



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 317 704**

51 Int. Cl.:
C12Q 1/68 (2006.01)
C07K 16/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **99946662 .6**
96 Fecha de presentación : **01.09.1999**
97 Número de publicación de la solicitud: **1109937**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.06.2001**

54 Título: **Un nuevo método para el diagnóstico, seguimiento, estadificación, imaginería y tratamiento de distintos cánceres.**

30 Prioridad: **02.09.1998 US 98880 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2009

73 Titular/es: **Diadexus, Inc.**
343 Oyster Point Boulevard
South San Francisco, California 94080, US

72 Inventor/es: **Salceda, Susana;**
Sun, Yongming;
Recipon, Herve y
Cafferkey, Robert

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 317 704 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

Un nuevo método para el diagnóstico, seguimiento, estadificación, imaginería y tratamiento de distintos cánceres.

5 Ámbito de la invención**Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere, en parte, a estudios recientemente desarrollados para la detección, diagnóstico, seguimiento, estadificación, pronóstico, imaginería y tratamiento de cánceres de ovario, útero, endometrio y mama.

Antecedentes de la invención

15 La Sociedad americana del cáncer (American cancer Society) estima que más de 560.000 estadounidenses fallecerán este año debido al cáncer. El cáncer es la segunda causa principal de muerte en Estados Unidos, por detrás tan sólo de las enfermedades cardíacas. Se estima que sólo en 1999 se diagnosticará más de un millón de nuevos casos de cáncer.

20 En las mujeres, los cánceres ginecológicos constituyen más de la cuarta parte de todos los cánceres.

Entre los cánceres ginecológicos, el de mama es el más frecuente. Según la Red de cáncer de mujeres (Women's cancer network), en Estados Unidos, 1 de cada 8 mujeres presenta riesgo de desarrollar cáncer de mama y 1 de cada 28 de morir de cáncer de mama. Aproximadamente el 77% de las mujeres con cáncer de mama diagnosticado tienen más de 50 años. Sin embargo, el cáncer de mama es la causa principal de muerte en mujeres entre 40 y 50 años de edad.

30 El carcinoma de ovario es otro cáncer ginecológico muy frecuente. Aproximadamente una de cada 70 mujeres desarrollará cáncer de ovario a lo largo de su vida. En 1995 se estimaron en 14.500 las muertes debidas a cáncer de ovario. Este tipo de cáncer causa más muertes que ningún otro cáncer del aparato reproductor femenino. El cáncer de ovario a menudo no se acompaña de ningún síntoma detectable. Sin embargo, algunas posibles señales de alarma en mujeres de más de 40 años son el aumento de volumen abdominal debido a la acumulación de fluido o alteraciones digestivas vagas (malestar, gases o distensión); en raras ocasiones se producen hemorragias vaginales anormales. Es importante realizar exploraciones pélvicas completas; la prueba de Pap no detecta el cáncer de ovario. Se recomienda realizar exploraciones pélvicas anuales en mujeres de más de 40 años.

35 También en mujeres es frecuente el cáncer de endometrio o el carcinoma del tejido de revestimiento del útero. Según el Centro del Cáncer de Mujeres (Women's Cancer Center) el cáncer de endometrio representa el 13% de todos los cánceres en mujeres. Cada año en Estados Unidos se diagnostican unos 34.000 casos de cáncer de endometrio.

40 El sarcoma de útero es otro tipo de cáncer de útero mucho más raro en comparación con otros cánceres ginecológicos. En el sarcoma de útero, las células malignas empiezan a crecer en los músculos u otros tejidos de sostén del útero. El sarcoma de útero es distinto del cáncer de endometrio, una enfermedad en la que las células cancerosas comienzan a crecer en la capa de revestimiento del útero. Este cáncer de útero normalmente comienza tras la menopausia. Las mujeres que han recibido tratamiento con rayos X a altas dosis (radioterapia externa) en la pelvis tienen mayor riesgo de desarrollar sarcoma de útero. Ese tratamiento con rayos X a veces se utiliza para detener las hemorragias del útero.

45 WO 97/38125 describe la expresión diferencial de pRb2/p130 en correlación con la presencia de anticuerpos específicos para la proteína pRb2/p130.

50 Los procedimientos empleados para la detección, diagnóstico, seguimiento, estadificación y pronóstico de cada uno de estos tipos de cáncer son de extrema importancia para el futuro de la paciente. En todos los casos, las pacientes diagnosticadas en las primeras etapas de desarrollo del cáncer generalmente tienen una tasa mayor de supervivencia a cinco años en comparación con las pacientes diagnosticadas cuando el cáncer ya presentaba metástasis. Es evidente que se necesitan nuevos métodos de diagnóstico más sensibles y específicos para la detección temprana de distintos tipos de cáncer.

55 En la presente invención se presentan métodos para la detección, diagnóstico, seguimiento, estadificación, pronóstico, imaginería *in vivo* y tratamiento de cánceres de ovario, mama, endometrio y/o útero, por medio de la detección de un gen específico de cáncer (GEC). Se ha identificado un gen relacionado, entre otras, con proteínas nativas expresadas por el gen que incluye la secuencia de polinucleótidos SEC N°: 1. Alternativamente, GEC, tal como se emplea en este texto, hace referencia a los ARNm nativos codificados por los genes que incluyen la secuencia de polinucleótidos SEC N°: 1 o bien al gen mismo que incluye la secuencia de polinucleótidos SEC N°: 1.

60 También se pueden detectar fragmentos de GEC como los descritos en las SEC N°: 10, 11, 12 o 13.

ES 2 317 704 T3

A partir de la siguiente descripción, otros objetos, características, ventajas y aspectos de la presente invención serán apreciables para todo aquel experto en la materia. Sin embargo, debe comprenderse que la siguiente descripción y ejemplos específicos, si bien indican realizaciones preferentes de la invención, se presentan sólo a modo ilustrativo.

5 Resumen de la invención

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se aporta un método diagnóstico indicador de la presencia de un cáncer seleccionado entre cáncer de mama, ovario, endometrio y útero de una paciente, incluyendo dicho método:

10

(a) la medida de los niveles de un polinucleótido que incluye las SEC N° 1, 10, 11, 12 o 13, una proteína nativa codificada por éste, un ARNm nativo codificado por éste o un fragmento del mismo en una muestra de células, tejidos o fluidos corporales obtenidos de la paciente; y

15

(b) la comparación de la medida de los niveles de GEC con los de una muestra de células, tejidos o fluidos corporales obtenida de un control humano normal, de manera que una diferencia entre los valores de GEC medidos en el paciente y los niveles de GEC en el control humano normal se asocia a la presencia de un cáncer seleccionado.

20

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se aporta un método diagnóstico indicador de la presencia de metástasis de un cáncer seleccionado entre cáncer de mama, ovario, endometrio y útero de una paciente que presenta el cáncer seleccionado, del que se desconocen metástasis, incluyendo dicho método:

25

(a) la medida de los niveles de un polinucleótido que incluye las SEC N° 1, 10, 11, 12 o 13, una proteína nativa codificada por éste, un ARNm nativo codificado por éste o un fragmento del mismo (GEC) en una muestra de células, tejidos o fluido corporal obtenida del paciente; y:

30

(b) la comparación de la medida de los niveles de GEC con los de una muestra de células, tejidos o fluido corporal obtenida de un control humano normal, de manera que un mayor valor de los niveles de GEC medidos en el paciente con respecto a los niveles de GEC en el control humano normal se asocia a un cáncer que ha metastatizado.

35

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se aporta un método de estadificación de un cáncer seleccionado entre cáncer de mama, ovario, endometrio y útero de una paciente con dicho cáncer seleccionado, incluyendo tal método:

40

(a) la medida de los niveles de un polinucleótido que incluye las SEC N° 1, 10, 11, 12 o 13, una proteína nativa codificada por éste, un ARNm nativo codificado por éste o un fragmento del mismo (GEC) en una muestra de células, tejidos o fluido corporal obtenida de la paciente; y

45

(b) la comparación de la medida de los niveles de GEC con los de una muestra de células, tejidos o fluido corporal obtenida de una muestra humana normal de control, de manera que un mayor valor de los niveles de GEC en dicha paciente con respecto a los niveles de GEC en el control humano normal se asocia a un cáncer que está progresando y un menor valor a un cáncer que está en regresión o que remite.

50

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se aporta un método de seguimiento de un cáncer seleccionado entre cáncer de mama, ovario, endometrio y útero en una paciente con dicho cáncer seleccionado para determinar la aparición de metástasis, incluyendo tal método:

55

(a) la medida periódica de los niveles de un polinucleótido que incluye las SEC N° 1, 10, 11, 12 o 13, una proteína nativa codificada por éste, un ARNm nativo codificado por éste o un fragmento del mismo (GEC) en una muestra de células, tejidos o fluido corporal obtenida de la paciente con el cáncer seleccionado del que se desconocen metástasis; y

60

(b) la comparación de las medidas periódicas de los niveles de GEC con los del tipo de células, tejidos o fluido corporal obtenidos de un control humano normal, de manera que un valor cualquiera de los niveles de GEC periódicamente medidos en el paciente superior a los niveles de GEC del control humano normal se asocia a un cáncer que ha metastatizado.

65

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se aporta un método de seguimiento del cambio en el estadio de un cáncer seleccionado entre cáncer de mama, ovario, endometrio y útero en una paciente con dicho cáncer seleccionado, incluyendo tal método:

(a) la medida periódica de los niveles de un polinucleótido que incluye las SEC N° 1, 10, 11, 12 o 13, una proteína nativa codificada por éste, un ARNm nativo codificado por éste o un fragmento del mismo (GEC) en una muestra de células, tejidos o fluido corporal obtenida de la paciente con el cáncer seleccionado; y

(b) la comparación de las medidas periódicas de los niveles de GEC con los del tipo de células, tejidos o fluido corporal tipo obtenidos de una muestra humana normal de control, de manera que un valor cualquiera de los niveles de GEC periódicamente medidos en la paciente superior a los niveles de GEC del control humano normal se asocia a un cáncer que está avanzando de estadio y un valor inferior a un cáncer que está en regresión de estadio o que remite.

