaaagttg	7140
acaggaagag	gaaggggatc	cagacaagaa	acatttgcaa	agatcttgag	gcataaatga	7200
gcttgagaca	tctggagaaa	ctgaggaaaa	gtgagagagt	aggcagggcc	tggagccgca	7260
gagccattgc	taaccatcct	gtgtgagata	tccccatttc	tgtagcttta	ttctcataac	7320
cctgctcaat	tttctttata	acacttctca	cagatttata	tacgtgtttg	tttttgttat	7380
ctgtctctcc	caccagacca	cagctccatg	agagcaaggt	ctttgcttac	caatatatca	7440
ctagcactta	aaactatgcc	tggtacacag	taggttctta	atatgtgttg	aatatagcca	7500
tcaaattgat	attggatata	attcaatctg	ataagatatt	ttgagatatt	aaagagtttt	7560
taacttgata	ccataaaaaa	aaaaaaaaaa	a			7591

<210> 18
 <211> 518
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 18

ES 2 911 245 T3

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

ES 2 911 245 T3

245										250					255				
Cys	Asp	Ile	Phe	Gln	Asn	Leu	Thr	Lys	Lys	Gln	Arg	Gln	Ser	Leu	Arg				
			260					265					270						
Lys	Met	Val	Ile	Asp	Ile	Val	Leu	Ala	Thr	Asp	Met	Ser	Lys	His	Met				
		275					280					285							
Asn	Leu	Leu	Ala	Asp	Leu	Lys	Thr	Met	Val	Glu	Thr	Lys	Lys	Val	Thr				
	290					295					300								
Ser	Ser	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Asp	Asn	Tyr	Ser	Asp	Arg	Ile	Gln	Val				
305					310					315					320				
Leu	Gln	Asn	Met	Val	His	Cys	Ala	Asp	Leu	Ser	Asn	Pro	Thr	Lys	Pro				
				325					330					335					
Leu	Gln	Leu	Tyr	Arg	Gln	Trp	Thr	Asp	Arg	Ile	Met	Glu	Glu	Phe	Phe				
			340					345					350						
Arg	Gln	Gly	Asp	Arg	Glu	Arg	Glu	Arg	Gly	Met	Glu	Ile	Ser	Pro	Met				
		355					360					365							
Cys	Asp	Lys	His	Asn	Ala	Ser	Val	Glu	Lys	Ser	Gln	Val	Gly	Phe	Ile				
	370					375					380								
Asp	Tyr	Ile	Val	His	Pro	Leu	Trp	Glu	Thr	Trp	Ala	Asp	Leu	Val	His				
385					390					395					400				
Pro	Asp	Ala	Gln	Asp	Ile	Leu	Asp	Thr	Leu	Glu	Asp	Asn	Arg	Glu	Trp				
				405					410					415					
Tyr	Gln	Ser	Thr	Ile	Pro	Gln	Ser	Pro	Ser	Pro	Ala	Pro	Asp	Asp	Pro				
			420					425					430						
Glu	Glu	Gly	Arg	Gln	Gly	Gln	Thr	Glu	Lys	Phe	Gln	Phe	Glu	Leu	Thr				
		435					440					445							
Leu	Glu	Glu	Asp	Gly	Glu	Ser	Asp	Thr	Glu	Lys	Asp	Ser	Gly	Ser	Gln				
	450					455					460								
Val	Glu	Glu	Asp	Thr	Ser	Cys	Ser	Asp	Ser	Lys	Thr	Leu	Cys	Thr	Gln				
465					470					475					480				
Asp	Ser	Glu	Ser	Thr	Glu	Ile	Pro	Leu	Asp	Glu	Gln	Val	Glu	Glu	Glu				
				485					490					495					

ES 2 911 245 T3

Ala Val Gly Glu Glu Glu Glu Ser Gln Pro Glu Ala Cys Val Ile Asp
500 505 510

Asp Arg Ser Pro Asp Thr
515

5

<210> 19
<211> 8130
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 19

ES 2 911 245 T3

agattatagc ccagcgtacg agaagcacga gtcctatagt tggcgtaccc tgaggcctgc	60
cagttcctgc cttaatgcat atgtagtcgt aattgagttc tgacacggcc ttggatgttt	120
ctgtcctaaa tagctgacat tgcatcttca agactgtcat tccagttggc ttttgagtgg	180
atacgtgcag tgagatcatt gacactggaa acactagttc ccattttaat tacttaaaac	240
accacgatga aaagaaatac ctgtgatttg ctttctcgga gcaaaagtgc ctctgaggaa	300
acactacatt ccagtaatga agaggaagac ctttccgcg gaatggaacc ctatcttgtc	360
cggagacttt catgtcgcaa tattcagctt cccctctcg ccttcagaca gttggaacaa	420
gctgacttga aaagtgaatc agagaacatt caacgaccaa ccagcctccc cctgaagatt	480
ctgccgctga ttgctatcac ttctgcagaa tccagtgggt ttgatgtgga caatggcaca	540
tctgcgggac ggagtcctt ggatcccatg accagcccag gatccgggct aattctccaa	600
gcaaattttg tccacagtca acgacgggag tccttctgt atcgatccga cagcgattat	660
gacctctctc caaagtctat gtcccggaac tcctccattg ccagtgatat acacggagat	720
gacttgattg tgactccatt tgctcaggtc ttggccagtc tgcgaaactgt acgaaacaac	780
tttgctgcat taactaattt gcaagatcga gcacctagca aaagatcacc catgtgcaac	840
caaccatcca tcaacaaagc caccataaca gaggaggcct accagaaact ggccagcgag	900
accctggagg agctggactg gtgtctggac cagctagaga ccctacagac caggcactcc	960
gtcagtgaga tggcctccaa caagtttaa aggatgctta atcgggagct caccatctc	1020
tctgaaatga gtcggtctgg aaatcaagtg tcagagttta tatcaaacac attcttagat	1080
aagcaacatg aagtggaaat tccttctcca actcagaagg aaaaggagaa aaagaaaaga	1140
ccaatgtctc agatcagtg agtcaagaaa ttgatgcaca gctctagtct gactaattca	1200
agtatcccaa ggtttgaggt taaaactgaa caagaagatg tccttgccaa ggaactagaa	1260
gatgtgaaca aatggggtct tcatgttttc agaatagcag agttgtctgg taaccggccc	1320
ttgactgtta tcatgcacac ctttttcag gaacgggatt tattaaaaac atttaaaatt	1380
ccagtagata ctttaattac atatcttatg actctcgaag accattacca tgctgatgtg	1440
gcctatcaca acaatatcca tgctgcagat gttgtccagt ctactcatgt gctattatct	1500

acacctgctt	tggaggctgt	gtttacagat	ttggagattc	ttgcagcaat	ttttgccagt	1560
gcaatacatg	atgtagatca	tcctgggtgtg	tccaatcaat	ttctgatcaa	tacaaactct	1620
gaacttgcct	tgatgtacaa	tgattcctca	gtcttagaga	accatcattt	ggctgtgggc	1680
tttaaattgc	ttcaggaaga	aaactgtgac	attttccaga	atttgaccaa	aaaacaaaga	1740
caatctttaa	ggaaaatggg	cattgacatc	gtacttgcaa	cagatatgtc	aaaacacatg	1800
aatctactgg	ctgatttgaa	gactatgggt	gaaactaaga	aagtgacaag	ctctggagtt	1860
cttcttcttg	ataattattc	cgataggatt	caggttcttc	agaatatggg	gcactgtgca	1920
gatctgagca	acccaacaaa	gcctctccag	ctgtaccgcc	agtggacgga	ccggataatg	1980
gaggagttct	tccgccaagg	agaccgagag	agggaacgtg	gcatggagat	aagcccatg	2040
tgtgacaagc	acaatgcttc	cgtggaaaaa	tcacaggtgg	gcttcataga	ctatattgtt	2100
catcccctct	gggagacatg	ggcagacctc	gtccaccctg	acgcccagga	tattttggac	2160
actttggagg	acaatcgtga	atggtaccag	agcacaatcc	ctcagagccc	ctctcctgca	2220
cctgatgacc	cagaggaggg	ccggcagggt	caaactgaga	aattccagtt	tgaactaact	2280
ttagaggaag	atggtgagtc	agacacggaa	aaggacagtg	gcagtcaagt	ggaagaagac	2340
actagctgca	gtgactccaa	gactctttgt	actcaagact	cagagtctac	tgaattccc	2400
cttgatgaac	aggttgaaga	ggaggcagta	ggggaagaag	aggaaagcca	gcctgaagcc	2460
tgtgtcatag	atgatcgttc	tcctgacacg	taacagtgca	aaaactttca	tgcctttttt	2520
ttttttaagt	agaaaaattg	tttccaaagt	gcatgtcaca	tgccacaacc	acggtcacac	2580
ctcactgtca	tctgccagga	cgtttgttga	acaaaactga	ccttgactac	tcagtccagc	2640
gctcaggaat	atcgtaacca	gttttttcac	ctccatgtca	tccgagcaag	gtggacatct	2700
tcacgaacag	cgtttttaac	aagatttcag	cttggttagag	ctgacaaagc	agataaaatc	2760
tactccaaat	tattttcaag	agagtgtgac	tcatacaggca	gccccaaagt	ttattggact	2820
tgggggtttct	attccttttt	atttggttgc	aatattttca	gaagaaaggc	attgcacaga	2880
gtgaacttaa	tggacgaagc	aacaaatatg	tcaagaacag	gacatagcac	gaatctgtta	2940
ccagtaggag	gaggatgagc	cacagaaatt	gcataatttt	ctaatttcaa	gtcttcctga	3000
tacatgactg	aatagtgtgg	ttcagtgagc	tgcactgacc	tctacatttt	gtatgatatg	3060
taaaacagat	tttttgtaga	gcttactttt	attattaaat	gtattgaggt	attatattta	3120
aaaaaaacta	tgttcagaac	ttcatctgcc	actgggttatt	tttttctaag	gagtaacttg	3180
caagttttca	gtacaaatct	gtgctacact	ggataaaaaat	ctaatttatg	aattttactt	3240
gcaccttata	gttcatagca	attaactgat	ttgtagtgat	tcattgtttg	ttttatatac	3300
caatgacttc	catattttta	aagagaaaaa	caactttatg	ttgcaggaaa	ccctttttgt	3360

ES 2 911 245 T3

aagtctttat tattttacttt gcatttttgtt tcactcttttc cagataagca gagttgctct	3420
tcaccagtgt ttttcttcat gtgcaaagtg actattttgtt ctataatact tttatgtgtg	3480
ttatatcaaa tgtgtcttaa gcttcatgca aactcagtca tcagttcgtg ttgtctgaag	3540
caagtgggag atatataaat acccagtagc taaaatgggc agtctttttt agatgttttc	3600
ctacttagta tctcctaata acgttttgct gtgtcactag atgttcattt cacaagtgca	3660
tgtctttcta ataataccaca catttcatgc tctaataatc cacacatttc atgctcattt	3720
ttattgtttt tacagccagt tatagtaaga aaaaggtttt tccccttggtg ctgctttata	3780
atthagcgtg tgtctgaacc ttatccatgt ttgctagatg aggtcttggtc aaatatatca	3840
ctaccattgt caccgggtgaa aagaaacagg tagttaagtt aggggtaaca ttcatttcaa	3900
ccacgaggtt gtatatcatg actagctttt actcttggtt tacagagaaa agttaaacag	3960
ccaactaggc agtttttaag aatattaaca atatattaac aaacaccaat acaactaatc	4020
ctatttggtt ttaatgattt caccatggga ttaagaacta tatcaggaac atccctgaga	4080
aacggtttta agtgtagcaa ctactcttcc ttaatggaca gccacataac gtgtaggaag	4140
tcctttatca cttatcctcg atccataagc atatcttgca gaggggaact acttctttaa	4200
acacatggag ggaaagaaga tgatgccact ggcaccagag ggtagtagtact gtgatgcac	4260
ctaaaatatt tattatattg gtaaaaattc tgggttaaata aaaaattaga gatcactctt	4320
ggctgatttc agcaccagga actgtattac agtttttagag attaattcct agtgtttacc	4380
tgattatagc agttggcatc atggggcatt taattctgac tttatcccca cgtcagcctt	4440
aataaagtct tctttacctt ctctatgaag acttttaaagc ccaaataatc atttttcaca	4500
ttgatattca agaattgaga tagatagaag ccaaagtggg tatctgacaa gtggaaaatc	4560
aaacgtttta gaagaattac aactctgaaa agcattttata tgtggaactt ctcaaggagc	4620
ctcctgggga ctggaaagta agtcatcagc caggcaaagc actcatgctg aagagagtcc	4680
ccatttcagt cccctgagat ctagctgatg cttagatcct ttgaaataaa aattatgtct	4740
ttataactct gatctttttac ataaagcaga agaggaatca actagttaat tgcaaggttt	4800
ctactctgtt tcctctgtaa agatcagatg gtaatctttc aaataagaaa aaaataaaga	4860
cgtatgtttg accaagtagt ttcacaagaa tattttgggaa cttgtttctt ttaattttat	4920
ttgtccctga gtgaagtcta gaaagaaagg taaagagtct agagtttatt cctctttcca	4980
aaacattctc attcctctcc tccctacact tagtatttcc cccacagagt gcctagaatc	5040
ttaataatga ataaaataaa aagcagcaat atgtcattaa caaatccaga cctgaaaggg	5100
taaaggggtt ataactgcac taataaagag aggcctctttt tttttcttcc agtttggttg	5160
tttttaatgg taccgtgttg taaagatacc cactaatgga caatcaaatt gcagaaaagg	5220
ctcaatatcc aagagacagg gactaatgca ctgtacaatc tgcttatcct tgcccttctc	5280

tcttgccaaa	gtgtgcttca	gaaatatata	ctgctttaaa	aaagaataaa	agaatatcct	5340
tttacaagt	gctttacatt	tcctaaaatg	ccataagaaa	atgcaatata	tgggtactgt	5400
atggggaaaa	aaatgtccaa	gtttgtgtaa	aaccagtgc	tttcagcttg	caagttactg	5460
aacacaataa	tgctgtttta	atattgtttt	atatcagtta	aaattcacaa	taatgtagat	5520
agaacaaatt	acagacaagg	aaagaaaaaa	cttgaatgaa	atggatttta	cagaaagctt	5580
tatgataatt	tttgaatgca	ttatttat	tttgtgccat	gcattttttt	tctcaccaaa	5640
tgaccttacc	tgtaatacag	tcttgtttgt	ctgtttacaa	ccatgtattt	attgcaatgt	5700
acatactgta	atgttaattg	taaattatct	gttcttatta	aaacatcatc	ccatgatggg	5760
atggtgttga	tatatattgga	aactcttggt	gagagaatga	atggtgtgta	tacatactct	5820
gtacattttt	cttttctcct	gtaatatagt	cttgtcacct	tagagcttgt	ttatggaaga	5880
ttcaagaaaa	ctataaaaata	cttaaagata	tataaattta	aaaaaacata	gctgcaggtc	5940
tttgggtcca	gggctgtgcc	ttaactttta	ccaatatttt	cttctgtttt	gctgcatttg	6000
aaaggtaaca	gtggagctag	ggctgggcat	tttacaacca	ggctttta	tgattagaat	6060
tctgccaata	gggtgatttt	acaaaaccac	agacaacctc	tgaaagattc	tgagaccctt	6120
ttgagacaga	agctcttaag	tacttcttgc	cagggagcag	cactgcatgt	gtgatgggtg	6180
tttgccatct	gttgatcagg	aactacttca	gctacttgca	tttgattatt	tccttttttt	6240
ttttttttta	ctcggaacaa	caactgggga	aatatatctt	ttcccagtga	ttataaacaa	6300
tctttttctt	ttttttaagt	ccttttggtt	tctagagctc	ataggaaaa	ggacttgatt	6360
tgaaattgga	gccagagttt	actcgtgttg	gttatctatt	catcagcttc	ctgacatgtt	6420
aagagaatac	attaaagaga	aaatactggt	ttttaatcct	aaaatttttc	ttccactaag	6480
ataaaccaaa	tgctccttaca	tatatgtaaa	cccatctatt	taaacgcaaa	gggtgggtga	6540
gtgcagttta	catagcagaa	agcattcact	atcctctaag	atttgtttct	gcaaaacttt	6600
cattgcttta	gaatttttaa	atttcacctt	gtacaatggc	cagcccctaa	agcaggaaac	6660
atttataatg	gatttatatg	aaacatcctc	ccagtacttg	cccagccctt	gaatcatgtg	6720
gcttttcagt	gaaaggaaag	attctttttc	taggaaaaat	gagcctattt	tattttat	6780
tattttat	tttgacacaa	actgtagatt	ttagcagccc	tggcccaaag	gaatttgatt	6840
acttttggtt	taaacagtac	aaaggggaca	ctataattac	aaaaacatcc	ttaactgatt	6900
tgagttgttt	ttatttcttt	ggatatat	tcagagtggg	aaattgtgtg	tgagaattac	6960
aaatgattat	tcttttagtg	gtttcttagc	ctctcttaca	gccacggggg	atagtactgt	7020
acatcaatac	cttcatatga	aatttttata	tgcaatgaaa	ataaaagcat	gggttgattc	7080
tgcttat	tgactcaatc	ttttacaaat	aaaagattat	tcatttttaa	ttatagttca	7140

ES 2 911 245 T3

atcagcatgt ctcttaggat actgaacgtg gttgaaatga aaggatagtg acatcataag	7200
ttagtactga tattcataac caaataaagc caacttgagt aattttgcta cattaaaaat	7260
tacaaaaatt acttagatgg cctataagat taagcatggg gttttctaag caagctttga	7320
aaggggcctt ccatacttac ttaattgaat attctgggat attgaaaatt attcagatac	7380
ttgacaatta tttttgggta cctactccgc aaactacaaa gttttaagga ctcaacaata	7440
agttaatgag acacagtgtt tgctttcatg gagcttacag tctggagggg acaaaggctt	7500
aaacaatact catataatta tatatgtgat cagtacaatg aaggagctca gtggggtaaa	7560
taagcaggaa cctgaacttg atctgttccg gagggccaca gaaggcttcc ttgaggcctt	7620
gagaaagtga tttgcatctg agttctgaag gattgtaaga ggtaactagg gaaaaagttg	7680
acaggaagag gaaggggatc cagacaagaa acatttgcaa agatcttgag gcataaatga	7740
gcttgagaca tctggagaaa ctgaggaaaa gtgagagagt aggcagggcc tggagccgca	7800
gagccattgc taaccatcct gtgtgagata tccccattc tgtagcttta ttctcataac	7860
cctgctcaat tttctttata acactttctca cagatttata tacgtgtttg tttttgttat	7920
ctgtctctcc caccagacca cagctccatg agagcaaggt ctttgcttac caatatatca	7980
ctagcactta aaactatgcc tggtagacag taggttctta atatgtgttg aatatagcca	8040
tcaaattgat attggatata attcaatctg ataagatatt ttgagatatt aaagagtttt	8100
taacttgata ccataaaaaa aaaaaaaaaa	8130

<210> 20
 <211> 748
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 20

ES 2 911 245 T3

Met Lys Arg Asn Thr Cys Asp Leu Leu Ser Arg Ser Lys Ser Ala Ser
1 5 10 15

Glu Glu Thr Leu His Ser Ser Asn Glu Glu Glu Asp Pro Phe Arg Gly
20 25 30

Met Glu Pro Tyr Leu Val Arg Arg Leu Ser Cys Arg Asn Ile Gln Leu
35 40 45

Pro Pro Leu Ala Phe Arg Gln Leu Glu Gln Ala Asp Leu Lys Ser Glu
50 55 60

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

Leu Ile Ala Ile Thr Ser Ala Glu Ser Ser Gly Phe Asp Val Asp Asn

ES 2 911 245 T3

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

ES 2 911 245 T3

Leu Glu Asp Val Asn Lys Trp Gly Leu His Val Phe Arg Ile Ala Glu
 340 345 350
 Leu Ser Gly Asn Arg Pro Leu Thr Val Ile Met His Thr Ile Phe Gln
 355 360 365
 Glu Arg Asp Leu Leu Lys Thr Phe Lys Ile Pro Val Asp Thr Leu Ile
 370 375 380
 Thr Tyr Leu Met Thr Leu Glu Asp His Tyr His Ala Asp Val Ala Tyr
 385 390 395 400
 His Asn Asn Ile His Ala Ala Asp Val Val Gln Ser Thr His Val Leu
 405 410 415
 Leu Ser Thr Pro Ala Leu Glu Ala Val Phe Thr Asp Leu Glu Ile Leu
 420 425 430
 Ala Ala Ile Phe Ala Ser Ala Ile His Asp Val Asp His Pro Gly Val
 435 440 445
 Ser Asn Gln Phe Leu Ile Asn Thr Asn Ser Glu Leu Ala Leu Met Tyr
 450 455 460
 Asn Asp Ser Ser Val Leu Glu Asn His His Leu Ala Val Gly Phe Lys
 465 470 475 480
 Leu Leu Gln Glu Glu Asn Cys Asp Ile Phe Gln Asn Leu Thr Lys Lys
 485 490 495
 Gln Arg Gln Ser Leu Arg Lys Met Val Ile Asp Ile Val Leu Ala Thr
 500 505 510
 Asp Met Ser Lys His Met Asn Leu Leu Ala Asp Leu Lys Thr Met Val
 515 520 525
 Glu Thr Lys Lys Val Thr Ser Ser Gly Val Leu Leu Leu Asp Asn Tyr
 530 535 540
 Ser Asp Arg Ile Gln Val Leu Gln Asn Met Val His Cys Ala Asp Leu
 545 550 555 560
 Ser Asn Pro Thr Lys Pro Leu Gln Leu Tyr Arg Gln Trp Thr Asp Arg
 565 570 575
 Ile Met Glu Glu Phe Phe Arg Gln Gly Asp Arg Glu Arg Glu Arg Gly
 580 585 590

ES 2 911 245 T3

Met Glu Ile Ser Pro Met Cys Asp Lys His Asn Ala Ser Val Glu Lys
595 600 605

Ser Gln Val Gly Phe Ile Asp Tyr Ile Val His Pro Leu Trp Glu Thr
610 615 620

Trp Ala Asp Leu Val His Pro Asp Ala Gln Asp Ile Leu Asp Thr Leu
625 630 635 640

Glu Asp Asn Arg Glu Trp Tyr Gln Ser Thr Ile Pro Gln Ser Pro Ser
645 650 655

Pro Ala Pro Asp Asp Pro Glu Glu Gly Arg Gln Gly Gln Thr Glu Lys
660 665 670

Phe Gln Phe Glu Leu Thr Leu Glu Glu Asp Gly Glu Ser Asp Thr Glu
675 680 685

Lys Asp Ser Gly Ser Gln Val Glu Glu Asp Thr Ser Cys Ser Asp Ser
690 695 700

Lys Thr Leu Cys Thr Gln Asp Ser Glu Ser Thr Glu Ile Pro Leu Asp
705 710 715 720

Glu Gln Val Glu Glu Glu Ala Val Gly Glu Glu Glu Glu Ser Gln Pro
725 730 735

Glu Ala Cys Val Ile Asp Asp Arg Ser Pro Asp Thr
740 745

5 <210> 21
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Cebador PDE4D7_forward

<400> 21
gaacattcaa cgaccaacca 20

15 <210> 22
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Cebador PDE4D7_reverse

<400> 22
tgccattgtc cacatcaaaa 20

25 <210> 23
<211> 27

ES 2 911 245 T3

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> sonda PDE4D7	
	<400> 23	
	ctgccgctga ttgctatcac ttctgca	27
10	<210> 24	
	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> Cebador directo 2 de PDE4D7	
	<400> 24	
	cgctgattgc tatcacttct gc22	
20	<210> 25	
	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
25	<220>	
	<223> cebador inverso de PDE4D7	
	<400> 25	
30	gtcgttgact gtggacaaaa ttg	24
	<210> 26	
	<211> 34	
	<212> ADN	
35	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> sonda 2 PDE4D7	
40	<400> 26	
	ttcccttgga tcccatgacc agcccataag ggaa	34
	<210> 27	
	<211> 8130	
45	<212> ADN	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 27	
	agattatagc ccagcgtacg agaagcacga gtcctatagt tggcgtaccc tgaggcctgc	60
	cagttcctgc cttaatgcat atgtagtcgt aattgagttc tgacacggcc ttggatgttt	120
	ctgtcctaaa tagctgacat tgcattcttca agactgtcat tccagttggc ttttgagtgg	180
50	atacgtgcag tgagatcatt gacactggaa acactagttc ccattttaat tacttaaaac	240

ES 2 911 245 T3

accacgatga aaagaaatac ctgtgatttg ctttctcgga gcaaaagtgc ctctgaggaa	300
acactacatt ccagtaatga agaggaagac cctttccgcg gaatggaacc ctatcttgtc	360
cggagacttt catgtcgcaa tattcagctt cccctctcg ccttcagaca gttggaacaa	420
gctgacttga aaagtgaatc agagaacatt caacgaccaa ccagcctccc cctgaagatt	480
ctgccgctga ttgctatcac ttctgcagaa tccagtgggt ttgatgtgga caatggcaca	540
tctgcgggac ggagtccctt ggatcccatg accagcccag gatccgggct aattctccaa	600
gcaaattttg tccacagtca acgacgggag tccttctgt atcgatccga cagcgattat	660
gacctctctc caaagtctat gtcccggaac tcctccattg ccagtgatat acacggagat	720
gacttgattg tgactccatt tgctcaggtc ttggccagtc tgcgaaactgt acgaaacaac	780
tttgctgcat taactaattt gcaagatcga gcacctagca aaagatcacc catgtgcaac	840
caaccatcca tcaacaaagc caccataaca gaggaggcct accagaaact ggccagcgag	900
accctggagg agctggactg gtgtctggac cagctagaga cctacagac caggcactcc	960
gtcagtgaga tggcctccaa caagtttaaa aggatgctta atcgggagct caccatctc	1020
tctgaaatga gtcggtctgg aaatcaagtg tcagagttta tatcaaacac attcttagat	1080
aagcaacatg aagtggaaat tccttctcca actcagaagg aaaaggagaa aaagaaaaga	1140
ccaatgtctc agatcagtgg agtcaagaaa ttgatgcaca gctctagtct gactaattca	1200
agtatcccaa ggtttggagt taaaactgaa caagaagatg tccttgccaa ggaactagaa	1260
gatgtgaaca aatgggggtct tcatgttttc agaatagcag agttgtctgg taaccggccc	1320
ttgactgtta tcatgcacac ctttttccag gaacgggatt tattaaaaac atttaaaatt	1380
ccagtagata ctttaattac atatcttatg actctcgaag accattacca tgctgatgtg	1440
gcctatcaca acaatatcca tgctgcagat gttgtccagt ctactcatgt gctattatct	1500
acacctgctt tggaggctgt gtttacagat ttggagattc ttgcagcaat ttttgccagt	1560
gcaatacatg atgtagatca tcctgggtgtg tccaatcaat ttctgatcaa taaaaactct	1620
gaacttgcct tgatgtacaa tgattcctca gtcttagaga accatcattt ggctgtgggc	1680
tttaaattgc ttcaggaaga aaactgtgac attttccaga atttgaccaa aaaacaaaga	1740
caatctttaa ggaaaatggt cattgacatc gtacttgcaa cagatatgtc aaaacacatg	1800
aatctactgg ctgatttgaa gactatgggt gaaactaaga aagtgacaag ctctggagtt	1860
cttcttcttg ataattattc cgataggatt cagggttcttc agaatatggt gactgtgca	1920
gatctgagca acccaacaaa gcctctccag ctgtaccgcc agtggacgga ccggataatg	1980
gaggagtctt tccgccaagg agaccgagag agggaacgtg gcatggagat aagccccatg	2040
tgtgacaagc acaatgcttc cgtggaaaaa tcacaggtgg gcttcataga ctatattgtt	2100

