

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 600 631**

51 Int. Cl.:

A61K 38/18 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.11.2010** **PCT/US2010/056627**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.05.2011** **WO11060333**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2010** **E 10830834 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016** **EP 2498799**

54 Título: **Uso de proteínas del dominio extracelular de FGFR1 para tratar cánceres caracterizados por mutaciones activadoras dependientes de ligando en FGFR2**

30 Prioridad:

13.11.2009 US 261291 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.02.2017

73 Titular/es:

FIVE PRIME THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
Two Corporate Drive,
South San Francisco, CA 94080

72 Inventor/es:

HARDING, THOMAS y
KAVANAUGH, MICHAEL, W.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 600 631 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

Uso de proteínas del dominio extracelular de FGFR1 para tratar cánceres caracterizados por mutaciones activadoras dependientes de ligando en FGFR2

Campo de la invención

La presente invención se refiere al uso de las proteínas del dominio extracelular del Receptor del Factor de crecimiento de Fibroblastos 1 (FGFR1) para el tratamiento de cánceres que se caracterizan por mutaciones activadoras en el Receptor del Factor de Crecimiento de Fibroblastos 2 (FGFR2).

Antecedentes y sumario de la invención

El Factor de Crecimiento de Fibroblastos (FGF) y el Receptor del Factor de Crecimiento de Fibroblastos (FGFR) proteicos están implicados en varios eventos de señalización celular. Hay 4 FGFR diferentes (FGFR1, FGFR2, FGFR3, y FGFR4), cada uno con diferentes especificidades para los 22 FGF diferentes. Además, algunos FGFR están cortados y empalmados alternativamente, dando lugar a patrones de especificidad de ligando adicionales. Por ejemplo, el FGFR2 IIb generalmente se expresa en el tejido epitelial y se activa al unirse con un grupo de FGF mientras que el FGFR2 IIc generalmente se expresa en el tejido mesenquimático y se activa por un grupo de FGF diferente.

Ciertos cánceres y trastornos genéticos se caracterizan por mutaciones activadoras en la secuencia de aminoácidos de FGFR2. Por ejemplo, ciertos subgrupos de pacientes con distintos cánceres, tales como los cánceres endometrial, de mama, de pulmón, gástrico y ovárico, presentan mutaciones en FGFR2. (Véase, por ejemplo, the Catalog of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC) en <http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/cosmic/> que proporciona un catálogo de cambios somáticos que se han informado en la familia de FGFR). Estas mutaciones activadoras de FGFR2 pueden producirse en el dominio extracelular, por ejemplo, en la región bisagra entre los dominios IgII e IgIII o en el dominio IgIII o en el dominio intracelular tirosina cinasa (Véase la Figura 1). En general, las mutaciones en la región bisagra IgII-IgIII y el dominio IgIII pueden alterar la especificidad al ligando del receptor, por ejemplo, aumentando la afinidad del receptor por sus ligandos normales y/o aumentando la promiscuidad del receptor por otros ligandos distintos. Por lo tanto, estas mutaciones son dependientes del ligando, lo que significa que sus efectos dependen de la unión de FGFR2 a uno o más de sus ligandos. En algunos casos, se puede observar una alteración del patrón de corte y empalme del ARN del FGFR2 mutante. Por el contrario, se piensa que las mutaciones en el dominio tirosina cinasa son en general independientes del ligando, lo que significa que el FGFR2 es activo tanto en presencia como en ausencia de sus ligandos.

El cáncer endometrial, por ejemplo, es un cáncer común en los países industrializados, pero tiene bajas tasas de supervivencia para los que no se pueden tratar quirúrgicamente. Actualmente, la mayoría de los pacientes se tratan con histerectomía, ya que no hay tratamientos curativos para los pacientes cuyos cánceres no se pueden extirpar quirúrgicamente o cuyos cánceres recidivan tras la cirugía. Por lo tanto, existe la necesidad de tratamientos no quirúrgicos para este cáncer. Se ha expuesto en varias publicaciones que las mutaciones en FGFR2 están presentes en aproximadamente el 15-16 % de los carcinomas endometriales. (Véase, por ejemplo, P.M. Pollock et al., Oncogene 26: 7158-7162 (2007); A. Dutt et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 105(25): 8713-8717 (2008); M. Katoh, Int. J. Oncol. 33: 233-237 (2008); documento WO2008/118877; documento WO2005/115363). Varias de dichas mutaciones se localizan en la región bisagra IgII-IgIII y el dominio IgIII de FGFR2. Una mutación en FGFR2 que se observa comúnmente en las células tumorales endometriales es S252W, que se encuentra en aproximadamente el 7 % de los casos. Además, se encontró la mutación P253R en aproximadamente el 2 % de los casos de cáncer endometrial. (Véase Id.; Fig. 1).

Estas mutaciones S252W y P253R son las mismas mutaciones que se encuentran en la línea germinal de pacientes con el Síndrome de Apert, enfermedad genética que produce craneosinostosis y sindactilia. Los estudios estructurales y bioquímicos del receptor FGFR2 mutante con S252W sugieren que los mutantes con S252W y P253R pueden producir que la proteína FGFR2 se una más fuertemente a sus ligandos FGF normales así como que se una a otros ligandos FGF a los que normalmente no se une. (Véase, K. Yu et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97: 14536-41 (2000); O.A. Ibrahim et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98: 7182-87 (2001)). Además, el FGFR2 se corta y empalma alternativamente y su función se regula en parte por medio de la expresión de isoformas cortadas y empalmadas diferentes con especificidades por diferentes ligandos en diferentes tejidos. Por ejemplo, Yu et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97: 14536-41 (2000)) expuso que la forma FGFR2 IIb se expresa en células epiteliales y se puede activar al unirse a FGF7 y FGF10 mientras que la forma FGFR2 IIc se expresa en células mesenquimáticas y se puede activar al unirse a FGF2, FGF4, FGF5, FGF8, y FGF9. (Véase también la Fig. 1) Yu et al., también expusieron que la mutación S252W puede alterar esta regulación basada en el corte y empalme de la función de FGFR2. La forma FGFR2 IIb S252W no solo se puede unir más fuertemente a sus ligandos normales tal como FGF7 y FGF10, sino que también se puede activar por los ligandos FGF2, FGF6, y FGF9 de FGFR2 IIc.