5

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se aporta un anticuerpo o fragmento de anticuerpo aislado que se une específicamente a un fragmento de la proteína codificada por la secuencia polinucleotídica SEC N°: 1, donde el fragmento de la proteína codificada por la secuencia polinucleotídica SEC N°: 1 está codificada por las secuencias polinucleotídica SEC N°: 12 o 13. Dichos anticuerpos pueden ser policlonales o monoclonales o bien pueden prepararse usando técnicas biomoleculares.

10

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se aporta el uso de un anticuerpo o fragmentos de anticuerpo que se unen específicamente a la proteína codificada por la secuencia polinucleotídica SEC N°: 1 o a un fragmento de la proteína codificada por la secuencia polinucleotídica SEC N°: 1, donde el fragmento de la proteína codificada por la secuencia polinucleotídica SEC N°: 1 está codificado por las secuencias polinucleotídicas SEC N°: 10, 11, 12 o 13, en la fabricación de un fármaco para obtener imágenes *in vivo* de un cáncer seleccionado entre cáncer de mama, ovario, endometrio y útero.

15

Preferentemente, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo se marca con iones paramagnéticos o con un radioisótopo.

20

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se aporta el uso de un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une específicamente a la proteína codificada por la secuencia polinucleotídica SEC N°: 1 o a un fragmento de la proteína codificada por la secuencia polinucleotídica SEC N°: 1, donde el fragmento de la proteína codificada por la secuencia polinucleotídica SEC N°: 1 está codificado por las secuencias polinucleotídicas SEC N°: 10, 11, 12 ó 13, en la fabricación de un fármaco para el tratamiento de un cáncer seleccionado entre cáncer de mama, endometrio y útero.

25

Preferentemente, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo está conjugado con un agente citotóxico.

30

A partir de la siguiente descripción otros objetos, características, ventajas y aspectos de la presente invención serán apreciables para todo aquel experto en la materia. Sin embargo, debe comprenderse que la siguiente descripción y ejemplos específicos, si bien indican realizaciones preferentes de la invención, se ofrecen sólo a modo ilustrativo.

35

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere tan sólo al tema contemplado en las reivindicaciones. En relación a ello, la presente invención se refiere a los métodos y estudios diagnósticos cuantitativos y cualitativos para la detección, diagnóstico, seguimiento, estadificación y pronóstico de cánceres seleccionados mediante la comparación de los niveles de GEC con los de un control humano normal. Por niveles de GEC, tal como se emplea en este texto, se entiende los niveles de la proteína nativa expresada por el gen que incluye la secuencia polinucleotídica SEC N°: 1. Alternativamente, por niveles de GEC, tal como se emplea en este texto, se entiende los niveles de ARNm nativo codificado por el gen que incluye cualquiera de las secuencias polinucleotídicas SEC N°: 1 o niveles del gen que incluye la secuencia polinucleotídica SEC N°: 1. Fragmentos de GEC tales como los descritos en las SEC N°: 10, 11, 12 o 13 también se pueden detectar. Dichos niveles, tanto normales como anormales, se miden preferentemente al menos en una de las células, tejidos y/o fluidos corporales. De este modo, por ejemplo, se puede realizar un estudio diagnóstico de acuerdo con la invención para el diagnóstico de la sobreexpresión de proteínas de GEC en comparación con muestras control normales de fluidos corporales, células o tejido para diagnosticar la presencia de los cánceres seleccionados. Por "cánceres seleccionados", tal como se emplea en este texto, se entiende cánceres ginecológicos tales como cáncer de ovario, mama, endometrio o útero.

45

50

Para los métodos relacionados con los cánceres ginecológicos, incluyendo cáncer de ovario, mama, endometrio y útero, se determinan los niveles de GEC que incluyen la SEC N°: 1 o un fragmento de ésta. En las SEC N°: 10, 11, 12 o 13 están representados ejemplos de fragmentos de este GEC que se pueden detectar.

55

Todos los métodos aquí descritos pueden incluir también la medida de los niveles de otros marcadores de cáncer junto con GEC. Además de los GEC, los demás marcadores de cáncer útiles en estos métodos dependerán del cáncer que se analiza y son conocidos por todo aquel experto en la materia.

60

Estudios diagnósticos

La presente invención proporciona métodos para diagnosticar la presencia de los cánceres seleccionados mediante el análisis de las diferencias en los niveles de GEC en células, tejidos o fluidos corporales, con respecto a los de células, tejidos o fluidos corporales preferentemente del mismo tipo obtenidos de una muestra humana normal de control, en donde una diferencia en los niveles de GEC entre la paciente y el control humano normal se asocia a la presencia de un cáncer seleccionado.

65

Sin limitar la presente invención, de manera general, un resultado positivo en un estudio diagnóstico cuantitativo indicando que la paciente analizada tiene cáncer será aquel en el que los niveles en células, tejidos o fluido corporal de un marcador de cáncer, como por ejemplo un GEC, son al menos el doble y preferentemente cinco veces superiores a los de preferentemente las mismas células, tejidos o fluido corporal de un control humano normal.

5 La presente invención aporta también un método de diagnóstico de metástasis de los cánceres seleccionados en una paciente que presenta un cáncer seleccionado que aún no ha metastatizado, para la aparición de la metástasis. En el método de la presente invención, se identifica una paciente humana con cáncer y con sospecha de presentar un cáncer
10 de diferentes modos, que son conocidos por todo aquel experto en la materia. Por ejemplo, en el caso de cáncer de ovario, se suele diagnosticar dicho cáncer en las pacientes después de la estadificación quirúrgica y el seguimiento de los niveles de CA125. También se encuentran disponibles y son bien conocidos métodos convencionales de detección para otros cánceres seleccionados que pueden diagnosticarse determinando en una paciente los niveles de GEC.

15 En la presente invención, la determinación de la presencia de niveles de GEC en células, tejidos o fluido corporal es especialmente útil para discriminar entre un cáncer seleccionado que no ha metastatizado y otro que sí ha metastatizado. Las técnicas existentes tienen dificultad para discriminar entre cánceres que han metastatizado y cánceres que no han metastatizado y la elección del tratamiento adecuado frecuentemente depende de esta información.

20 En la presente invención, el marcador de cáncer cuyos niveles se determinan en dichas células tejidos o fluido corporal es un GEC. Dichos niveles se comparan con los niveles de GEC preferentemente en el mismo tipo de células, tejido o fluido corporal de un control normal humano. Es decir, si el marcador de cáncer observado es un GEC en suero, este nivel se compara preferentemente con el nivel de GEC en suero de una paciente humana normal. Un valor superior de GEC en la paciente comparado con el control humano normal se asocia a un cáncer que ha metastatizado.

25 Sin limitar la presente invención, de manera general, un resultado positivo en un estudio cuantitativo indicando que el cáncer analizado o monitorizado de la paciente ha metastatizado será aquel en el que los niveles en células, tejidos o fluido corporal del marcador de cáncer, por ejemplo un GEC, son al menos el doble y preferentemente al menos cinco veces superiores a los de preferentemente las mismas células, tejidos o fluido corporal de una paciente normal.

30 El control normal humano, como se usa aquí, es una paciente humana sin cáncer y/o muestras no cancerosas de la paciente; en los métodos para el diagnóstico y el seguimiento de metástasis, el control humano normal puede ser muestras de una paciente humana en la que se ha determinado por métodos fiables la presencia de un cáncer seleccionado que no ha metastatizado.

35 *Estadificación*

La invención aporta también un método de estadificación de los cánceres seleccionados en pacientes humanas. El método incluye la identificación de una paciente humana que presenta un cáncer seleccionado y el análisis de GEC en
40 células, tejidos o fluido corporal de dicha paciente humana. A continuación el método compara los niveles de GEC en dichas células, tejidos o fluido corporal con los niveles de GEC preferentemente en el mismo tipo de células, tejidos o fluido corporal de una muestra control normal humana, de manera que un nivel de GEC en la paciente humana superior a los niveles de GEC del control humano normal se asocia a un cáncer que está avanzando y un valor inferior a un cáncer que está en regresión o que remite.

45 *Seguimiento*

Además se proporciona un método de seguimiento de los cánceres seleccionados en humanos para detectar la aparición de metástasis. El método incluye la identificación de una paciente humana que presenta un cáncer seleccionado
50 del que se desconoce que haya metastatizado; el análisis periódico de GEC en una muestra de células, tejidos o fluido corporal de dicha paciente humana; la comparación de los niveles de GEC en dichas células, tejidos o fluido corporal con los niveles de GEC preferentemente en el mismo tipo de células, tejidos o fluido corporal de una muestra control humana normal, de manera que un nivel de GEC en la paciente humana superior a los niveles de GEC del control humano normal se asocia a un cáncer que ha metastatizado.

55 La invención proporciona además un método de seguimiento del cambio de estadio de los cánceres seleccionados en personas que presentan dichos cánceres. El método incluye la identificación de una paciente humana que presenta un cáncer seleccionado; el análisis periódico de GEC en una muestra de células, tejidos o fluido corporal de dicha paciente humana; la comparación de los niveles de GEC en dichas células, tejidos o fluido corporal con los niveles de
60 GEC preferentemente en el mismo tipo de células, tejidos o fluido corporal de una muestra control humana normal, de manera que un nivel de GEC en la paciente humana superior a los niveles de GEC del control humano normal se asocia a un cáncer que está avanzando de estadio y un valor inferior a un cáncer que está en regresión de estadio o que remite.

65 El seguimiento de dicha paciente para detectar la aparición de metástasis es periódico y preferiblemente se realiza trimestralmente. Sin embargo, esta frecuencia puede ser mayor o menor dependiendo del cáncer, del paciente en concreto y del estadio del cáncer. 5

Técnicas de análisis

Las técnicas de estudio de la presente invención que se pueden usar para determinar los niveles de expresión de genes, tales como los GEC, en una muestra obtenida de un paciente son bien conocidas por todo aquel experto en la materia. Dichos métodos de análisis son radioinmunoensayos, análisis mediante PCR con transcriptasa inversa (RT-PCR), estudios inmunohistoquímicos, hibridación *in situ*, uniones competitivas, Western Blot, ELISA y métodos relacionados con la proteómica. Entre ellos, las pruebas ELISA se suelen preferir para detectar una proteína expresada por un gen en fluidos biológicos.