catcccctct	gggagacatg	ggcagacctc	gtccaccctg	acgcccagga	tatttttgac	2160
actttggagg	acaatcgtga	atggtaccag	agcacaatcc	ctcagagccc	ctctcctgca	2220
cctgatgacc	cagaggagg	cgggcagggt	caaactgaga	aattccagtt	tgaactaact	2280
ttagaggaag	atggtgagtc	agacacggaa	aaggacagtg	gcagtcaagt	ggaagaagac	2340
actagctgca	gtgactccaa	gactctttgt	actcaagact	cagagtctac	tgaaattccc	2400
cttgatgaac	aggttgaaga	ggaggcagta	ggggaagaag	aggaaagcca	gcctgaagcc	2460
tgtgtcatag	atgatcgttc	tcctgacacg	taacagtgca	aaaactttca	tgcctttttt	2520
ttttttaagt	agaaaaattg	tttccaaagt	gcatgtcaca	tgccacaacc	acggtcacac	2580
ctcactgtca	tctgccagga	cgtttggtga	acaaaactga	ccttgactac	tcagtccagc	2640
gctcaggaat	atcgtaacca	gttttttcac	ctccatgtca	tccgagcaag	gtggacatct	2700
tcacgaacag	cgtttttaac	aagatttcag	cttggtagag	ctgacaaagc	agataaaatc	2760
tactccaaat	tattttcaag	agagtgtgac	tcatcaggca	gccccaaagt	ttattggact	2820
tggggtttct	attccttttt	atttgtttgc	aatattttca	gaagaaaggc	attgcacaga	2880
gtgaacttaa	tggacgaagc	aacaaatatg	tcaagaacag	gacatagcac	gaatctgtta	2940
ccagtaggag	gaggatgagc	cacagaaatt	gcataatttt	ctaatttcaa	gtcttcctga	3000
tacatgactg	aatagtgtgg	ttcagtgagc	tgcactgacc	tctacatttt	gtatgatatg	3060
taaaacagat	tttttgtaga	gcttactttt	attattaaat	gtattgaggt	attatattta	3120
aaaaaaacta	tgttcagaac	ttcatctgcc	actggttatt	tttttctaag	gagtaacttg	3180
caagttttca	gtacaaatct	gtgctacact	ggataaaaat	ctaatttatg	aattttactt	3240
gcaccttata	gttcatagca	attaactgat	ttgtagtgat	tcattgtttg	ttttatatac	3300
caatgacttc	catattttta	aagagaaaaa	caactttatg	ttgcaggaaa	ccctttttgt	3360
aagtctttat	tatttacttt	gcatttttgt	tcactctttc	cagataagca	gagttgctct	3420
tcaccagtgt	ttttcttcat	gtgcaaagtg	actatttggt	ctataatact	tttatgtgtg	3480
ttatatcaaa	tgtgtcttaa	gcttcatgca	aactcagtca	tcagttcgtg	ttgtctgaag	3540
caagtgggag	atatataaat	accagtagc	taaaatggtc	agtctttttt	agatgttttc	3600
ctacttagta	tctcctaata	acgttttgct	gtgtcactag	atgttcattt	cacaagtgca	3660
tgtctttcta	ataatccaca	catttcatgc	tctaataatc	cacacatttc	atgctcattt	3720
ttattgtttt	tacagccagt	tatagtaaga	aaaaggtttt	tccccttggtg	ctgctttata	3780
atttagcgtg	tgtctgaacc	ttatccatgt	ttgctagatg	aggtcctgtc	aaatatatca	3840
ctaccattgt	caccggtgaa	aagaaacagg	tagttaagtt	agggttaaca	ttcatttcaa	3900
ccacgaggtt	gtatatcatg	actagctttt	actcttggtt	tacagagaaa	agttaaacag	3960
ccaactaggc	agtttttaag	aatattaaca	atatattaac	aaacaccaat	acaactaatc	4020

ctatttgggtt	ttaatgattt	caccatggga	ttaagaacta	tatcaggaac	atccctgaga	4080
aacggtttta	agtgtagcaa	ctactcttcc	ttaatggaca	gccacataac	gtgtaggaag	4140
tcctttatca	cttatcctcg	atccataaagc	atatcttgca	gaggggaact	acttctttaa	4200
acacatggag	ggaaagaaga	tgatgccact	ggcaccagag	ggttagtact	gtgatgcac	4260
ctaaaatatt	tattatattg	gtaaaaattc	tggttaaata	aaaaattaga	gatcactctt	4320
ggctgatttc	agcaccagga	actgtattac	agttttagag	attaattcct	agtgtttacc	4380
tgattatagc	agttggcatc	atggggcatt	taattctgac	tttatcccca	cgtcagcctt	4440
aataaagtct	tctttacctt	ctctatgaag	actttaaagc	ccaaataatc	atttttcaca	4500
ttgatattca	agaattgaga	tagatagaag	ccaaagtggg	tatctgacaa	gtggaaaatc	4560
aaacgtttta	gaagaattac	aactctgaaa	agcatttata	tgtggaactt	ctcaaggagc	4620
ctcctgggga	ctggaaaagta	agtcatcagc	caggcaaagt	actcatgctg	aagagagtcc	4680
ccatttcagt	cccctgagat	ctagctgatg	cttagatcct	ttgaaataaa	aattatgtct	4740
ttataactct	gatcttttac	ataaagcaga	agaggaatca	actagttaat	tgcaagggtt	4800
ctactctgtt	tcctctgtaa	agatcagatg	gtaatctttc	aaataagaaa	aaaataaaga	4860
cgtatgtttg	accaagtagt	ttcacaagaa	tatttgggaa	cttgtttctt	ttaattttat	4920
ttgtccctga	gtgaagtcta	gaaagaaagg	taaagagtct	agagtttatt	cctctttcca	4980
aaacattctc	attcctctcc	tcctacact	tagtatttcc	cccacagagt	gcctagaatc	5040
ttaataatga	ataaaataaa	aagcagcaat	atgtcattaa	caaataccaga	cctgaaaagg	5100
taaagggttt	ataactgcac	taataaagag	aggctctttt	tttttcttcc	agtttggttg	5160
tttttaatgg	taccgtgttg	taaagatacc	cactaatgga	caatcaaatt	gcagaaaagg	5220
ctcaatatcc	aagagacagg	gactaatgca	ctgtacaatc	tgcttatcct	tgcccttctc	5280
tcttgccaaa	gtgtgcttca	gaaatatata	ctgctttaaa	aaagaataaa	agaatatcct	5340
tttacaagtg	gctttacatt	tcctaaaatg	ccataagaaa	atgcaatatc	tggggtactgt	5400
atggggaaaa	aaatgtccaa	gtttgtgtaa	aaccagtgca	tttcagcttg	caagttactg	5460
aacacaataa	tgctgtttta	attttgtttt	atatcagtta	aaattcacaa	taatgtagat	5520
agaacaaatt	acagacaagg	aaagaaaaaa	cttgaatgaa	atggatttta	cagaaagctt	5580
tatgataatt	tttgaatgca	ttatttatatt	tttgtgccat	gcattttttt	tctcaccaaa	5640
tgaccttacc	tgtaatacag	tcttgtttgt	ctgtttacaa	ccatgtatct	attgcaatgt	5700
acatactgta	atgttaattg	taaattatct	gttccttatta	aaacatcatc	ccatgatggg	5760
atgggtgtga	tatatgttga	aactcttggt	gagagaatga	atgggtgtga	tacatactct	5820
gtacattttt	cttttctcct	gtaatatagt	cttgtcacct	tagagcttgt	ttatggaaga	5880

ttcaagaaaa	ctataaaata	cttaaagata	tataaattta	aaaaaacata	gctgcaggtc	5940
tttgggccca	gggctgtgcc	ttaacttta	ccaatatttt	cttctgtttt	gctgcatttg	6000
aaaggtaaca	gtggagctag	ggctgggcat	tttacctcca	ggctttta	tgattagaat	6060
tctgccaaata	ggtggatttt	acaaaaccac	agacaacctc	tgaaagattc	tgagaccctt	6120
ttgagacaga	agctcttaag	tacttcttgc	cagggagcag	cactgcatgt	gtgatggttg	6180
tttgccatct	ggtgatcagg	aactacttca	gctacttgca	tttgattatt	tccttttttt	6240
tttttttta	ctcggaaca	caactgggga	aatatattct	ttcccagtga	ttataaaca	6300
tctttttctt	ttttttaagt	ccttttggct	tctagagctc	ataggaaaat	ggacttgatt	6360
tgaaattgga	gccagagttt	actcgtgttg	gttatctatt	catcagcttc	ctgacatggt	6420
aagagaatac	attaaagaga	aaatactggt	ttttaatcct	aaaatttttc	ttccactaag	6480
ataaaccaaa	tgtccttaca	tatatgtaaa	cccatctatt	taaacgcaaa	ggtgggttga	6540
tgtcagttta	catagcagaa	agcattcact	atcctctaag	atttgtttct	gcaaaacttt	6600
cattgcttta	gaattttaaa	atttcacctt	gtacaatggc	cagcccctaa	agcaggaaac	6660
atttataatg	gattatatgg	aaacatcctc	ccagtacttg	cccagccctt	gaatcatgtg	6720
gcttttcagt	gaaaggaaag	attctttttc	taggaaaaat	gagcctattt	tattttattt	6780
tattttattt	tttgacacaa	actgtagatt	ttagcagccc	tggcccaaag	gaatttgatt	6840
acttttggtt	taaacagtac	aaaggggaca	ctataattac	aaaaacatcc	ttaactgatt	6900
tgagttggtt	ttatttcctt	ggatatattt	tcagagtggg	aaattgtgtg	tgagaattac	6960
aatgattat	tcttttagtg	gtttcttagc	ctctcttaca	gccacggggg	atagtactgt	7020
acatcaatac	cttcatatga	aattttttata	tgcaatgaaa	ataaaagcat	gggttgattc	7080
tgctatttta	tgactcaatc	ttttacaaat	aaaagattat	tcattttaaa	ttatagttca	7140
atcagcatgt	ctcttaggat	actgaacgtg	gttgaaatga	aaggatagtg	acatcataag	7200
ttagtactga	tattcataac	caaataaagc	caacttgagt	aattttgcta	cattaaaaat	7260
tacaaaaatt	acttagatgg	cctataagat	taagcatggg	gttttctaag	caagctttga	7320
aaggggcctt	ccatacttac	ttaattgaat	attctgggat	attgaaaatt	attcagatac	7380
ttgacaatta	tttttggtta	cctactccgc	aaactacaaa	gttttaagga	ctcaacaata	7440
agttaatgag	acacagtgtt	tgctttcatg	gagcttacag	tctggagggg	acaaaggcctt	7500
aaacaatact	catataatta	tatatgtgat	cagtacaatg	aaggagctca	gtggggtaaa	7560
taagcaggaa	cctgaacttg	atctgttccg	gagggccaca	gaaggcttcc	ttgaggcctt	7620
gagaaagtga	tttgcatctg	agttctgaag	gattgtaaga	ggtaactagg	gaaaaagttg	7680
acaggaagag	gaaggggatc	cagacaagaa	acatttgcaa	agatcttgag	gcataaatga	7740
gcttgagaca	tctggagaaa	ctgaggaaaa	gtgagagagt	aggcagggcc	tggagccgca	7800

ES 2 911 245 T3

gagccattgc taaccatcct gtgtgagata tcccccatc tgtagcttta ttctcataac 7860
cctgctcaat tttctttata acactttctca cagatttata tacgtgtttg tttttgttat 7920
ctgtctctcc caccagacca cagctccatg agagcaaggt ctttgcttac caatatatca 7980
ctagcactta aaactatgcc tggtagacag taggttctta atatgtgttg aatatagcca 8040
tcaaattgat attggatata attcaatctg ataagatatt ttgagatatt aaagagtttt 8100
taacttgata ccataaaaaa aaaaaaaaaa 8130

<210> 28
<211> 687
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 28

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

ES 2 911 245 T3

Ser Val Ser Glu Met Ala Ser Asn Lys Phe Lys Arg Met Leu Asn Arg
 180 185 190

Glu Leu Thr His Leu Ser Glu Met Ser Arg Ser Gly Asn Gln Val Ser
 195 200 205

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

Pro Ser Pro Thr Gln Lys Glu Lys Glu Lys Lys Lys Arg Pro Met Ser
 225 230 235 240

Gln Ile Ser Gly Val Lys Lys Leu Met His Ser Ser Ser Leu Thr Asn
 245 250 255

Ser Ser Ile Pro Arg Phe Gly Val Lys Thr Glu Gln Glu Asp Val Leu
 260 265 270

Ala Lys Glu Leu Glu Asp Val Asn Lys Trp Gly Leu His Val Phe Arg
 275 280 285

Ile Ala Glu Leu Ser Gly Asn Arg Pro Leu Thr Val Ile Met His Thr
 290 295 300

Ile Phe Gln Glu Arg Asp Leu Leu Lys Thr Phe Lys Ile Pro Val Asp
 305 310 315 320

Thr Leu Ile Thr Tyr Leu Met Thr Leu Glu Asp His Tyr His Ala Asp
 325 330 335

Val Ala Tyr His Asn Asn Ile His Ala Ala Asp Val Val Gln Ser Thr
 340 345 350

His Val Leu Leu Ser Thr Pro Ala Leu Glu Ala Val Phe Thr Asp Leu
 355 360 365

Glu Ile Leu Ala Ala Ile Phe Ala Ser Ala Ile His Asp Val Asp His
 370 375 380

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

Leu Met Tyr Asn Asp Ser Ser Val Leu Glu Asn His His Leu Ala Val
 405 410 415

Gly Phe Lys Leu Leu Gln Glu Glu Asn Cys Asp Ile Phe Gln Asn Leu

ES 2 911 245 T3

420					425					430					
Thr	Lys	Lys	Gln	Arg	Gln	Ser	Leu	Arg	Lys	Met	Val	Ile	Asp	Ile	Val
		435					440					445			
Leu	Ala	Thr	Asp	Met	Ser	Lys	His	Met	Asn	Leu	Leu	Ala	Asp	Leu	Lys
	450					455					460				
Thr	Met	Val	Glu	Thr	Lys	Lys	Val	Thr	Ser	Ser	Gly	Val	Leu	Leu	Leu
465					470					475					480
Asp	Asn	Tyr	Ser	Asp	Arg	Ile	Gln	Val	Leu	Gln	Asn	Met	Val	His	Cys
				485					490					495	
Ala	Asp	Leu	Ser	Asn	Pro	Thr	Lys	Pro	Leu	Gln	Leu	Tyr	Arg	Gln	Trp
			500					505					510		
Thr	Asp	Arg	Ile	Met	Glu	Glu	Phe	Phe	Arg	Gln	Gly	Asp	Arg	Glu	Arg
		515					520					525			
Glu	Arg	Gly	Met	Glu	Ile	Ser	Pro	Met	Cys	Asp	Lys	His	Asn	Ala	Ser
	530					535					540				
Val	Glu	Lys	Ser	Gln	Val	Gly	Phe	Ile	Asp	Tyr	Ile	Val	His	Pro	Leu
545					550					555					560
Trp	Glu	Thr	Trp	Ala	Asp	Leu	Val	His	Pro	Asp	Ala	Gln	Asp	Ile	Leu
				565					570					575	
Asp	Thr	Leu	Glu	Asp	Asn	Arg	Glu	Trp	Tyr	Gln	Ser	Thr	Ile	Pro	Gln
			580					585					590		
Ser	Pro	Ser	Pro	Ala	Pro	Asp	Asp	Pro	Glu	Glu	Gly	Arg	Gln	Gly	Gln
		595					600					605			
Thr	Glu	Lys	Phe	Gln	Phe	Glu	Leu	Thr	Leu	Glu	Glu	Asp	Gly	Glu	Ser
	610					615					620				
Asp	Thr	Glu	Lys	Asp	Ser	Gly	Ser	Gln	Val	Glu	Glu	Asp	Thr	Ser	Cys
625					630					635					640
Ser	Asp	Ser	Lys	Thr	Leu	Cys	Thr	Gln	Asp	Ser	Glu	Ser	Thr	Glu	Ile
				645					650					655	
Pro	Leu	Asp	Glu	Gln	Val	Glu	Glu	Glu	Ala	Val	Gly	Glu	Glu	Glu	Glu
			660					665					670		

ES 2 911 245 T3

Ser Gln Pro Glu Ala Cys Val Ile Asp Asp Arg Ser Pro Asp Thr
675 680 685

5
<210> 29
<211> 8395
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 29

ES 2 911 245 T3

ttctcactgc	cctgcggtgt	tttgaactgc	cttcttacag	acgtcataca	gcccttgagg	60
aatagtttct	gcctggtgag	attgaatgat	agttctcatt	cacaaaaccc	tggattctaa	120
gcagggacac	acagaaatta	ctttcgagc	taaatcagcc	cacccagcca	aagtgtggag	180
agatttggtc	cttggtgac	ttctttgctc	cacggagagg	agtgttttcc	tgtgcttgcc	240
ctgaaatgga	acttccttga	cagctctccc	gtgttacagt	acctcccggg	cattttcttt	300
ttctctctct	ctacctgcgc	tcttcgagtg	tcagaaacct	ttaaagctgt	tactatggaa	360
ttgcaaaaaa	gagatcaagt	gactctttca	ctatgctggg	ttcccttggt	acccagatga	420
agaatcaatt	cagaattcag	ttcctccctt	ggcattgcaa	gacacagaag	aaactgtcac	480
ttcctaacag	cctagtactg	gagtaaattc	agtatgaagg	aagaaagcgc	tcctgcgtgt	540
tagaaccttg	cccatgagct	ggaccgagga	caggagatgg	actccaggaa	aattggattt	600
cttcaagcag	cctcccttgg	aatggaata	tctttaaaat	cttctttgca	gaaagacagt	660
tagaatgtat	taatcagaat	agttgaagac	ttattttctt	ttttattttt	tttcaaaatg	720
agcattatta	tgaagccaag	atcccgatct	acaagttccc	taaggactgc	agaggcagtt	780
tgttttgatg	tggacaatgg	cacatctgcg	ggacggagtc	ccttggatcc	catgaccagc	840
ccaggatccg	ggctaattct	ccaagcaaat	tttgtccaca	gtcaacgacg	ggagtccttc	900
ctgtatcgat	ccgacagcga	ttatgacctc	tctccaaagt	ctatgtcccg	gaactcctcc	960
attgccagtg	atatacacgg	agatgacttg	attgtgactc	catttgctca	ggtcttggcc	1020
agtctgcgaa	ctgtacgaaa	caactttgct	gcattaacta	atttgcaaga	tcgagcacct	1080
agcaaaagat	cacccatgtg	caaccaacca	tccatcaaca	aagccaccat	aacagaggag	1140
gcctaccaga	aactggccag	cgagaccctg	gaggagctgg	actggtgtct	ggaccagcta	1200
gagaccctac	agaccaggca	ctccgtcagt	gagatggcct	ccaacaagtt	taaaaggatg	1260
cttaatcggg	agctcaccca	tctctctgaa	atgagtcggg	ctggaaatca	agtgtcagag	1320
tttatatcaa	acacattctt	agataagcaa	catgaagtgg	aaattccttc	tccaactcag	1380
aaggaaaagg	agaaaaagaa	aagaccaatg	tctcagatca	gtggagtcaa	gaaattgatg	1440
cacagctcta	gtctgactaa	ttcaagtatc	ccaaggtttg	gagttaaaac	tgaacaagaa	1500
gatgtccttg	ccaaggaact	agaagatgtg	aacaaatggg	gtcttcatgt	tttcagaata	1560
gcagagttgt	ctggtaaccg	gcccttgact	gttatcatgc	acaccatttt	tcaggaacgg	1620

gattttattaa aaacatttaa aattccagta gatacttttaa ttacatatct tatgactctc	1680
gaagaccatt accatgctga tgtggcctat cacaacaata tccatgctgc agatgttgctc	1740
cagtctactc atgtgctatt atctacacct gctttggagg ctgtgtttac agatttggag	1800
attcttgcag caatttttgc cagtgcata catgatgtag atcatcctgg tgtgtccaat	1860
caatttctga tcaatacaaaa ctctgaactt gccttgatgt acaatgattc ctgagtctta	1920
gagaaccatc atttggctgt gggctttaaa ttgcttcagg aagaaaactg tgacattttc	1980
cagaatttga ccaaaaaaca aagacaatct ttaaggaaaa tggtcattga catcgtactt	2040
gcaacagata tgtcaaaaaca catgaatcta ctggctgatt tgaagactat ggttgaaact	2100
aagaaagtga caagctctgg agttcttctt cttgataatt attccgatag gattcaggtt	2160
cttcagaata tgggtgactg tgcagatctg agcaacccaa caaagcctct ccagctgtac	2220
cgccagtga cggaccggat aatggaggag ttcttccgcc aaggagaccg agagagggaa	2280
cgtggcatgg agataagccc catgtgtgac aagcacaatg cttccgtgga aaaatcacag	2340
gtgggcttca tagactatat tgttcatccc ctctgggaga catgggcaga cctcgtccac	2400
cctgacgccc aggatatttt ggacactttg gaggacaatc gtgaatggta ccagagcaca	2460
atccctcaga gcccctctcc tgcacctgat gaccagagg agggccggca gggtaaact	2520
gagaaattcc agtttgaact aactttagag gaagatggtg agtcagacac ggaaaaggac	2580
agtggcagtc aagtggaaga agacactagc tgcagtgact ccaagactct ttgtactcaa	2640
gactcagagt ctactgaaat tccccttgat gaacagggtg aagaggaggc agtaggggaa	2700
gaagaggaaa gccagcctga agcctgtgtc atagatgatc gttctcctga cactgaacag	2760
tgcaaaaact ttcatgcctt tttttttttt aagtagaaaa attgtttcca aagtgcattg	2820
cacatgccac aaccacggtc acacctcact gtcatctgcc aggacgtttg ttgaacaaaa	2880
ctgaccttga ctactcagtc cagcgtcag gaatatcgta accagttttt tcacctccat	2940
gtcatccgag caaggtggac atcttcacga acagcgtttt taacaagatt tcagcttggg	3000
agagctgaca aagcagataa aatctactcc aaattatttt caagagagtg tgactcatca	3060
ggcagcccaa aagtttattg gacttggggg ttctattcct ttttatttgt ttgcaatatt	3120
ttcagaagaa aggcattgca cagagtgaac ttaatggacg aagcaacaaa tatgtcaaga	3180
acaggacata gcacgaatct gttaccagta ggaggaggat gagccacaga aattgcataa	3240
ttttctaatt tcaagtcttc ctgatacatg actgaatagt gtggttcagt gagctgcact	3300
gacctctaca ttttgtatga tatgtaaaac agattttttg tagagcttac ttttattatt	3360
aaatgtattg aggtattata tttaaaaaaa actatgttca gaacttcac tgccactggg	3420
tatttttttc taaggagtaa cttgcaagtt ttcagtacaa atctgtgcta cactggataa	3480

aaatctaatt tatgaatfff acttgcacct tatagtccat agcaattaac tgatttgtag	3540
tgattcattg tttgttttat ataccaatga cttccatatt ttaaaagaga aaaacaactt	3600
tatgttgcag gaaacccttt ttgtaagtct ttattattta ctttgcattt tgtttcactc	3660
ttccagata agcagagttg ctcttcacca gtgtttttct tcatgtgcaa agtgactatt	3720
tgttctataa tacttttatg tgtgttatat caaatgtgtc ttaagcttca tgcaaactca	3780
gtcatcagtt cgtgttgtct gaagcaagtg ggagatatat aaataccag tagctaaaat	3840
ggtcagtcct ttttagatgt tttcctactt agtatctcct aataacgttt tgcgtgtgtca	3900
ctagatgttc atttcacaag tgcagtcctt tctaataatc cacacatttc atgctctaata	3960
aatccacaca tttcatgctc atttttatgt tttttacagc cagttatagt aagaaaaagg	4020
tttttccctt tgtgctgctt tataatttag cgtgtgtctg aaccttatcc atgtttgcta	4080
gatgaggtct tgtcaaatat atcactacca ttgtcaccgg tgaaaagaaa caggtagtta	4140
agttagggtt aacattcatt tcaaccacga ggttgtatat catgactagc ttttactctt	4200
ggtttacaga gaaaagttaa acagccaact aggcagtttt taagaatatt aacaatatat	4260
taacaaacac caatacaact aatcctatft gggtttaatg atttcacat gggattaaga	4320
actatatcag gaacatccct gagaaacggt tttaagtgtg gcaactactc ttccttaatg	4380
gacagccaca taacgtgtag gaagtccttt atcacttatc ctcgatccat aagcatatct	4440
tgagagggg aactacttct ttaaaccacat ggaggggaaag aagatgatgc cactggcacc	4500
agagggttag tactgtgatg catcctaaaa tattttattat atttggtaaaa attctggtta	4560
aataaaaaat tagagatcac tcttggtga tttcagcacc aggaactgtt ttacagtttt	4620
agagattaat tcctagtgtt tacctgatta tagcagttgg catcatggg catttaattc	4680
tgactttatc cccacgtcag ccttaataaa gtcttcttta ccttctctat gaagacttta	4740
aagcccaaat aatcattttt cacattgata ttcaagaatt gagatagata gaagccaaag	4800
tgggtatctg acaagtggaa aatcaaactt ttaagaagaa ttacaactct gaaaagcatt	4860
tatatgtgga acttctcaag gagcctcctg gggactggaa agtaagtcac cagccaggca	4920
aatgactcat gctgaagaga gtccccatft cagtcccctg agatctagct gatgcttaga	4980
tcctttgaaa taaaaattat gtctttataa ctctgatctt ttacataaag cagaagagga	5040
atcaactagt taattgcaag gtttctactc tgtttcctct gtaaagatca gatggtaatc	5100
tttcaaataa gaaaaaata aagacgtatg tttgaccaag tagtttcaca agaataattg	5160
ggaacttggt tcttttaatt ttatttgtcc ctgagtgaag tctagaaaga aaggtaaaga	5220
gtctagagtt tattcctctt tccaaaacat tctcattcct ctctcccta cacttagtat	5280
ttccccaca gagtgccctag aatcttaata atgaataaaa taaaagcag caatatgtca	5340
ttaacaaatc cagacctgaa agggtaaagg gtttataact gcactaataa agagaggctc	5400

tttttttttc	ttccagtttg	ttggttttta	atggtaccgt	gttgtaaaga	taccactaa	5460
tggaacatca	aattgcagaa	aaggctcaat	atccaagaga	cagggactaa	tgactgtac	5520
aatctgctta	tccttgccct	tctctcttgc	caaagtgtgc	ttcagaaata	tatactgctt	5580
taaaaaagaa	taaaagaata	tcctttttaca	agtggcttta	catttcctaa	aatgccataa	5640
gaaaatgcaa	tatctgggta	ctgtatgggg	aaaaaatgt	ccaagtttgt	gtaaaaccag	5700
tgcatthcag	cttgcaagtt	actgaacaca	ataatgctgt	tttaattttg	ttttatatca	5760
gttaaaattc	acaataatgt	agatagaaca	aattacagac	aaggaaagaa	aaaacttgaa	5820
tgaaatggat	tttacagaaa	gctttatgat	aatttttgaa	tgcatthcag	atthttttgtg	5880
ccatgcattt	tttttctcac	caaatgacct	tacctgtaat	acagtcttgt	ttgtctgttt	5940
acaacctatg	atthattgca	atgtacatac	tgtaatgtta	attgtaaatt	atctgttctt	6000
attaaaacat	catcccatga	tgggatgggtg	ttgatataatt	tggaaactct	tggtgagaga	6060
atgaatgggtg	tgtatacata	ctctgtacat	ttttcttttc	tcctgtaata	tagtcttgctc	6120
accttagagc	ttgtttatgg	aagattcaag	aaaactataa	aatacttaaa	gatataataa	6180
tttaaaaaaa	catagctgca	ggtcttttgg	cccagggctg	tgcttaact	ttaaccaata	6240
ttttcttctg	ttttgctgca	tttgaaaggt	aacagtggag	ctagggctgg	gcattttaca	6300
tccaggtctt	taattgatta	gaattctgcc	aataggtgga	ttttacaaaa	ccacagacaa	6360
cctctgaaag	attctgagac	ccttttgaga	cagaagctct	taagtacttc	ttgccaggga	6420
gcagcactgc	atgtgtgatg	gttggttgcc	atctgttgat	caggaactac	ttcagctact	6480
tgcatthgat	tatttccctt	tttttttttt	tttaactcgga	aacacaactg	gggaaatata	6540
ttctttccca	gtgattataa	acaatctttt	tctttttttt	aagtcctttt	ggcttctaga	6600
gctcatagga	aaatggactt	gatttgaaat	tggagccaga	gtttactcgt	gttggttatc	6660
tattcatcag	cttccctgaca	tgtaagaga	atacattaaa	gagaaaatac	tgthtttttaa	6720
tcctaaaatt	tttcttccac	taagataaac	caaatgtcct	tacatatatg	taaaccctc	6780
tattttaaag	caaaggtggg	ttgatgtcag	tttcatagc	agaaagcatt	cactatcctc	6840
taagatttgt	ttctgcaaaa	ctttcattgc	tttagaattt	taaaatttca	ccttgtaaaa	6900
tggccagccc	ctaaagcagg	aaacatttat	aatggattat	atggaaacat	cctcccagta	6960
cttgcccagc	ccttgaatca	tgtggctttt	cagtgaaggg	aaagattctt	tttctaggaa	7020
aaatgagcct	atthttattht	atthttattht	atthtttgac	acaaactgta	gattthtagca	7080
gccctggccc	aaaggaattt	gattactttt	gttttaaaaca	gtacaaaggg	gacactataa	7140
ttacaaaaac	atccttaact	gatttgagtt	gtttttattht	ctttggatat	atthtcagag	7200
tggtaaatgt	tgtgtgagaa	ttacaaatga	ttattctttt	agtggtttct	tagcctctct	7260

tacagcccac ggggatagta ctgtacatca ataccttcat atgaaatatt tatatgcaat 7320
gaaaataaaa gcatgggttg attctgccta tttatgactc aatcttttac aaataaaaga 7380
ttattcattt taaattatag ttcaatcagc atgtctctta ggatactgaa cgtgggtgaa 7440
atgaaaggat agtgacatca taagttagta ctgatattca taaccaaata aagccaactt 7500
gagtaatttt gctacattaa aaattaccaa aattacttag atggcctata agattaagca 7560
tgggtgttttc taagcaagct ttgaaagggg ccttccatac ttacttaatt gaatattctg 7620
ggatattgaa aattattcag atacttgaca attatTTTTTg gttacctact ccgcaaacta 7680
caaagtTTTta aggactcaac aataagttaa tgagacacag tgtttgcttt catggagctt 7740
acagtctgga ggggacaaa gcttaaacaa tactcatata attatatatg tgatcagtac 7800
aatgaaggag ctcagtgggg taaataagca ggaacctgaa cttgatctgt tccggagggc 7860
cacagaaggc ttccttgagg ccttgagaaa gtgatttgca tctgagttct gaaggattgt 7920
aagaggtaac tagggaaaaa gttgacagga agaggaaggg gatccagaca agaaacattt 7980
gcaaagatct tgaggcataa atgagcttga gacatctgga gaaactgagg aaaagtgaga 8040
gagtaggcag ggcctggagc cgcagagcca ttgctaacca tcctgtgtga gatatcccc 8100
attctgtagc tttattctca taacctgtct caattttctt tataacactt ctcacagatt 8160
tatatacgtg tttgtttttg ttatctgtct cccccaccag accacagctc catgagagca 8220
aggtctttgc ttaccaatat atcactagca cttaaaacta tgcttggtac acagtaggtt 8280
cttaatatgt gttgaatata gccatcaa atgatatgga tataattcaa tctgataaga 8340
tattttgaga tattaaagag tttttaactt gataccataa aaaaaaaaaa aaaaa 8395