La presente invención se refiere al uso de R1Mut4 para tratar cánceres, por ejemplo cánceres endometriales, que se caracterizan por la expresión de una proteína FGFR2 IIb con una mutación puntual en la posición 252 y/o la

posición 253, tales como S252W o P253R. La presente invención se refiere también al uso de otros ECD de FGFR1 para tratar cánceres que se caracterizan por mutaciones activadoras de FGFR2 dependientes de ligando, tales como por ejemplo, el cáncer endometrial.

Los presentes inventores han descubierto que una molécula de fusión del ECD de FGFR1 llamada R1Mut4 (SEQ ID NO: 22) inhibe el crecimiento de las células de carcinoma endometrial que expresan una proteína FGFR2 IIIb mutante S252W, tanto *in vitro* como en un modelo de xenoinjerto en ratón. (Véase las Figuras 2-7). En el modelo de xenoinjerto en ratón, R1Mut4 inhibía drásticamente el crecimiento de un tumor derivado de células de carcinoma endometrial que portaban la mutación S252W en FGFR2. (Véase la Figura 7). Los presentes inventores también han descubierto que R1Mut4 inhibe el crecimiento tumoral de una manera dependiente de la dosis en un modelo de xenoinjerto de cáncer endometrial terapéutico (o establecido) utilizando células MFE-280 de carcinoma endometrial humano con un locus genómico FGFR2 mutado con S252W. (Véase la Figura 8). Además, el R1Mut4 inhibía parcialmente el crecimiento celular en la línea celular HCC1143 de carcinoma de mama que porta la mutación R203C de FGFR2. (Véase la Figuras 9 y 10).

La presente invención también se refiere a la inhibición del crecimiento de células tumorales que expresan la mutación puntual de la serina 252 por triptófano en la proteína FGFR2 o la mutación puntual de la prolina 253 por arginina en la proteína FGFR2 que comprende la exposición de las células tumorales a una cantidad de una molécula de fusión ECD de FGFR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22, eficaz para inhibir el crecimiento de las células tumorales.

La presente invención se refiere adicionalmente al tratamiento de un cáncer en un sujeto, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una molécula de fusión ECD de FGFR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22 al sujeto, en el que el cáncer se caracteriza porque tiene células tumorales que expresan la mutación puntual de serina 252 por triptófano de la proteína FGFR2 o la mutación puntual de prolina 253 por arginina de la proteína FGFR2.

Breve descripción de los dibujos

Los dibujos adjuntos, que se incorporan y constituyen una parte de esta memoria descriptiva, ilustran varios aspectos de la invención y no se tratarán como limitantes de la invención.

La **Figura 1** ilustra la estructura y organización de dominios de FGFR2 y muestra las posiciones de las mutaciones identificadas por Dutt et al. (Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 105(25): 8713-8717 (2008)) en líneas celulares de cáncer endometrial. La parte superior representa la estructura de dominios de FGFR2 así como las variantes de corte y empalme IIIb y IIIc. La forma IIIb generalmente se expresa en tejidos epiteliales y se puede activar por uno o más de FGF 3, 7, y 10, por ejemplo, mientras que la forma IIIc se expresa generalmente en los tejidos mesenquimáticos y se puede activar por uno o más de los FGF 2, 4, 6, 8, y 9, por ejemplo. Los tres dominios Ig se representan como Igl, IglI, e IglII, mientras que la región transmembrana se muestra como una barra sombreada después de los tres dominios Ig y el dominio tirosina cinasa se denomina "cinasa".

La **Figura 2** muestra el efecto de R1Mut4, una molécula de fusión ECD de FGFR1 Fc de (SEQ ID NO: 22), sobre el número de células en una línea celular que expresa la proteína FGFR2 de tipo silvestre (HEC-1-B) según se mide utilizando el ensayo CellTiter-Glo®. Las barras negras representan la presencia de R1Mut4 mientras que las barras blancas representan la ausencia de R1Mut4. El R1Mut4 no afecta al número celular de las células HEC-1-B de tipo silvestre que expresan FGFR2.

La **Figura 3** muestra el efecto de R1Mut4 sobre el número de células en una línea celular con mutación S252W de FGFR2 (MFE-280) según se mide utilizando un ensayo CellTiter-Glo®. El R1Mut4 (barras negras) reducía significativamente el número de células ($P \Rightarrow 0,001$) en células MFE-280.

La **Figura 4** muestra el efecto del R1Mut4 en el número celular en una línea celular que expresa la proteína FGFR2 de tipo silvestre (HEC-1-B) según se mide utilizando un ensayo de incorporación de timidina tritiada. El R1Mut4 no afecta al número celular de las células HEC-1-B que expresan el FGFR2 de tipo silvestre.

La **Figura 5** muestra el efecto de R1Mut4 sobre el número de células en una línea celular con una mutación S252W en FGFR2 (MFE-280) como se mide utilizando un ensayo de incorporación de timidina tritiada. El R1Mut4 (barras negras) da lugar al menos a una reducción del 50 % en el número de células ($P \Rightarrow 0,0001$) en células MFE-280.

La **Figura 6** muestra el efecto de una proteína de fusión de control negativo ECD del receptor del factor 1 estimulante de colonias Fc (CSF1R-ECD Fc) sobre el número celular en células MFE-280 homocigotas para la mutación S252W de FGFR2 utilizando un ensayo de incorporación de timidina tritiada. La proteína de control no tenía un impacto sobre el número de células.

La **Figura 7** muestra el efecto de R1Mut4 en un ensayo de xenoinjerto de FGFR2 S252W en ratón en comparación con un control de albúmina.

La **Figura 8** muestra las actividades anti-cáncer dependientes de la dosis de R1Mut4 en un modelo de xenoinjerto de cáncer endometrial terapéutico (o establecido) utilizando células MFE-280 de carcinoma endometrial humano con un locus genómico mutado S252W en FGFR2.

La **Figura 9** muestra el efecto de R1Mut4 sobre la proliferación celular de HCC1143 utilizando un ensayo de incorporación de timidina tritiada. El R1Mut4 reduce la proliferación celular ($P = < 0,05$ en todas las condiciones).

en la línea celular HCC1143 en un 25 por ciento. La proteína de control CSF1R-ECD Fc demostraba no tener impacto en la proliferación de células HCC1143.

La **Figura 10** muestra el efecto de R1Mut4 en la proliferación celular de HCC1143 utilizando el ensayo CellTiter-Glo®. La incubación con R1Mut4 reducía significativamente ($P = < 0,05$ en todas las condiciones) el número celular en la línea celular HCC1143 que expresaba el FGFR2 mutante R203C.