Una prueba ELISA en principio incluye la preparación, si es que no es fácil de conseguir de un proveedor comercial, de un anticuerpo específico frente a GEC, preferentemente un anticuerpo monoclonal. Además, generalmente se prepara un anticuerpo indicador que se une específicamente a un GEC. El anticuerpo indicador está unido a un reactivo detectable, que puede ser radioactivo, fluorescente o enzimático, como por ejemplo la enzima peroxidasa de rábano o la fosfatasa alcalina.

Para realizar la prueba ELISA, se incuba el anticuerpo específico del GEC en un soporte sólido, por ejemplo una placa de poliestireno, al que se une el anticuerpo. A continuación, todos los sitios de unión libres de la proteína en la placa se cubren mediante incubación con una proteína inespecífica, como la albúmina de suero bovino. Después, se incuba la muestra a analizar en la placa y durante la incubación el GEC se une al anticuerpo específico unido a la placa de poliestireno. La muestra que no se une se elimina mediante lavado con un tampón. Se añade a la placa un anticuerpo indicador específicamente dirigido al GEC y unido a peroxidasa de rábano, lo que hace que se produzca la unión del anticuerpo indicador a cualquier anticuerpo monoclonal unido al GEC. A continuación, se elimina mediante lavado el anticuerpo indicador que no se ha unido. Después se añaden a la placa reactivos para la actividad peroxidasa, incluyendo un sustrato colorimétrico. La peroxidasa inmovilizada, unida a los anticuerpos específicos para GEC, produce un producto de reacción coloreado. La cantidad de color que resulta en un periodo de tiempo dado es proporcional a la cantidad de proteína GEC presente en la muestra. Los resultados cuantitativos generalmente se obtienen por comparación con una curva patrón.

Se puede realizar un estudio de competencia en el que anticuerpos específicos de GEC unidos también a un soporte sólido y GEC marcados junto con una muestra obtenida del hospedador se hacen pasar sobre el soporte sólido, de manera que la cantidad detectada de marcador unido al soporte sólido se puede correlacionar con una cantidad de GEC de la muestra.

Los métodos de ácidos nucleicos se pueden usar para detectar ARNm de GEC como marcadores de cánceres seleccionados. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y otros métodos de ácidos nucleicos, como la reacción en cadena de la ligasa (LCR) y la amplificación basada en las secuencias de ácidos nucleicos (NASABA) se pueden usar para detectar células malignas en el diagnóstico y seguimiento de diferentes cánceres seleccionados. Por ejemplo, la PCR con transcriptasa inversa (RT-PCR) es una técnica potente que se puede emplear para detectar la presencia de una población específica de ARNm en una mezcla compleja con miles de otros ARNm. En la RT-PCR primero un ARNm se transcribe a su ADN complementario (ADNc) usando la enzima transcriptasa inversa; a continuación se amplifica el ADNc como en una reacción de PCR normal. De este modo, la RT-PCR mediante amplificación puede desvelar la presencia de un único ARNm. De acuerdo con esto, si un ARNm es altamente específico de la célula que lo produce, se puede usar la RT-PCR para identificar la presencia de un determinado tipo de célula.

La hibridación con clones o oligonucleótidos dispuestos en un soporte sólido (“gridding”) se puede usar para detectar la expresión de un gen y cuantificarla. En este método, un ADNc que codifica para el gen GEC se fija a un sustrato. El sustrato puede ser de cualquier tipo que resulte adecuado, como vidrio, nitrocelulosa, nylon, plástico u otros. Al menos una parte del ADN que codifica para el gen GEC se une al sustrato y a continuación se incuba con el analito, que puede ser ARN o una copia de ADN complementaria del ARN (ADNc), aislada del tejido de interés. Se puede detectar y cuantificar la hibridación del ADN unido al sustrato con el analito de distintos modos, por ejemplo, aunque no sólo, marcando el analito radiactivamente o con fluorescencia o con una molécula secundaria diseñada para detectar el híbrido. Se puede cuantificar la expresión del gen comparando la intensidad de la señal emitida por el analito con la determinada a partir de patrones conocidos. Los patrones se pueden obtener mediante transcripción *in vitro* del gen diana, cuantificación del rendimiento y posteriormente uso de ese material para elaborar una curva patrón.

Entre los métodos del ámbito de la proteómica, la electroforesis 2D es una técnica conocida por todo aquel experto en la materia. El aislamiento de proteínas individuales a partir de una muestra, por ejemplo, de suero, se efectúa mediante la separación secuencial de proteínas según sus características diferenciales, normalmente en geles de poliacrilamida. En primer lugar las proteínas se separan por tamaños usando una corriente eléctrica. La corriente actúa de manera uniforme sobre todas las proteínas, de modo que las de menor tamaño se mueven más deprisa en el gel que las de mayor tamaño. La segunda dimensión aplica una corriente perpendicular a la primera y separa las proteínas no en función del tamaño sino de la carga eléctrica específica de cada una de ellas. Puesto que en ningún caso dos proteínas de distinta secuencia son idénticas a la vez en tamaño y carga, el resultado de una separación 2D es un gel cuadrado en el que cada proteína se localiza en una única marca. El análisis de las marcas con sondas químicas o de anticuerpos o la microsecuenciación posterior de las proteínas puede indicar la abundancia relativa de una proteína dada e identificar las proteínas de la muestra.

Los análisis anteriores se pueden realizar con muestras procedentes de diversas células, fluidos corporales y/o extractos de tejido (homoginizados o solubilizados) de la paciente tales como biopsias de tejidos y material de autopsias. Los fluidos corporales útiles en la presente invención son sangre, orina, saliva o cualquier otra secreción corporal y derivados. La sangre puede ser sangre entera, plasma, suero o cualquier derivado sanguíneo.

5

Uso de anticuerpos in vivo

También se pueden emplear anticuerpos contra GEC *in vivo* en pacientes en las que se sospecha la presencia de cáncer de endometrio o útero. El empleo del diagnóstico *in vivo* es bien conocido en este campo. Por ejemplo, se ha descrito el uso de anticuerpos-quelantes marcados con Indio-111 en las imágenes mediante radio-inmuno-gammagrafía de tumores que expresan antígenos carcinoembrionarios (Sumerdon *et al.* Nucl. Med. Biol. 1990 17:247-254). En concreto, dichos anticuerpos-quelantes se han empleado para la detección de tumores en pacientes bajo sospecha de presentar cáncer colorrectal recurrente (Griffin *et al.* J. Clin. Onc. 1991 9:631-640). También se han descrito anticuerpos con iones paramagnéticos como marcadores para su uso en las imágenes de resonancia magnética (Lauffer, R.B. Magnetic Resonance in Medicine 1991 22: 339-342). Los anticuerpos dirigidos contra GEC se pueden usar de modo similar. El marcaje empleado se elegirá en función de la modalidad de imagen que se emplee. Por ejemplo, los marcadores radiactivos tales como indio-111, tecnecio-99m o yodo-131 se pueden usar con escáneres planos y con tomografía computerizada de emisión de fotón único (SPECT). Los marcadores que emiten positrones, como el flúor-19, se pueden usar en la tomografía de emisión de positrones. Los iones paramagnéticos tales como el gadolinio (III) o el manganeso (II) se pueden usar en las imágenes por resonancia magnética (IRM). La localización del marcaje permite determinar la extensión del cáncer. La cantidad de marcaje en un órgano o tejido también permite determinar la presencia o la ausencia de cáncer en ese órgano o tejido.

En pacientes con un cáncer seleccionado diagnosticado, un anticuerpo frente a GEC también puede tener beneficios terapéuticos. El anticuerpo puede ejercer su efecto terapéutico solo, pero también el anticuerpo puede conjugarse con un agente citotóxico como un fármaco, una toxina o un radionúclido para potenciar su efecto terapéutico. Los fármacos consistentes en anticuerpos monoclonales se han descrito en este campo, por ejemplo en Garnett and Baldwin, *Cancer Research* 1986 46:2407-2412. También se ha descrito el uso de toxinas conjugadas con anticuerpos monoclonales para el tratamiento de distintos cánceres en Pastan *et al.* *Cell* 1986 47:641-648. Se han descrito anticuerpos monoclonales marcados con itrio-90 para maximizar la dosis liberada al tumor limitando al mismo tiempo la toxicidad para los tejidos normales (Goodwin and Meares *Cancer Supplement* 1997 80:2675-2680). Otros radionúclidos citotóxicos como el cobre-67, el yodo-131 y el renio-186 u otros también se pueden usar para el marcaje de anticuerpos frente a GEC.

En estos métodos *in vivo* se pueden utilizar anticuerpos policlonales o monoclonales y anticuerpos preparados con técnicas biomoleculares. También se pueden usar fragmentos y aptámeros de anticuerpos y oligonucleótidos de hebra sencilla tales como los obtenidos a partir de un protocolo desarrollado *in vitro* denominado SELEX y conocidos por todo aquel experto en la materia.

La presente invención se describe con más detalle en los ejemplos a continuación. Los ejemplos solo se aportan a modo ilustrativo mediante referencias a realizaciones concretas. Las ejemplificaciones, a la vez que ilustran ciertos aspectos de la invención, no reflejan las limitaciones ni circunscriben el alcance de la presente invención.

Ejemplos

45

Ejemplo 1

La identificación de los GEC se llevó a cabo mediante un análisis sistemático de la base de datos LIFESEQ disponible en Incyte Pharmaceuticals, Palo Alto, CA, usando el sistema de búsqueda CLAPS.

50

CLAPS realiza los siguientes pasos: Selección de genes específicos de órganos de alto grado de expresión basada en el nivel de abundancia del EST correspondiente del órgano diana con relación a todos los demás órganos; análisis del nivel de expresión de cada gen específico de órgano de alto grado de expresión en tejidos normales, tumorales, enfermos y bibliotecas de tejidos asociadas con tumores o enfermedades. La selección de los candidatos que mostraban componentes EST se encontró exclusivamente o más frecuentemente en bibliotecas de tumores. CLAPS permite identificar genes con alto grado de expresión en órganos y específicos de cáncer. Para concluir la selección de los GEC se realiza manualmente una evaluación exhaustiva.