<210> 30
<211> 679
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 30

Met	Ser	Ile	Ile	Met	Lys	Pro	Arg	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Ser	Leu	Arg
1				5					10					15	
Thr	Ala	Glu	Ala	Val	Cys	Phe	Asp	Val	Asp	Asn	Gly	Thr	Ser	Ala	Gly
			20					25					30		
Arg	Ser	Pro	Leu	Asp	Pro	Met	Thr	Ser	Pro	Gly	Ser	Gly	Leu	Ile	Leu
		35					40					45			
Gln	Ala	Asn	Phe	Val	His	Ser	Gln	Arg	Arg	Glu	Ser	Phe	Leu	Tyr	Arg
	50					55				60					
Ser	Asp	Ser	Asp	Tyr	Asp	Leu	Ser	Pro	Lys	Ser	Met	Ser	Arg	Asn	Ser

5

10

ES 2 911 245 T3

65					70					75					80				
Ser	Ile	Ala	Ser	Asp 85	Ile	His	Gly	Asp	Asp 90	Leu	Ile	Val	Thr	Pro 95	Phe				
Ala	Gln	Val	Leu 100	Ala	Ser	Leu	Arg	Thr 105	Val	Arg	Asn	Asn	Phe 110	Ala	Ala				
Leu	Thr	Asn 115	Leu	Gln	Asp	Arg	Ala 120	Pro	Ser	Lys	Arg	Ser 125	Pro	Met	Cys				
Asn	Gln 130	Pro	Ser	Ile	Asn	Lys 135	Ala	Thr	Ile	Thr	Glu 140	Glu	Ala	Tyr	Gln				
Lys 145	Leu	Ala	Ser	Glu	Thr 150	Leu	Glu	Glu	Leu	Asp 155	Trp	Cys	Leu	Asp	Gln 160				
Leu	Glu	Thr	Leu	Gln 165	Thr	Arg	His	Ser	Val 170	Ser	Glu	Met	Ala	Ser 175	Asn				
Lys	Phe	Lys	Arg 180	Met	Leu	Asn	Arg	Glu 185	Leu	Thr	His	Leu	Ser 190	Glu	Met				
Ser	Arg	Ser 195	Gly	Asn	Gln	Val	Ser 200	Glu	Phe	Ile	Ser	Asn 205	Thr	Phe	Leu				
Asp	Lys 210	Gln	His	Glu	Val	Glu 215	Ile	Pro	Ser	Pro	Thr 220	Gln	Lys	Glu	Lys				
Glu 225	Lys	Lys	Lys	Arg	Pro 230	Met	Ser	Gln	Ile	Ser 235	Gly	Val	Lys	Lys	Leu 240				
Met	His	Ser	Ser	Ser 245	Leu	Thr	Asn	Ser	Ser 250	Ile	Pro	Arg	Phe	Gly 255	Val				
Lys	Thr	Glu	Gln 260	Glu	Asp	Val	Leu	Ala 265	Lys	Glu	Leu	Glu	Asp 270	Val	Asn				
Lys	Trp	Gly 275	Leu	His	Val	Phe	Arg 280	Ile	Ala	Glu	Leu	Ser 285	Gly	Asn	Arg				
Pro	Leu 290	Thr	Val	Ile	Met	His 295	Thr	Ile	Phe	Gln	Glu 300	Arg	Asp	Leu	Leu				
Lys 305	Thr	Phe	Lys	Ile	Pro 310	Val	Asp	Thr	Leu	Ile 315	Thr	Tyr	Leu	Met	Thr 320				

ES 2 911 245 T3

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

ES 2 911 245 T3

Trp Tyr Gln Ser Thr Ile Pro Gln Ser Pro Ser Pro Ala Pro Asp Asp
580 585 590

Pro Glu Glu Gly Arg Gln Gly Gln Thr Glu Lys Phe Gln Phe Glu Leu
595 600 605

Thr Leu Glu Glu Asp Gly Glu Ser Asp Thr Glu Lys Asp Ser Gly Ser
610 615 620

Gln Val Glu Glu Asp Thr Ser Cys Ser Asp Ser Lys Thr Leu Cys Thr
625 630 635 640

Gln Asp Ser Glu Ser Thr Glu Ile Pro Leu Asp Glu Gln Val Glu Glu
645 650 655

Glu Ala Val Gly Glu Glu Glu Glu Ser Gln Pro Glu Ala Cys Val Ile
660 665 670

Asp Asp Arg Ser Pro Asp Thr
675

5 <210> 31
<211> 26
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Cebador PDE4D9_forward

<400> 31
atgagcatta ttatgaagcc aagatc 26

15 <210> 32
<211> 22
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Cebador PDE4D9_reverse

<400> 32
gtgccattgt ccacatcaaa ac 22

25 <210> 33
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> sonda PDE4D9

<400> 33
ctacaagttc cctaaggact gcagagg 27

35 <210> 34
<211> 1435
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

ES 2 911 245 T3

<400> 34

ggcggggcct gcttctcctc agcttcaggc ggctgcgacg agccctcagg cgaacctctc	60
ggctttcccg cgcgggcgccg cctcttgctg cgctccgcc tcctcctctg ctccgccacc	120
ggcttcctcc tcctgagcag tcagcccgcg cgccggccgg ctccgttatg gcgacccgca	180
gccctggcgt cgtgattagt gatgatgaac caggttatga ccttgattta ttttgcatat	240
ctaataatta tgctgaggat ttggaaaggg tgtttattcc tcatggacta attatggaca	300
ggactgaacg tcttgctcga gatgtgatga aggagatggg aggccatcac attgtagccc	360
tctgtgtgct caaggggggc tataaattct ttgctgacct gctggattac atcaaagcac	420
tgaatagaaa tagtgataga tccattccta tgactgtaga ttttatcaga ctgaagagct	480
attgtaatga ccagtcaaca ggggacataa aagtaattgg tggagatgat ctctcaactt	540
taactggaaa gaatgtcttg attgtggaag atataattga cactggcaaa acaatgcaga	600
ctttgctttc cttggtcagg cagtataatc caaagatggg caaggtcgca agcttgctgg	660
tgaaaaggac cccacgaagt gttggatata agccagactt tgttggattt gaaattccag	720
acaagtttgt tgtaggatat gcccttgact ataataataa cttcagggat ttgaatcatg	780
tttgtgtcat tagtgaaact ggaaaagcaa aatacaaagc ctaagatgag agttcaagtt	840
gagtttggaa acatctggag tcctattgac atcgccagta aaattatcaa tgttctagtt	900
ctgtggccat ctgcttagta gagctttttg catgtatctt ctaagaattt tatctgtttt	960
gtactttaga aatgtcagtt gctgcattcc taaactgttt atttgcacta tgagcctata	1020
gactatcagt tccctttggg cggattgttg ttttaacttg aaatgaaaaa attctcttaa	1080
accacagcac tattgagtga aacattgaac tcatatctgt aagaaataaa gagaagatat	1140
attagttttt taattggtat ttttaatttt atatatgcag gaaagaatag aagtgattga	1200
atattgttaa ttataccacc gtgtgttaga aaagtaagaa gcagtcaatt ttcacatcaa	1260
agacagcatc taagaagttt tgttctgtcc tggaattatt ttagtagtgt ttcagtaatg	1320
ttgactgtat tttccaactt gttcaaatta ttaccagtga atctttgtca gcagttccct	1380
tttaaatgca aatcaataaa ttcccaaaaa tttaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaa	1435

<210> 35

<211> 218

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 35

ES 2 911 245 T3

```

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

Tyr Asp Leu Asp Leu Phe Cys Ile Pro Asn His Tyr Ala Glu Asp Leu
          20          25          30

Glu Arg Val Phe Ile Pro His Gly Leu Ile Met Asp Arg Thr Glu Arg
          35          40          45

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

Leu Cys Val Leu Lys Gly Gly Tyr Lys Phe Phe Ala Asp Leu Leu Asp
65          70          75          80

Tyr Ile Lys Ala Leu Asn Arg Asn Ser Asp Arg Ser Ile Pro Met Thr
          85          90          95

Val Asp Phe Ile Arg Leu Lys Ser Tyr Cys Asn Asp Gln Ser Thr Gly
          100          105          110

Asp Ile Lys Val Ile Gly Gly Asp Asp Leu Ser Thr Leu Thr Gly Lys
          115          120          125

Asn Val Leu Ile Val Glu Asp Ile Ile Asp Thr Gly Lys Thr Met Gln
130          135          140

Thr Leu Leu Ser Leu Val Arg Gln Tyr Asn Pro Lys Met Val Lys Val
145          150          155          160

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

Asp Phe Val Gly Phe Glu Ile Pro Asp Lys Phe Val Val Gly Tyr Ala
          180          185          190

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

Ser Glu Thr Gly Lys Ala Lys Tyr Lys Ala
210          215

```

<210> 36

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cebador HPRT1_forward

ES 2 911 245 T3

	<400> 36	
	gaggatttgg aaaggtgtt tatt	24
5	<210> 37	
	<211> 21	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Cebador HPRT1_reverse	
	<400> 37	
15	acagagggct acaatgtgat g	21
	<210> 38	
	<211> 26	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> sonda HPRT1	
	<400> 38	
25	acgtcttgct cgagatgtga tgaagg	26
	<210> 39	
	<211> 1771	
	<212> ADN	
30	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 39	

ggcggccagg ccgggcgcg agtgggcgcg cggggccgga ggaggggcca gcgaccgcgg	60
caccgcctgt gcccgcgcgc ccctccgcag ccgctactta agaggctcca gcgccggccc	120
cgccttagtg cgttacttac ctcgactctt agcttgctcg ggacggtaac cgggacccgg	180
tgtctgctcc tgtcgccctc gcctcctaata ccctagccac tatgcgtgag tgcactctcca	240
tccacgttgg ccaggctggg gtccagattg gcaatgcctg ctgggagctc tactgcctgg	300
aacacggcat ccagcccgat ggccagatgc caagtgacaa gaccattggg ggaggagatg	360
actccttcaa caccttcttc agtgagacgg gcgctggcaa gcacgtgccc cgggctgtgt	420
ttgtagactt ggaaccacaca gtcattgatg aagttcgcac tggcacctac cgccagctct	480
tccaccctga gcagctcatc acaggcaagg aagatgctgc caataactat gcccgagggc	540
actacaccat tggcaaggag atcattgacc ttgtgttgga ccgaattcgc aagctggctg	600
accagtgcac cggctcttcag ggcttcttg ttttccacag ctttggtggg ggaactgggt	660
ctgggttcac ctccctgctc atggaacgtc tctcagttga ttatggcaag aagtccaagc	720
tggagttctc catttaccca gcacccagg tttccacagc tgtagttgag ccctacaact	780
ccatcctcac caccacacc accctggagc actctgattg tgccttcatt gtagacaatg	840
aggccatcta tgacatctgt cgtagaaacc tcgatatcga gcgcccaacc tacactaacc	900
ttaaccgcct tattagccag attgtgtcct ccatcactgc ttccctgaga tttgatggag	960
ccctgaatgt tgacctgaca gaattccaga ccaacctggg gccctacccc cgcattccact	1020
tccctctggc cacatatgcc cctgtcatct ctgctgagaa agcctaccat gaacagcttt	1080
ctgtagcaga gatcaccaat gcttgctttg agccagccaa ccagatgggtg aaatgtgacc	1140
ctcgccatgg taaatacatg gcttgctgcc tgttgtagcg tggtagcgtg gttcccaaag	1200
atgtcaatgc tgccattgcc accatcaaaa ccaagcgag catccagttt gtggattggg	1260
gccccactgg cttcaagggt ggcatcaact accagcctcc cactgtgggtg cctgggtggag	1320
acctggccaa ggtacagaga gctgtgtgca tgctgagcaa caccacagcc attgctgagg	1380
cctgggctcg cctggaccac aagtttgacc tgatgtatgc caagcgtgcc tttgttccact	1440
ggtacgtggg tgaggggatg gaggaaggcg agttttcaga ggcccgtaa gatatggctg	1500
cccttgagaa ggattatgag gaggttggtg tggattctgt tgaaggagag ggtgaggaag	1560
aaggagagga atactaatta tccattcctt ttggccctgc agcatgtcat gctcccagaa	1620
tttcagcttc agcttaactg acagacgtta aagctttctg gttagattgt tttcacttgg	1680
tgatcatgtc ttttccatgt gtacctgtaa tatttttcca tcatatctca aagtaaagtc	1740
attaacatca aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa a	1771

ES 2 911 245 T3

<210> 40
 <211> 451
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 40

Met Arg Glu Cys Ile Ser Ile His Val Gly Gln Ala Gly Val Gln Ile
 1 5 10 15

Gly Asn Ala Cys Trp Glu Leu Tyr Cys Leu Glu His Gly Ile Gln Pro
 20 25 30

Asp Gly Gln Met Pro Ser Asp Lys Thr Ile Gly Gly Gly Asp Asp Ser
 35 40 45

Phe Asn Thr Phe Phe Ser Glu Thr Gly Ala Gly Lys His Val Pro Arg
 50 55 60

Ala Val Phe Val Asp Leu Glu Pro Thr Val Ile Asp Glu Val Arg Thr
 65 70 75 80

Gly Thr Tyr Arg Gln Leu Phe His Pro Glu Gln Leu Ile Thr Gly Lys
 85 90 95

ES 2 911 245 T3

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

ES 2 911 245 T3

	340		345		350										
Val	Gly	Ile	Asn	Tyr	Gln	Pro	Pro	Thr	Val	Val	Pro	Gly	Gly	Asp	Leu
		355					360					365			
Ala	Lys	Val	Gln	Arg	Ala	Val	Cys	Met	Leu	Ser	Asn	Thr	Thr	Ala	Ile
	370					375					380				
Ala	Glu	Ala	Trp	Ala	Arg	Leu	Asp	His	Lys	Phe	Asp	Leu	Met	Tyr	Ala
385					390					395					400
Lys	Arg	Ala	Phe	Val	His	Trp	Tyr	Val	Gly	Glu	Gly	Met	Glu	Glu	Gly
				405					410					415	
Glu	Phe	Ser	Glu	Ala	Arg	Glu	Asp	Met	Ala	Ala	Leu	Glu	Lys	Asp	Tyr
			420					425					430		
Glu	Glu	Val	Gly	Val	Asp	Ser	Val	Glu	Gly	Glu	Gly	Glu	Glu	Glu	Gly
		435					440					445			
Glu	Glu	Tyr													
		450													

5	<210> 41 <211> 22 <212> ADN <213> Secuencia artificial
10	<220> <223> Cebador TUBA1B_forward
15	<400> 41 tgactccttc aacaccttct tc 22
20	<210> 42 <211> 18 <212> ADN <213> Secuencia artificial
25	<220> <223> Cebador TUBA1B_reverse
30	<400> 42 tgccagtgcg aacttcac 18
35	<210> 43 <211> 24 <212> ADN <213> Secuencia artificial
	<220> <223> sonda TUBA1B
	<400> 43 ccgggctgtg ttgtagact tgga 24
	<210> 44

ES 2 911 245 T3

<211> 5416
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

5 <400> 44

```

agtgggccgc catgttgtcg gagtgaagg taagggggag cgagagcgcc agagagagaa      60
gatcgggggg ctgaaatcca tcttcaccc accgctccgc ccgtgttggg ggaatgagcg      120
ttgcatgtgt cttgaagaga aaagcagtgc tttggcagga ctctttcagc cccacactga      180
aacatcacc ctaagaacca gctaatacca acatgcctgt tgttttgaca tctggaacag      240
ggcgcaagc gcagccacaa ccagctgcaa atcaggctct tgcagctggg actcactcca      300
gccctgtccc aggatctata ggagttgcag gccgttccca ggacgacgct atgggtggact      360
acttctttca gaggcagcat ggtgagcagc ttgggggagg aggaagtgga ggaggcggct      420
ataataatag caaacatcga tggcctactg gggataacat tcatgcagaa catcaggtgc      480
gttccatgga tgaactgaat catgattttc aagcacttgc tctggaggga agagcgatgg      540
gagagcagct cttgccagggt aaaaagtttt gggaaacaga tgaatccagc aaagatggac      600
caaaaggaat attcctgggt gatcaatggc gagacagtgc ctggggaaca tcagatcatt      660
cagtttccca gccaatcatg gtgcagagaa gacctggtca gagtttccat gtgaacagtg      720
aggtcaattc tgtactgtcc ccacgatcgg agagtggggg actaggcggt agcatgggtg      780
agtatgtgtt gagctcatcc ccgggcgatt cctgtctaag aaaaggagga tttggcccaa      840
gggatgcaga cagtgatgaa aacgacaaag gtgaaaagaa gaacaagggt acgtttgatg      900
gagataagct aggagatttg aaggaggagg gtgatgtgat ggacaagacc aatggtttac      960
cagtgcagaa tgggattgat gcagacgtca aagattttag ccgtaccctt ggtaattgcc      1020
agaactctgc taatgaagtg gatcttctgg gtccaaacca gaatggttct gagggcttag      1080
cccagctgac cagcaccaat ggtgccaagc ctgtggagga tttctccaac atggagtccc      1140
agagtgtccc cttggacccc atggaacatg tgggcatgga gcctcttcag tttgattatt      1200
caggcacgca ggtacctgtg gactcagcag cagcaactgt gggacttttt gactacaatt      1260
ctcaacaaca gctgttccaa agacctaata cgcttgctgt ccagcagttg acagctgctc      1320
agcagcagca gtatgcactg gcagctgctc atcagccgca catcggttta gctcccgctg      1380
cgtttgtccc caatccatac atcatcagcg ctgctccccc agggacggac ccctacacag      1440
ctggattggc tgcagcagcg aactaggcc cagctgtggg ccctcaccag tattatggag      1500
ttactccctg gggagtctac cctgccagtc ttttccagca gcaagctgcc gctgccgctg      1560
cagcaactaa ttcagctaata caacagacca cccacaggc tcagcaagga cagcagcagg      1620

```

ttctccgtgg	aggagccagc	caacgtcctt	tgaccccaaa	ccagaaccag	cagggacagc	1680
aaacggatcc	ccttgtggca	gctgcagcag	tgaattctgc	ccttgcattt	ggacaaggtc	1740
tggcagcagg	catgccaggt	tatccggtgt	tggctcctgc	tgcttactat	gaccaaactg	1800
gtgcccttgt	agtgaatgca	ggcgcgagaa	atggctcttg	agctcctggt	cgacttgtag	1860
ctcctgcccc	agtcattcatt	agttcctcag	ctgcacaagc	agctgttgca	gcagccgcag	1920
cttcagcaaa	tggagcagct	ggtggtcttg	ctggaacaac	aatggacca	tttcgccctt	1980
taggaacaca	gcagcctcag	ccccagcccc	agcagcagcc	caataacaac	ctggcatcca	2040
gttctttcta	cggcaacaac	tctctgaaca	gcaattcaca	gagcagctcc	ctcttctccc	2100
agggctctgc	ccagcctgcc	aacacatcct	tgggattcgg	aagtagcagt	tctctcggcg	2160
ccaccctggg	atccgccctt	ggagggtttg	gaacagcagt	tgcaaactcc	aacactggca	2220
gtggctcccg	ccgtgactcc	ctgactggca	gcagtgcct	ttataagagg	acatcgagca	2280
gcttgacccc	cattggacac	agtttttata	acggccttag	cttttctctc	tctcctggac	2340
ccgtgggcat	gcctctccct	agtcagggac	caggacattc	acagacacca	cctccttccc	2400
tctcttcaca	tggatcctct	tcaagcttaa	acctgggagg	actcacgaat	ggcagtggaa	2460
gatacatctc	tgctgctcca	ggcgtgaag	ccaagtaccg	cagtgcgaagc	agcgcctcca	2520
gcctcttcag	cccagcagc	actcttttct	cttcctctcg	tttgcgatat	ggaatgtctg	2580
atgtcatgcc	ttctggcagg	agcaggcttt	tgggaagattt	tcgaaacaac	cggtacccca	2640
atttacaact	gcgggagatt	gctggacata	taatggaatt	ttcccaagac	cagcatgggt	2700
ccagattcat	tcagctgaaa	ctggagcgtg	ccacaccagc	tgagcgccag	cttgtcttca	2760
atgaaatcct	ccaggctgcc	taccaactca	tgggtggatgt	gtttggtaat	tacgtcattc	2820
agaagtctct	tgaatttggc	agtcttgaac	agaagctggc	tttggcagaa	cggattcgag	2880
gccacgtcct	gtcattggca	ctacagatgt	atggctgccg	tgttatccag	aaagctcttg	2940
agttttattcc	ttcagaccag	caggtaatta	atgagatggg	tcgggaacta	gatggccatg	3000
tcttgaagtg	tgtgaaagat	cagaatggca	atcacgtggg	tcagaaatgc	attgaatgtg	3060
tacagcccca	gtctttgcaa	tttatcatcg	atgcgtttta	gggacaggta	tttgccttat	3120
ccacacatcc	ttatggctgc	cgagtgattc	agagaatcct	ggagcactgt	ctccctgacc	3180
agacactccc	tatttttagag	gagcttcacc	agcacacaga	gcagcttgta	caggatcaat	3240
atggaaatta	tgtaatccaa	catgtactgg	agcacggctc	tcctgaggat	aaaagcaaaa	3300
ttgtagcaga	aatccgaggc	aatgtacttg	tattgagtca	gcacaaattt	gcaagcaatg	3360
ttgtggagaa	gtgtgttact	cacgcctcac	gtacggagcg	cgctgtgctc	atcgatgagg	3420
tgtgcaccat	gaacgacggg	ccccacagtg	ccttatacac	catgatgaag	gaccagtatg	3480

ccaactacgt ggtccagaag atgattgacg tggcggagcc aggccagcgg aagatcgtca	3540
tgcataagat cccgccccac atcgcaactc ttcgtaagta cacctatggc aagcacattc	3600
tggccaagct ggagaagtac tacatgaaga acgggtgttg cttagggccc atctgtggcc	3660
cccctaattg tatcatctga ggcagtgtca cccgctgttc cctcattccc gctgacctca	3720
ctggcccact ggcaaatcca accagcaacc agaaatgttc tagtgtagag tctgagacgg	3780
gcaagtgggt gctccaggat tactccctcc tccaaaaaag gaatcaaata cagcagtgga	3840
aaagcctttg taaattttaat tttattacac ataacatgta ctattttttt taattgacta	3900
attgccctgc tgttttactg gtgtatagga tacttgtaca taggtaacca atgtacatgg	3960
gaggccacat attttgttca ctgttgatc tatatttcac atgtggaaac tttcaggggtg	4020
gttggtttta caaaaaaaaa aagcttttaa aaaaaagaa aaaaaggaaa aggttttttag	4080
ctcatttgcc tggccggcaa gttttgcaaa tagctcttcc ccacctcctc attttagtaa	4140
aaaacaaaca aaaacaaaaa aacctgagaa gtttgaattg tagttaaatg accccaaact	4200
ggcatttaac actgtttata aaaaatatat atatatatat atatatatat aatgaaaaag	4260
gtttcagagt tgctaaagct tcagtttgtg acattaagtt tatgaaattc taaaaaatgc	4320
cttttttgga gactatatta tgctgaagaa ggctgttcgt gaggaggaga tgcgagcacc	4380
cagaacgtct tttgaggctg ggcgggtgtg attgtttact gcctactgga tttttttcta	4440
ttaacattga aaggtaaaat ctgattattt agcatgagaa aaaaaaatcc aactctgctt	4500
ttggtcttgc ttctataaat atatagtgt tacttggtgt agactttgca tatatacaaa	4560
tttgtagtat tttcttgttt tgatgtctaa tctgtatcta taatgtaccc tagtagtcga	4620
acatactttt gattgtacaa ttgtacattt gtatacctgt aatgtaaata tggagaagtt	4680
tgaatcaaca taaacacgtt ttttggtgaag aaaagagaat tagccagccc tgtgcattca	4740
gtgtatatcc tcacctttta tggtcgtagc atatagtgtt gtatattgta aattgtaatt	4800
tcaaccagaa gttaaattttt ttcttttgaa ggaataaatg ttcttttatac agcctagtta	4860
atgttttaaa agaaaaaaat agcttggttt tatttgtcat ctagtctcaa gtatagcgag	4920
attctttcta aatgttattc aagattgagt tctcactagt gtttttttaa tcctaaaaaa	4980
gtaatgtttt gattttgtga cagtcaaaag gacgtgcaaa agtctagcct tgcccagcct	5040
ttccttacia tcagagcccc tctcaccttg taaagtgtga atcgcccttc cttttgtac	5100
agaagatgaa ctgtattttg cattttgtct acttgtaagt gaatgtaaca tactgtcaat	5160
tttccttggt tgaatataga attgtaacac tacacgggtg acatttccag agccttggtg	5220
atatttccaa tgaacttttt tgcaagcaca cttgtaacca tatgtgtata attaacaaac	5280
ctgtgtatgc ttatgcctgg gcaactattt tttgtaactc ttgtgtagat tgtctctaaa	5340
caatgtgtga tctttatttt gaaaaatata gaactttgga atctgaaaaa aaaaaaaaaa	5400

aaaaaaaaaa aaaaaa

5416

5

<210> 45
<211> 5410
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 45

ES 2 911 245 T3

agtgggcccgc	catgtttgtcg	gagtgaaagg	taaggggggag	cgagagcgcc	agagagagaa	60
gatcggggggg	ctgaaatcca	tcttcatcct	accgctccgc	ccgtgttggt	ggaatgagcg	120
ttgcatgtgt	cttgaagaga	aaagcagtgc	tttggcagga	ctctttcagc	ccccacctga	180
aacatcaccc	tcaagaacca	gctaatacca	acatgcctgt	tgttttgaca	tctggaacag	240
ggtcgcaagc	gcagccacaa	ccagctgcaa	atcaggctct	tgcagctggg	actcactcca	300
gccctgtccc	aggatctata	ggagttgcag	gccgttccca	ggacgacgct	atgggtggact	360
acttctttca	gaggcagcat	ggtgagcagc	ttgggggagg	aggaagtgga	ggaggcggct	420
ataataatag	caaacatcga	tggcctactg	gggataacat	tcatgcagaa	catcaggtgc	480
gttccatgga	tgaactgaat	catgattttc	aagcacttgc	tctggaggga	agagcgatgg	540
gagagcagct	cttgccagggt	aaaaagtttt	gggaaacaga	tgaatccagc	aaagatggac	600
caaaaggaat	attcctgggt	gatcaatggc	gagacagtgc	ctggggaaca	tcagatcatt	660
cagtttccca	gccaatcatg	gtgcagagaa	gacctggtca	gagtttccat	gtgaacagtg	720
aggtcaattc	tgtactgtcc	ccacgatcgg	agagtggggg	actaggcggt	agcatggtgg	780
agtatgtgtt	gagctcatcc	ccgggcgatt	cctgtctaag	aaaaggagga	tttggcccaa	840
gggatgcaga	cagtgatgaa	aacgacaaaag	gtgaaaagaa	gaacaagggt	acgtttgatg	900
gagataagct	aggagatttg	aaggaggagg	gtgatgtgat	ggacaagacc	aatggtttac	960
cagtgcagaa	tgggattgat	gcagacgtca	aagattttag	ccgtaccctc	ggtaattgcc	1020
agaactctgc	taatgaagtg	gatcttctgg	gtccaaacca	gaatggttct	gagggcttag	1080
cccagctgac	cagcaccaat	ggtgccaaagc	ctgtggagga	tttctccaac	atggagtccc	1140
agagtgtccc	cttggacccc	atggaacatg	tgggcatgga	gcctcttcag	tttgattatt	1200
caggcagca	ggtacctgtg	gactcagcag	cagcaactgt	gggacttttt	gactacaatt	1260
ctcaacaaca	gctgttccaa	agacctaatg	cgcttgctgt	ccagcagttg	acagctgctc	1320
agcagcagca	gtatgcaactg	gcagctgctc	atcagccgca	catcggttta	gctcccgtg	1380
cgtttgtccc	caatccatac	atcatcagcg	ctgctccccc	agggacggac	ccctacacag	1440
ctggattggc	tgcagcagcg	acactaggcc	cagctgtggg	ccctcaccag	tattatggag	1500
ttactccctg	gggagtctac	cctgccagtc	ttttccagca	gcaagctgcc	gctgccgctg	1560
cagcaactaa	ttcagctaata	caacagacca	ccccacaggc	tcagcaagga	cagcagcagg	1620