Descripción detallada de las realizaciones

Definiciones

A menos de que se defina otra cosa, los términos científicos y técnicos que se utilizan en conexión con la presente invención tendrán los significados que entienden comúnmente los expertos en la técnica. Además, a menos de que sea necesario de otra manera por el contexto, los términos en singular incluirán las pluralidades y los términos en plural incluirán el singular.

Los términos **“polipéptido”** y **“proteína”** se utilizan de manera intercambiable para referirse a un polímero de restos de aminoácido que comprenden restos de aminoácidos naturales o no naturales, y no se limitan a una longitud mínima. Por lo tanto, los péptidos, oligopéptidos, dímeros, multímeros, y similares se incluyen en la definición. Tanto las proteínas de longitud completa como los fragmentos de las mismas están englobadas en la definición. Los términos también incluyen las modificaciones post-traduccionales del polipéptido incluyendo, por ejemplo, la glicosilación, sialilación, acetilación, y fosforilación.

Un **“ligando FGF”** o **“FGF”** es un factor de crecimiento de fibroblastos, o una variante o fragmento del mismo, que se une a un FGFR.

Un **“dominio extracelular”** (**“ECD”**) es la parte de un polipéptido que se extiende más allá del dominio transmembrana en el espacio extracelular.

Un polipéptido **“receptor del factor de crecimiento de fibroblastos”** (**“FGFR”**), como se utiliza en el presente documento comprende la totalidad o una parte de FGFR1, FGFR2, FGFR3, o FGFR4 que incluye todas las isoformas de origen natural o variantes alélicas. **“FGFR1”**, por ejemplo, se refiere a un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de uno cualquiera de los polipéptidos FGFR1 conocidos, tales como FGFR1-IIIb y FGFR1-IIIc, y cualquier variante, precursor, o fragmento de los mismos, incluyendo los descritos en las Patentes de EE. UU. N° 6.656.728; 6.384.191; 5.229.501; 6.255.454; 6.344.546; 5.474.914; y 5.288.855. El FGFR1-IIIb y el FGFR1-IIIc se diferencian entre ellos en sus dominios IgIII (como se define posteriormente). **“FGFR2”**, como se utiliza en el presente documento, se refiere a un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de cualquier polipéptido FGFR2 conocido, por ejemplo, FGFR2-IIIb y FGFR2-IIIc, y cualquiera de las variantes y precursores de los mismos. Las isoformas de corte y empalme, por ejemplo, FGFR2-IIIb y FGFR2-IIIc se diferencian entre ellas en los dominios IgIII. Se muestran las secuencias precursoras de FGFR2 en la Tabla 4, SEQ ID NO: 23-25.

La **“región bisagra IgII-IgIII de FGFR2”** engloba la parte de secuencia polipeptídica del ECD de FGFR2 entre las partes de dominio IgII e IgIII. La región bisagra IgII-IgIII incluye, por ejemplo, las posiciones de aminoácido 252 y 253. (Véase la Figura 1).

El **“dominio IgIII de FGFR2”** se refiere al tercer dominio de Ig en el ECD de FGFR2 (véase la Figura 1). El dominio IgIII engloba, por ejemplo, los aminoácidos 290, 310, 314, y 315.

“Tipo silvestre” se refiere a una versión no mutada de un gen, alelo, genotipo, polipéptido, o fenotipo, o un fragmento de estos. Puede existir en la naturaleza o ser producido recombinantemente.

Un **“mutante”** o **“mutación”** que se utiliza en el presente documento puede englobar uno o más intercambios de aminoácido en la secuencia de aminoácidos del polipéptido, por ejemplo, mutaciones puntuales. Puede englobar también eliminaciones o inserciones de aminoácidos en el extremo N o el extremo C de la secuencia de aminoácidos. Los FGFR2 mutantes del presente documento incluyen variantes alélicas de origen natural en células tumorales o de la línea germinal de pacientes con enfermedad genética.

La expresión **“péptido señal”** se refiere a una secuencia de restos de aminoácido que facilita la secreción de un polipéptido a partir de una célula de mamífero. Un péptido señal se escinde normalmente cuando se exporta el polipéptido de la célula de mamífero. Una secuencia **“precursora”** de una proteína FGFR incluye un péptido señal. Ciertos péptidos de señal a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, los péptidos de señal de FGFR1, FGFR2, FGFR3, y FGFR4, tales como, por ejemplo, las secuencias de aminoácidos representadas en la Tabla 4, SEQ ID NO: 13-16. Ciertos péptidos de señal a modo de ejemplo también incluyen péptidos de señal de proteínas heterólogas. Las proteínas de acuerdo con la presente invención normalmente están sin un péptido señal, aunque ciertas realizaciones pueden comprender opcionalmente un péptido señal.

Un **“FGFR2 mutante activado”** como se utiliza en el presente documento se refiere a una mutación que aumenta la actividad biológica de FGFR2, por ejemplo, una mutación que produce que el FGFR2 se convierta en activado más rápidamente en comparación con el FGFR2 de tipo silvestre en respuesta a ciertos estímulos. Un mutante activado **“independiente de ligando”** es en el que el efecto biológico de la mutación se observa independientemente de la presencia y ausencia de sus ligandos, tal como una mutación que produce la activación del receptor en ausencia de unión al ligando. Los ejemplos incluyen las mutaciones en el dominio tirosina cinasa de FGFR2 que dan como resultado que la cinasa se active constitutivamente así como en los ejemplos en los que una cisteína es sustituida por otro aminoácido, dando lugar a la formación de un puente disulfuro entre dos receptores FGFR2, dando como resultado la dimerización en ausencia de un ligando. Un **“mutante activado dependiente de ligando”** es en el que los efectos biológicos dependen de la unión del FGFR2 a uno o más de sus ligandos, tal como una mutación que produce alteraciones en las propiedades de unión al ligando de FGFR2.

“ECD de FGFR1” se refiere al género que consiste en los siguientes sub-géneros: ECD de FGFR1 nativo, variantes de ECD de FGFR1, ECD de FGFR1 que comprenden un dominio III de Ig que se escoge de entre el IIIb y IIIc (también se hace referencia a los ECD de FGFR1 como ECD de FGFR1-IIIb o ECD de FGFR1-IIIc), ECD de FGFR1-IIIb nativo, ECD de FGFR1-IIIc nativo, variantes de ECD de FGFR1-IIIb, variantes de ECD de FGFR1-IIIc, fragmentos de ECD de FGFR1, fragmentos de ECD de FGFR1 nativo, variantes de fragmentos de ECD de FGFR1, mutantes de glicosilación de ECD de FGFR1 y moléculas de fusión ECD de FGFR1, así como ECD de FGFR1 no humanos. En algunas realizaciones, el ECD de FGFR1 comprende un péptido señal mientras que en otras no. (Véase, por ejemplo, SEQ ID NO: 1 y 2). Todos los ECD de FGFR1 son capaces de unirse a FGF2.