55

TABLA 1

60

Secuencias GEC

SEC N°:	N° de clon	N° de gen
1	16656542	234617

65

ES 2 317 704 T3

Los siguientes ejemplos se realizaron usando técnicas habituales, que son bien conocidas y rutinarias para todo aquel experto en la materia, y en caso contrario se describen detalladamente.

Las técnicas biomoleculares de rutina de los ejemplos siguientes se pueden aplicar como se describen en los manuales de laboratorio habituales, tales como Sambrook *et al.*, MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL, 2nd Ed.; Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989).

Ejemplo 2

Cuantificación relativa de la expresión génica

La PCR cuantitativa Real-Time con sondas TaqMan fluorescentes es un sistema de detección cuantitativa que utiliza la actividad nucleasa 5'3' de la Taq ADN polimerasa. El método usa una sonda interna de un oligonucleótido fluorescente (TaqMan) marcado con un colorante indicador ("reporter") en el extremo 5' y un colorante enmascarador ("quencher") en el extremo 3'. Durante la PCR, la actividad nucleasa 5'-3' de la Taq ADN polimerasa libera el reporter, cuya fluorescencia puede detectarse mediante el detector de láser del modelo 7700 Sequence Detection System (PE Applied Biosystems, Foster City, CA, USA).

La amplificación de un control endógeno se emplea para estandarizar la cantidad de muestra de ARN añadida a la reacción y normalizar para una mayor eficiencia de la transcriptasa inversa (RT). Como control endógeno se emplea ciclofilina, gliceraldehido-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH) o ARN ribosómico 18S (ARNr). Para la cuantificación relativa entre todas las muestras estudiadas, se emplearon los niveles de ARN diana para una muestra como base para los resultados comparativos (calibrador). La cuantificación relativa al "calibrador" se puede obtener usando el método de la curva patrón o el método comparativo (Boletín de usuario nº 2: ABI PRISM 7700 Sequence Detection System).

Se evaluó la distribución en el tejido y el nivel del gen diana para cada ejemplo en tejido normal y canceroso. El ARN total se extrajo de tejidos normales, tejidos cancerosos y de cánceres y sus correspondientes tejidos adyacentes. Posteriormente, se preparó una primera hebra de ADNc con la transcriptasa inversa y se efectuó la reacción en cadena de la polimerasa usando primers y sondas TaqMan específicos para cada gen diana. Los resultados se analizan con el detector de secuencias ABI PRISM 7700. Los valores absolutos son niveles relativos de expresión del gen diana en un tejido concreto comparado con el tejido calibrador.

Medida de Ovr110; Clon 1016656542; Gen nº 234617 (SEC Nº: 1, 10, 11, 12 o 13)

Los valores absolutos que figuran en la tabla 2 son niveles relativos de expresión de Ovr110 (SEC Nº: 1 o un fragmento de éste como se describe en las SEC Nº: 10, 11, 12 o 13) en 12 tejidos normales distintos. Todos los valores se comparan con estómago normal (calibrador). Estas muestras de ARN están comercialmente disponibles y consisten en ARN obtenidos de la reunión de muestras de un tejido particular procedentes de distintos individuos.

TABLA 2

Niveles relativos de la expresión de Ovr110 en muestras reunidas

Tejido	NORMAL
colon	0,00
endometrio	8,82
riñón	7,19
hígado	0,36
ovario	1,19
páncreas	21,41
próstata	2,79
intestino delgado	0,03
bazo	0,00
000000000000estómago	1,00
testículo	8,72
útero	0,93

ES 2 317 704 T3

Los niveles relativos de expresión de la tabla 2 muestran que Ovr110 se expresa a niveles comparables en la mayoría de los tejidos normales analizados. El páncreas, con un nivel de expresión relativa de 21,41, el endometrio (8,82), el testículo (8,72) y el riñón (7,19) son los únicos tejidos que expresan altos niveles de ARNm Ovr110.

5 Los valores absolutos de la tabla 2 se obtuvieron analizando grupos de muestras de un tejido concreto procedentes de distintos individuos. No son comparables con los valores absolutos de la tabla 3 originados a partir del ARN obtenido de muestras de tejido de un único individuo.

10 Los valores absolutos que figuran en la tabla 3 son niveles relativos de expresión de Ovr110 en 73 muestras pareadas. Todos los valores se comparan con estómago normal (calibrador). Cada par correspondiente está formado por ARNm de la muestra de cáncer de un tejido concreto y ARNm de la muestra adyacente normal de ese mismo tejido y del mismo individuo. Además también se analizaron 15 muestras no pareadas de cáncer (de ovario y glándula mamaria) y 14 muestras no pareadas normales (de ovario y glándula mamaria).

15

TABLA 3

Niveles relativos de la expresión de Ovr110 en muestras individuales

20

Nº de muestra	Tejido	Cáncer	Adyacente normal correspondiente	Normal
Ovr103X	Ovario 1	86,22	0,53	
Ovr10400	Ovario 2	168,31		
Ovr1157	Ovario 3	528,22		
Ovr63A	Ovario 4	1,71		
Ovr7730	Ovario 5	464,65		
Ovr10050	Ovario 6	18,32		
Ovr1028	Ovario 7	7,78		
Ovr1118	Ovario 8	0,00		
Ovr130X	Ovario 9	149,09		
Ovr638A	Ovario 10	3,14		
OvrA1B	Ovario 11	21,26		
OvrA1C	Ovario 12	1,83		
OvrC360	Ovario 13	0,52		
Ovr18GA	Ovario 14			1,07
Ovr20GA	Ovario 15			1,88
Ovr25GA	Ovario 16			2,52
Ovr206I	Ovario 17			2,51
Ovr32RA	Ovario 18			3,01

55

60

65

ES 2 317 704 T3

	Ovr35GA	Ovario 19			5,17
	Ovr40G	Ovario 20			0,45
5	Ovr50GB	Ovario 21			2,69
	OvrC087	Ovario 22			0,47
	OvrC179	Ovario 23			1,46
	OvrC004	Ovario 24			4,99
10	OvrC007	Ovario 25			13,36
	OvrC109	Ovario 26			6,61
15	MamS516	Glándula mamaria 1	16,39	13,74	
	MamS621	Glándula mamaria 2	826,70	4,60	
20	MamS854	Glándula mamaria 3	34,60	18,30	
	Mam59X	Glándula mamaria 4	721,57	27,00	
25	MamS079	Glándula mamaria 5	80,73	5,10	
	MamS967	Glándula mamaria 6	6746,90	72,80	
30	MamS127	Glándula mamaria 7	7,00	20,00	
	MamBOIIX	Glándula mamaria 8	1042,00	29,00	
35	Mam12B	Glándula mamaria 9	1342,00		
	Mam82XI	Glándula mamaria 10	507,00		
40	MamS123	Glándula mamaria 11	24,85	4,24	
45	MamS699	Glándula mamaria 12	84,74	5,54	
	MamS997	Glándula mamaria 13	482,71	11,84	
50	Mam162X	Glándula mamaria 14	15,73	10,59	

55

60

65

ES 2 317 704 T3

	MamA06X	Glándula mamaria 15	1418,35	8,20	
5	Mam603X	Glándula mamaria 16	294,00		
	Mam699F	Glándula mamaria 17	567,40	86,60	
10	Mam12X	Glándula mamaria 18	425,00	31,00	
	MamA04	Glándula mamaria 19			2,00
15	Mam42DN	Glándula mamaria 20	46,05	31,02	
	Utr23XU	Útero 1	600,49	27,95	
20	Utr85XU	Útero 2	73,52	18,83	
	Utr135XO	Útero 3	178,00	274,00	
25	Utr141XO	Útero 4	289,00	26,00	
	CvxNKS54	Cérvix 1	2,47	0,61	
	CvxK583	Cérvix 2	1,00	2,00	
30	CvxNKS18	Cérvix 3	1,00	0,00	
	CvxNK23	Cérvix 4	5,84	14,47	
	CvxNK24	Cérvix 5	20,32	33,13	
35	End68X	Endometrio 1	167,73	544,96	
	End8963	Endometrio 2	34 0,14	20,89	
40	End8XA	Endometrio 3	1,68	224,41	
	End65RA	Endometrio 4	303,00	5,00	
45	End8911	Endometrio 5	1038,00	74,00	
	End3AX	Endometrio 6	6,59	1,69	
50	End4XA	Endometrio 7	0,43	15,45	

55

60

65

ES 2 317 704 T3

	End5XA	Endometrio 8	17,81	388,02	
5	End10479	Endometrio 9	1251,60	31,10	
	End12XA	Endometrio 10	312,80	33,80	
10	Kid107XD	Riñón 1	2,68	29,65	
	Kid109XD	Riñón 2	81,01	228,33	
15	Kid10XD	Riñón 3	0,00	15,30	
	Kid6XD	Riñón 4	18,32	9,06	
	Kid11XD	Riñón 5	1,38	20,75	
20	Kid5XD	Riñón 6	30,27	0,19	
	Liv15XA	Hígado 1	0,00	0,45	
25	Liv42X	Hígado 2	0,81	0,40	
	Liv94XA	Hígado 3	12,00	2,16	
	Lng LC71	Pulmón 1	5,45	3,31	
30	LngAC39	Pulmón 2	1,11	0,00	
	LngBR94	Pulmón 3	4,50	0,00	
35	LngSQ45	Pulmón 4	15,03	0,76	
	LngC20X	Pulmón 5	0,00	1,65	
40	LngSQ56	Pulmón 6	91,77	8,03	
	ClnAS89	Colon 1	0,79	7,65	
	ClnC9XR	Colon 2	0,03	0,00	
45	ClnRC67	Colon 3	0,00	0,00	
	ClnSG36	Colon 4	0,81	0,35	
50	ClnTX89	Colon 5	0,00	0,00	
	ClnSG45	Colon 6	0,00	0,06	
	ClnTX01	Colon 7	0,00	0,00	
55	Pan77X	Páncreas 1	0,89	2,62	
	Pan71XL	Páncreas 2	3,99	0,12	
60	Pan82XP	Páncreas 3	59,92	28,44	
	Pan92X	Páncreas 4	17,21	0,00	

65

ES 2 317 704 T3

	StoAC93	Estómago 1	7,54	6,43	
5	StoAC99	Estómago 2	19,49	3,19	
	StoAC44	Estómago 3	3,62	0,37	
10	SmI21XA	Intestino delgado 1	0,00	0,00	
15	SmIH89	Intestino delgado 2	0,00	0,00	
	Bld32XK	Vejiga 1	0,00	0,21	
	Bld46XK	Vejiga 2	0,36	0,32	
20	BldTR17	Vejiga 3	0,28	0,00	
	Tst39X	Testículo 1	1,24	2,24	
25	Pro84XB	Próstata 1	2,60	24,30	
	Pro90XB	Próstata 2	1,40	2,00	

0,00 = Negativo

Las tablas 2 y 3 representan un total de 187 muestras en 16 tipos de tejidos diferentes. En el análisis de muestras pareadas, los niveles más elevados de expresión correspondieron a glándula mamaria, útero, endometrio y ovario, mostrando un alto grado de especificidad tisular en los tejidos ginecológicos. De todas las muestras distintas a las antes mencionadas, sólo unas pocas (Kid109XD, LngSQ56 y Pan82XP) presentaron altos niveles de expresión de Ovr110.