ES 2 911 245 T3

ttctccgtgg	aggagccagc	caacgtcctt	tgaccccaaa	ccagaaccag	cagggacagc	1680
aaacggatcc	ccttgtggca	gctgcagcag	tgaattctgc	ccttgcattt	ggacaaggtc	1740
tggcagcagg	catgccaggt	tatccggtgt	tggctcctgc	tgcttactat	gaccaaactg	1800
gtgcccttgt	agtgaatgca	ggcgcgagaa	atggctcttg	agctcctgtt	cgacttgtag	1860
ctcctgcccc	agtcatcatt	agttcctcag	ctgcacaagc	agctgttgca	gcagccgcag	1920
cttcagcaaa	tggagcagct	ggtggtcttg	ctggaacaac	aatggacca	tttcgccctt	1980
taggaacaca	gcagcctcag	ccccagcccc	agcagcagcc	caataacaac	ctggcatcca	2040
gttctttcta	cggcaacaac	tctctgaaca	gcaattcaca	gagcagctcc	ctcttctccc	2100
agggctctgc	ccagcctgcc	aacacatcct	tgggattcgg	aagtagcagt	tctctcggcg	2160
ccaccctggg	atccgccctt	ggagggtttg	gaacagcagt	tgcaaactcc	aacactggca	2220
gtggctcccg	ccgtgactcc	ctgactggca	gcagtgcct	ttataagagg	acatcgagca	2280
gcttgacccc	cattggacac	agtttttata	acggccttag	cttttctctc	tctcctggac	2340
ccgtgggcat	gcctctccct	agtcagggac	caggacattc	acagacacca	cctccttccc	2400
tctcttcaca	tggatcctct	tcaagcttaa	acctgggagg	actcacgaat	ggcagtggaa	2460
gatacatctc	tgctgctcca	ggcgtctgaag	ccaagtaccg	cagtgcgaagc	agcgcctcca	2520
gcctcttcag	cccgagcagc	actcttttct	cttcctctcg	tttgcgatat	ggaatgtctg	2580
atgtcatgcc	ttctggcagg	agcaggcttt	tggaagattt	tcgaaacaac	cggtacccca	2640
atttacaact	gcgggagatt	gctggacata	taatggaatt	ttcccaagac	cagcatgggt	2700
ccagattcat	tcagctgaaa	ctggagcgtg	ccacaccagc	tgagcgccag	cttgtcttca	2760
atgaaatcct	ccaggctgcc	taccaactca	tgggtggatgt	gtttggtaat	tacgtcattc	2820
agaagtctct	tgaatttggc	agtcttgaac	agaagctggc	tttggcagaa	cggattcgag	2880
gccacgtcct	gtcattggca	ctacagatgt	atggctgccg	tgttatccag	aaagctcttg	2940
agttttattcc	ttcagaccag	cagaatgaga	tggttcggga	actagatggc	catgtcttga	3000
agtgtgtgaa	agatcagaat	ggcaatcacg	tggttcagaa	atgcattgaa	tgtgtacagc	3060
cccagtcttt	gcaatttatc	atcgatgcgt	ttaagggaca	ggtatttgcc	ttatccacac	3120
atccttatgg	ctgccgagtg	attcagagaa	tcctggagca	ctgtctccct	gaccagacac	3180
tccctatttt	agaggagctt	caccagcaca	cagagcagct	tgtacaggat	caatatggaa	3240
attatgtaat	ccaacatgta	ctggagcacg	gtcgtcctga	ggataaaagc	aaaattgtag	3300
cagaaaatccg	aggcaatgta	cttgtattga	gtcagcacia	atttgcaagc	aatgttgtgg	3360
agaagtgtgt	tactcacgcc	tcacgtacgg	agcgcgctgt	gctcatcgat	gaggtgtgca	3420
ccatgaacga	cgggtccccac	agtgcccttat	acaccatgat	gaaggaccag	tatgccaaact	3480

acgtgggtcca gaagatgatt gacgtggcgg agccaggcca gcggaagatc gtcatgcata	3540
agatccggcc ccacatcgca actcttcgta agtacaccta tggcaagcac attctggcca	3600
agctggagaa gtactacatg aagaacggtg ttgacttagg gcccatctgt ggcccccta	3660
atggtatcat ctgaggcagt gtcacccgct gttccctcat tcccgtgac ctactggcc	3720
cactggcaaa tccaaccagc aaccagaaat gttctagtgt agagtctgag acgggcaagt	3780
ggttgctcca ggattactcc ctctccaaa aaaggaatca aatccacgag tggaaaagcc	3840
tttgtaaatt taattttatt acacataaca tgtactattt tttttaattg actaattgcc	3900
ctgctgtttt actggtgtat aggatacttg tacataggta accaatgtac atgggagggc	3960
acatattttg ttcactgttg tatctatatt tcacatgtgg aaactttcag ggtggttgg	4020
ttaacaaaaa aaaaaagctt taaaaaaaaa agaaaaaag gaaaagggtt ttagctcatt	4080
tgcctggccg gcaagttttg caaatagctc ttccccacct cctcatttta gtaaaaaaca	4140
aacaaaaaca aaaaaacctg agaagtttga attgtagtta aatgaccca aactggcatt	4200
taacactgtt tataaaaaat atatatatat atatatatat atataatgaa aaaggtttca	4260
gagttgctaa agcttcagtt tgtgacatta agtttatgaa attctaaaaa atgccttttt	4320
tggagactat attatgctga agaaggctgt tctgtaggag gagatgagag caccagaac	4380
gtcttttgag gctgggcggg tgtgattgtt tactgcctac tggatttttt tctattaaca	4440
ttgaaaggta aaatctgatt atttagcatg agaaaaaaaa atccaactct gcttttggtc	4500
ttgcttctat aaatatatag tgtatacttg gtgtagactt tgcatatata caaatttgta	4560
gtattttctt gttttgatgt ctaatctgta tctataatgt accctagtag tcgaacatac	4620
ttttgattgt acaattgtac atttgtatac ctgtaatgta aatgtggaga agtttgaatc	4680
aacataaaca cgtttttttg taagaaaaga gaattagcca gccctgtgca ttcagtgtat	4740
attctcacct tttatggctg tagcatatag tgttgatatat tgtaaatgtt aatttcaacc	4800
agaagtaaatt ttttttcttt tgaaggaata aatgttcttt atacagcta gttaatgttt	4860
aaaaagaaaa aaatagcttg gttttatttg tcatctagtc tcaagtatag cgagattctt	4920
tctaaatgtt attcaagatt gagttctcac tagtgttttt ttaatcctaa aaaagtaatg	4980
ttttgatttt gtgacagtca aaaggacgtg caaaagtcta gccttgcccg agctttcctt	5040
acaatcagag cccctctcac cttgtaaagt gtgaatcgcc cttccctttt gtacagaaga	5100
tgaactgtat tttgcatttt gtctacttgt aagtgaatgt aacatactgt caattttcct	5160
tgtttgaata tagaattgta aactacacg gtgtacattt ccagagcctt gtgtatattt	5220
ccaatgaact tttttgcaag cacacttgta accatatgtg tataattaac aaacctgtgt	5280
atgcttatgc ctgggcaact attttttgta actcttgtgt agattgtctc taaacaatgt	5340
gtgatcttta ttttgaaaaa tacagaactt tggaatctga aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	5400

aaaaaaaaaa

5410

5

<210> 46
<211> 1188
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 46

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

ES 2 911 245 T3

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

ES 2 911 245 T3

Pro	Trp	Gly	Val	Tyr	Pro	Ala	Ser	Leu	Phe	Gln	Gln	Gln	Ala	Ala	Ala		465	470	475	480
Ala	Ala	Ala	Ala	Thr	Asn	Ser	Ala	Asn	Gln	Gln	Thr	Thr	Pro	Gln	Ala		485	490	495	
Gln	Gln	Gly	Gln	Gln	Gln	Val	Leu	Arg	Gly	Gly	Ala	Ser	Gln	Arg	Pro		500	505	510	
Leu	Thr	Pro	Asn	Gln	Asn	Gln	Gln	Gly	Gln	Gln	Thr	Asp	Pro	Leu	Val		515	520	525	
Ala	Ala	Ala	Ala	Val	Asn	Ser	Ala	Leu	Ala	Phe	Gly	Gln	Gly	Leu	Ala		530	535	540	
Ala	Gly	Met	Pro	Gly	Tyr	Pro	Val	Leu	Ala	Pro	Ala	Ala	Tyr	Tyr	Asp		545	550	555	560
Gln	Thr	Gly	Ala	Leu	Val	Val	Asn	Ala	Gly	Ala	Arg	Asn	Gly	Leu	Gly		565	570	575	
Ala	Pro	Val	Arg	Leu	Val	Ala	Pro	Ala	Pro	Val	Ile	Ile	Ser	Ser	Ser		580	585	590	
Ala	Ala	Gln	Ala	Ala	Val	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	Ser	Ala	Asn	Gly	Ala		595	600	605	
Ala	Gly	Gly	Leu	Ala	Gly	Thr	Thr	Asn	Gly	Pro	Phe	Arg	Pro	Leu	Gly		610	615	620	
Thr	Gln	Gln	Pro	Gln	Pro	Gln	Pro	Gln	Gln	Gln	Pro	Asn	Asn	Asn	Leu		625	630	635	640
Ala	Ser	Ser	Ser	Phe	Tyr	Gly	Asn	Asn	Ser	Leu	Asn	Ser	Asn	Ser	Gln		645	650	655	
Ser	Ser	Ser	Leu	Phe	Ser	Gln	Gly	Ser	Ala	Gln	Pro	Ala	Asn	Thr	Ser		660	665	670	
Leu	Gly	Phe	Gly	Ser	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Ala	Thr	Leu	Gly	Ser	Ala		675	680	685	
Leu	Gly	Gly	Phe	Gly	Thr	Ala	Val	Ala	Asn	Ser	Asn	Thr	Gly	Ser	Gly		690	695	700	
Ser	Arg	Arg	Asp	Ser	Leu	Thr	Gly	Ser	Ser	Asp	Leu	Tyr	Lys	Arg	Thr		705	710	715	720

ES 2 911 245 T3

Ser Ser Ser Leu Thr Pro Ile Gly His Ser Phe Tyr Asn Gly Leu Ser
 725 730 735
 Phe Ser Ser Ser Pro Gly Pro Val Gly Met Pro Leu Pro Ser Gln Gly
 740 745 750
 Pro Gly His Ser Gln Thr Pro Pro Pro Ser Leu Ser Ser His Gly Ser
 755 760 765
 Ser Ser Ser Leu Asn Leu Gly Gly Leu Thr Asn Gly Ser Gly Arg Tyr
 770 775 780
 Ile Ser Ala Ala Pro Gly Ala Glu Ala Lys Tyr Arg Ser Ala Ser Ser
 785 790 795 800
 Ala Ser Ser Leu Phe Ser Pro Ser Ser Thr Leu Phe Ser Ser Ser Arg
 805 810 815
 Leu Arg Tyr Gly Met Ser Asp Val Met Pro Ser Gly Arg Ser Arg Leu
 820 825 830
 Leu Glu Asp Phe Arg Asn Asn Arg Tyr Pro Asn Leu Gln Leu Arg Glu
 835 840 845
 Ile Ala Gly His Ile Met Glu Phe Ser Gln Asp Gln His Gly Ser Arg
 850 855 860
 Phe Ile Gln Leu Lys Leu Glu Arg Ala Thr Pro Ala Glu Arg Gln Leu
 865 870 875 880
 Val Phe Asn Glu Ile Leu Gln Ala Ala Tyr Gln Leu Met Val Asp Val
 885 890 895
 Phe Gly Asn Tyr Val Ile Gln Lys Phe Phe Glu Phe Gly Ser Leu Glu
 900 905 910
 Gln Lys Leu Ala Leu Ala Glu Arg Ile Arg Gly His Val Leu Ser Leu
 915 920 925
 Ala Leu Gln Met Tyr Gly Cys Arg Val Ile Gln Lys Ala Leu Glu Phe
 930 935 940
 Ile Pro Ser Asp Gln Gln Val Ile Asn Glu Met Val Arg Glu Leu Asp
 945 950 955 960
 Gly His Val Leu Lys Cys Val Lys Asp Gln Asn Gly Asn His Val Val

ES 2 911 245 T3

				965					970					975	
Gln	Lys	Cys	Ile	Glu	Cys	Val	Gln	Pro	Gln	Ser	Leu	Gln	Phe	Ile	Ile
				980					985					990	
Asp	Ala	Phe	Lys	Gly	Gln	Val	Phe	Ala	Leu	Ser	Thr	His	Pro	Tyr	Gly
				995					1000					1005	
Cys	Arg	Val	Ile	Gln	Arg	Ile	Leu	Glu	His	Cys	Leu	Pro	Asp	Gln	
				1010					1015					1020	
Thr	Leu	Pro	Ile	Leu	Glu	Glu	Leu	His	Gln	His	Thr	Glu	Gln	Leu	
				1025					1030					1035	
Val	Gln	Asp	Gln	Tyr	Gly	Asn	Tyr	Val	Ile	Gln	His	Val	Leu	Glu	
				1040					1045					1050	
His	Gly	Arg	Pro	Glu	Asp	Lys	Ser	Lys	Ile	Val	Ala	Glu	Ile	Arg	
				1055					1060					1065	
Gly	Asn	Val	Leu	Val	Leu	Ser	Gln	His	Lys	Phe	Ala	Ser	Asn	Val	
				1070					1075					1080	
Val	Glu	Lys	Cys	Val	Thr	His	Ala	Ser	Arg	Thr	Glu	Arg	Ala	Val	
				1085					1090					1095	
Leu	Ile	Asp	Glu	Val	Cys	Thr	Met	Asn	Asp	Gly	Pro	His	Ser	Ala	
				1100					1105					1110	
Leu	Tyr	Thr	Met	Met	Lys	Asp	Gln	Tyr	Ala	Asn	Tyr	Val	Val	Gln	
				1115					1120					1125	
Lys	Met	Ile	Asp	Val	Ala	Glu	Pro	Gly	Gln	Arg	Lys	Ile	Val	Met	
				1130					1135					1140	
His	Lys	Ile	Arg	Pro	His	Ile	Ala	Thr	Leu	Arg	Lys	Tyr	Thr	Tyr	
				1145					1150					1155	
Gly	Lys	His	Ile	Leu	Ala	Lys	Leu	Glu	Lys	Tyr	Tyr	Met	Lys	Asn	
				1160					1165					1170	
Gly	Val	Asp	Leu	Gly	Pro	Ile	Cys	Gly	Pro	Pro	Asn	Gly	Ile	Ile	
				1175					1180					1185	

<210> 47
<211> 1186
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

ES 2 911 245 T3

<400> 47

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

ES 2 911 245 T3

Gly Pro Arg Asp Ala Asp Ser Asp Glu Asn Asp Lys Gly Glu Lys Lys
 245 250 255
 Asn Lys Gly Thr Phe Asp Gly Asp Lys Leu Gly Asp Leu Lys Glu Glu
 260 265 270
 Gly Asp Val Met Asp Lys Thr Asn Gly Leu Pro Val Gln Asn Gly Ile
 275 280 285
 Asp Ala Asp Val Lys Asp Phe Ser Arg Thr Pro Gly Asn Cys Gln Asn
 290 295 300
 Ser Ala Asn Glu Val Asp Leu Leu Gly Pro Asn Gln Asn Gly Ser Glu
 305 310 315 320
 Gly Leu Ala Gln Leu Thr Ser Thr Asn Gly Ala Lys Pro Val Glu Asp
 325 330 335
 Phe Ser Asn Met Glu Ser Gln Ser Val Pro Leu Asp Pro Met Glu His
 340 345 350
 Val Gly Met Glu Pro Leu Gln Phe Asp Tyr Ser Gly Thr Gln Val Pro
 355 360 365
 Val Asp Ser Ala Ala Ala Thr Val Gly Leu Phe Asp Tyr Asn Ser Gln
 370 375 380
 Gln Gln Leu Phe Gln Arg Pro Asn Ala Leu Ala Val Gln Gln Leu Thr
 385 390 395 400
 Ala Ala Gln Gln Gln Gln Tyr Ala Leu Ala Ala Ala His Gln Pro His
 405 410 415
 Ile Gly Leu Ala Pro Ala Ala Phe Val Pro Asn Pro Tyr Ile Ile Ser
 420 425 430
 Ala Ala Pro Pro Gly Thr Asp Pro Tyr Thr Ala Gly Leu Ala Ala Ala
 435 440 445
 Ala Thr Leu Gly Pro Ala Val Val Pro His Gln Tyr Tyr Gly Val Thr
 450 455 460
 Pro Trp Gly Val Tyr Pro Ala Ser Leu Phe Gln Gln Gln Ala Ala Ala
 465 470 475 480
 Ala Ala Ala Ala Thr Asn Ser Ala Asn Gln Gln Thr Thr Pro Gln Ala
 485 490 495

ES 2 911 245 T3

Gln	Gln	Gly	Gln	Gln	Gln	Val	Leu	Arg	Gly	Gly	Ala	Ser	Gln	Arg	Pro	500	505	510
Leu	Thr	Pro	Asn	Gln	Asn	Gln	Gln	Gly	Gln	Gln	Thr	Asp	Pro	Leu	Val	515	520	525
Ala	Ala	Ala	Ala	Val	Asn	Ser	Ala	Leu	Ala	Phe	Gly	Gln	Gly	Leu	Ala	530	535	540
Ala	Gly	Met	Pro	Gly	Tyr	Pro	Val	Leu	Ala	Pro	Ala	Ala	Tyr	Tyr	Asp	545	550	555
Gln	Thr	Gly	Ala	Leu	Val	Val	Asn	Ala	Gly	Ala	Arg	Asn	Gly	Leu	Gly	565	570	575
Ala	Pro	Val	Arg	Leu	Val	Ala	Pro	Ala	Pro	Val	Ile	Ile	Ser	Ser	Ser	580	585	590
Ala	Ala	Gln	Ala	Ala	Val	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	Ser	Ala	Asn	Gly	Ala	595	600	605
Ala	Gly	Gly	Leu	Ala	Gly	Thr	Thr	Asn	Gly	Pro	Phe	Arg	Pro	Leu	Gly	610	615	620
Thr	Gln	Gln	Pro	Gln	Pro	Gln	Pro	Gln	Gln	Gln	Pro	Asn	Asn	Asn	Leu	625	630	635
Ala	Ser	Ser	Ser	Phe	Tyr	Gly	Asn	Asn	Ser	Leu	Asn	Ser	Asn	Ser	Gln	645	650	655
Ser	Ser	Ser	Leu	Phe	Ser	Gln	Gly	Ser	Ala	Gln	Pro	Ala	Asn	Thr	Ser	660	665	670
Leu	Gly	Phe	Gly	Ser	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Ala	Thr	Leu	Gly	Ser	Ala	675	680	685
Leu	Gly	Gly	Phe	Gly	Thr	Ala	Val	Ala	Asn	Ser	Asn	Thr	Gly	Ser	Gly	690	695	700
Ser	Arg	Arg	Asp	Ser	Leu	Thr	Gly	Ser	Ser	Asp	Leu	Tyr	Lys	Arg	Thr	705	710	715
Ser	Ser	Ser	Leu	Thr	Pro	Ile	Gly	His	Ser	Phe	Tyr	Asn	Gly	Leu	Ser	725	730	735
Phe	Ser	Ser	Ser	Pro	Gly	Pro	Val	Gly	Met	Pro	Leu	Pro	Ser	Gln	Gly	740	745	750

ES 2 911 245 T3

Pro Gly His Ser Gln Thr Pro Pro Pro Ser Leu Ser Ser His Gly Ser
 755 760 765
 Ser Ser Ser Leu Asn Leu Gly Gly Leu Thr Asn Gly Ser Gly Arg Tyr
 770 775 780
 Ile Ser Ala Ala Pro Gly Ala Glu Ala Lys Tyr Arg Ser Ala Ser Ser
 785 790 795 800
 Ala Ser Ser Leu Phe Ser Pro Ser Ser Thr Leu Phe Ser Ser Ser Arg
 805 810 815
 Leu Arg Tyr Gly Met Ser Asp Val Met Pro Ser Gly Arg Ser Arg Leu
 820 825 830
 Leu Glu Asp Phe Arg Asn Asn Arg Tyr Pro Asn Leu Gln Leu Arg Glu
 835 840 845
 Ile Ala Gly His Ile Met Glu Phe Ser Gln Asp Gln His Gly Ser Arg
 850 855 860
 Phe Ile Gln Leu Lys Leu Glu Arg Ala Thr Pro Ala Glu Arg Gln Leu
 865 870 875 880
 Val Phe Asn Glu Ile Leu Gln Ala Ala Tyr Gln Leu Met Val Asp Val
 885 890 895
 Phe Gly Asn Tyr Val Ile Gln Lys Phe Phe Glu Phe Gly Ser Leu Glu
 900 905 910
 Gln Lys Leu Ala Leu Ala Glu Arg Ile Arg Gly His Val Leu Ser Leu
 915 920 925
 Ala Leu Gln Met Tyr Gly Cys Arg Val Ile Gln Lys Ala Leu Glu Phe
 930 935 940
 Ile Pro Ser Asp Gln Gln Asn Glu Met Val Arg Glu Leu Asp Gly His
 945 950 955 960
 Val Leu Lys Cys Val Lys Asp Gln Asn Gly Asn His Val Val Gln Lys
 965 970 975
 Cys Ile Glu Cys Val Gln Pro Gln Ser Leu Gln Phe Ile Ile Asp Ala
 980 985 990
 Phe Lys Gly Gln Val Phe Ala Leu Ser Thr His Pro Tyr Gly Cys Arg

ES 2 911 245 T3

995					1000					1005				
Val	Ile	Gln	Arg	Ile	Leu	Glu	His	Cys	Leu	Pro	Asp	Gln	Thr	Leu
1010					1015					1020				
Pro	Ile	Leu	Glu	Glu	Leu	His	Gln	His	Thr	Glu	Gln	Leu	Val	Gln
1025					1030					1035				
Asp	Gln	Tyr	Gly	Asn	Tyr	Val	Ile	Gln	His	Val	Leu	Glu	His	Gly
1040					1045					1050				
Arg	Pro	Glu	Asp	Lys	Ser	Lys	Ile	Val	Ala	Glu	Ile	Arg	Gly	Asn
1055					1060					1065				
Val	Leu	Val	Leu	Ser	Gln	His	Lys	Phe	Ala	Ser	Asn	Val	Val	Glu
1070					1075					1080				
Lys	Cys	Val	Thr	His	Ala	Ser	Arg	Thr	Glu	Arg	Ala	Val	Leu	Ile
1085					1090					1095				
Asp	Glu	Val	Cys	Thr	Met	Asn	Asp	Gly	Pro	His	Ser	Ala	Leu	Tyr
1100					1105					1110				
Thr	Met	Met	Lys	Asp	Gln	Tyr	Ala	Asn	Tyr	Val	Val	Gln	Lys	Met
1115					1120					1125				
Ile	Asp	Val	Ala	Glu	Pro	Gly	Gln	Arg	Lys	Ile	Val	Met	His	Lys
1130					1135					1140				
Ile	Arg	Pro	His	Ile	Ala	Thr	Leu	Arg	Lys	Tyr	Thr	Tyr	Gly	Lys
1145					1150					1155				
His	Ile	Leu	Ala	Lys	Leu	Glu	Lys	Tyr	Tyr	Met	Lys	Asn	Gly	Val
1160					1165					1170				
Asp	Leu	Gly	Pro	Ile	Cys	Gly	Pro	Pro	Asn	Gly	Ile	Ile		
1175					1180					1185				

<210> 48
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Cebador PUM1_forward

<400> 48
 gccagcttgt cttcaatgaa at 22

<210> 49

ES 2 911 245 T3

	<211> 21		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
5	<220>		
	<223> Cebador PUM1_reverse		
	<400> 49		
10	caaagccagc ttctgtcaa g	21	
	<210> 50		
	<211> 24		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
15	<220>		
	<223> sonda PUM1		
	<400> 50		
20	atccaccatg agttgtagg cagc	24	
	<210> 51		
	<211> 1921		
	<212> ADN		
25	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 51		
	ggcgggaagtg acattatcaa cgcgcgccag gggttcagtg aggtcgggca ggttcgctgt	60	
	ggcggggcgcc tgggcccgcg gctgtttaac ttcgcttccg ctggcccata gtgatctttg	120	
	cagtgaccca gcatcactgt ttcttggcgt gtgaagataa cccaaggaat tgaggaagtt	180	
	gctgagaaga gtgtgctgga gatgctctag gaaaaaattg aatagtgaga cgagttccag	240	
	cgcaaggggtt tctggtttgc caagaagaaa gtgaacatca tggatcagaa caacagcctg	300	
	ccaccttacg ctcagggctt ggcctcccct cagggtgcca tgactcccgg aatccctatc	360	
	tttagtccaa tgatgcctta tggcactgga ctgacccac agcctattca gaacaccaat	420	
	agtctgtcta ttttggaaga gcaacaaagg cagcagcagc aacaacaaca gcagcagcag	480	
	cagcagcagc agcaacagca acagcagcag cagcagcagc agcagcagca gcagcagcag	540	
	cagcagcagc agcagcagca acaggcagtg gcagctgcag ccgttcagca gtcaacgtcc	600	
	cagcaggcaa cacagggaac ctcaggccag gcaccacagc tcttccactc acagactctc	660	
	acaactgcac ccttgccggg caccactcca ctgtatccct ccccatgac tcccatgacc	720	
	cccatcactc ctgccacgcc agcttcggag agttctggga ttgtaccgca gctgcaaaat	780	
	attgtatcca cagtgaatct tggttgtaaa cttgacctaa agaccattgc acttcgtgcc	840	
	cgaaacgccg aatataatcc caagcggttt gctgcggtaa tcatgaggat aagagagcca	900	
	cgaaccacgg cactgatttt cagttctggg aaaatggtgt gcacaggagc caagagtgaa	960	
	gaacagtcca gactggcagc aagaaaatat gctagagttg tacagaagtt gggttttcca	1020	

gctaagttct tggacttcaa gattcagaat atggtgggga gctgtgatgt gaagtttcct 1080
 ataaggtag aaggccttgt gctcaccac caacaattta gtagttatga gccagagtta 1140
 tttcctgggt taatctacag aatgatcaaa cccagaattg ttctccttat ttttgtttct 1200
 ggaaaagttg tattaacagg tgctaaagtc agagcagaaa tttatgaagc atttgaaaac 1260
 atctacccta ttctaaaggg attcaggaag acgacgtaat ggctctcatg tacccttgcc 1320
 tccccacccc ccttcttttt ttttttttaa acaaatcagt ttgttttggt acctttaaat 1380
 ggtggtgttg tgagaagatg gatgttgagt tgcagggtgt ggcaccaggt gatgcccttc 1440
 tgtaagtgcc caccgcggga tgccgggaag gggcattatt tgtgcactga gaacaccgcg 1500
 cagcgtgact gtgagttgct cataccgtgc tgctatctgg gcagcgtgc ccatttattt 1560
 atatgtagat tttaaacact gctgttgaca agttggtttg agggagaaaa ctttaagtgt 1620
 taaagccacc tctataattg attggacttt ttaattttta tgtttttccc catgaaccac 1680
 agtttttata tttctaccag aaaagtaaaa atctttttta aaagtgttgt ttttctaatt 1740
 tataactcct aggggttatt tctgtgccag acacattcca cctctccagt attgcaggac 1800
 agaatatatg tgtaaatgaa aatgaatggc tgtacatatt tttttctttc ttcagagtac 1860
 tctgtacaat aaatgcagtt tataaaagtg ttagattggt gttaaaaaaa aaaaaaaaaa 1920
 a 1921

<210> 52
 <211> 339
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 52

Met Asp Gln Asn Asn Ser Leu Pro Pro Tyr Ala Gln Gly Leu Ala Ser
 1 5 10 15
 Pro Gln Gly Ala Met Thr Pro Gly Ile Pro Ile Phe Ser Pro Met Met
 20 25 30
 Pro Tyr Gly Thr Gly Leu Thr Pro Gln Pro Ile Gln Asn Thr Asn Ser
 35 40 45
 Leu Ser Ile Leu Glu Glu Gln Gln Arg Gln Gln Gln Gln Gln Gln
 50 55 60
 Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln
 65 70 75 80
 Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Ala
 85 90 95