Como se utiliza en el presente documento, las expresiones **“ECD de FGFR1 nativo”** y **“ECD de FGFR1 de tipo silvestre”** se utilizan de manera intercambiable para hacer referencia a un ECD de FGFR1 con una secuencia de aminoácidos de origen natural. Los ECD de FGFR1 nativos y ECD de FGFR1 de tipo silvestre también incluyen las variantes o isoformas de corte y empalme de los ECD de FGFR1. Como se utiliza en el presente documento, las expresiones **“variantes de corte y empalme”** o **“isoformas de corte y empalme”** de los ECD de FGFR1 se utilizan de manera intercambiable para hacer referencia a formas de corte y empalme alternativos del ECD de FGFR1, tales como ECD de FGFR1-IIIb y FGFR1-IIIc. Los ECD de FGFR1 nativos tienen las SEQ ID NO: 1, 2, y 12 que se representan en la Tabla 4.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión **“ECD de FGFR1-IIIb”** se refiere al ECD de FGFR1 con un dominio III de Ig que se escoge de entre el IIIb nativo y las variantes de IIIb. La expresión **“ECD de FGFR1-IIIc”** se refiere al ECD de FGFR1 con un dominio III de Ig que se escoge de entre el III nativo y variantes de IIIc.

Como se ha expuesto anteriormente, **ECD de FGFR1-IIIb nativo** y **FGFR1-IIIc nativo** son ECD de FGFR1 en los que la secuencia de polipéptido contiene la isoforma de corte y empalme de IIIb o IIIc del tercer dominio de Ig (dominio III de Ig) en la región del extremo C del ECD. Como se utilizan en el presente documento, las expresiones **“IIIb nativo”** y **“IIIc nativo”** se refieren a la secuencia nativa del dominio III de Ig de las isoformas de corte y empalme IIIb y IIIc, respectivamente.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión **“variantes del ECD de FGFR1”** se refiere a ECD de FGFR1 que contienen adiciones, eliminaciones, y/o sustituciones de aminoácidos en comparación con los ECD de FGFR1 nativos. Las variantes de ECD de FGFR1 mantienen la capacidad de unirse a FGF2. Las adiciones y eliminaciones de aminoácidos se pueden hacer en el extremo amino, en el extremo carboxilo, y/o dentro de la secuencia ECD. Las variantes ECD de FGFR1 que contienen eliminaciones de aminoácidos tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 3-7. Las variantes de ECD FGFR1 pueden incluir sustituciones de aminoácidos en el ECD de FGFR1 que presentan N-glicosilación, a los que se hace referencia en el presente documento de manera intercambiable como **“mutantes de glicosilación de ECD de FGFR1”** y **“mutantes N-glucano de ECD de FGFR1”**. Las variantes de ECD FGFR1 a modo de ejemplo se presentan en las SEQ ID NO: 3-11.

Como se utiliza en el presente documento, **“variante de ECD de FGFR1-IIIb”** se refiere a un ECD de FGFR1-IIIb que contiene adiciones, eliminaciones y/o sustituciones en comparación con el ECD de FGFR1-IIIb nativo. Las variantes de ECD de FGFR1-IIIb mantienen la capacidad de unirse a FGF2. La expresión **“variante de ECD de FGFR1-IIIc”** se refiere a un ECD de FGFR1-IIIc que contiene adiciones, eliminaciones, y/o sustituciones en comparación con el ECD de FGFR1-IIIc nativo. Las variantes del ECD de FGFR1-IIIc mantienen la capacidad de unirse a FGF2. Como se utiliza en el presente documento, las expresiones **“variante de IIIb”** y **“variante de IIIc”** se refieren a una secuencia variante del dominio III de Ig de las isoformas de corte y empalme IIIb y IIIc, conteniendo dicha secuencia variante adiciones, eliminaciones, y/o sustituciones de aminoácidos.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión **“fragmento de ECD de FGFR1 nativo”** se refiere a un ECD de FGFR1 que tiene una secuencia de aminoácidos modificada en la que se han eliminado los restos de aminoácidos del extremo amino y/o el extremo carboxilo del polipéptido, en el que el fragmento mantiene la capacidad para unirse a FGF2. Se muestran ejemplos en SEQ ID NO: 3-7.

Como se utiliza en el presente documento, las expresiones **“variante de un fragmento de ECD de FGFR1”** y **“fragmento de una variante de ECD de FGFR1”** se utilizan de manera intercambiable para referirse a ECD FGFR1

que contienen, no solo eliminaciones de aminoácidos del extremo amino y/o carboxilo del ECD de FGFR1 nativo, sino también adiciones, eliminaciones y/o sustituciones en la parte restante del ECD de FGFR1. Las variantes del fragmento de ECD de FGFR1 mantienen la capacidad de unirse a FGF2.

- 5 Colectivamente, **“fragmentos de ECD de FGFR1 nativo”** y **“variantes de fragmentos de ECD de FGFR1”** forman el género de **“fragmentos de ECD de FGFR1”**.

Las variantes de ECD de FGFR1 pueden incluir sustituciones de aminoácidos en la secuencia del ECD de FGFR1 que inhiben la N-glicosilación, a las que se hace referencia en el presente documento como **“mutantes de glicosilación del ECD de FGFR1”** y **“mutantes N-glucano del ECD de FGFR1”**. En ciertas realizaciones, se produce una mutación en uno o más aminoácidos para evitar la glicosilación en ese sitio del polipéptido. Los mutantes de glicosilación del ECD de FGFR1 mantienen la capacidad de unirse a FGF2.