Además, se comparó el nivel de expresión del ARNm entre muestras de cáncer y tejido adyacente normal isogénico del mismo individuo. Esta comparación da una idea de la especificidad del estadio de cáncer (ej.: niveles de expresión de ARNm superiores en la muestra de cáncer a los del tejido normal adyacente). La tabla 3 muestra la sobreexpresión de Ovr110 en 15 de 16 tejidos cancerosos de glándula mamaria comparada con la de sus respectivos tejidos adyacentes normales (muestras de glándula mamaria MamS516, MamS621, MarnS854, Mam59X, MamS079, MamS967, MamB011X, MamS123, MamS699, 30 MamS997, Mam162X, MamA06X, Mam699F, Mam12X y Mam42DN).

Hubo sobreexpresión en tejido canceroso en el 94% de las muestras pareadas de glándula mamaria analizadas.

En útero, Ovr110 está sobreexpresado en 3 de 4 de las muestras pareadas (muestras de útero Utr23XU, Utr85XU y Utr141XO). Hubo sobreexpresión en el tejido canceroso en el 75% de las muestras pareadas de útero analizadas.

En endometrio, Ovr110 está sobreexpresado en 6 de 10 de las muestras pareadas (muestras de endometrio End8963, End65RA, End8911, End3AX, End10479 y End12XA). Hubo sobreexpresión en el tejido canceroso en el 60% de las muestras pareadas de endometrio.

En ovario, Ovr110 está sobreexpresado en 1 de 1 muestra pareada. En las muestras de ovario no pareadas, 8 de 12 muestras cancerosas presentan valores de expresión de Ovr110 superiores a la mediana (2,52) de las muestras de ovario no pareadas normales. Hubo sobreexpresión en el tejido canceroso en el 67% de las muestras no pareadas de ovario.

En conjunto, el nivel de especificidad tisular junto con la sobreexpresión del ARNm en la mayoría de las muestras pareadas analizadas son indicadores de Ovr110 (incluyendo las SEC N°: 1, 10, 11, 12 o 13), resultando un marcador diagnóstico de cánceres ginecológicos, específico de cáncer de glándula mamaria o mama, útero, ovario y endometrio.

REIVINDICACIONES

5 1. Método diagnóstico indicador de la presencia de un cáncer seleccionado entre cáncer de mama, ovario, endometrio y útero en una paciente, incluyendo dicho método:

(a) la medida de los niveles de un polinucleótido que incluye las SEC N° 1, 10, 11, 12 o 13, una proteína nativa codificada por éste, un ARNm nativo codificado por éste o un fragmento del mismo (GEC) en una muestra de células, tejidos o fluidos corporales obtenidos de la paciente; y

10 (b) la comparación de la medida de los niveles de GEC con los de una muestra de células, tejidos o fluidos corporales obtenidos de un control humano normal, de manera que una diferencia de los niveles de GEC medidos en la paciente con respecto a los niveles de GEC en el control humano normal se asocia con la presencia de un cáncer seleccionado.

15 2. Método diagnóstico indicador de la presencia de metástasis de un cáncer seleccionado entre cáncer de mama, ovario, endometrio y útero en una paciente con dicho cáncer seleccionado, del que no se conocen metástasis, incluyendo dicho método:

20 (a) la medida de los niveles de un polinucleótido que incluye las SEC N° 1, 10, 11, 12 o 13, una proteína nativa codificada por éste, un ARNm nativo codificado por éste o un fragmento del mismo (GEC) en una muestra de células, tejidos o fluido corporal obtenida de la paciente; y

25 (b) la comparación de la medida de los niveles de GEC con los de una muestra de células, tejidos o fluido corporal obtenida de un control humano normal, de manera que un valor superior de los niveles de GEC medidos en la paciente con respecto a los niveles de GEC en el control humano normal se asocia a un cáncer que ha metastatizado.

3. Método de estadificación de un cáncer seleccionado entre cáncer de mama, ovario, endometrio y útero de una paciente con dicho cáncer seleccionado, incluyendo tal método:

30 (a) la medida de los niveles de un polinucleótido que incluye las SEC N° 1, 10, 11, 12 o 13, una proteína nativa codificada por éste, un ARNm nativo codificado por éste o un fragmento del mismo (GEC) en una muestra de células, tejidos o fluido corporal obtenida de la paciente; y

35 (b) la comparación de la medida de los niveles de GEC con los de una muestra de células, tejidos o fluido corporal obtenida de una muestra humana normal de control, de manera que un valor superior de los niveles de GEC en dicha paciente con respecto a los niveles de GEC en el control humano normal se asocia a un cáncer que está progresando y un valor inferior con un cáncer que está en regresión o que remite.

40 4. Método de seguimiento de un cáncer seleccionado entre cáncer de mama, ovario, endometrio y útero en una paciente con dicho cáncer seleccionado para detectar la aparición de metástasis, incluyendo tal método:

45 (a) la medida periódica de los niveles de un polinucleótido que incluye las SEC N° 1, 10, 11, 12 o 13, una proteína nativa codificada por éste, un ARNm nativo codificado por éste o un fragmento del mismo (GEC) en una muestra de células, tejidos o fluido corporal obtenida de la paciente con el cáncer seleccionado del que se desconocen metástasis; y

50 (b) la comparación de la medida periódica de los niveles de GEC con los del tipo de células, tejidos o fluido corporal obtenidos de un control humano normal, de manera que un valor superior de cualquiera de las medidas periódicas de los niveles de GEC en la paciente con respecto a los niveles de GEC en el control humano normal se asocia a un cáncer que ha metastatizado.

5. Método de seguimiento de cambios de estadio de un cáncer seleccionado entre cáncer de mama, ovario, endometrio y útero en una paciente con dicho cáncer seleccionado, incluyendo dicho método:

55 (a) la medida periódica de los niveles de un polinucleótido que incluye las SEC N° 1, 10, 11, 12 o 13, una proteína nativa codificada por éste, un ARNm nativo codificado por éste o un fragmento del mismo (GEC) en una muestra de células, tejidos o fluido corporal obtenida de la paciente con el cáncer seleccionado; y

60 (b) la comparación de las medidas periódicas de los niveles de GEC con los del tipo de células, tejidos o fluido corporal obtenidos de un control humano normal, de manera que un valor superior de cualquiera de las medidas periódicas de los niveles de GEC en la paciente con respecto a los niveles de GEC del control humano normal se asocia a un cáncer que está avanzando de estadio y un valor inferior a un cáncer que está en regresión de estadio o que remite.

65 6. Anticuerpo o fragmento de anticuerpo aislado que se une específicamente a un fragmento de la proteína codificada por la secuencia polinucleotídica SEC N°: 1, donde el fragmento de la proteína codificada por la secuencia polinucleotídica SEC N°: 1 está codificada por la secuencia polinucleotídica SEC N°: 12 o 13.

ES 2 317 704 T3

7. Uso de un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une específicamente a la proteína codificada por la secuencia polinucleotídica SEC N°: 1 o a un fragmento de la proteína codificada por la secuencia polinucleotídica SEC N°: 1, donde el fragmento de la proteína codificada por la secuencia polinucleotídica SEC N°: 1 está codificada por las secuencias polinucleotídicas SEC N°: 10, 11, 12 o 13, en la fabricación de un fármaco para obtener imágenes *in vivo* de un cáncer seleccionado entre cáncer de mama, ovario, endometrio y útero.

8. Uso según la reivindicación 7, de manera que dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo está marcado con iones paramagnéticos o con un radioisótopo.

9. Uso de un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une específicamente a la proteína codificada por la secuencia polinucleotídica SEC N°: 1 o a un fragmento de la proteína codificada por la secuencia polinucleotídica SEC N°: 1, donde el fragmento de la proteína codificada por la secuencia polinucleotídica SEC N°: 1 está codificada por las secuencias polinucleotídicas SEC N°: 10, 11, 10, 10, 12 ó 13, en la fabricación de un fármaco para el tratamiento de un cáncer seleccionado entre cáncer de mama, ovario, endometrio y útero.