ES 2 911 245 T3

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

ES 2 911 245 T3

5	<210> 53 <211> 23 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> cebador TBP_forward <400> 53 gccaagaaga aagtgaacat cat 23	
15	<210> 54 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> cebador TBP_reverse <400> 54 atagggattc cgaggatcat 20	
25	<210> 55 <211> 24 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Sonda TBP <400> 55 tcagaacaac agcctgccac cttta 24	
35	<210> 56 <211> 1852 <212> ADN <213> <i>Homo sapiens</i>	
40	<400> 56	
	accgccgaga ccgcgtccgc cccgcgagca cagagcctcg cctttgccga tccgccgccc 60	
	gtccacaccc gccgccagct caccatggat gatgatatcg ccgcgctcgt cgtcgacaac 120	
	ggctccggca tgtgcaaggc cggcttcgcg ggcgacgatg cccccgggc cgtcttcccc 180	
	tccatcgtgg ggcgccccag gcaccagggc gtgatggtgg gcatgggtca gaaggattcc 240	
	tatgtgggcg acgaggccca gagcaagaga ggcattcctca ccctgaagta ccccatcgag 300	
	cacggcatcg tcaccaactg ggacgacatg gagaaaatct ggcaccacac cttctacaat 360	
	gagctgcgtg tgggtcccgga ggagcacccc gtgctgctga ccgaggcccc cctgaacccc 420	
	aaggccaacc gcgagaagat gaccagatc atgtttgaga cttcaacac cccagccatg 480	
	tacgttgcta tccaggctgt gctatccctg tacgcctctg gccgtaccac tggcatcgtg 540	

atggactccg gtgacggggt caccacact gtgccatct acgaggggta tgccctccc 600
catgccatcc tgcgtctgga cctggctggc cgggacctga ctgactacct catgaagatc 660
ctcaccgagc gcggctacag cttcaccacc acggccgagc gggaaatcgt gcgtgacatt 720
aaggagaagc tgtgctacgt cgccctggac ttcgagcaag agatggccac ggctgcttcc 780
agctcctccc tggagaagag ctacgagctg cctgacggcc aggtcatcac cattggcaat 840
gagcggttcc gctgcctga ggcactcttc cagccttctt tcttgggcat ggagtctgt 900
ggcatccacg aaactacctt caactccatc atgaagtgtg acgtggacat ccgcaaagac 960
ctgtacgcca acacagtgt gtctggcggc accaccatgt accctggcat tgccgacagg 1020
atgcagaagg agatcactgc cctggcacc accacaaatga agatcaagat cattgctcct 1080
cctgagcgca agtactccgt gtggatcggc ggctccatcc tggcctcgct gtccaccttc 1140
cagcagatgt ggatcagcaa gcaggagtat gacgagtccg gcccctccat cgtccaccgc 1200
aaatgcttct aggcggacta tgacttagtt gcgttacacc ctttcttgac aaaacctaac 1260
ttgcgcagaa aacaagatga gattggcatg gctttatttg tttttttgt tttgttttg 1320
tttttttttt ttttttggct tgactcagga tttaaaaact ggaacggtga aggtgacagc 1380
agtcggttgg agcgagcatc ccccaaagtt cacaatgtgg ccgaggactt tgattgcaca 1440
ttgttgtttt tttaatagtc attccaaata tgagatgcgt tgttacagga agtcccttgc 1500
catcctaaaa gccacccac ttctctctaa ggagaatggc ccagtcctct cccaagtcca 1560
cacaggggag gtgatagcat tgctttctgt taaattatgt aatgcaaaat ttttttaatc 1620
ttcgcttaa tactttttta ttttgtttta ttttgaatga tgagccttcg tgccccccct 1680
tccccctttt ttgtcccca acttgagatg tatgaaggct tttggtctcc ctgggagtg 1740
gtggaggcag ccagggtta cctgtacact gacttgagac cagttgaata aaagtgcaca 1800
ccttaaaaat gaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa 1852

<210> 57
<211> 375
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 57

Met	Asp	Asp	Asp	Ile	Ala	Ala	Leu	Val	Val	Asp	Asn	Gly	Ser	Gly	Met
1				5					10					15	
Cys	Lys	Ala	Gly	Phe	Ala	Gly	Asp	Asp	Ala	Pro	Arg	Ala	Val	Phe	Pro
			20					25					30		
Ser	Ile	Val	Gly	Arg	Pro	Arg	His	Gln	Gly	Val	Met	Val	Gly	Met	Gly
			35				40					45			

5

10

ES 2 911 245 T3

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

ES 2 911 245 T3

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

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

Tyr Ser Val Trp Ile Gly Gly Ser Ile Leu Ala Ser Leu Ser Thr Phe
340 345 350

Gln Gln Met Trp Ile Ser Lys Gln Glu Tyr Asp Glu Ser Gly Pro Ser
355 360 365

Ile Val His Arg Lys Cys Phe
370 375

5 <210> 58
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Cebador ACTB_forward

15 <400> 58
ccaaccgcga gaagatga 18

20 <210> 59
<211> 20
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> cebador ACTB_reverse

30 <400> 59
ccagaggcgt acagggatag 20

35 <210> 60
<211> 23
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Sonda ACTB

<400> 60
ccatgtacgt tgctatccag gct 23

<210> 61
<211> 1229
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 61

ES 2 911 245 T3

```

gtctgacggg cgatggcgca gccaatagac aggagcgcta tccgcgggtt ctgattggct      60
actttgttcg cattataaaa ggcacgcgcg ggcgcgaggc ctttctctcg ccaggcgtcc      120
tcgtggaagt gacatcgtct ttaaaccctg cgtggcaatc cctgacgcac cgccgtgatg      180
cccaggggaag acagggcgac ctggaagtcc aactacttcc ttaagatcat ccaactattg      240
gatgattatc cgaaatgttt cattgtggga gcagacaatg tgggctccaa gcagatgcag      300
cagatccgca tgtcccttcg cgggaaggct gtggtgctga tgggcaagaa caccatgatg      360
cgcaaggcca tccgagggca cctggaaaac aaccagctc tggagaaact gctgcctcat      420
atccggggga atgtgggctt tgtgttcacc aaggaggacc tactgagat cagggacatg      480
ttgctggcca ataaggtgcc agctgctgcc cgtgctggtg ccattgcccc atgtgaagtc      540
actgtgccag ccagaacac tgggtctcggg cccgagaaga cctccttttt ccaggcttta      600
ggtatcacca ctaaaatctc caggggcacc attgaaatcc tgagtgatgt gcagctgatc      660
aagactggag acaaagtggg agccagcgaa gccacgctgc tgaacatgct caacatctcc      720
cccttctcct ttgggctggt catccagcag gtgttcgaca atggcagcat ctacaaccct      780
gaagtgcttg atatcacaga ggaaactctg cattctcgct tcctggaggg tgtccgcaat      840
gttgccagtg tctgtctgca gattggctac ccaactgttg catcagtacc ccattctatc      900
atcaacgggt acaaacgagt cctggccttg tctgtggaga cggattacac cttcccactt      960
gctgaaaagg tcaaggcctt cttggctgat ccatctgcct ttgtggctgc tgcccctgtg     1020
gctgctgcca ccacagctgc tcctgctgct gctgcagccc cagctaaggt tgaagccaag     1080
gaagagtcgg aggagtcgga cgaggatatg ggatttggtc tctttgacta atcaccaaaa     1140
agcaaccaac ttagccagtt ttatttgcaa aacaaggaaa taaaggctta cttctttaaa     1200
aagtaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa                                     1229

```

<210> 62
 <211> 317
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 62

Met	Pro	Arg	Glu	Asp	Arg	Ala	Thr	Trp	Lys	Ser	Asn	Tyr	Phe	Leu	Lys
1				5					10					15	
Ile	Ile	Gln	Leu	Leu	Asp	Asp	Tyr	Pro	Lys	Cys	Phe	Ile	Val	Gly	Ala
			20					25					30		
Asp	Asn	Val	Gly	Ser	Lys	Gln	Met	Gln	Gln	Ile	Arg	Met	Ser	Leu	Arg
			35				40					45			

ES 2 911 245 T3

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

ES 2 911 245 T3

Glu Glu Ser Asp Glu Asp Met Gly Phe Gly Leu Phe Asp
305 310 315

<210> 63
<211> 317
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 63

Met Pro Arg Glu Asp Arg Ala Thr Trp Lys Ser Asn Tyr Phe Leu Lys
1 5 10 15

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

Asp Asn Val Gly Ser Lys Gln Met Gln Gln Ile Arg Met Ser Leu Arg
35 40 45

Gly Lys Ala Val Val Leu Met Gly Lys Asn Thr Met Met Arg Lys Ala
50 55 60

Ile Arg Gly His Leu Glu Asn Asn Pro Ala Leu Glu Lys Leu Leu Pro
65 70 75 80

His Ile Arg Gly Asn Val Gly Phe Val Phe Thr Lys Glu Asp Leu Thr
85 90 95

Glu Ile Arg Asp Met Leu Leu Ala Asn Lys Val Pro Ala Ala Ala Arg
100 105 110

Ala Gly Ala Ile Ala Pro Cys Glu Val Thr Val Pro Ala Gln Asn Thr
115 120 125

Gly Leu Gly Pro Glu Lys Thr Ser Phe Phe Gln Ala Leu Gly Ile Thr
130 135 140

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

Ile Lys Thr Gly Asp Lys Val Gly Ala Ser Glu Ala Thr Leu Leu Asn
165 170 175

Met Leu Asn Ile Ser Pro Phe Ser Phe Gly Leu Val Ile Gln Gln Val
180 185 190

Phe Asp Asn Gly Ser Ile Tyr Asn Pro Glu Val Leu Asp Ile Thr Glu
195 200 205

ES 2 911 245 T3

Glu Thr Leu His Ser Arg Phe Leu Glu Gly Val Arg Asn Val Ala Ser
210 215 220

Val Cys Leu Gln Ile Gly Tyr Pro Thr Val Ala Ser Val Pro His Ser
225 230 235 240

Ile Ile Asn Gly Tyr Lys Arg Val Leu Ala Leu Ser Val Glu Thr Asp
245 250 255

Tyr Thr Phe Pro Leu Ala Glu Lys Val Lys Ala Phe Leu Ala Asp Pro
260 265 270

Ser Ala Phe Val Ala Ala Ala Pro Val Ala Ala Ala Thr Thr Ala Ala
275 280 285

Pro Ala Ala Ala Ala Ala Pro Ala Lys Val Glu Ala Lys Glu Glu Ser
290 295 300

Glu Glu Ser Asp Glu Asp Met Gly Phe Gly Leu Phe Asp
305 310 315

<210> 64

<211> 18

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cebador RPLP0_forward

<400> 64

taaaccctgc gtggcaat 18

<210> 65

<211> 27

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cebador RPLP0_reverse

<400> 65

acatttcgga taatcatcca atagttg 27

<210> 66

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> sonda RPLP0

<400> 66

aagtagttgg acttccaggt cgcc 24

<210> 67

<211> 2458

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 67

cagaagaagg cagcgcccaa ggcgcgatgcg cagcgggtcac tcccgtgta tattaaggcg	60
ccggcgatcg cggcctgagg ctgctcccg acaagggcaa cgagcgtttc gtttggactt	120
ctcgacttga gtgcccgcct ccttcgccgc cgcctctgca gtcctcagcg cagttatgcc	180
cagttcttcc cgctgtgggg acacgaccac ggaggaatcc ttgcttcagg gactcgggac	240
cctgctggac cccttcctcg ggtttagggg atgtggggac caggagaaag tcaggatccc	300
taagagtctt ccctgcctgg atggatgagt ggcttcttct ccacctagat tctttccaca	360
ggagccagca tacttcctga acatggagag tgttggtcgc cgctgccat tcttatcccg	420
agtccccag gcctttctgc agaaagcagg caaatctctg ttgttctatg cccaaaactg	480
cccgaagatg atggaagttg gggccaagcc agcccctcgg gcattgtcca ctgcagcagt	540
acactaccaa cagatcaaag aaaccctcc ggccagtgag aaagacaaaa ctgctaaggc	600
caaggtccaa cagactcctg atggatccca gcagagtcca gatggcacac agcttccgtc	660
tggacacccc ttgcctgcca caagccaggg cactgcaagc aaatgccctt tcctggcagc	720
acagatgaat cagagaggca gcagtgtctt ctgcaaagcc agtcttgagc ttcaggagga	780
tgtgcaggaa atgaatgccg tgaggaaaga ggttgctgaa acctcagcag gccccagtgt	840
ggttagtgtg aaaaccgatg gaggggatcc cagtggactg ctgaagaact tccaggacat	900
catgcaaaag caaagaccag aaagagtgtc tcatcttctt caagataact tgccaaaatc	960
tgtttccact tttcagtatg atcgtttctt tgagaaaaaa attgatgaga aaaagaatga	1020
ccacacctat cgagttttta aaactgtgaa ccggcgagca cacatcttcc ccatggcaga	1080
tgactattca gactccctca tcaccaaaaa gcaagtgtca gtctggtgca gtaatgacta	1140
cctaggaatg agtcgccacc cacgggtgtg tggggcagtt atggacactt tgaaacaaca	1200
tgggtgctggg gcaggtggta ctagaaatat ttctggaact agtaaattcc atgtggactt	1260
agagcgggag ctggcagacc tccatgggaa agatgccgca ctcttgtttt cctcgtgctt	1320
tgtggccaat gactcaacct tcttcacct ggctaagatg atgccaggct gtgagattta	1380
ctctgattct gggaaccatg cctccatgat ccaagggatt cgaaacagcc gagtgccaaa	1440
gtacatcttc cgccacaatg atgtcagcca cctcagagaa ctgctgcaaa gatctgacct	1500
ctcagtcctc aagattgtgg catttgaaac tgtccattca atggatgggg cgggtgtgcc	1560
actggaagag ctgtgtgatg tggcccatga gtttgagca atcaccttcg tggatgaggt	1620
ccacgcagtg gggctttatg gggctcaggg cggagggatt ggggatcggg atggagtc	1680

gccaaaaatg gacatcattt ctggaacact tggcaaagcc tttggttggtg ttggagggta	1740
catcgccagc acgagttctc tgattgacac cgtacggtcc tatgctgctg gcttcatctt	1800
caccacctct ctgccacca tgctgctggc tggagccctg gagtctgtgc ggatcctgaa	1860
gagcgctgag ggacgggtgc ttgcgcgcca gcaccagcgc aacgtcaaac tcatgagaca	1920
gatgctaata gatgccggcc tccctgttgt ccaactgccc agccacatca tccctgtgcg	1980
ggttgcagat gctgctaaaa acacagaagt ctgtgatgaa ctaatgagca gacataacat	2040
ctacgtgcaa gcaatcaatt accctacggt gccccgggga gaagagctcc tacggattgc	2100
ccccaccct caccacacac ccagatgat gaactacttc cttgagaatc tgctagtac	2160
atggaagcaa gtggggctgg aactgaagcc tcattcctca gctgagtgc acttctgcag	2220
gaggccactg cattttgaag tgatgagtga aagagagaag tcctatttct caggcttgag	2280
caagttggta tctgctcagg cctgagcatg acctcaatta tttcacttaa cccaggcca	2340
ttatcatatc cagatggtct tcagagttgt ctttatatgt gaattaagtt atattaaatt	2400
ttaatctata gtaaaaacat agtcctggaa ataaattctt gcttaaatgg tgaaaaaa	2458

<210> 68

<211> 2281

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 68

cagaagaagg cagcgcccaa ggcgcatgcg cagcgggtcac tcccgtgtga tattaaggcg	60
ccggcgatcg cggcctgagg ctgctcccg acaagggcaa cgagcgtttc gtttggactt	120
ctcgacttga gtgcccgcct ccttcgccgc cgctctgca gtcctcagcg cagtctttcc	180
acaggagcca gcatacttcc tgaacatgga gagtgttgtt cgccgctgcc cattcttacc	240
ccgagtcccc caggcctttc tgcagaaagc aggcaaatct ctgttggtct atgccccaaa	300
ctgccccaa atgatggaag ttggggccaa gccagccct cgggcattgt ccaactgcagc	360
agtacactac caacagatca aagaaacccc tccggccagt gagaaagaca aaactgctaa	420
ggccaaggtc caacagactc ctgatggatc ccagcagagt ccagatggca cacagcttcc	480
gtctggacac cccttgctg ccacaagcca gggcactgca agcaaagcc ctttcctggc	540
agcacagatg aatcagagag gcagcagtgt cttctgcaaa gccagtcttg agcttcagga	600
ggatgtgcag gaaatgaatg ccgtgaggaa agagggtgct gaaacctcag caggccccag	660
tgtggttagt gtgaaaaccg atggagggga tcccagtgga ctgctgaaga acttccagga	720
catcatgcaa aagcaaagac cagaaagagt gtctcatctt cttcaagata acttgccaaa	780
atctgtttcc acttttcagt atgatcgttt ctttgagaaa aaaattgatg agaaaaagaa	840
tgaccacacc tatcgagttt ttaaaactgt gaaccggcga gcacacatct tcccatggc	900

ES 2 911 245 T3

```

agatgactat tcagactccc tcatacaccia aaagcaagtg tcagtctggt gcagtaatga      960
ctacctagga atgagtcgcc acccacgggt gtgtggggca gttatggaca ctttgaaaca      1020
acatggtgct ggggcaggtg gtactagaaa tatttctgga actagtaa atccatgtgga      1080
cttagagcgg gagctggcag acctccatgg gaaagatgcc gcactcttgt tttcctcgtg      1140
ctttgtggcc aatgactcaa ccctcttcac cctggctaag atgatgccag gctgtgagat      1200
ttactctgat tctgggaacc atgcctccat gatccaaggg attcgaaaca gccgagtgcc      1260
aaagtacatc ttccgccaca atgatgtcag ccacctcaga gaactgctgc aaagatctga      1320
cccctcagtc cccaagattg tggcatttga aactgtccat tcaatggatg gggcggtgtg      1380
cccactggaa gagctgtgtg atgtggccca tgagtttgga gcaatcacct tcgtggatga      1440
gggccacgca gtggggcttt atggggctcg aggcggaggg attggggatc gggatggagt      1500
catgccaaaa atggacatca tttctggaac acttgccaaa gcctttggtt gtgttgaggg      1560
gtacatcgcc agcacgagtt ctctgattga caccgtacgg tcctatgctg ctggcttcat      1620
cttcaccacc tctctgccac ccatgctgct ggctggagcc ctggagtctg tgcggatcct      1680
gaagagcgct gagggacggg tgcttcgccg ccagcaccag cgcaacgtca aactcatgag      1740
acagatgcta atggatgccg gcctccctgt tgtccactgc ccagccaca tcatccctgt      1800
gcgggttgca gatgctgcta aaaacacaga agtctgtgat gaactaatga gcagacataa      1860
catctacgtg caagcaatca attaccctac ggtgccccgg ggagaagagc tcctacggat      1920
tgccccacc cctcaccaca caccacagat gatgaactac ttccttgaga atctgctagt      1980
cacatggaag caagtggggc tggaactgaa gcctcattcc tcagctgagt gcaacttctg      2040
caggaggcca ctgcattttg aagtgatgag tgaaagagag aagtcctatt tctcaggctt      2100
gagcaagttg gtatctgctc aggcctgagc atgacctcaa ttatttcact taaccccagg      2160
ccattatcat atccagatgg tcttcagagt tgtctttata tgtgaattaa gttatattaa      2220
attttaatct atagtaaaaa catagtcttg gaaataaatt cttgcttaaa tgggtgaaaaa      2280
a                                                                 2281

```

<210> 69
 <211> 640
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 69

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

Ala Phe Leu Gln Lys Ala Gly Lys Ser Leu Leu Phe Tyr Ala Gln Asn
 20 25 30

ES 2 911 245 T3

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

ES 2 911 245 T3

275	280	285
Phe His Val Asp Leu Glu Arg Glu Leu Ala Asp Leu His Gly Lys Asp 290 295 300		
Ala Ala Leu Leu Phe Ser Ser Cys Phe Val Ala Asn Asp Ser Thr Leu 305 310 315 320		
Phe Thr Leu Ala Lys Met Met Pro Gly Cys Glu Ile Tyr Ser Asp Ser 325 330 335		
Gly Asn His Ala Ser Met Ile Gln Gly Ile Arg Asn Ser Arg Val Pro 340 345 350		
Lys Tyr Ile Phe Arg His Asn Asp Val Ser His Leu Arg Glu Leu Leu 355 360 365		
Gln Arg Ser Asp Pro Ser Val Pro Lys Ile Val Ala Phe Glu Thr Val 370 375 380		
His Ser Met Asp Gly Ala Val Cys Pro Leu Glu Glu Leu Cys Asp Val 385 390 395 400		
Ala His Glu Phe Gly Ala Ile Thr Phe Val Asp Glu Val His Ala Val 405 410 415		
Gly Leu Tyr Gly Ala Arg Gly Gly Gly Ile Gly Asp Arg Asp Gly Val 420 425 430		
Met Pro Lys Met Asp Ile Ile Ser Gly Thr Leu Gly Lys Ala Phe Gly 435 440 445		
Cys Val Gly Gly Tyr Ile Ala Ser Thr Ser Ser Leu Ile Asp Thr Val 450 455 460		
Arg Ser Tyr Ala Ala Gly Phe Ile Phe Thr Thr Ser Leu Pro Pro Met 465 470 475 480		
Leu Leu Ala Gly Ala Leu Glu Ser Val Arg Ile Leu Lys Ser Ala Glu 485 490 495		
Gly Arg Val Leu Arg Arg Gln His Gln Arg Asn Val Lys Leu Met Arg 500 505 510		
Gln Met Leu Met Asp Ala Gly Leu Pro Val Val His Cys Pro Ser His 515 520 525		

ES 2 911 245 T3

Ile Ile Pro Val Arg Val Ala Asp Ala Ala Lys Asn Thr Glu Val Cys
530 535 540

Asp Glu Leu Met Ser Arg His Asn Ile Tyr Val Gln Ala Ile Asn Tyr
545 550 555 560

Pro Thr Val Pro Arg Gly Glu Glu Leu Leu Arg Ile Ala Pro Thr Pro
565 570 575

His His Thr Pro Gln Met Met Asn Tyr Phe Leu Glu Asn Leu Leu Val
580 585 590

Thr Trp Lys Gln Val Gly Leu Glu Leu Lys Pro His Ser Ser Ala Glu
595 600 605

Cys Asn Phe Cys Arg Arg Pro Leu His Phe Glu Val Met Ser Glu Arg
610 615 620

Glu Lys Ser Tyr Phe Ser Gly Leu Ser Lys Leu Val Ser Ala Gln Ala
625 630 635 640

<210> 70
<211> 640
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 70

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

Ala Phe Leu Gln Lys Ala Gly Lys Ser Leu Leu Phe Tyr Ala Gln Asn
20 25 30

Cys Pro Lys Met Met Glu Val Gly Ala Lys Pro Ala Pro Arg Ala Leu
35 40 45

Ser Thr Ala Ala Val His Tyr Gln Gln Ile Lys Glu Thr Pro Pro Ala
50 55 60

Ser Glu Lys Asp Lys Thr Ala Lys Ala Lys Val Gln Gln Thr Pro Asp
65 70 75 80

Gly Ser Gln Gln Ser Pro Asp Gly Thr Gln Leu Pro Ser Gly His Pro
85 90 95

Leu Pro Ala Thr Ser Gln Gly Thr Ala Ser Lys Cys Pro Phe Leu Ala
100 105 110

5

10

ES 2 911 245 T3

Ala	Gln	Met	Asn	Gln	Arg	Gly	Ser	Ser	Val	Phe	Cys	Lys	Ala	Ser	Leu
		115					120					125			
Glu	Leu	Gln	Glu	Asp	Val	Gln	Glu	Met	Asn	Ala	Val	Arg	Lys	Glu	Val
	130					135					140				
Ala	Glu	Thr	Ser	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Val	Ser	Val	Lys	Thr	Asp	Gly
145					150					155					160
Gly	Asp	Pro	Ser	Gly	Leu	Leu	Lys	Asn	Phe	Gln	Asp	Ile	Met	Gln	Lys
				165					170					175	
Gln	Arg	Pro	Glu	Arg	Val	Ser	His	Leu	Leu	Gln	Asp	Asn	Leu	Pro	Lys
			180					185					190		
Ser	Val	Ser	Thr	Phe	Gln	Tyr	Asp	Arg	Phe	Phe	Glu	Lys	Lys	Ile	Asp
		195					200					205			
Glu	Lys	Lys	Asn	Asp	His	Thr	Tyr	Arg	Val	Phe	Lys	Thr	Val	Asn	Arg
	210					215					220				
Arg	Ala	His	Ile	Phe	Pro	Met	Ala	Asp	Asp	Tyr	Ser	Asp	Ser	Leu	Ile
225					230					235					240
Thr	Lys	Lys	Gln	Val	Ser	Val	Trp	Cys	Ser	Asn	Asp	Tyr	Leu	Gly	Met
			245						250					255	
Ser	Arg	His	Pro	Arg	Val	Cys	Gly	Ala	Val	Met	Asp	Thr	Leu	Lys	Gln
			260					265					270		
His	Gly	Ala	Gly	Ala	Gly	Gly	Thr	Arg	Asn	Ile	Ser	Gly	Thr	Ser	Lys
		275					280					285			
Phe	His	Val	Asp	Leu	Glu	Arg	Glu	Leu	Ala	Asp	Leu	His	Gly	Lys	Asp
	290					295					300				
Ala	Ala	Leu	Leu	Phe	Ser	Ser	Cys	Phe	Val	Ala	Asn	Asp	Ser	Thr	Leu
305					310					315					320
Phe	Thr	Leu	Ala	Lys	Met	Met	Pro	Gly	Cys	Glu	Ile	Tyr	Ser	Asp	Ser
				325					330					335	
Gly	Asn	His	Ala	Ser	Met	Ile	Gln	Gly	Ile	Arg	Asn	Ser	Arg	Val	Pro
			340					345					350		
Lys	Tyr	Ile	Phe	Arg	His	Asn	Asp	Val	Ser	His	Leu	Arg	Glu	Leu	Leu
		355					360					365			

ES 2 911 245 T3

Gln	Arg	Ser	Asp	Pro	Ser	Val	Pro	Lys	Ile	Val	Ala	Phe	Glu	Thr	Val	370	375	380
His	Ser	Met	Asp	Gly	Ala	Val	Cys	Pro	Leu	Glu	Glu	Leu	Cys	Asp	Val	385	390	395
Ala	His	Glu	Phe	Gly	Ala	Ile	Thr	Phe	Val	Asp	Glu	Val	His	Ala	Val	405	410	415
Gly	Leu	Tyr	Gly	Ala	Arg	Gly	Gly	Gly	Ile	Gly	Asp	Arg	Asp	Gly	Val	420	425	430
Met	Pro	Lys	Met	Asp	Ile	Ile	Ser	Gly	Thr	Leu	Gly	Lys	Ala	Phe	Gly	435	440	445
Cys	Val	Gly	Gly	Tyr	Ile	Ala	Ser	Thr	Ser	Ser	Leu	Ile	Asp	Thr	Val	450	455	460
Arg	Ser	Tyr	Ala	Ala	Gly	Phe	Ile	Phe	Thr	Thr	Ser	Leu	Pro	Pro	Met	465	470	475
Leu	Leu	Ala	Gly	Ala	Leu	Glu	Ser	Val	Arg	Ile	Leu	Lys	Ser	Ala	Glu	485	490	495
Gly	Arg	Val	Leu	Arg	Arg	Gln	His	Gln	Arg	Asn	Val	Lys	Leu	Met	Arg	500	505	510
Gln	Met	Leu	Met	Asp	Ala	Gly	Leu	Pro	Val	Val	His	Cys	Pro	Ser	His	515	520	525
Ile	Ile	Pro	Val	Arg	Val	Ala	Asp	Ala	Ala	Lys	Asn	Thr	Glu	Val	Cys	530	535	540
Asp	Glu	Leu	Met	Ser	Arg	His	Asn	Ile	Tyr	Val	Gln	Ala	Ile	Asn	Tyr	545	550	555
Pro	Thr	Val	Pro	Arg	Gly	Glu	Glu	Leu	Leu	Arg	Ile	Ala	Pro	Thr	Pro	565	570	575
His	His	Thr	Pro	Gln	Met	Met	Asn	Tyr	Phe	Leu	Glu	Asn	Leu	Leu	Val	580	585	590
Thr	Trp	Lys	Gln	Val	Gly	Leu	Glu	Leu	Lys	Pro	His	Ser	Ser	Ala	Glu	595	600	605
Cys	Asn	Phe	Cys	Arg	Arg	Pro	Leu	His	Phe	Glu	Val	Met	Ser	Glu	Arg	610	615	620

ES 2 911 245 T3

Glu Lys Ser Tyr Phe Ser Gly Leu Ser Lys Leu Val Ser Ala Gln Ala
625 630 635 640

5 <210> 71
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> cebador ALAS-1_forward

15 <400> 71
 agccacatca tccctgt 17

20 <210> 72
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> cebador ALAS-1_reverse

30 <400> 72
 cgtagatgtt atgtctgctc at 22

35 <210> 73
 <211> 22
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> sonda ALAS-1

45 <400> 73
 tttagcagca tctgcaaccc gc 22

REIVINDICACIONES

1. Un método de estratificación del riesgo prequirúrgico de un sujeto con cáncer de próstata, que comprende:

determinar un perfil de expresión génica para la variante 7 de la fosfodiesterasa 4D (PDE4D7) en una muestra biológica obtenida del sujeto,
determinar una puntuación de riesgo basada en la expresión para el sujeto en función del perfil de expresión génica, y
determinar una puntuación de pronóstico de riesgo prequirúrgico para el sujeto en función de la puntuación de riesgo basada en la expresión y las variables clínicas prequirúrgicas del sujeto.