Las expresiones **“molécula de fusión ECD de FGFR1”**, **“proteína de fusión ECD de FGFR1”**, y **“fusión ECD de FGFR1”** se utilizan de manera intercambiable en el presente documento para hacer referencia a un ECD de FGFR1 que comprende un polipéptido de ECD de FGFR1 y una pareja de fusión. Las fusiones ECD de FGFR1 mantienen la capacidad de unirse a FGF2. Las fusiones ECD de FGFR1 pueden construirse basándose en cualquiera de los géneros de ECD de FGFR1 que se han definido anteriormente o cualquiera de las especies de ECD de FGFR1 descritas en cualquier parte del presente documento. La pareja de fusión puede unirse al extremo amino o extremo carboxilo del polipéptido. En ciertas realizaciones el polipéptido y su pareja de fusión están unidos covalentemente. Si la pareja de fusión también es un polipéptido, el polipéptido y la pareja de fusión pueden ser parte de una secuencia de aminoácidos continua. En dichos casos, el polipéptido y la pareja de fusión pueden traducirse como un único polipéptido a partir de una secuencia codificante que codifica tanto el polipéptido como la pareja de fusión. En ciertas realizaciones, el polipéptido y la pareja de fusión están unidos covalentemente a través de otros medios, tales como, por ejemplo, un enlace químico distinto de un enlace peptídico. Los métodos de unión covalente de polipéptidos a otras moléculas (por ejemplo, parejas de fusión) se conocen en la técnica. En ciertas realizaciones, el polipéptido y la pareja de fusión están unidos no covalentemente. En ciertas de dichas realizaciones, pueden estar unidas, por ejemplo, utilizando parejas de unión. Las parejas de unión a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, biotina y avidina o estreptavidina, un anticuerpo y su antígeno, etc.

Una **“pareja de fusión”** es cualquier componente de una molécula de fusión además del ECD de FGFR1. Una pareja de fusión puede comprender un polipéptido, tal como un fragmento de una molécula de inmunoglobulina, o un resto no polipeptídico, por ejemplo, polietilenglicol. La pareja de fusión puede comprender un dominio de oligomerización tal como un dominio Fc de una cadena pesada de inmunoglobulina. Ciertas parejas de fusión a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, un dominio Fc de inmunoglobulina, albúmina, y polietilenglicol. Las secuencias de aminoácidos de ciertos dominios Fc a modo de ejemplo se muestran en SEQ ID NO: 17-21. Las fusiones Fc ECD de FGFR1 incluyen, por ejemplo, R1Mut4, que tiene la secuencia de SEQ ID NO: 22.

Un **“fragmento cristizable (Fc) de polipéptido”** es la parte de una molécula de anticuerpo que interactúa con moléculas y células efectoras. Comprende las partes del extremo C de las cadenas pesadas de inmunoglobulina. Como se utiliza en el presente documento un polipéptido Fc comprende un fragmento del dominio Fc con una o más actividades biológicas de un polipéptido Fc completo. Una **“función efectora”** del polipéptido Fc es una acción o actividad que se lleva a cabo en todo o en parte por un anticuerpo en respuesta a un estímulo y puede incluir la fijación del complemento o la inducción de ADCC (citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo). Las secuencias a modo de ejemplo de Fc se proporcionan en la Tabla 4, SEQ ID NO: 17-21.

Los términos **“anticuerpo”** e **“inmunoglobulina”** se refieren a una proteína, generada por el sistema inmunológico, producido sintéticamente, o recombinantemente, que es capaz de reconocer y unirse a un antígeno específico; los anticuerpos se conocen comúnmente en la técnica. Pueden ser anticuerpos policlonales, anticuerpos monoclonales, anticuerpos de cadena sencilla o fragmentos de unión al antígeno de los mismos.

En ciertas realizaciones, la secuencia de aminoácidos del ECD de FGFR1 se deriva de la de un mamífero no humano. Dichos ECD FGFR1 se denominan **“ECD de FGFR1 no humanos”**. En dichas realizaciones, la secuencia de ECD de FGFR1 puede derivarse de mamíferos que incluyen, pero no se limitan a, roedores, simios, felinos, caninos, equinos, bovinos, porcinos, ovinos, caprinos, animales mamíferos de laboratorio, animales mamíferos de granja, animales mamíferos deportivos, y mamíferos mascotas. En otras palabras, el ECD de FGFR1 no humano incluye el ECD de FGFR1 nativo, variantes del ECD de FGFR1, fragmentos del ECD de FGFR1, fragmentos de ECD de FGFR1 nativo, variantes de fragmentos del ECD de FGFR1, y moléculas de fusión de ECD FGFR1.

Los términos **“sujeto”** y **“paciente”** se utilizan en el presente documento de manera intercambiable para hacer referencia a mamíferos, que incluyen, pero no se limitan a, roedores, simios, seres humanos, felinos, caninos, equinos, bovinos, porcinos, ovinos, caprinos, animales mamíferos de laboratorio, animales mamíferos de granja, animales mamíferos deportivos, y mamíferos mascotas.

“Tratamiento” y **“tratar”** como se utiliza en el presente documento, cubre cualquier administración o aplicación de una terapia para una enfermedad en un mamífero, que incluye un ser humano, e incluye la inhibición de la

enfermedad, la detención de su desarrollo, o el alivio de la enfermedad, por ejemplo, produciendo la regresión, o la restauración o reparación de una función perdida, ausente o defectuosa; o estimulando un proceso ineficaz. El tratamiento se puede conseguir con cirugía, radiación, y/o administración de una o más moléculas, que incluyen, pero no se limitan a, moléculas pequeñas y polímeros, tal como polipéptidos.

Los términos “**inhibición**” e “**inhibir**” se utilizan en el presente documento en referencia al crecimiento celular o tumoral, por ejemplo, una reducción parcial o completa de la tasa con la que aumenta el tamaño o número de células tumorales en comparación con la tasa antes de comenzar el tratamiento. Los términos también engloban reducciones del tamaño tumoral y el número de células en comparación con el tamaño tumoral o el número de células antes de comenzar el tratamiento. La inhibición del crecimiento celular o tamaño tumoral se produce, por ejemplo, por muerte celular, apoptosis, e inhibición de divisiones celulares adicionales.

Una “**cantidad terapéuticamente eficaz**” de una molécula de acuerdo con la invención significa una cantidad que es suficiente para tratar una afección y/o inhibir el crecimiento de células tumorales en al menos un subgrupo de sujetos cuando se administra sola o en combinación con otros tratamientos.

“**Cáncer**” y “**tumor**” son términos intercambiables que se refieren a cualquier crecimiento o proliferación anormal de una célula o un tejido en un animal. Como se utiliza en el presente documento, los términos “cáncer y “tumor” engloban los cánceres sólidos y los hematológicos/linfáticos y también engloba los crecimientos malignos, pre-malignos y benignos, tales como la displasia.