10. Uso según la reivindicación 9 en el que dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo está conjugado con un agente citotóxico.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 317 704 T3

LISTA DE SECUENCIAS

<110> Salceda, Susana
Sun, Yongming
Recipon, Herve
Cafferkey, Robert
DIADEXUS LLC

<120> UN NUEVO MÉTODO PARA EL DIAGNÓSTICO, SEGUIMIENTO, ESTADIFICACIÓN IMAGINERÍA Y TRATAMIENTO DE DISTINTOS CÁNCERES

<130> DEX-0043

<140>
<141>

<150> 60/098,880

<151> 02-09-1998

<160> 15

<170> Ver. Patente. 2.0

<210> 1
<211> 2587

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 1

ggaaggcagc gggcagctcc actcagccag taccagata cgctgggaac cttccccagc 60
catggcttcc ctggggcaga tcctcttctg gagcataatt agcatcatca ttattctggc 120
tggagcaatt gactcatca ttggctttgg tatttcaggg agacactcca tcacagtcac 180
tactgtcgcc tcagctggga acattgggga ggatggaatc ctgagctgca cttttgaacc 240
tgacatcaaa ctttctgata tcgtgatata atggctgaag gaagggtgtt taggcttggg 300
ccatgagttc aaagaaggca aagatgagct gtcggagcag gatgaaatgt tcagaggccg 360
gacagcagtg tttgctgac aagtgatagt tggcaatgcc tctttgcggc tgaaaaacgt 420
gcaactcaca gatgctggca cctacaaatg ttatatcadc acttctaaag gcaaggggaa 480
tgctaacctt gagtataaaa ctggagcctt cagcatgccg gaagtgaatg tggactataa 540
tgccagctca gagacctgc ggtgtgaggc tccccgatgg ttccccccagc ccacagtggg 600
ctgggcatcc caagttgacc agggagccaa cttctcggaa gtctccaata ccagctttga 660
gctgaactct gagaatgtga ccatgaaggt tgtgtctgtg ctctacaatg ttacgatcaa 720
caacacatac tcctgtatga ttgaaaatga cattgccaac gcaacagggg atatcaaagt 780

60

65

ES 2 317 704 T3

gacagaatcg gagatcaaaa ggcggagtca cctacagctg ctaaactcaa aggcttctct 840
 gtgtgtctct tctttctttg ccatcagctg ggcacttctg cctctcagcc cttacctgat 900
 5 gctaaaataa tgtgccttgg ccacaaaaaa gcatgcaaag tcattgttac aacagggatc 960
 tacagaacta tttcaccacc agatatgacc tagttttata tttctgggag gaaatgaatt 1020
 catatctaga agtctggagt gagcaaaaaa gagcaagaaa caaaaagaag ccaaaagcag 1080
 10 aaggctccaa tatgaacaag ataaatctat cttcaaagac atattagaag ttgggaaaat 1140
 aattcatgtg aactagacaa gtgtgttaag agtgataagt aaaatgcacg tggagacaag 1200
 tgcacccca gatctcaggg acctccccct gcctgtcacc tggggagtga gaggacagga 1260
 15 tagtgcattg tctttgtctc tgaattttta gttatatgtg ctgtaatgtt gctctgagga 1320
 agcccctgga aagtctatcc caacatatcc acatcttata ttccacaaat taagctgtag 1380
 tatgtacct aagacgtgc taattgactg ccacttcgca actcaggggc ggctgcattt 1440
 20 tagtaatggg tcaaatgatt cactttttat gatgcttcca aagggtgcctt ggcttctctt 1500
 cccaactgac aaatgccaaa gttgagaaaa atgatcataa ttttagcata aacagagcag 1560
 tcggcgacac cgattttata aataaactga gcaccttctt tttaaacaaa caaatgcggg 1620
 25 tttatttctc agatgatgtt catccgtgaa tgggccaggg aaggacctt caccttgact 1680
 atatggcatt atgtcatcac aagctctgag gcttctcctt tccatcctgc gtggacagct 1740
 aagacctcag ttttcaatag catctagagc agtgggactc agctgggggtg atttcgcccc 1800
 30 ccatctccgg gggaaatgtct gaagacaatt ttggttacct caatgagggg gtggaggagg 1860
 atacagtgct actaccaact agtggataaa ggccagggat gctgctcaac ctctaccat 1920
 gtacaggagc tctccccatt acaactacct aatccgaagt gtcaactgtg tcaggactaa 1980
 35 gaaaccctgg ttttgagtag aaaagggcct ggaaagaggg gagccaacaa atctgtctgc 2040
 ttctcacatt agtcattggc aaataagcat tctgtctctt tggctgctgc ctacgacag 2100
 agagccagaa ctctatcggg caccaggata acatctctca gtgaacagag ttgacaaggc 2160
 40 ctatgggaaa tgctgatgg gattatcttc agcttgttga gcttctaagt ttctttccct 2220
 tcattctacc ctgcaagcca agttctgtaa gagaaatgcc tgagttctag ctacaggttt 2280
 cttactctga atttagatct ccagaccctt cctggccaca attcaaatta aggcaacaaa 2340
 45 catatacctt ccatgaagca cacacagact tttgaaagca aggacaatga ctgcttgaat 2400
 tgaggccttg aggaatgaag ctttgaagga aaagaatact ttgtttccag ccccttccc 2460
 acactcttca tgtgttaacc actgccttcc tggaccttgg agccacggtg actgtattac 2520
 50 atgttgttat agaaaactga ttttagagtt ctgatcgttc aagagaatga ttaaatatac 2580
 atttctt 2587

<210> 2

<211> 2070

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 2

cacagagaga ggcagcagct tgctcagcgg acaaggatgc tgggcgtgag ggaccaaggc 60
 ctgccctgca ctcgggcctc ctccagccag tgctgaccag ggacttctga cctgctggcc 120
 65 agccagggacc tgtgtgggga ggccctcctg ctgccttggg gtgacaatct cagctccagg 180

ES 2 317 704 T3

ctacagggag accgggagga tcacagagcc agcatgttac aggatcctga cagtgatcaa 240
 cctctgaaca gcctcgatgt caaacccctg cgcaaaccce gtatccccat ggagaccttc 300
 5 agaaaggtgg ggatccccat catcatagca ctactgagcc tggcgagtat catcattgtg 360
 gttgtcctca tcaaggtgat tctggataaa tactacttcc tctgeggga gcctctccac 420
 ttcateccga ggaagcagct gtgtgacgga gagctggact gtcccttggg ggaggacgag 480
 10 gagcactgtg tcaagagctt ccccgaaggg cctgcagtgg cagtccgcct ctccaaggac 540
 cgatccacac tgcaggtgct ggactcggcc acaggggaact ggttctctgc ctgtttcgac 600
 aacttcacag aagctctcgc tgagacagcc tgtaggcaga tgggctacag cagcaaacc 660
 15 actttcagag ctgtggagat tggcccagac caggatctgg atgttgttga aatcacagaa 720
 aacagccagg agcttcgcat gcggaactca agtgggcect gtctctcagg ctccctggtc 780
 tccctgcact gtcttgctg tgggaagagc ctgaagacce cccgtgtggt ggggtggggag 840
 20 gaggcctctg tggattcttg gccttggcag gtcagcatcc agtacgacaa acagcacgtc 900
 tgtggagggga gcatcctgga cccccactgg gtccctcagc gcagcccact gcttcaggaa 960
 acataccgat gtgttcaact ggaaggtgcg ggcaggctca gacaaactgg gcagcttccc 1020
 25 atccctggct gtggccaaga tcatcatcat tgaattcaac cccatgtacc ccaaagacaa 1080
 tgacatcgcc ctcatgaagc tgcagttccc actcactttc tcaggcacag tcaggcccat 1140
 ctgtctgccc ttctttgatg aggagctcac tccagccacc ccaactctgga tcattggatg 1200
 30 gggctttacg aagcagaatg gaggggaagat gtctgacata ctgctgcagg cgtcagtcca 1260
 ggtcattgac agcacacggt gcaatgcaga cgatgcgtac cagggggaag tcaccgagaa 1320
 gatgatgtgt gcagggcatcc cggaaggggg tgtggacacc tgccaggggtg acagtgggtg 1380
 35 gcccctgatg taccaatctg accagtggca tgtggtgggc atcgttagct ggggctatgg 1440
 ctgcgggggc ccgagcacc caggagtata caccaagtc tcagcctatc tcaactggat 1500
 ctacaatgtc tggaaaggctg agctgtaatg ctgctgcccc tttgcagtgc tgggagccgc 1560
 40 ttccttctg cctgcccac ctggggatcc cccaaagtca gacacagagc aagagtcccc 1620
 ttgggtacac ccctctgccc acagcctcag catttcttgg agcagcaaag ggctcaatt 1680
 cctataagag accctcgcag cccagaggcg cccagaggaa gtcagcagcc ctagctcggc 1740
 45 cacacttggg gctcccagca tcccaggag agacacagcc cactgaacaa ggtctcaggg 1800
 gtattgctaa gccaaagaag aactttcca cactactgaa tggaaagcagg ctgtcttcta 1860
 aaagcccaga tcaactgtgg ctggagagga gaaggaaagg gtctgcgcca gccctgtccg 1920
 50 tcttcaccca tccccagcc tactagagca agaaaccagt tgtaataaa aatgcactgc 1980
 cctactgttg gtatgactac cgttacctac tgttgattg ttattacagc tatggccact 2040
 attattaaag agctgtgtaa catctctggc 2070

55 <210> 3
 <211> 1709
 <212> ADN
 60 <213> *Homo sapiens*

<400> 3
 65 agcagactca caccagaact acattcctg gccccctgcc tgtgtgcttc tggccaggcc 60
 ttggttgga agtctgacct gagaaaagga tctgcagaaa atcagactat gggatcactt 120

ES 2 317 704 T3

tgtttgtgca ttgggaatga cattctttcc caccaccagga aaacctttgg gactttcaga 180
 gacattgtgg ctagccaacc acatggctcag cctcaaagt gagaggctca gtaaccctcc 240
 5 taccctaga gaattccaaa gtgtggatgt aatttaacta gaaagccatt ggtgactatc 300
 tgtgatcctc tggaaagtatg ctatgttggt tataatcttg atccaaagcc agagggaacc 360
 acaatgacta gtaaaacggt ggtctcaatg cccacttagc ctctgcctct gaatttgacc 420
 10 atagtggcgt tcagctgata gagcgggaag aagaaatatg cattttttat gaaaaataa 480
 atatccaaga gaagatgaaa ctaaatggag aaattgaaat acatctactg gaagaaaaga 540
 tccaattcct gaaaatgaag attgctgaga agcaaagaca aatttgtgtg acccagaaat 600
 15 tactgccagc caagaggtcc ctggatgccg acctagctgt gctccaaatt cagttttcac 660
 agtgtacaga cagaattaaa gacctggaga aacagttcgt aaagcctgat ggtgagaata 720
 gagctcgctt ccttccaggg aaagatctga ccgaaaaaga aatgatccaa aaattagaca 780
 20 agctggaact acaactggcc aagaaggagg agaagctgct ggagaaggat ttcatctatg 840
 agcaggtctc caggctcaca gacaggctct gcagcaaac tcagggctgc aagcaggaca 900
 cactgctctt agccaagaag atgaatggct atcaaagaag gatcaaaaat gcaactgaga 960
 25 aatgatggc tcttgttgct gagctgtcca tgaacaagc cctaaccatt gaactccaaa 1020
 aggaagtcag ggagaaagaa gacttcatct tcaactgcaa ttccaggata gaaaaaggtc 1080
 tgccactcaa taaggaaatt gagaaagaat ggttgaagt ccttcgagat gaagaaatgc 1140
 30 acgccttggc catcgctgaa aagtctcagg agttcttggga agcagataat cgccagctgc 1200
 ccaatggtgt ttacacaact gcagagcagc gtccgaatgc ctacatccca gaagcagatg 1260
 ccaactcttc tttgccaaaa cttatgggtg ctttggctcc ttttaaacc agtgaacctg 1320
 35 gagccaatat gaggcacata aggaaacctg ttataaagcc agttgaaatc tgaatatgtg 1380
 aacaaatcca ggcctctcaa ggaaaagact tcaaccaggc ttccttgtac ccacaggtga 1440
 aaaatgtgag cataatactt ctaatattat tgataagtaa ggtaaccaca attagtcagc 1500
 40 aacagagtac aacagggttt ctatttacc accaactact ataccttca tgacgttgaa 1560
 tgggacatag aactgtccta catttatgtc aaagtatata tttgaatcgc ttatattttc 1620
 ttttctactc tttatattga gtacattcca gaaatttgta gtaggcaagg tgctataaaa 1680
 45 atgcactaaa aataaatctg ttctcaatg 1709