2. El método como se define en la reivindicación 1, en donde las variables clínicas prequirúrgicas comprenden una o más de: (i) una edad del sujeto; (ii) un nivel de antígeno específico de la próstata (PSA); (iii) una puntuación de Gleason de la biopsia primaria y secundaria; (iv) una fase clínica; y (v) un porcentaje de biopsias positivas para tumores.

3. El método como se define en la reivindicación 1, que comprende, además:

determinar una puntuación prequirúrgica de evaluación del riesgo de cáncer de próstata (CAPRA) para el sujeto, en donde la puntuación de pronóstico de riesgo prequirúrgico se determina combinando la puntuación de riesgo basada en la expresión y la puntuación de CAPRA prequirúrgica.

4. El método como se define en la reivindicación 3, en donde la puntuación de riesgo basada en la expresión y la puntuación de CAPRA prequirúrgica se combinan con una función de regresión derivada de una población de sujetos con cáncer de próstata.

5. El método como se define en la reivindicación 1, en donde la puntuación de pronóstico de riesgo prequirúrgico se determina como una puntuación de evaluación de riesgo de cáncer de próstata (CAPRA) prequirúrgica modificada para el sujeto, en donde una puntuación de Gleason de la biopsia primaria y secundaria se sustituye por la puntuación de riesgo basada en la expresión.

6. El método como se define en la reivindicación 5, en donde la puntuación de riesgo basada en la expresión es un valor en un intervalo predefinido, en donde dependiendo del valor se añade un número de puntos en el intervalo de 0 a 3 en la puntuación de CAPRA prequirúrgica modificada.

7. El método como se define en la reivindicación 1, que comprende, además:

proponer un tratamiento primario para el sujeto en función de la puntuación de pronóstico de riesgo prequirúrgico, en donde el tratamiento primario se selecciona entre el grupo que consiste en: (i) al menos una prostatectomía parcial; (ii) una terapia activa seleccionada de radioterapia, terapia hormonal, quimioterapia y una combinación de los mismos; y (iii) vigilancia activa.

8. El método como se define en la reivindicación 1, que comprende, además:

normalizar el perfil de expresión génica con respecto a uno o más genes de referencia seleccionados del grupo que consiste en: hipoxantina fosforribosiltransferasa 1 (HPRT1) de Homo sapiens, Tubulina-Alfa-Ib (TUBA1B), miembro de la familia de unión a ARN de pumilio (PUM1) de Homo sapiens, y proteína de unión a la caja TATA (TBP) de Homo sapiens, en donde la puntuación de riesgo basada en la expresión se determina en función del perfil de expresión génica normalizado.

9. El método como se define en la reivindicación 8, en donde el uno o más genes de referencia comprenden al menos dos, o al menos tres, o la totalidad de HPRT1, TUBA1B, PUM1 y TBP.

10. El método como se define en la reivindicación 1, en donde la puntuación de riesgo basada en la expresión se determina con una función de puntuación, en función del perfil de expresión génica, habiéndose derivado la función de puntuación de perfiles de expresión génica para muestras biológicas de sujetos con cáncer de próstata.

11. El método como se define en la reivindicación 8, en donde la determinación del perfil de expresión génica comprende realizar RT-qPCR sobre el ARN extraído de la muestra biológica, en donde se determina un valor de Cq para PDE4D7 y para cada uno del uno o más genes de referencia, y en donde la determinación de la puntuación de riesgo basada en la expresión incluye normalizar el valor de Cq para PDE4D7 usando el valor de Cq para cada uno del uno o más genes de referencia y calcular la puntuación de riesgo basada en la expresión como una función lineal del valor de Cq normalizado.

12. Un kit de diagnóstico, que comprende:

- 5 al menos un cebador y/o sonda para determinar un perfil de expresión génica para la variante 7 de fosfodiesterasa 4D (PDE4D7) en una muestra biológica obtenida de un sujeto con cáncer de próstata; y
un producto de programa informático que almacena instrucciones para calcular una puntuación de pronóstico de riesgo prequirúrgico en función del perfil de expresión génica para PDE4D7 y variables clínicas prequirúrgicas del sujeto, en donde las instrucciones, cuando se ejecutan por un ordenador, realizan un método que comprende:
- 10 determinar una puntuación de riesgo basada en la expresión para el sujeto en función del perfil de expresión génica para PDE4D7, y
determinar la puntuación de pronóstico de riesgo prequirúrgico para el sujeto en función de la puntuación de riesgo basada en la expresión y las variables clínicas prequirúrgicas del sujeto.
13. Uso del kit según se define en la reivindicación 12 en un método de estratificación del riesgo prequirúrgico de un sujeto con cáncer de próstata.
- 15 14. Uso de un perfil de expresión génica para la variante 7 de la fosfodiesterasa 4D (PDE4D7) en la estratificación del riesgo prequirúrgico de un sujeto con cáncer de próstata, que comprende:
- 20 determinar el perfil de expresión génica en una muestra biológica obtenida del sujeto,
determinar una puntuación de riesgo basada en la expresión para el sujeto en función del perfil de expresión génica, y
determinar una puntuación de pronóstico de riesgo prequirúrgico para el sujeto en función de la puntuación de riesgo basada en la expresión y las variables clínicas prequirúrgicas del sujeto.
- 25 15. Producto de programa informático que comprende instrucciones que, cuando el programa es ejecutado por un ordenador, hacen que el ordenador lleve a cabo un método que comprende:
- 30 determinar un perfil de expresión génica para la variante 7 de la fosfodiesterasa 4D (PDE4D7) en una muestra biológica obtenida de un sujeto con cáncer de próstata,
determinar una puntuación de riesgo basada en la expresión para el sujeto en función del perfil de expresión génica, y
determinar una puntuación de pronóstico de riesgo prequirúrgico para el sujeto en función de la puntuación de riesgo basada en la expresión y las variables clínicas prequirúrgicas del sujeto.