Un “**vehículo farmacéuticamente aceptable**” se refiere a un material sólido, semisólido o líquido no tóxico, de carga, diluyente, encapsulante, auxiliar de formulación, o vehículo convencional en la técnica para su uso con un agente terapéutico para la administración a un sujeto. Un vehículo farmacéuticamente aceptable no es tóxico para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas y es compatible con otros ingredientes de la formulación. El vehículo farmacéuticamente aceptable es apropiado para la formulación empleada. Por ejemplo, si el agente terapéutico se va a administrar por vía oral, el vehículo puede ser una cápsula de gelatina. Si el agente terapéutico se va a administrar por vía subcutánea, el vehículo idealmente no es irritante para la piel y no produce una reacción en el sitio de la inyección.

Un “**vector**” se refiere a un polinucleótido que se utiliza para expresar un polipéptido de interés en una célula huésped. Un vector puede incluir uno o más de los siguientes elementos: un origen de replicación, una o más secuencias reguladoras (tal como, por ejemplo, promotores y/o amplificadores) que regulan la expresión del polipéptido de interés, y/o uno o más genes indicadores genéticos (tales como, por ejemplo, genes de resistencia a antibióticos y genes que se pueden utilizar en ensayos colorimétricos, por ejemplo, β -galactosidasa). Un experto en la técnica puede seleccionar elementos adecuados del vector para la célula huésped particular y la aplicación en cuestión.

Una “**célula huésped**” se refiere a una célula que puede ser o ha sido un receptor para un vector o polinucleótido aislado. Las células huésped pueden ser células procariotas o células eucariotas. Las células eucariotas a modo de ejemplo incluyen las células de mamífero, tales como las células de primates o animales no primates; células fúngicas; células vegetales; y células de insecto. Ciertas células de mamífero a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a células 293 y CHO.

El término “**aislado**” como se utiliza en el presente documento se refiere a una molécula que se ha separado de al menos alguno de los componentes con el que se encuentran normalmente en la naturaleza. Por ejemplo, se hace referencia a un polipéptido “aislado” cuando está separado de al menos alguno de los componentes de la célula en la cual se produce. Cuando un polipéptido es secretado por una célula tras la expresión, al separar físicamente el sobrenadante, que contiene el polipéptido, de la célula que lo produce se considera que se ha “aislado” el polipéptido.

Usos a modo de ejemplo de la invención

La presente invención proporciona, *inter alia*, un uso en el tratamiento contra un cáncer que se caracteriza por una mutación activadora dependiente de ligando en el FGFR2 en un sujeto, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un ECD de FGFR1 al sujeto.

La presente invención también proporciona un uso en la inhibición del crecimiento de células tumorales que expresan una mutación activadora dependiente de ligando en FGFR2, que comprende la administración de un ECD de FGFR1 a un sujeto que tiene necesidad del mismo.

La presente invención también proporciona la administración de un ECD de FGFR1 a un sujeto que tiene necesidad del mismo, que comprende:

- (a) determinar si las células tumorales del sujeto expresan una mutación activadora dependiente de ligando en FGFR2; y

(b) si las células tumorales expresan la mutación activadora dependiente de ligando en FGFR2, administrando entonces una cantidad terapéuticamente eficaz de un ECD de FGFR1 al sujeto.

Y la presente invención proporciona un uso en la inhibición del crecimiento de células tumorales que expresan una mutación activadora dependiente de ligando en FGFR2, que comprende la exposición de las células tumorales, *in vitro*, *in vivo*, o en un sujeto, a una cantidad de un ECD de FGFR1 eficaz para inhibir el crecimiento de las células tumorales.

En cualquiera de estos métodos, las células cancerosas o tumorales pueden ser células cancerosas o tumorales endometriales, gástricas, de pulmón, u ováricas. Además, la mutación activadora dependiente de ligando en FGFR2 puede comprender al menos una sustitución, inserción o eliminación del dominio IgIII de la proteína FGFR2, y/o al menos una sustitución, inserción, o eliminación de la región bisagra IgII-IgIII de la proteína FGFR2.

La mutación puede ser, por ejemplo, una mutación puntual del resto serina en la posición de aminoácido 252 de la proteína FGFR2, tal como una sustitución en 252 de serina por triptófano, o una sustitución de serina por fenilalanina, o una serina por leucina. De manera alternativa, la mutación puede ser una mutación puntual del resto prolina en la posición de aminoácido 253 de la proteína FGFR2, tal como una sustitución de prolina en 253 por arginina. Además, la mutación puede comprender una cualquiera o más del grupo específico de mutaciones en la región bisagra IgII-IgIII de FGFR2 y el dominio IgIII que se mencionan posteriormente. En algunas realizaciones, la mutación en la región bisagra IgII-IgIII o el dominio IgIII no incluye una sustitución de un aminoácido de tipo silvestre por un resto de cisteína.

En algunas realizaciones de los métodos anteriores, el ECD de FGFR1 es un ECD de FGFR1 nativo o una variante de ECD de FGFR1. Las variantes del ECD de FGFR1 mantienen la capacidad para unirse al FGF2. En algunas realizaciones, el ECD de FGFR1 comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de SEQ ID NO: 1-22, tal como, por ejemplo, cualquiera de SEQ ID NO: 1-12 o 1 y 3-12 o SEQ ID NO: 22. En ciertas realizaciones, el ECD de FGFR1 es una variante de corte y empalme de ECD de FGFR1. En ciertas realizaciones, el ECD de FGFR1 es un ECD de FGFR1-IIIb o un ECD de FGFR1-IIIc. En ciertas realizaciones, el ECD de FGFR1 es un fragmento de ECD de FGFR1. Los fragmentos del ECD de FGFR1 mantienen la capacidad para unirse a FGF2. En ciertas realizaciones, el ECD de FGFR1 es un fragmento de ECD de FGFR1 nativo. En ciertas realizaciones, el ECD de FGFR1 es una variante de un fragmento de ECD de FGFR1. En ciertas realizaciones, el ECD de FGFR1 es una variante de corte y empalme de un fragmento de ECD de FGFR1. En ciertas realizaciones, el ECD de FGFR1 es una variante de glicosilación de ECD de FGFR1.

En los métodos reivindicados, el ECD de FGFR1 también puede ser una molécula de fusión ECD de FGFR1, tal como una en la que el ECD de FGFR1 se fusiona con un polipéptido Fc, PEG, albúmina u otra pareja de fusión descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, la molécula de fusión de ECD de FGFR1 comprende un Fc, en la que el Fc comprende una secuencia de SEQ ID NO: 17-21. En algunas realizaciones la molécula de fusión ECD de FGFR1 comprende SEQ ID NO: 22 y en otras la molécula de fusión ECD de FGFR1 es R1Mut4, que consiste en SEQ ID NO: 22.