<210> 4

<211> 257

50 <212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 4

55 ttaatgggta agtatttttt atatgcttta gctatagcta aagaaaactg atacttaaca 60
 aagttgaata gtattattca ctgggtgctcc taaaatattg tttttcagtg taaaatatgc 120
 60 atatcttcta tatttaatat gaaagtcttg aaatgtatca gacagaaggg gatttcagtt 180
 tgcaaataat gagcaatgta gcaattttaa cacatttcat aaatatatat tttgtcattg 240
 gtggagagca ccatttg 257

<210> 5

65 <211> 359

<212> ADN

ES 2 317 704 T3

<213> *Homo sapiens*

<400> 5

5 g c c t g a g a g c a c t t a g c g t t c a t g a g t g t c c c c a c c a t g g c c t g g a t g a t g e t t t c t c t c 60
g g a c t c c t t g c t t a t g g a t c a g g t c a g g g a g t g g a t t c t c a g a c t g t g g t g a c c c a a g a g 120
c c a t c g t t a t c a g t g t c c c c t g g a g g g a c a g t c a c a c t c a c t t g t g g c t t g g c c t e t g a c 180
10 t c a g t c t c t a c t a a t t t c t t c c c c a c c t g g t a c c a g c a g a c c c c a g g c c a g g c t c c a c g c 240
a c g t c a t c t a c a g c a c a a g c a c t c g c t c t t c t g g g g t c c c t g a t c g t t t c t c t g g c t c c 300
a t c c t t g g g a a c a a a g c t g c c c t c a c c a t t a c g g g g g c c c a g g c a g a t g a t g a a t c t g a 359

15 <210> 6

<211> 1372

<212> ADN

20 <213> *Homo sapiens*

<220>

<221> incierto

25 <222> (6)

<220>

<221> incierto

30 <222> (9)

<400> 6

c c t t a n a g n c t t g g t t g c c a a c a g a a t g c c c a t a t c c g t c t t a c t t g t g a g g a a g c t t g 60
35 c c t t g g g c g c c c t c t g c t g g c c c t c c t g a a g c t a a c a g g g g c g a g t g c t c g g t g g t t t a c 120
a a a t t g c c t c c a t g c a g a c t a t g a a a c t g t t c a g c c t g c t a t a g t t a g a t c t c t g g c a c t 180
40 g g c c c a g g a g g t c t t g c a g a t t t g c a g a t c a a g g a g a a c c c a g g a g t t t c a a g a a g c g g 240
c t a g t a a a g g t c t c t g a g a t c c t t g c a c t a g t a c a t c c t c a g g g t a g g a g g a a g a t g g c 300
t t c c a g a a g c a t g c g g c t g c t c c t a t t g c t g a g c t g c c t g c c a a a a c a g g a g t c c t g g g 360
45 t g a t a t c a t c a t g a g a c c c a g c t g t g c t c c t g g g a t g g t t t a c c a c a a g t c c a a t t g c t 420
a t g g t t a c t t c a g g a a g c t g a g g a a c t g g t c t g a t g c c g a g c t c g a g t g t c a g t c t t a c g 480
g a a a c g g a g c c c a c c t g g c a t c t a t c c t g a g t t t a a a g g a a g c c a g c a c c a t a g c a g a g t 540
50 a c a t a a g t g g c t a t c a g a g a a g c c a g c c g a t a t g g a t t g g c c t g c a c g a c c c a c a g a a g a 600
g g c a g c a g t g g c a g t g g a t t g a t g g g g c c a t g t a t c t g t a c a g a t c c t g g t c t g g c a a g t 660
c c a t g g g t g g g a a c a a g c a c t g t g c t g a g a t g a g c t c c a a t a a c a a c t t t t t a a c t t g g a 720
55 g c a g c a a c g a a t g c a a c a a g c g c c a a c a c t t c c t g t g c a a g t a c c g a c c a t a g a g c a a g a 780
a t c a a g a t t c t g c t a a c t c c t g c a c a g c c c c g t c c t c t t c c t t t c t g c t a g c c t g g c t a a 840
a t c t g c t c a t t a t t t c a g a g g g g a a c c t a g c a a a c t a a g a g t g a t a a g g g c c t a c t a c 900

60

65

ES 2 317 704 T3

actggctttt ttaggcttag agacagaaac tttagcattg gcccagtagt ggcttctagc 960
tctaaatggt tgccccgcca tccctttcca cagtatcctt cttccctcct cccctgtctc 1020
5 tggctgtctc gagcagtcta gaagagtgca tctccagcct atgaaacagc tgggtctttg 1080
gccataagaa gtaaagattt gaagacagaa ggaagaaact caggagtaag cttctagccc 1140
ccttcagctt ctacaccctt ctgccctctc tccattgect gcaccccacc ccagccactc 1200
10 aactcctgct tgtttttcct ttggccatgg gaaggtttac cagtagaatc cttgctaggt 1260
tgatgtgggc catacattcc ttttaataaac cattgtgtac ataagagggt gctgtgttcc 1320
agttcagtaa atggtgaatg tggaaaagtg aaataagacc aagaaataca aa 1372

15 <210> 7

<211> 291

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

20

<220>

<221> incierto

<222> (277)

25

<400> 7

agaatggtag tagtaagaag aagaaaaata gaggatctga atgtattttg aaggtagagt 60

30

ccactggact tagagatgga ttgaatgtgg aagattaagg aaagggagaa atgaaagata 120

gtcttaggtt tcatcttcag atgactgggt gaacagcagt gttctttgct aagatgggga 180

agactagggg aaagagccag ttctgtattg agcatattat atttaagaca atcccatctg 240

35

ggtccaaaga caatggtgat tttttttcct agatacntgc ctttagacc t 291

<210> 8

<211> 1275

40 <212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<220>

45 <221> incierto

<222> (410)

<220>

50 <221> incierto

<222> (728)..(756)

<220>

55 <221> incierto

<222> (957)

60

65

ES 2 317 704 T3

<400> 8

```

    attctagaac atatgtataa gctaaaaaca gtatcttact cagatcagta gttatcgtgt 60
5   ctatcagcta taaaaaaaaat caactgccag ccaagaactt taaaacttta agctgtgtat 120
    tatagaaccg ttttgtgtag cattggaata ttgtccattt tgtaagtcac tgtgaatggt 180
    ctttaattatc agcttgaagg tatttttgta taaaagttg acattgaaga acctaagtgg 240
10  atgatgggat ttggggccag tagtgaaagt atgtttcctc taaaatattt ccctaaacag 300
    tggatatacat ggttatttta ttatgagatt tgtatatggt ctgtgtttct ctgtgaacaa 360
    tgtttcagtc tctctgtcac catatgtaag gggaggtcca caaatatagn actacattgc 420
15  acaaaactaa aattgttaat tacaagaaaa tataggtgct taccttttga aggtttatta 480
    atacatatgg ttgtcacaat acgtatatat gataaatggt gtacatatac agatgtttat 540
    ggtgtataaaa tttttctata cccaattaga attatcttcc tgattcttta ttcaataaca 600
20  tgctaattcc tcttctatgt tctatagtga cagaatgcta acttttctta taccctggca 660
    gaggacagag gagtctggtc taggatgggg aactgaattt ttgaacgaaa aggaaagaga 720
    aaggatgnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnntaat gtttcttagt cattttgatt 780
25  ggccatttga acagtctaca agtttaacgt tatttccagt gaagtaggat ggctgaccta 840
    gcaatacatg tttcttcaaa agggtaaaca tgcttttagtg acctaaagct aaattttgta 900
    catttgacat caggggtggt ataagtactg cacttaatac aaagctattt ctcaatngtg 960
30  ttatttttga gacaaatfff tcttcacat taacttcttg ttggtagctt tttgttttgt 1020
    aaaaattgag agatggcaat gcttatctca accagattat ccatctgcag aattaaggta 1080
    tgcaactggg aaataaaaga caaatgctcc agtttgtctt tctcaacctt tgagttctta 1140
35  accttgagt taaaacctag tctaaatagt gggaaatgct tggtttacag taaggttttc 1200
    ttgggaagga tcttggtttt gtgatctatt tgtgaattaa ggagtagatg ttaaccatta 1260
    ttttatagat aagtg

```

1275

40 <210> 9

<211> 2479

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

45

<400> 9

```

    gtcataattga acattccaga tacctatcat tactcgatgc tgttgataac agcaagatgg 60
50  ctttgaactc agggtcacca ccagctattg gaccttacta tgaaaacctat ggataccaac 120
    cggaaaaccc ctatcccgca cagcccactg tggccccac tgtctacgag gtgcatccgg 180
    ctcagtacta cccgtcccc gtgccccagt acgccccgag ggtcctgacg caggcttcca 240
55  accccgtcgt ctgcaacgag cccaaatccc catccgggac agtgtgcacc tcaaagacta 300
    agaaagcact gtgcatcacc ttgaccctgg ggaccttct cgtgggagct gcgctggccg 360
    ctggcctact ctggaagttc atgggcagca agtgctccaa ctctgggata gagtgcgact 420
60  cctcaggtac ctgcatcaac ccctctaact ggtgtgatgg cgtgtcacac tgccccggcg 480
    gggaggacga gaatcggtgt gttcgcctct acggacccaa ctctatcctt cagatgtact 540
    catctcagag gaagtccctg caccctgtgt gccaaagcga ctggaacgag aactacgggc 600