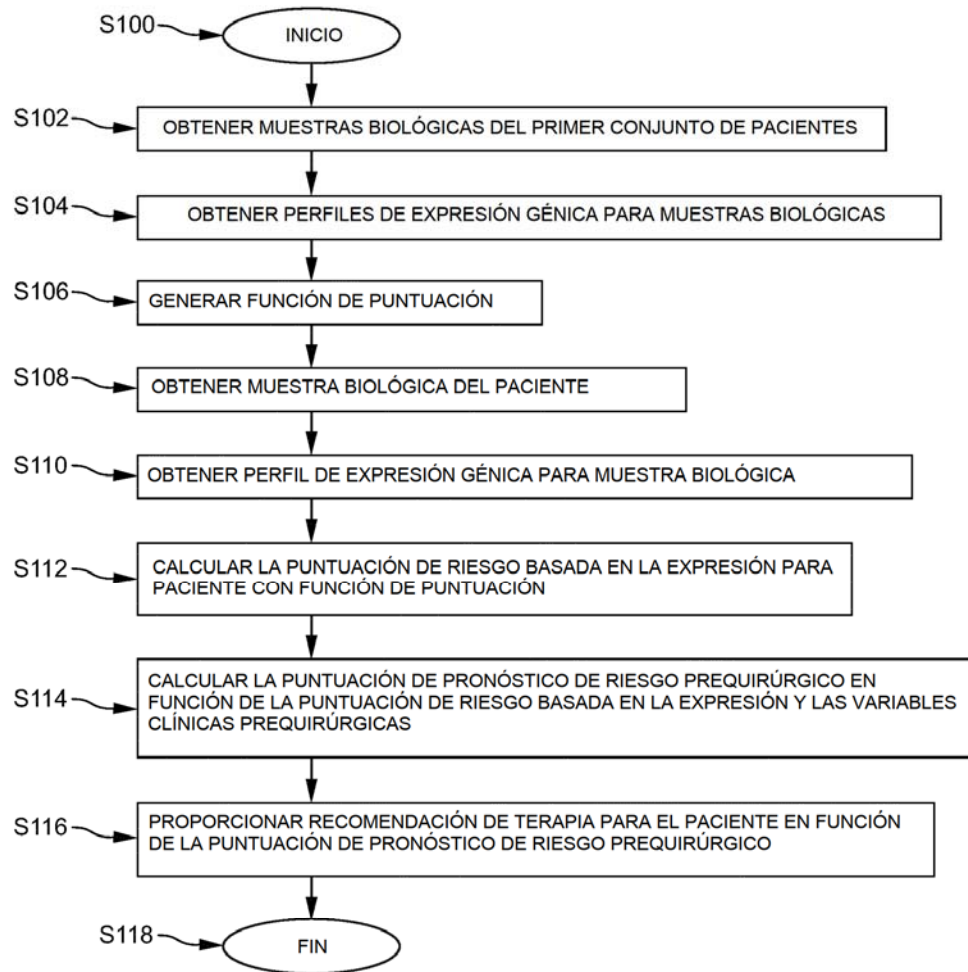


FIG. 1

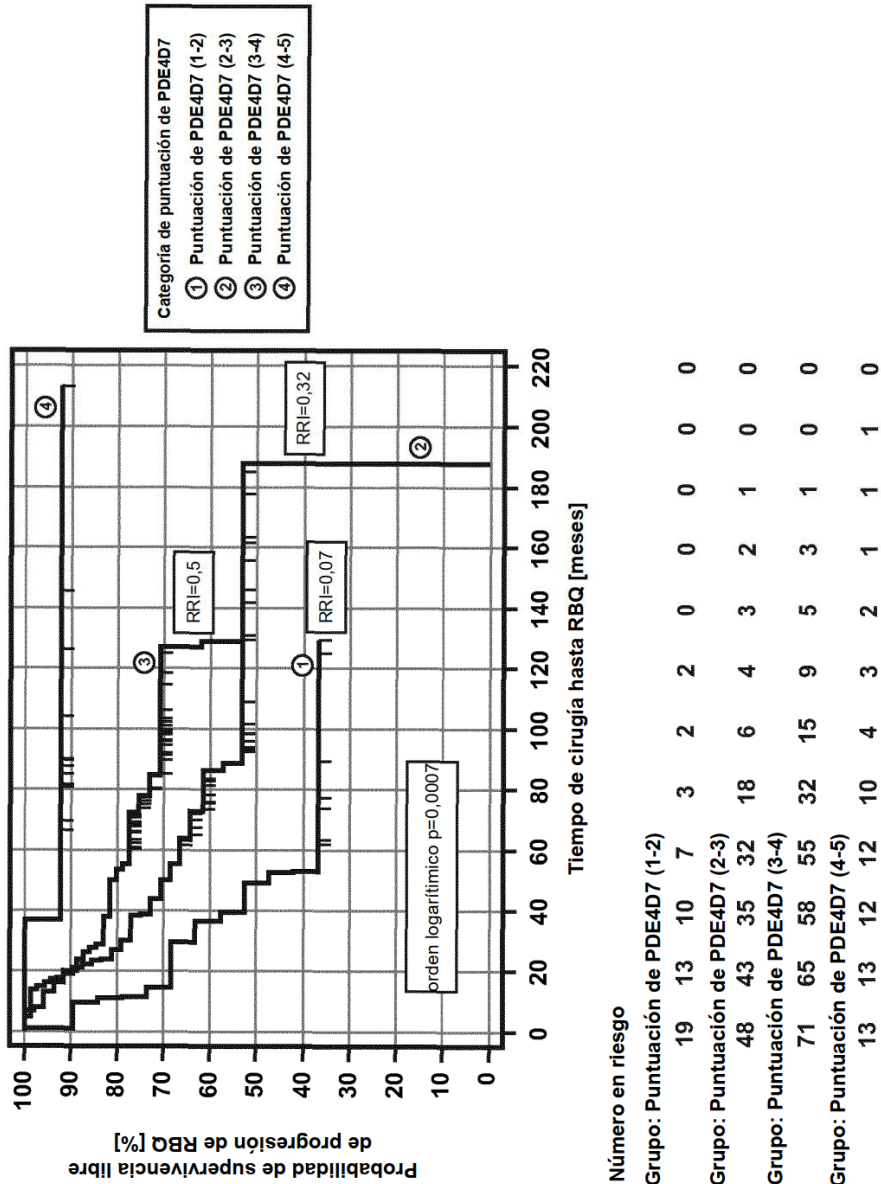


FIG. 2

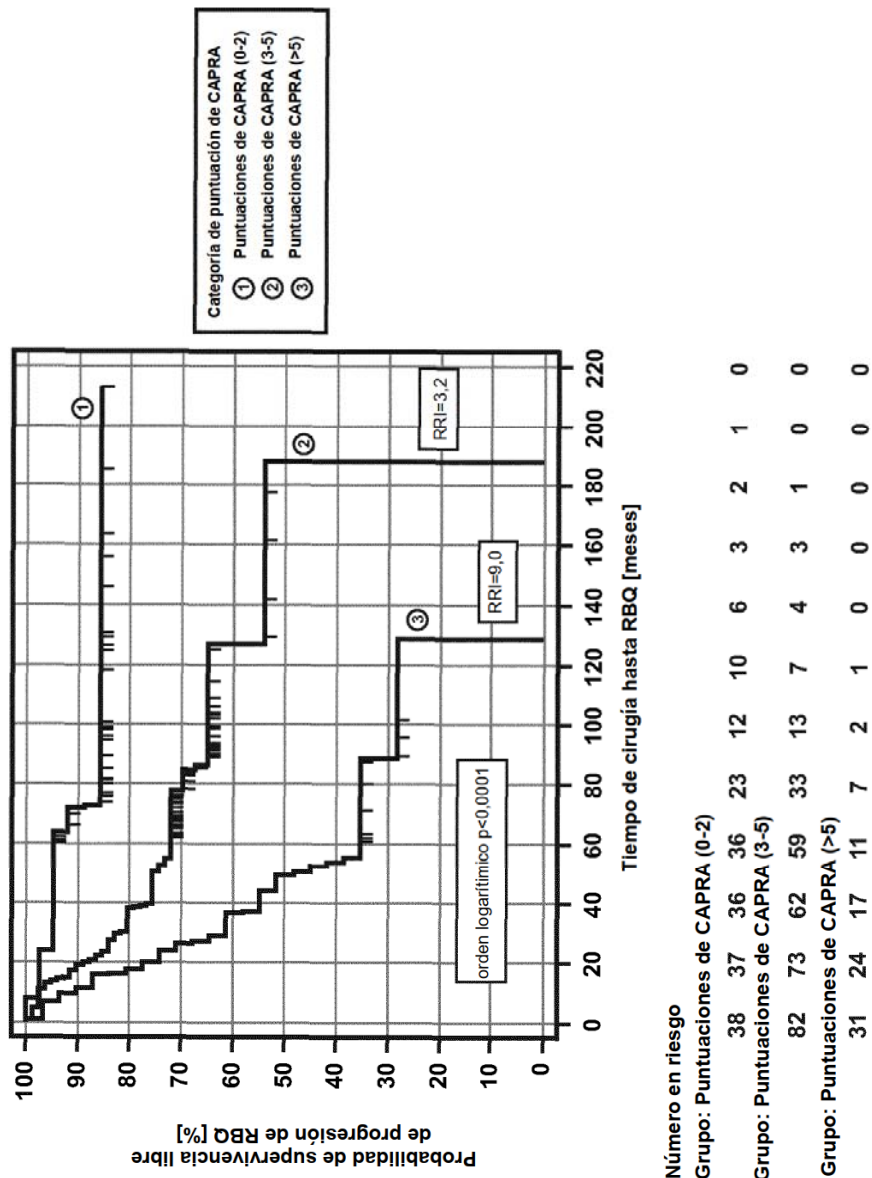


FIG. 3

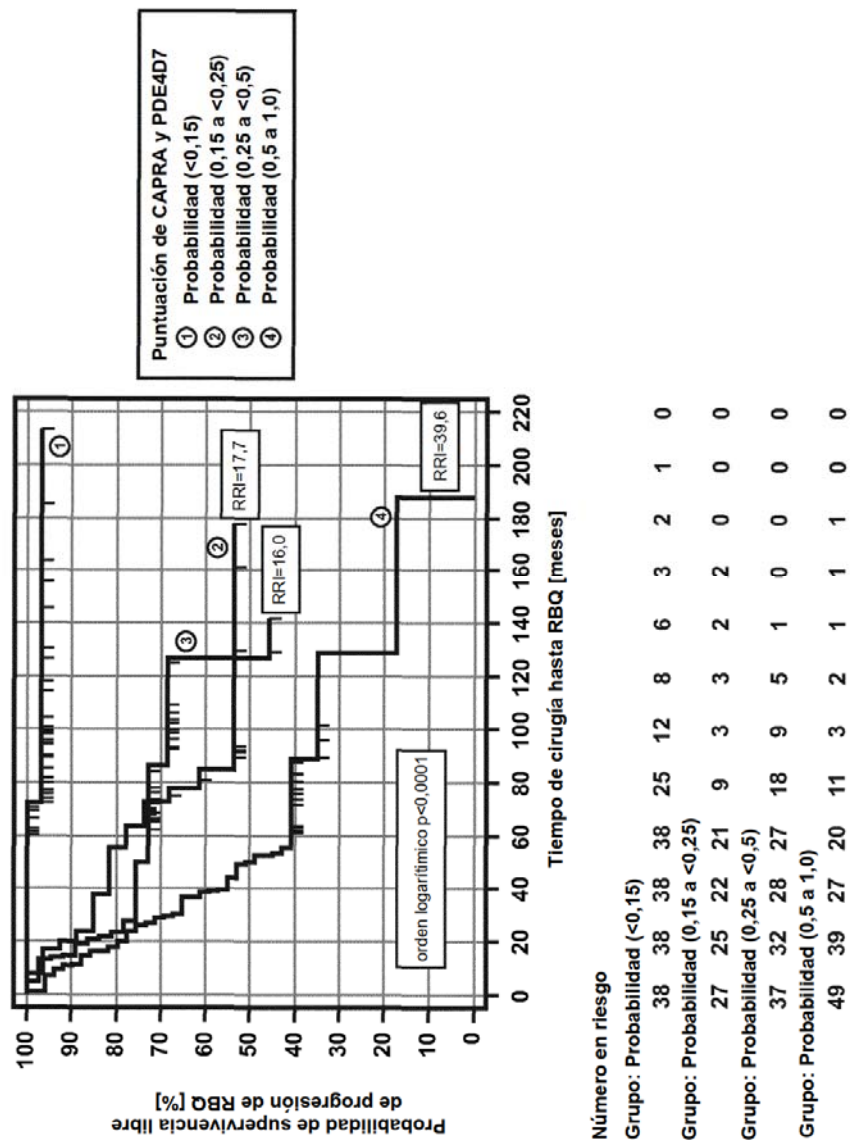


FIG. 4

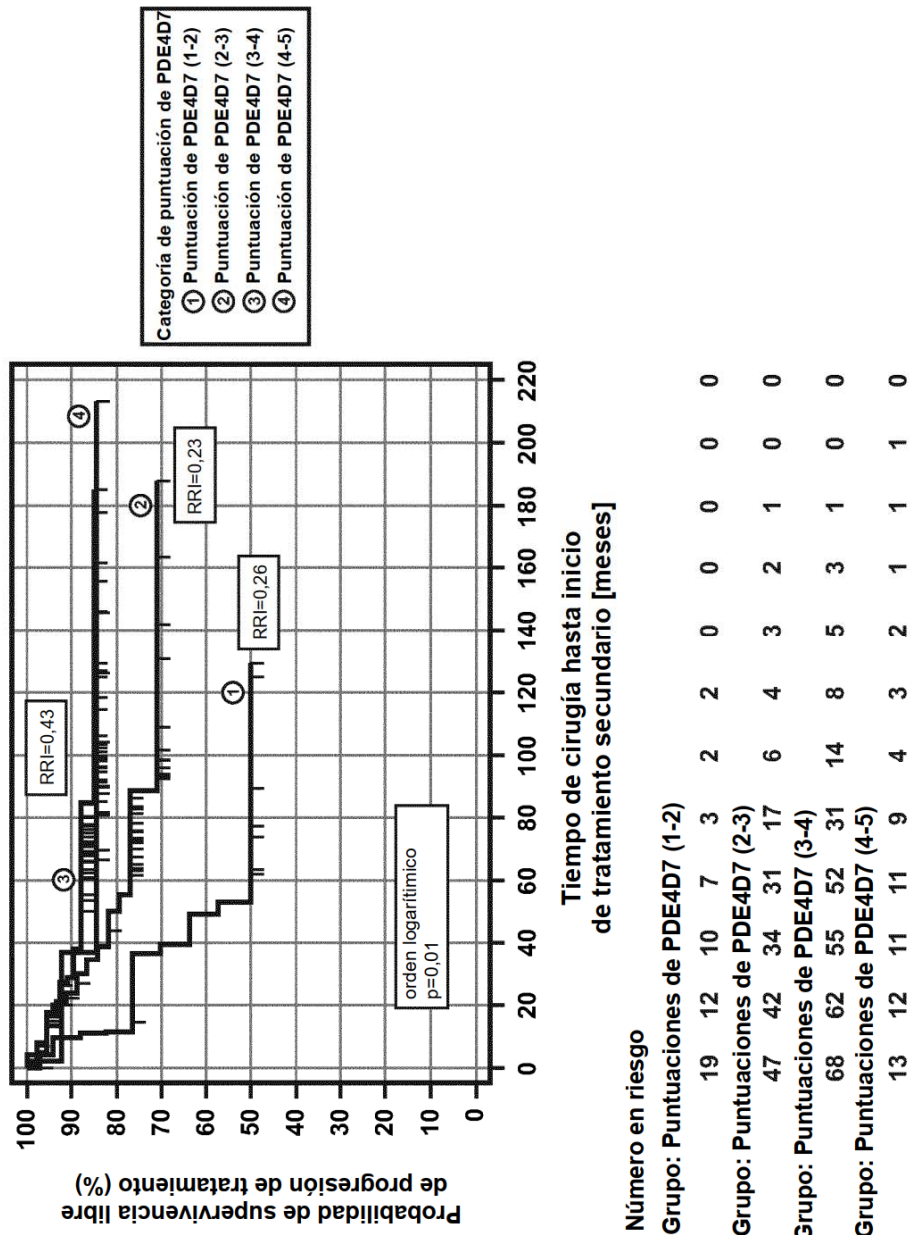


FIG. 5

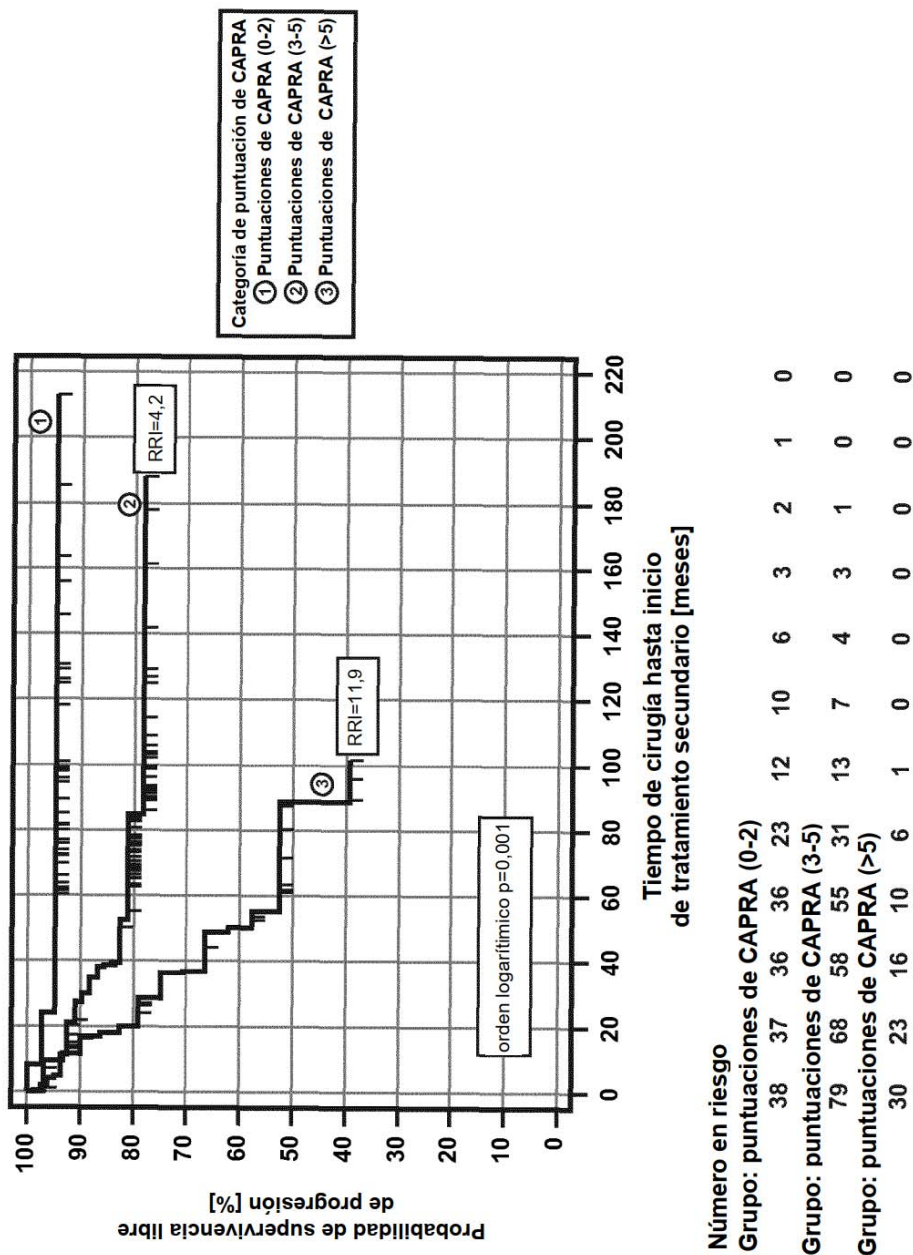


FIG. 6

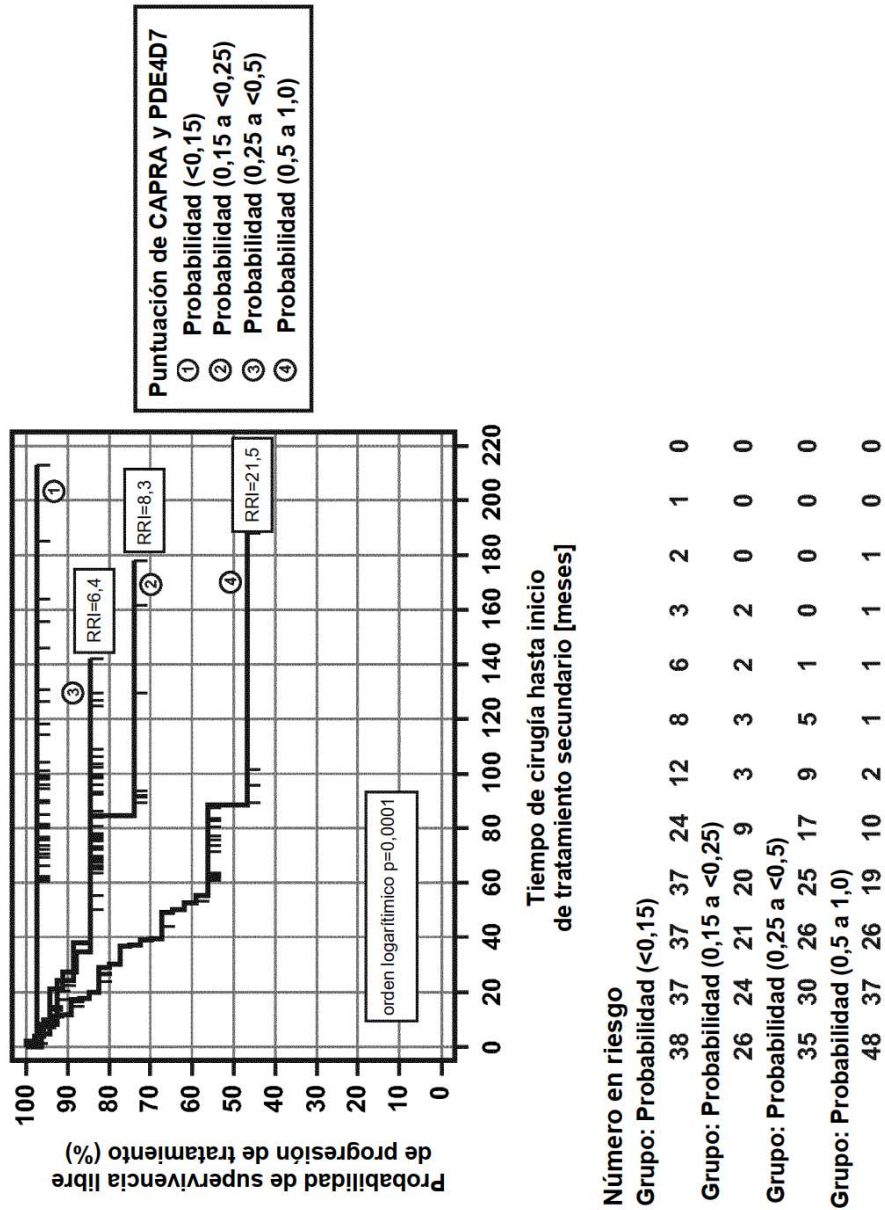


FIG. 7

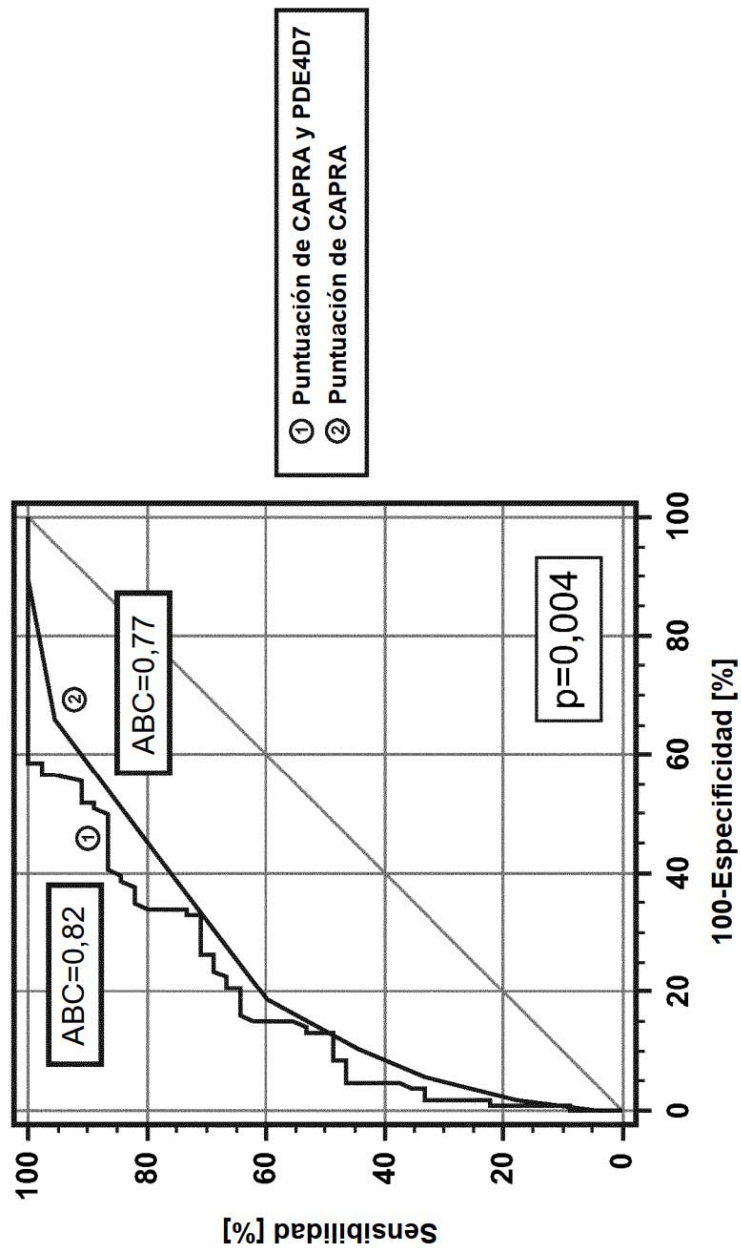


FIG. 8

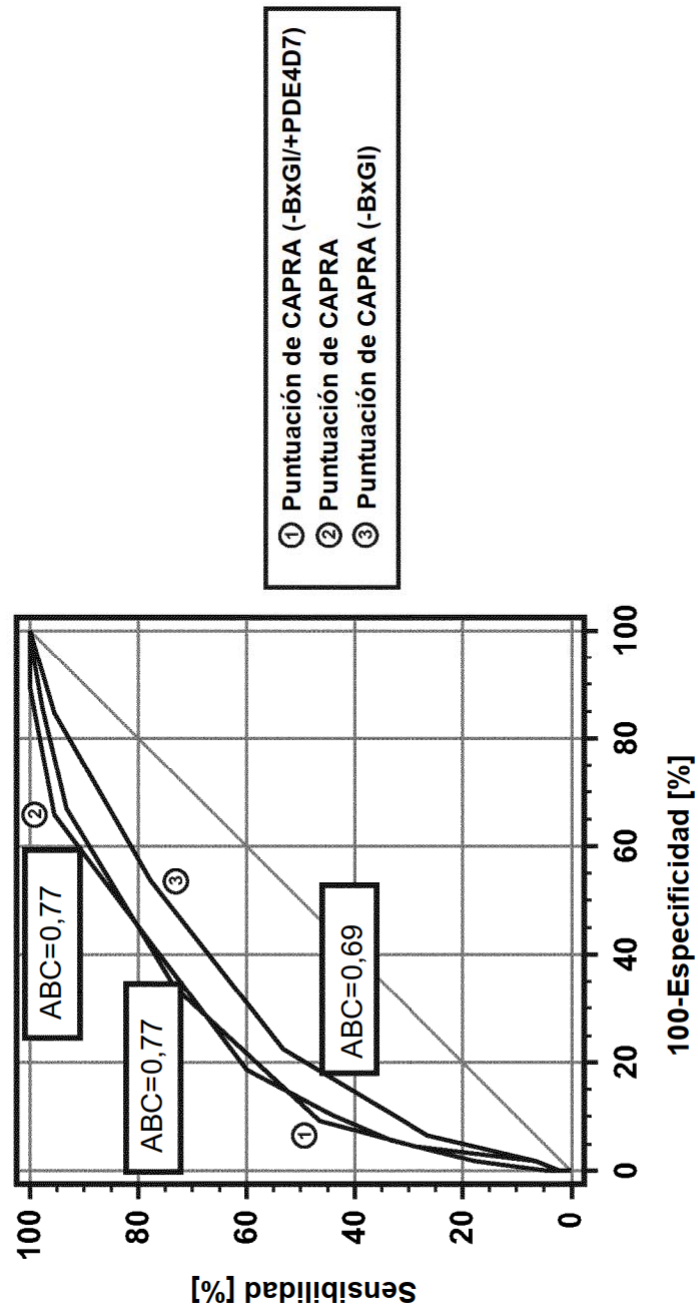


FIG. 9

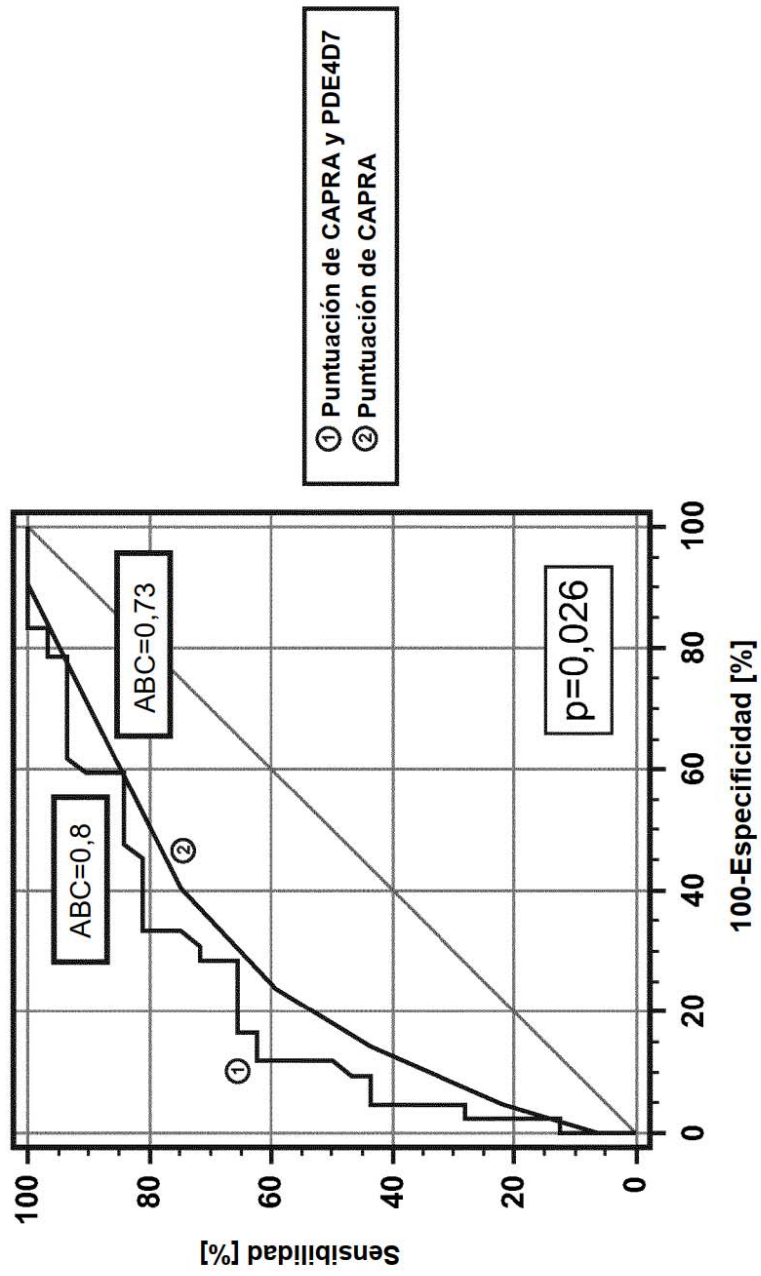


FIG. 10

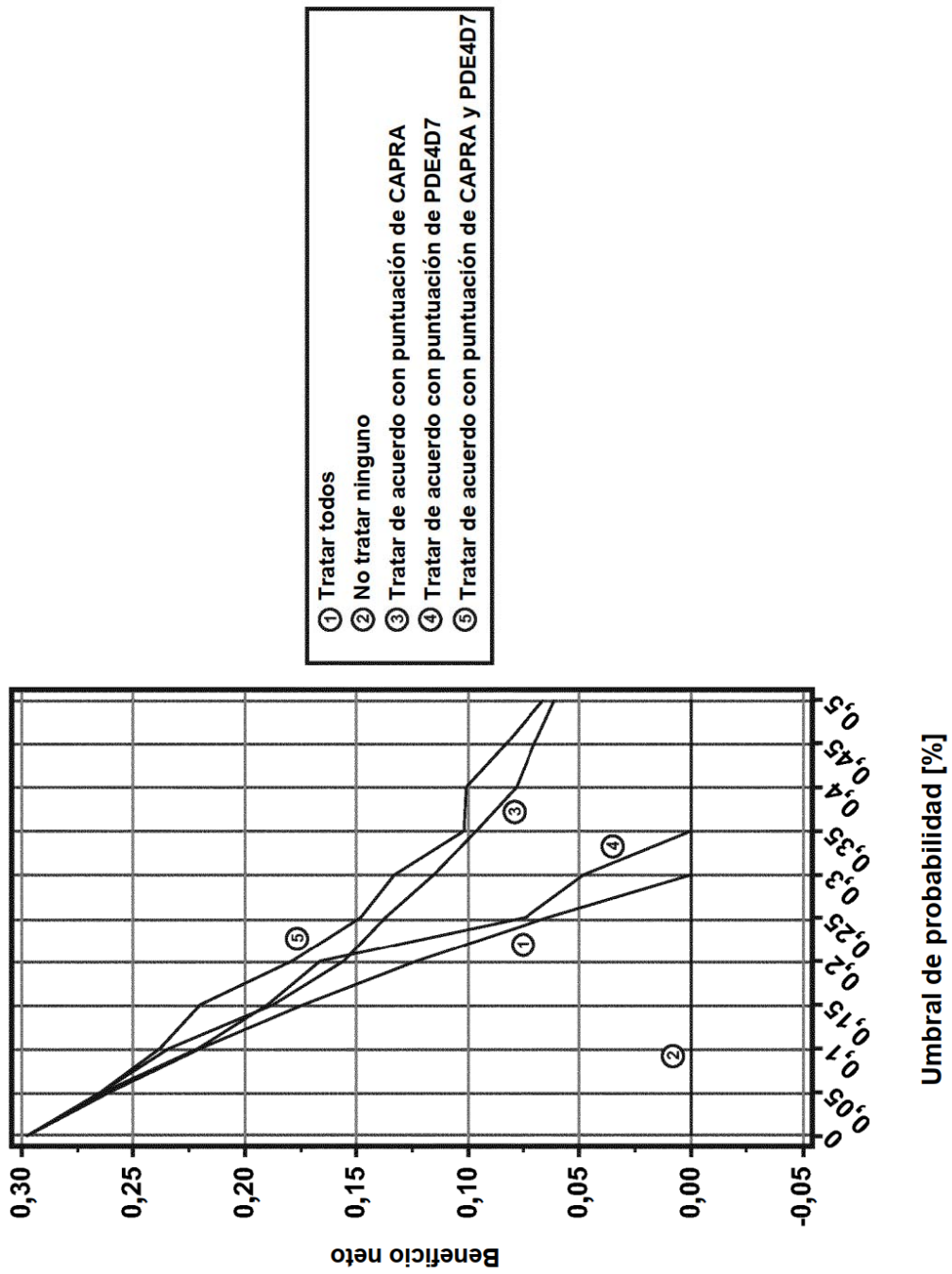


FIG. 11

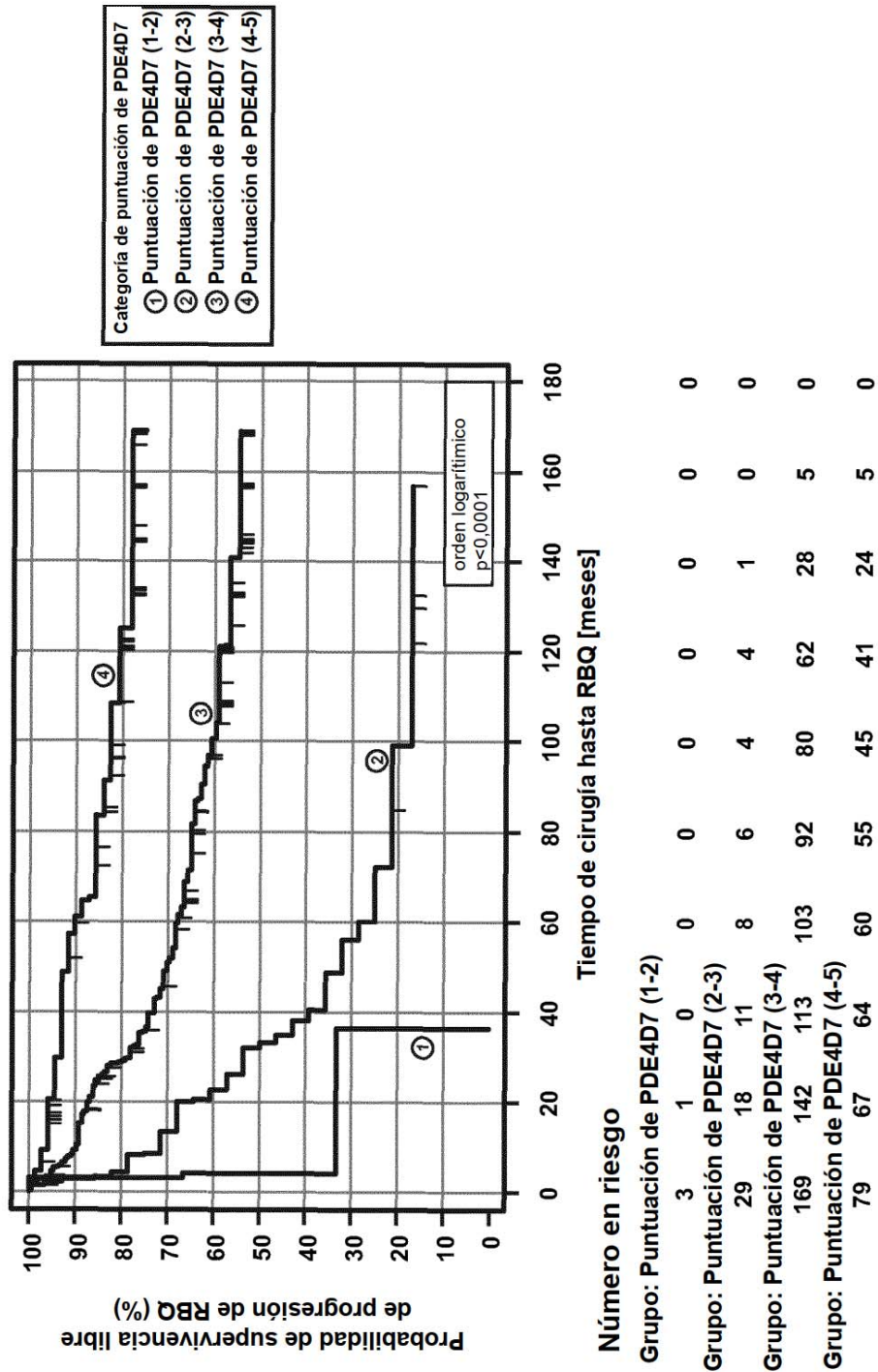


FIG. 12