En algunas realizaciones, el ECD de FGFR1 carece de péptido señal. En otras realizaciones, el ECD de FGFR1 incluye un péptido señal, tal como un péptido señal de FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, o una proteína heteróloga. Los péptidos de señal a modo de ejemplo se presentan en SEQ ID NO: 13-16 de la Tabla 4.

En algunas realizaciones el ECD de FGFR1 es un ECD de FGFR1 no humano.

En algunas realizaciones, el ECD de FGFR1 se va a administrar antes, después, o de manera sustancial contemporáneamente con otro tratamiento como un quimioterápico, terapia de radiación, terapia biológica, o cirugía. En algunas realizaciones, el ECD de FGFR1 se va a administrar con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones de los usos anteriores, la molécula de fusión ECD de FGFR1 puede ser R1Mut4 y la mutación puede ser, por ejemplo, una mutación puntual del resto de serina en la posición de aminoácido 252 de la proteína FGFR2, tal como una sustitución de serina 252 por triptófano, o una sustitución de una serina por fenilalanina, o de serina por leucina. De manera alternativa, la mutación puede ser una mutación puntual del resto de prolina en la posición de aminoácido 253 de la proteína FGFR2, tal como una sustitución de prolina 253 por arginina.

Mutaciones activadoras dependientes de ligando en FGFR2 y cánceres caracterizados por dichas mutaciones

Las mutaciones activadoras de FGFR2 se han identificado en cánceres endometriales, de mama, de pulmón, gástricos, y ováricos, por ejemplo. En algunas realizaciones, la mutación activadora dependiente de ligando en FGFR2 se localiza en la región bisagra IgII-IgIII de la proteína FGFR2 mientras que en otras se localiza en el dominio IgIII. Por ejemplo, las sustituciones en las posiciones 252, 253 y 315 están englobadas en el ámbito de la presente invención, tales como las mutaciones S252W, S252F, y S252L, P253R, y A315T que se encuentran en las líneas celulares de cáncer endometrial. (Véase, por ejemplo, Pollock et al. y Dutt et al., citado anteriormente, e

Ibrahimi et al. (2004) Hum Mol Genet. 13(19):2313-24). También se ha propuesto que las sustituciones de aminoácidos K310R y A314D, que se identifican en las líneas celulares de cáncer endometrial, así como S267P, encontrada en cánceres gástricos, D293N, encontrada en cánceres de pulmón, y G272V, encontrada en cánceres ováricos, son mutaciones dependientes de ligando y por lo tanto están englobadas en la presente invención. Las sustituciones C383R, A390T, M392R, que también se encuentran en las líneas celulares de cáncer endometrial, están en la región que abarca la transmembrana de FGFR2. También se ha propuesto que son mutaciones dependientes de ligando. Estas posiciones de aminoácidos se definen basándose en la secuencia precursora NP_075259.2 de FGFR2, representada también en SEQ ID NO: 23 de la Tabla 4, en la que el primer aminoácido del péptido señal se asigna como el aminoácido número 1. (Véase, por ejemplo, Pollock et al. y Dutt et al., citado anteriormente, y también WO2008/118877; WO2005/115363; Katoh M. (2008) Int J Oncol. 33(2):233-7; Ibrahimi et al. (2004) Hum Mol Genet. 13(19):2313-24; Monson-Orran E et al. (2000) Mol Cell Biol. 20(2):516-22; Davies et al. (2005) Cancer Res. 65:7591-7595; y Jang et al. (2001) Cancer Res. 61:3541-3543, para las descripciones de estas y otras mutaciones activadoras dependientes de ligando en FGFR2 identificadas anteriormente que están en el ámbito de la presente invención). Las sustituciones en la región bisagra Igl-IgIII y el dominio IgIII de un aminoácido de tipo silvestre por un resto de cisteína pueden ser dependientes de ligando y se excluyen en algunas realizaciones de la invención. Un ejemplo es W290C. Las sustituciones en el aminoácido 203 de FGFR2 también están en el ámbito de la invención. Un ejemplo es R203C. Las sustituciones en el aminoácido 212 de FGFR2 también están en el ámbito de la invención. Un ejemplo es Q212K. Las sustituciones en el aminoácido 659 de FGFR2 también están en el ámbito de la invención. Un ejemplo es K659M. Las sustituciones en el aminoácido 770 de FGFR2 también están en el ámbito de la invención. Un ejemplo es L770V. Las sustituciones en el aminoácido 211 de FGFR2 también están en el ámbito de la invención. Un ejemplo es N211I. Las sustituciones en el aminoácido 283 de FGFR2 también están en el ámbito de la invención. Un ejemplo es D283N. Las sustituciones en el aminoácido 29 de FGFR2 también están en el ámbito de la invención. Un ejemplo es W29C. Las sustituciones en el aminoácido 380 de FGFR2 también están en el ámbito de la invención. Un ejemplo es I380V. Las sustituciones en el aminoácido 544 de FGFR2 también están en el ámbito de la invención. Un ejemplo es H544Q. Las sustituciones en el aminoácido 612 de FGFR2 también están en el ámbito de la invención. Un ejemplo es R612T. Las sustituciones en el aminoácido 375 de FGFR2 también están en el ámbito de la invención. Un ejemplo es Y375C. Las sustituciones en el aminoácido 267 de FGFR2 está también en el ámbito de la invención. Un ejemplo es S267P.

En algunas realizaciones, la mutación activadora dependiente de ligando en FGFR2 es una mutación puntual en la posición de aminoácido 252 y/o en 253. (Compárese, por ejemplo, las secuencias de aminoácido SEQ ID NO: 23-25 que muestran el precursor de FGFR2 de tipo silvestre, S252W, y P253R, respectivamente). Por ejemplo, la mutación puede ser una mutación S252W, S252F, S252L, P253R, o S252F-P253S o una combinación de los anteriores. Las mutaciones S252W y P253R se han encontrado en el 7 % y 2 % de los carcinomas endometriales en seres humanos, por ejemplo.