```

65

ES 2 317 704 T3

```

gggcggcctg cagggacatg ggctataaga ataattttta ctctagccaa ggaatagtgg 660
atgacagcgg atccaccagc tttatgaaac tgaacacaag tgccggcaat gtcgatatct 720
5  ataaaaaact gtaccacagt gatgcctggt cttcaaaagc agtggtttct ttacgctggt 780
tagcctgcgg ggccaacttg aactcaagcc gccagagcag gatcgtgggc ggtgagagcg 840
cgctcccggg ggctggccc tggcaggtca gcctgcacgt ccagaacgtc cacgtgtgcg 900
10  gaggctccat catcaccccc gagtggatcg tgacagccgc ccaactgcgtg gaaaaacctc 960
ttaacaatcc atggcattgg acggcatttg cggggatttt gagacaatct ttcattgtct 1020
atggagccgg ataccaagta caaaaagtga tttctcatcc aaattatgac tccaagacca 1080
15  agaacaatga cattgcgctg atgaagctgc agaagcctct gactttcaac gacctagtga 1140
aaccagtgtg tctgcccac ccaggcatga tgctgcagcc agaacagctc tgctggattt 1200
ccgggtgggg ggccaccgag gagaaaggga agacctcaga agtgctgaac gctgccaagg 1260
20  tgcttctcat tgagacacag agatgcaaca gcagatatgt ctatgacaac ctgatcacac 1320
cagccatgat ctgtgccggc ttctgcaggg ggaacgtcga ttcttgccag ggtgacagtg 1380
gagggcctct ggtcacttcg aacaacaata tctggtggct gataggggat acaagctggg 1440
25  gttctggctg tgccaaagct tacagaccag gagtgtacgg gaatgtgatg gtattcacgg 1500
actggattta tcgacaaatg aaggcaaacg gctaatecac atggctctcg tccttgacgt 1560
cgttttacaa gaaaaaatg gggctggttt tgcttccccg tgcatgattt actcttagag 1620
30  atgattcaga ggtcacttca tttttattaa acagtgaact tgtctggctt tggcactctc 1680
tgccatactg tgcaggctgc agtggtccc ctgcccagcc tgctctccct aacccttgt 1740
ccgcaagggg tgatggccgg ctggttggtg gcactggcgg tcaattgtgg aaggaagagg 1800
35  gttggaggct gccccattg agatcttct gctgagtctt ttccaggggc caattttgga 1860
tgagcatgga gctgtcactt ctcaactgct ggatgacttg agatgaaaaa ggagagacat 1920
ggaaaggagg acagccaggt ggcacctgca gcggctgcc tctggggcca cttggtagtg 1980
40  tcccagcct acttcacaag gggattttgc tgatgggttc ttagagcctt agcagccctg 2040
gatggtggcc agaaataaag ggaccagccc ttcattgggtg gtgacgtggt agtcacttgt 2100
aaggggaaca gaaacatttt tgttcttatg gggtgagaat atagacagtg cccttgggtg 2160
45  gaggggaagca attgaaaagg aacttgccct gagcactct ggtgcaggtc tccacctgca 2220
cattgggtgg ggctcctggg agggagactc agccttctc ctcatcctcc ctgacctgc 2280
tcctagcacc ctggagagtg aatgccctt ggtccctggc agggcgccaa gtttggcacc 2340
50  atgtcggcct cttcaggcct gatagtcatt ggaaattgag gtccatgggg gaaatcaagg 2400
atgctcagtt taaggtagac tgtttccatg ttatgtttct acacattgat ggtggtgacc 2460
ctgagttcaa agccatctt

```

55

<210> 10

<211> 576

<212> ADN

60

<213> *Homo sapiens*

<400> 10

65

```

ttcaaagaca tattagaagt tgggaaaata attcatgtga actagacaag tgtgttaaga 60
gtgataagta aatgcacgt ggagacaagt gcatccccag atctcagga cctccccctg 120

```

ES 2 317 704 T3

cctgtcacct ggggagtgag aggacaggat agtgcattgt ctttgtctct gaatttttag 180
 ttatatgtgc tgtaatggtg ctctgaggaa gcccttgaa agtctatccc aacatatcca 240
 5 catcttataat tccacaaatt aagctgtagt atgtacccta agacgctgct aattgactgc 300
 cacttcgcaa ctccagggcg gctgcatttt agtaatgggt caaatgattc actttttatg 360
 atgcttccaa aggtgccttg gcttctcttc ccaactgaca aatgccaaag ttgagaaaaa 420
 10 tgatcataat tttagcataa acagagcagt cggcgacacc gattttataa ataaactgag 480
 caccttcttt ttaaacaac aaatgcgggt ttatttctca gatgatgttc atccgtgaat 540
 ggtccaggga aggacctttc accttgacta tatggc 576

15 <210> 11

<211> 890

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

20

<400> 11

caagctctga ggcttctcct ttccatcctg cgtggacagc taagacctca gttttcaata 60
 25 gcatctagag cagtgggact cagctggggg gatttcgccc cccatctccg ggggaatgtc 120
 tgaagacaat tttgggtacc tcaatgaggg agtggaggag gatacagtgc tactaccaac 180
 tagtggataa aggccaggga tgctgctcaa cctcctacca tgtacaggga cgtctcccca 240
 30 ttacaactac ccaatccgaa gtgtcaactg tgtcaggact aagaaaccct ggttttgagt 300
 agaaaagggc ctggaaagag gggagccaac aaatctgtct gcttctcac attagtcatt 360
 ggcaaataag cttctgtct ctttggctgc tgccctcagca cagagagcca gaactctatc 420
 35 gggcaccagg ataacatctc tcagtgaaca gagttgacaa ggccatggg aaatgcctga 480
 tgggattatc ttcagcttgt tgagcttcta agtttctttc ccttcattct accctgcaag 540
 ccaagttctg taagagaaat gcctgagttc tagctcaggt tttcttactc tgaatttaga 600
 40 tctccagacc cttctggcc acaattcaaa ttaaggcaac aaacatatac cttccatgaa 660
 gcacacacag acttttgaag gcaaggacaa tgactgcttg aattgaggcc ttgaggaatg 720
 aagctttgaa ggaaaagaat actttgtttc cagccccctt cccacactct tcatgtgtta 780
 45 accactgcct tcttgacact tggagccacg gtgactgtat tacatgttgt tatagaaaac 840
 tgattttaga gttctgatcg ttcaagagaa tgattaaata tacatttctc 890

<210> 12

50 <211> 406

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

55 <220>

<221> incierto

<222> (30)

60 <220>

<221> incierto

<222> (248)

65 <220>

<221> incierto

ES 2 317 704 T3

<222> (383)

<400> 12

```

5      gtgaatgtgg actataatgc cagctcagan accttgcggt gtgaggctcc ccgatggttc 60
      ccccagccca cagtggctcg ggcattccaa gttgaccagg gagccaactt ctcggaagtc 120
      tccaatacca gctttgagct gaactctgag aatgtgacca tgaaggttgt gtctgtgctc 180
10     tacaatgtta cgatcaacaa cacatactcc tgtatgattg aaaatgacat tgccaaagca 240
      acaggggnta tcaaagtgac agaatcggag atcaaaaggc ggagtcacct acagctgcta 300
      aactcaaagg cttctctgtg tgtctcttct ttctttgccca tcagctgggc acttctgcct 360
15     ctccagccctt acctgatgct aanataatgt gccttgccca caaaaa                406
  
```

<210> 13

<211> 462

20 <212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 13

```

25     ggaaggcagc ggcagctcca ctccagcagt acccagatac gctgggaacc ttccccagcc 60
      atggcttccc tggggcagat cctcttctgg agcataatta gcatcatcat tattctggct 120
      ggagcaattg cactcatcat tggctttggt atttcagggg gacactccat cacagtcact 180
30     actgtcgcct cagctgggaa cattggggag gatggaatcc tgagctgcac ttttgaacct 240
      gacatcaaac tttctgatat cgtgatacaa tggctgaagg aaggtgtttt aggcttggtc 300
      catgagttca aagaaggcaa agatgagctg tcggagcagg atgaaatgtt cagaggccgg 360
35     acagcagtgt ttgctgatca agtgatagtt ggcaatgcct ctttgccgct gaaaaacgtg 420
      caactcacag atgctggcac ctacaaatgt tataatcatca ct                462
  
```

<210> 14

40 <211> 272

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

45 <400> 14

```

      gcagcttgct cagcggacaa ggatgctggg cgtgaggac caaggcctgc cctgcactcg 60
      ggcctcctcc agccagtgct gaccagggac ttctgacctg ctggccagcc aggacctgtg 120
50     tggggaggcc ctctgctgc cttggggtga caatctcagc tccaggctac agggagaccg 180
      ggaggatcac agagccagca tggatcctga cagtgatcaa cctctgaaca gcctcgtcaa 240
  
```

<210> 15

55 <211> 492

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

60

65

ES 2 317 704 T3

<400> 15

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

ES 2 317 704 T3

Lys Val Leu Leu Ile Glu Thr Gln Arg Cys Asn Ser Arg Tyr Val Tyr
405 410 415

5

Asp Asn Leu Ile Thr Pro Ala Met Ile Cys Ala Gly Phe Leu Gln Gly
420 425 430

10

Asn Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Thr Ser
435 440 445

15

Asn Asn Asn Ile Trp Trp Leu Ile Gly Asp Thr Ser Trp Gly Ser Gly
450 455 460

20

Cys Ala Lys Ala Tyr Arg Pro Gly Val Tyr Gly Asn Val Met Val Phe
465 470 475 480

25

Thr Asp Trp Ile Tyr Arg Gln Met Lys Ala Asn Gly
485 490

30

35

40

45

50

55

60

65