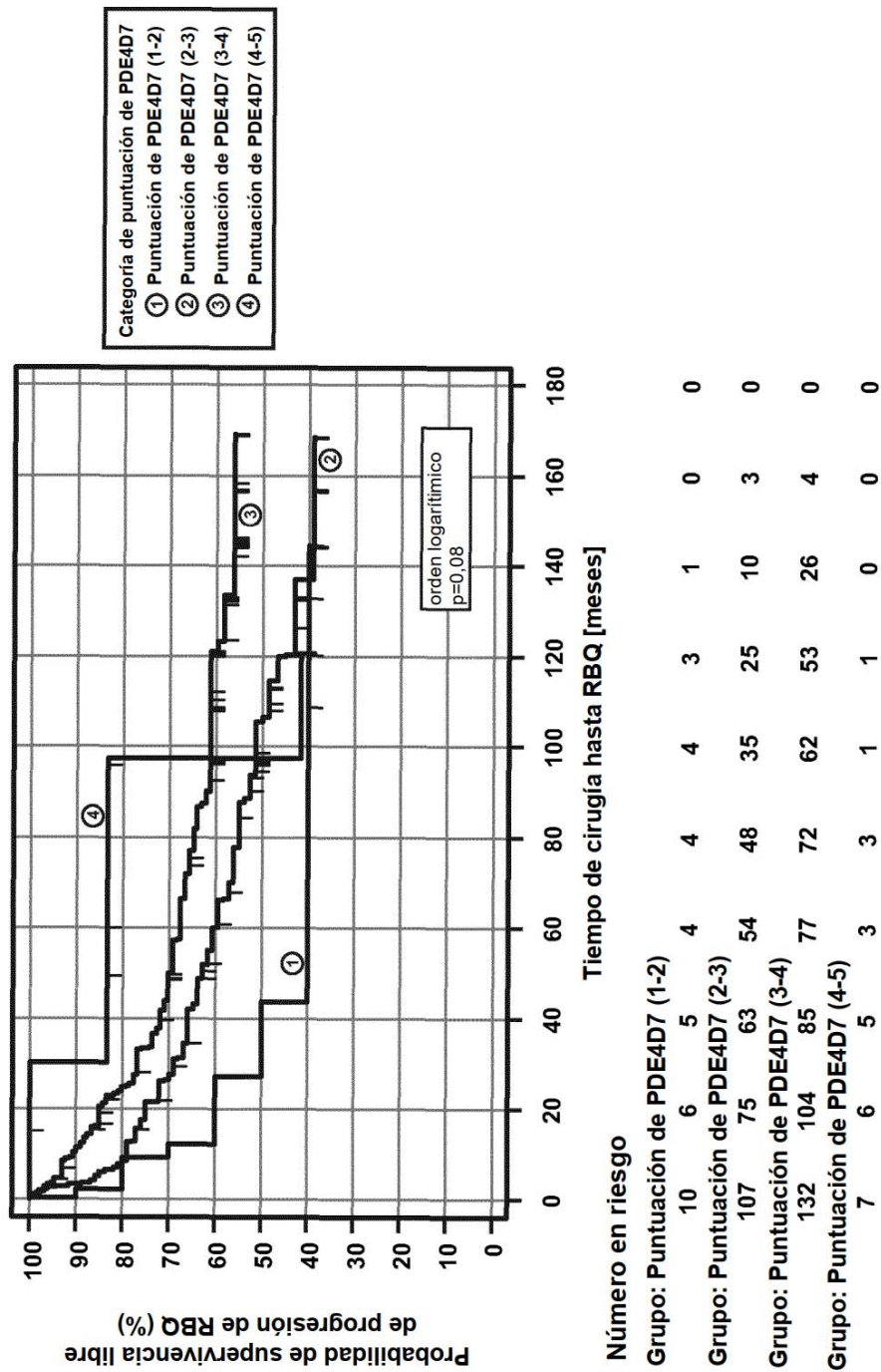


FIG. 13

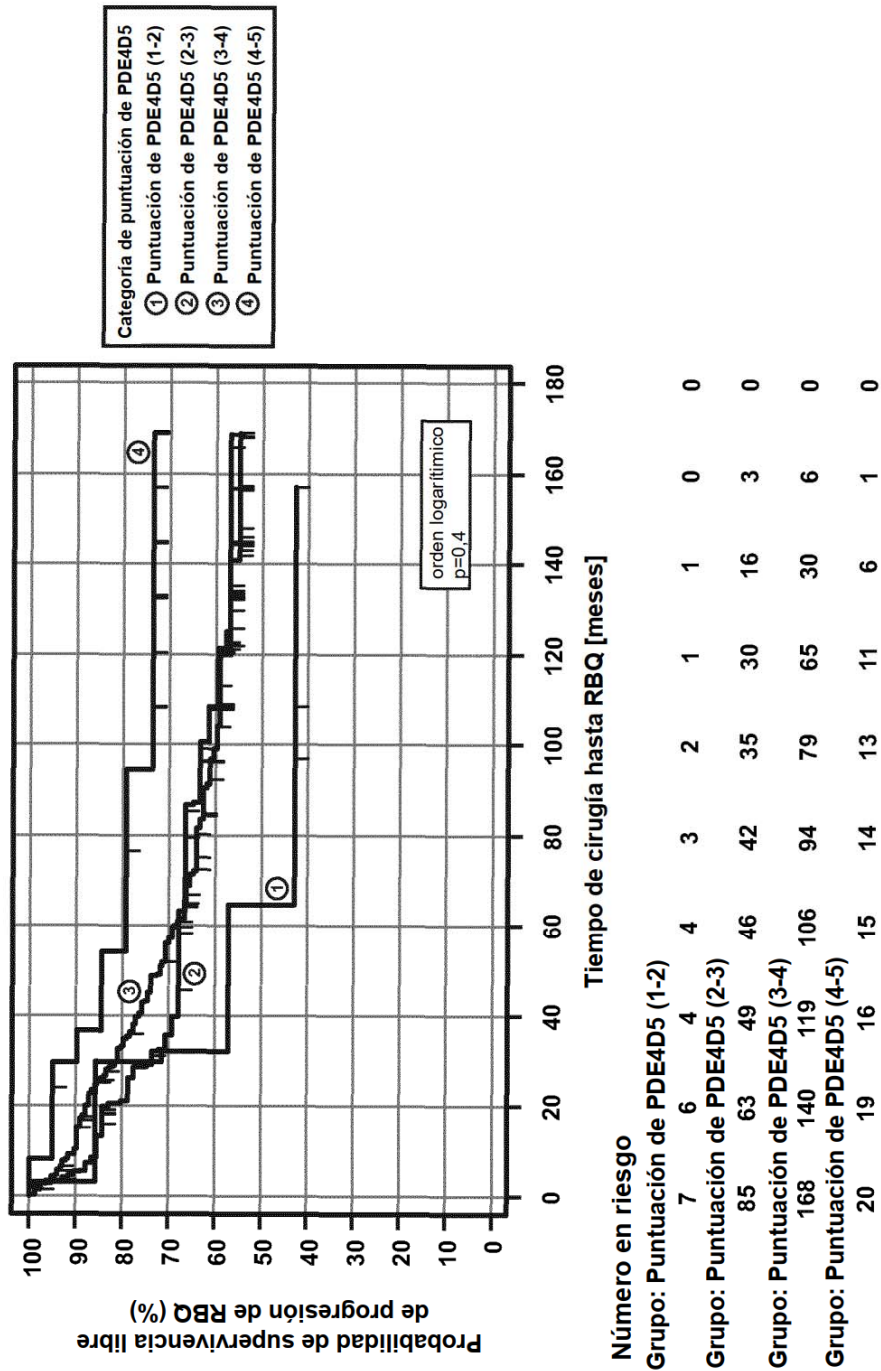


FIG. 14

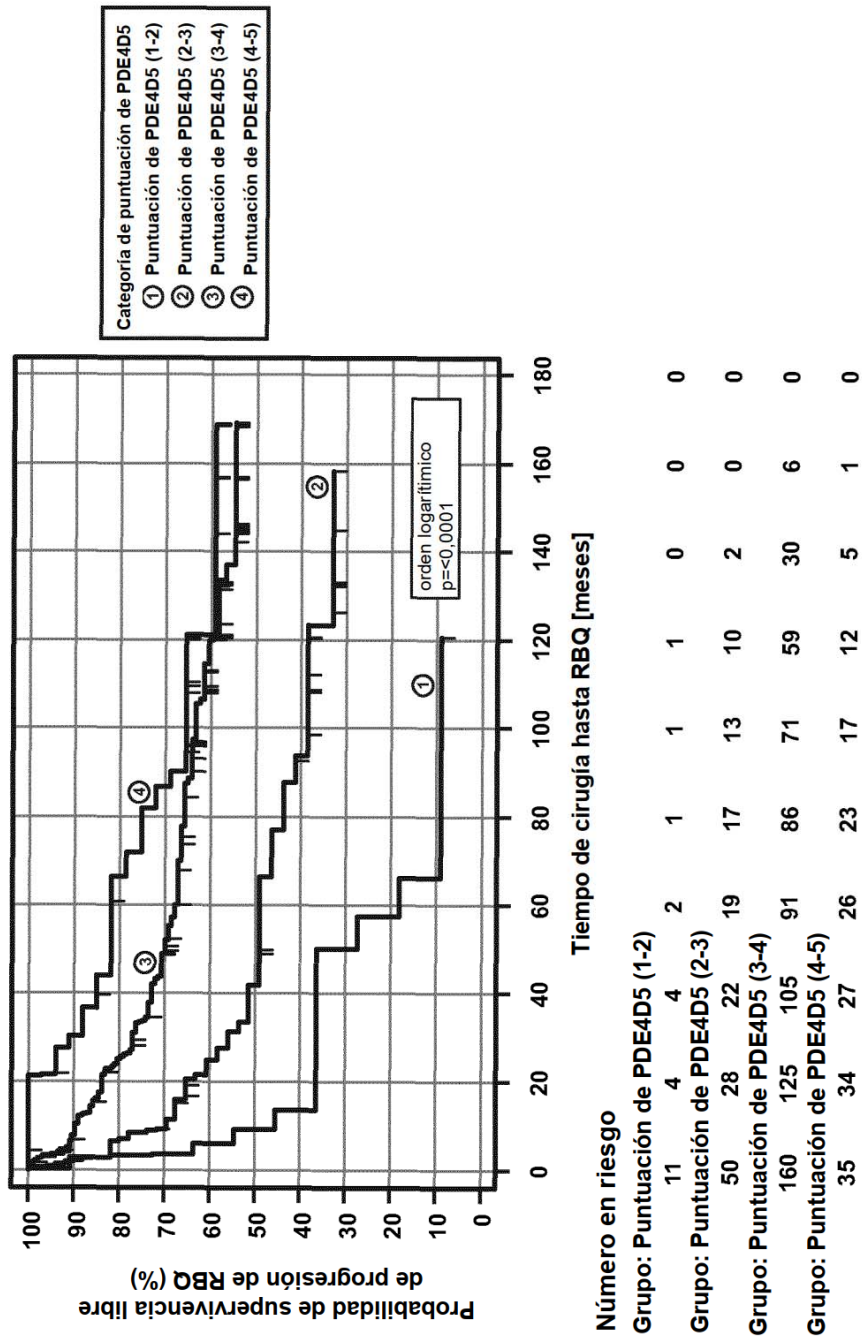


FIG. 15

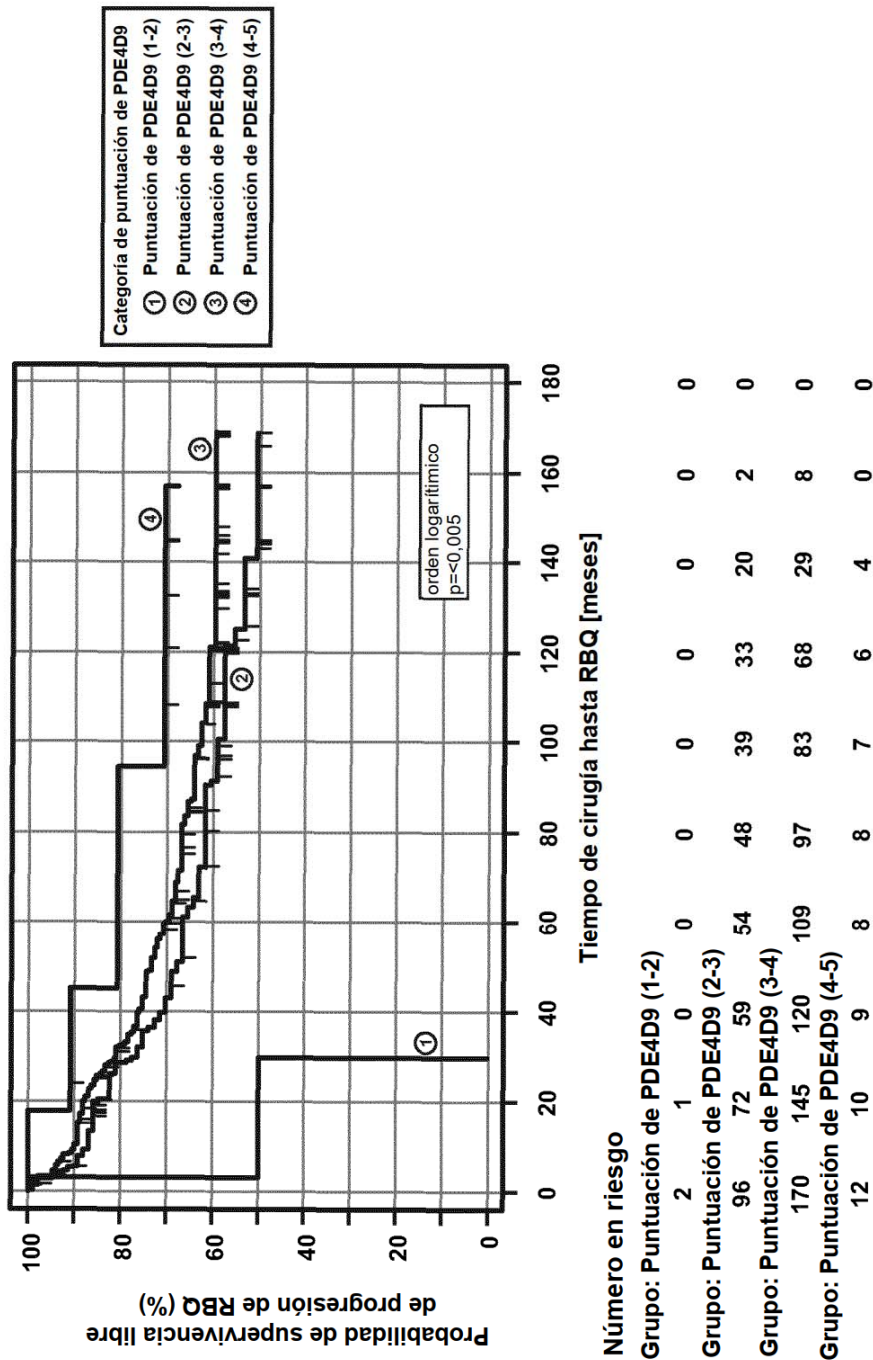


FIG. 16

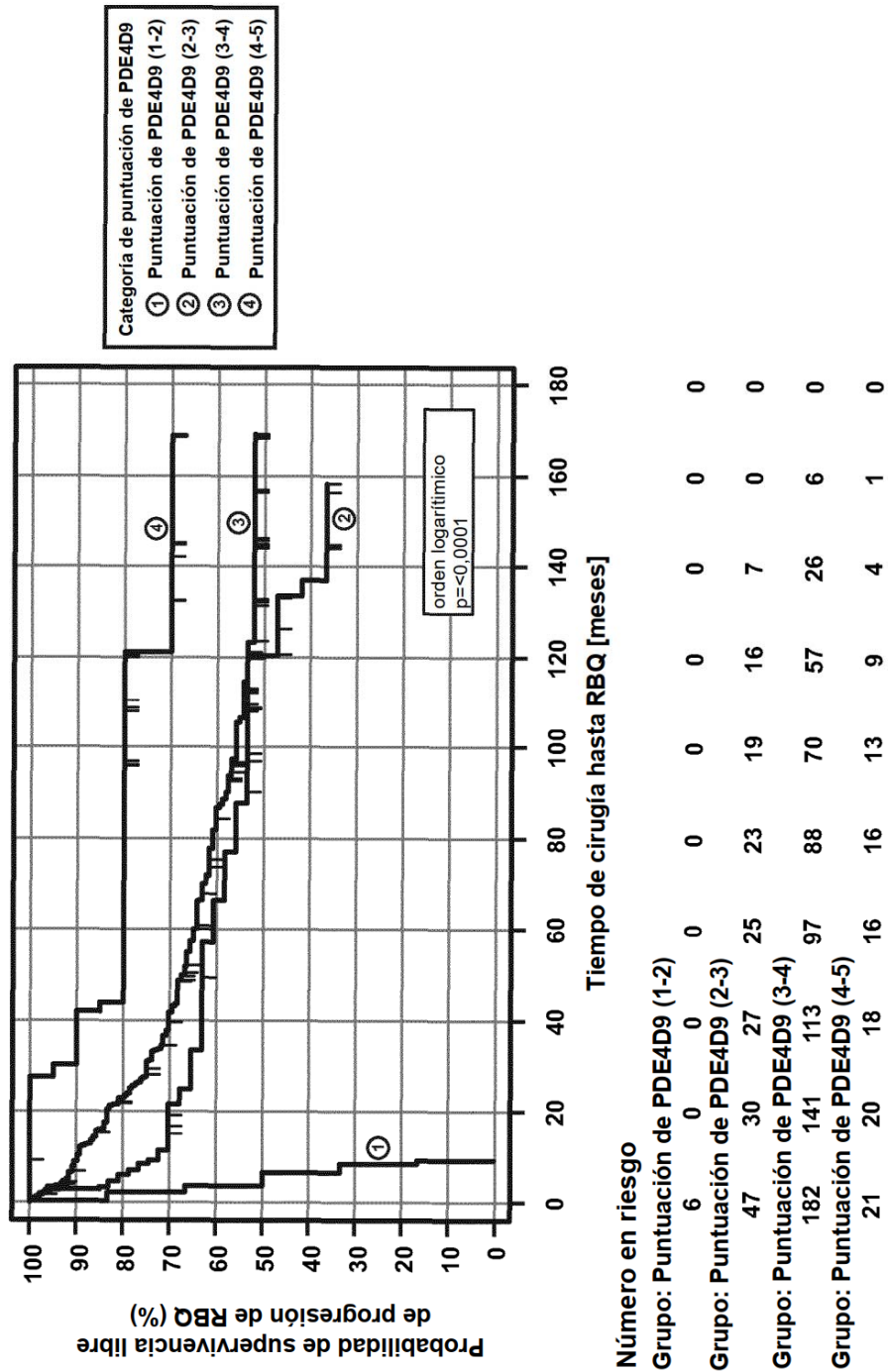


FIG. 17

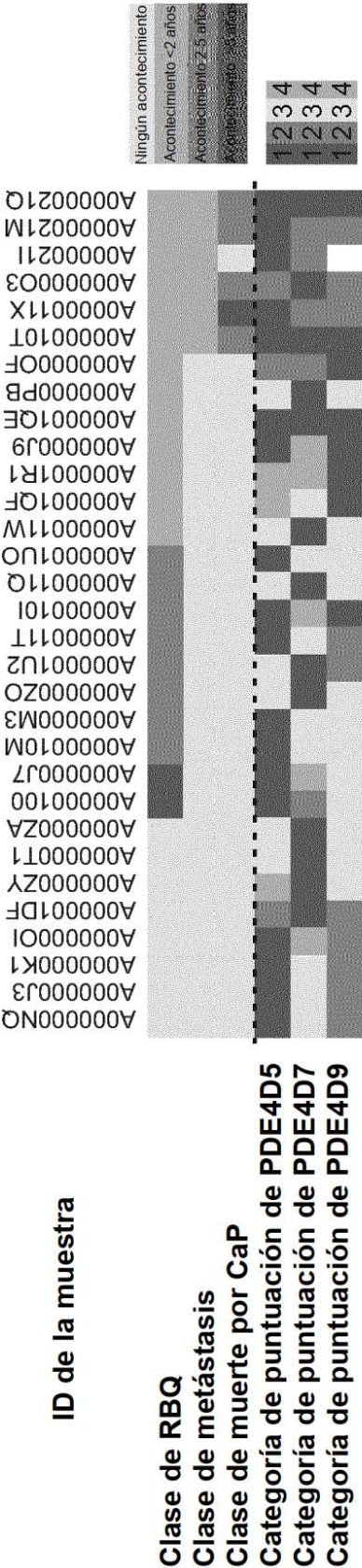


FIG. 18

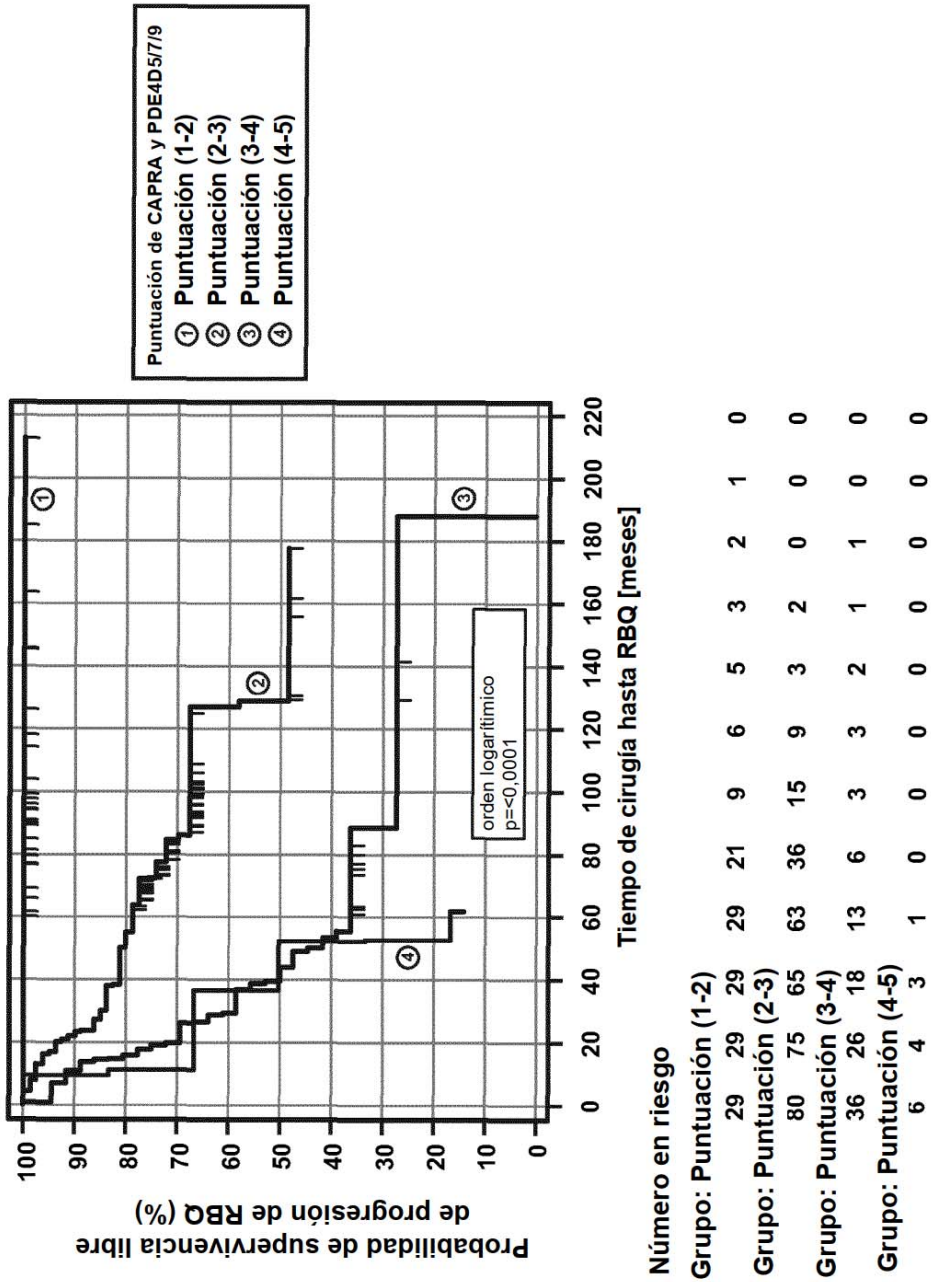


FIG. 19

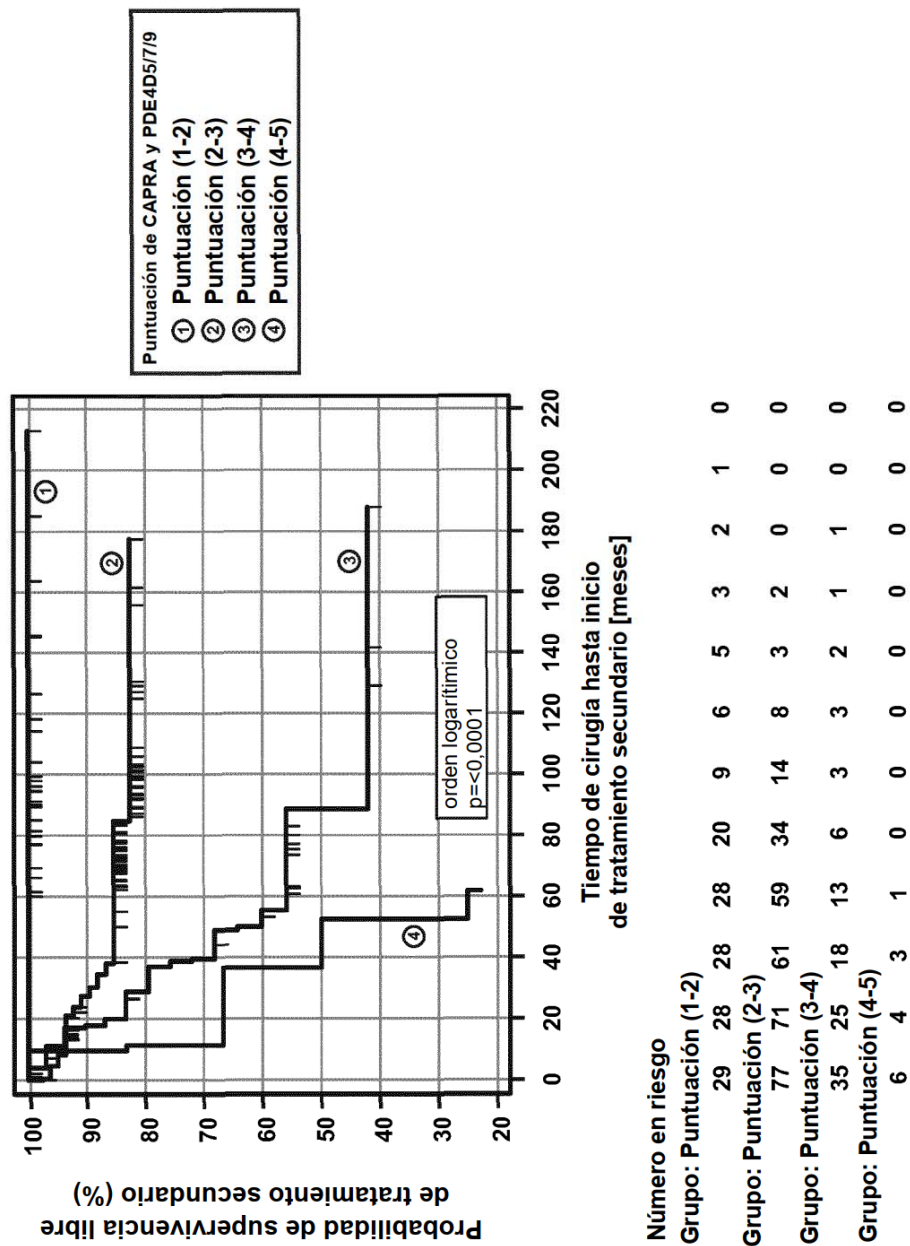


FIG. 20

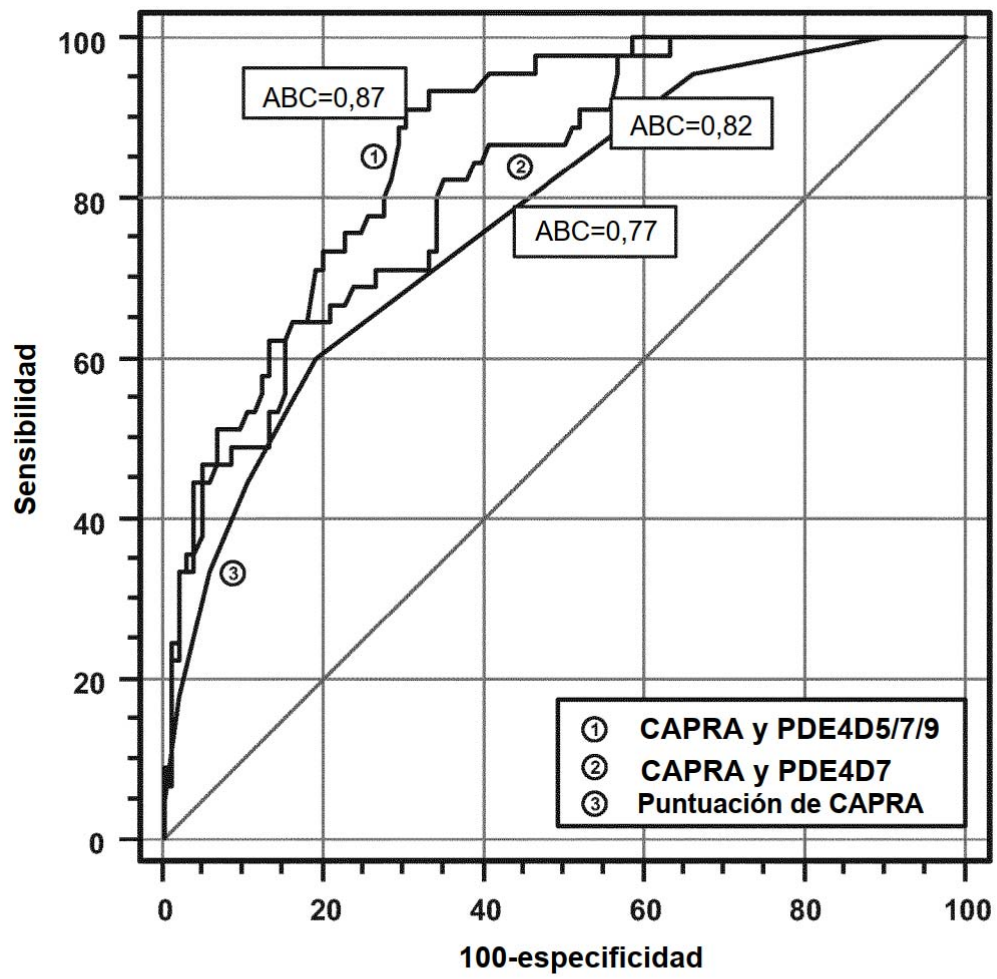


FIG. 21

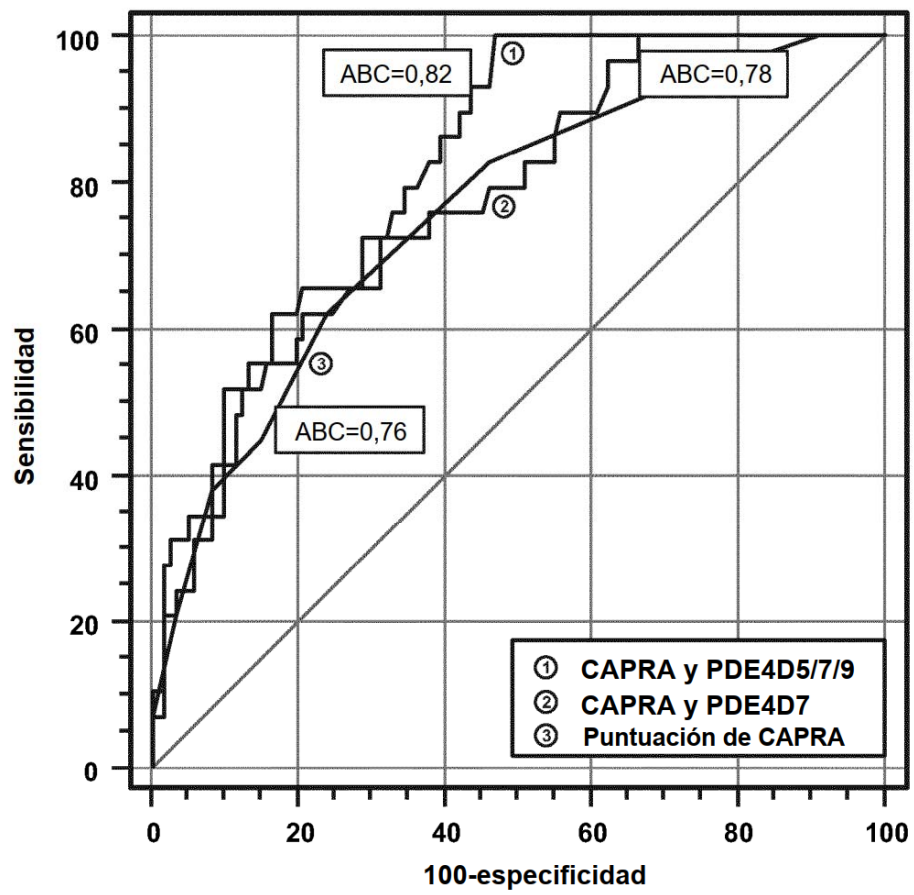


FIG. 22

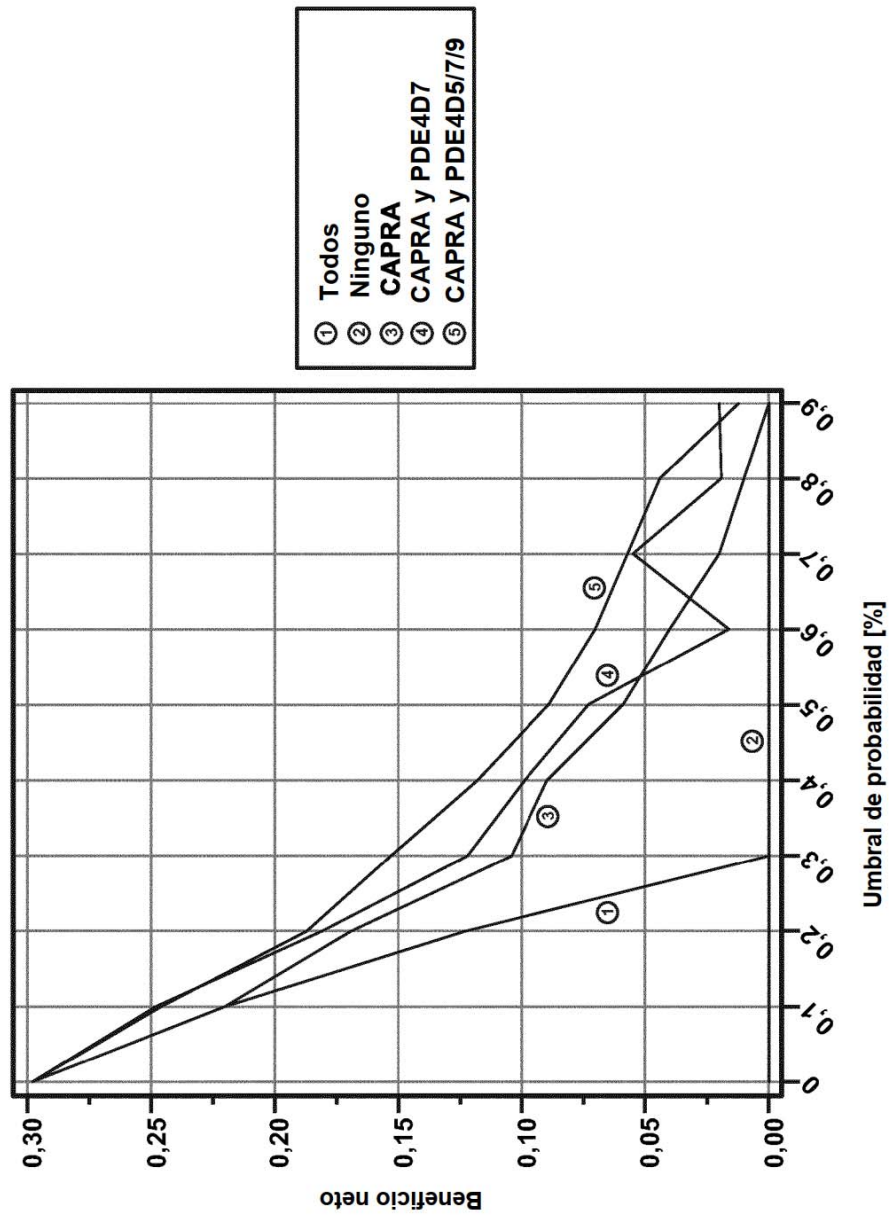


FIG. 23

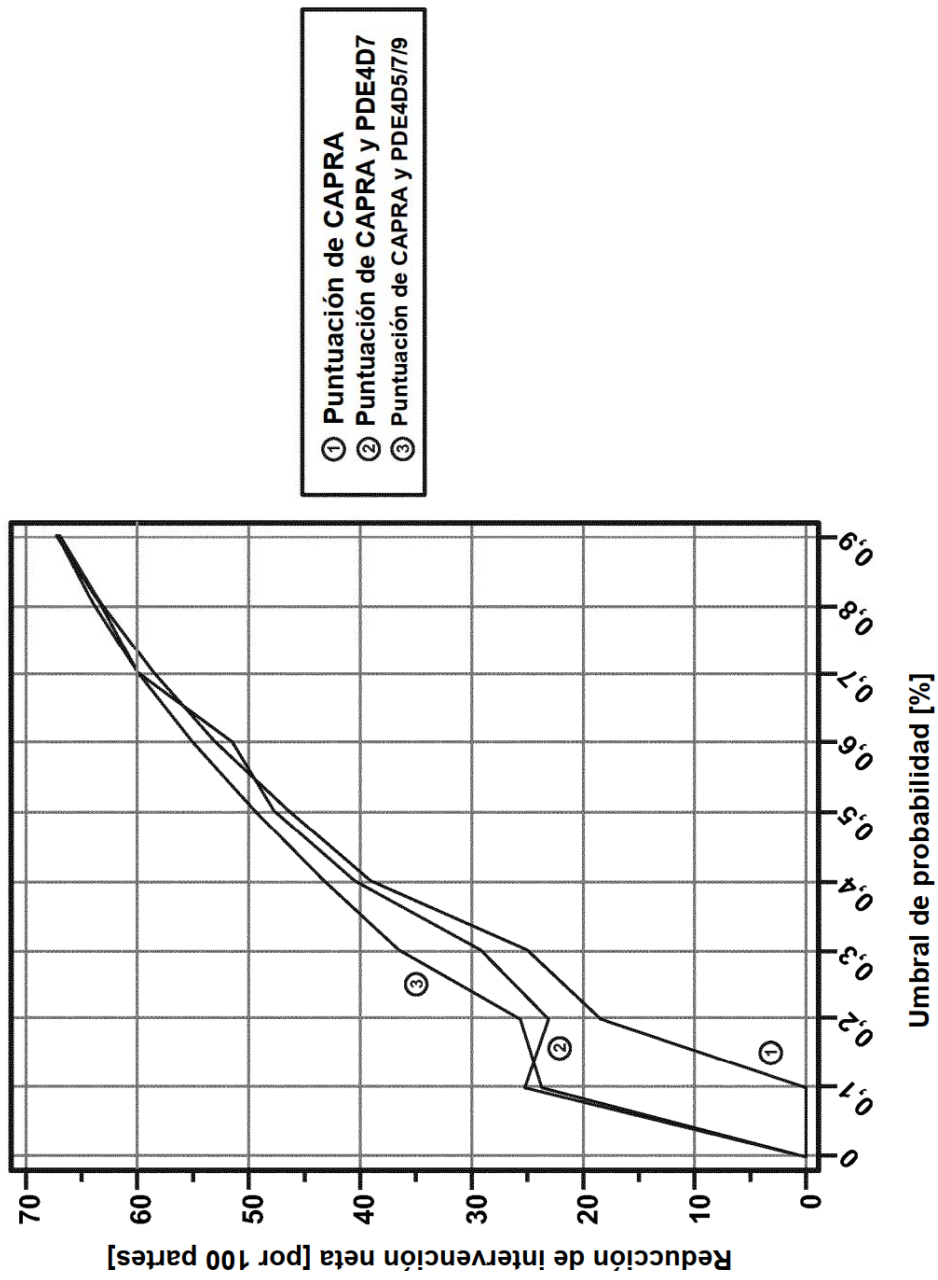


FIG. 24