En algunas realizaciones, se observa una alteración de los patrones de corte y empalme de FGFR2 específicos de tejido normal, tal como, por ejemplo, una variante de corte y empalme de FGFR2 que expresan las células tumorales del tejido mesenquimático, o las células tumorales del tejido epitelial que expresan una variante de corte y empalme mesenquimática. Los presentes inventores, por ejemplo, examinaron tres líneas celulares de cáncer endometrial, HEC-1-B, que expresan el tipo silvestre de FGFR2, MFE-280, que parece ser homocigota para S252W de FGFR2, y MFE-319, que es heterocigota para S252W de FGFR2. Se descubrió que el estado de mutación y el patrón de corte y empalme de los ARN de FGFR2 eran los siguientes:

Tabla 1: Estado de ARN de FGFR2 de líneas celulares de tumor endometrial

Línea celular	Nº de clones analizados	Estado de mutación S252W	ARN FGFR2 IIIb	ARN FGFR2 IIIc
HEC-1-B	15	15/15 (100 %) tipo silvestre	1/15 (7 %)	14/15 (93 %)
MFE-280	16	16/16 (100 %) S252W	15/15 (100 %)	0/15 (0 %)
MFE-319	15	9/15 S252W 6/16 tipo silvestre (40 % S252W)	15/15 (100 %)	0/15 (0 %)

Por lo tanto, las células MFE-280 y MFE-319 que expresan S252W también producían FGFR2 en forma de corte y empalme IIIb específicamente epitelial mientras que la línea celular tumoral HEC-1-B que expresa el FGFR2 de tipo silvestre expresaba la proteína en forma de corte y empalme IIIc específicamente mesenquimática. Además, se descubrió que las células HEC-1-B expresaban bajos niveles del marcador proteico, proteína E-caderina, consistente con su expresión de FGFR2 predominantemente mesenquimática, mientras que se descubrió que las células MFE-280 y MFE-319 expresaban altos niveles de E-caderina, que se correlaciona con los datos de corte y empalme de FGFR2.

Los estudios estructurales y bioquímicos del receptor mutante FGFR2 S252W sugieren que FGFR2 S252W IIIb, la forma que se expresa en las líneas celulares MFE-280 y MFE-319 endometriales, no solo se pueden unir más fuertemente a los ligandos normales de FGFR2 IIIb tales como FGF7 y FGF10, sino que también se pueden activar por los ligandos de FGFR2 IIIc tales como FGF2, FGF6, y FGF9. (Véase K. Yu et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:

14536-41 (2000); O.A. Ibrahimi et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98: 7182-87 (2001)).

ECD de FGFR1

5 Se proporcionan moléculas del ECD de FGFR1. En ciertas realizaciones, se aísla una molécula del ECD de FGFR1. Los ECD de FGFR1 consisten en ECD de FGFR1 nativos, variantes de ECD de FGFR1, ECD de FGFR1 que comprenden un dominio III de Ig que se escoge de entre IIIb y IIIc, ECD de FGFR1 IIIb nativo, ECD de FGFR1 IIIc nativo, variantes de ECD de FGFR1 IIIb, variantes de ECD de FGFR1 IIIc, fragmentos de ECD de FGFR1, fragmentos de ECD de FGFR1 nativo, variantes de fragmentos de ECD de FGFR1, mutantes de glicosilación de ECD de FGFR1, y moléculas de fusión de ECD de FGFR1, así como ECD de FGFR1 no humanos. Todos los ECD FGFR1 son capaces de unirse a FGF2. En algunas realizaciones, el ECD de FGFR1 incluye un péptido señal, o de FGFR1, o de otro FGFR, o de otra proteína. En otras realizaciones, no se incluye un péptido señal.

15 Las proteínas ECD de FGFR1 de la invención pueden comprender el ECD de FGFR1 completo, incluyendo el tipo silvestre de ECD de FGFR1-IIIb o el tipo silvestre de ECD de FGFR1-IIIc, o por ejemplo una variante o fragmento del ECD de FGFR1 que mantiene la capacidad de unirse con FGF2. Un ECD de FGFR1 IIIc nativo se presenta en SEQ ID NO: 12. En algunas realizaciones, se proporciona una variante del ECD de FGFR1 nativo, por ejemplo que tienen una eliminación en uno o más y hasta 22 restos de aminoácidos contando desde el extremo C del ECD de FGFR1 nativo de la SEQ ID NO: 1. En algunas realizaciones, se han eliminado los últimos 22 aminoácidos del extremo C del ECD de FGFR1, mientras que en otras, se han eliminado los últimos 19, 14, 9, 8 o 4 aminoácidos del extremo C del ECD FGFR1, en comparación con SEQ ID NO: 1 (Véase, por ejemplo, SEQ ID NO: 3-7 en la Tabla 4, posteriormente).

25 Ejemplos de dichas variantes incluyen en las que se han eliminado los restos de aminoácido del extremo C LYLE o MTSPLYLE o VMTSPLYLE o AVMTSPLYLE o EERPAMTSPLYLE o LEERPAMTSPLYLE o ALEERPAMTSPLYLE en comparación con el FGFR1-IIIb o FGFR1-IIIc nativos. Ejemplos adicionales incluyen en los que se han eliminado los restos de aminoácido KALEERPAMTSPLYLE o RPVAKALEERPAMTSPLYLE del extremo C en comparación con un FGFR1-IIIb nativo o se han eliminado EALEERPAMTSPLYLE en comparación con un FGFR1-IIIc nativo. También se pueden hacer mutaciones puntuales o eliminaciones o inserciones internas en la secuencia de aminoácidos del ECD en ECD de FGFR1 siempre que se mantenga la actividad de unión a FGF2. Los ejemplos incluyen mutaciones puntuales, por ejemplo, pero no limitadas a los aminoácidos P364 y A365 o las mutaciones P364G, P364M, y M367N en comparación con las secuencias de FGFR1 IIIb y FGFR1 IIIc nativas.

Moléculas de fusión ECD FGFR1

35 Las moléculas de fusión ECD FGFR1 del presente documento se refieren a una proteína que comprende una secuencia de aminoácidos que corresponde con un ECD de FGFR1 y una pareja de fusión. La pareja de fusión se puede unir en el extremo N o el extremo C del polipéptido ECD de FGFR1 y el ECD de FGFR1 se puede unir en el extremo N o el extremo C de la pareja de fusión.

Parejas de fusión y conjugados

45 En ciertas realizaciones, una pareja de fusión se selecciona de manera que transmita una farmacocinética y/o farmacodinámica favorable a la proteína ECD FGFR1. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, una pareja de fusión se selecciona para que aumente la semivida de la molécula de fusión ECD de FGFR1 con respecto al ECD de FGFR1 correspondiente sin la pareja de fusión. Aumentando la semivida de la molécula, puede que sea necesaria una dosis menor y/o un régimen de dosificación menos frecuente, en el tratamiento terapéutico. Además, la disminución de fluctuación en el nivel de ECD de FGFR1 en el suero que resulta puede mejorar la seguridad y tolerancia de las terapias basadas en ECD FGFR1.

50 Se conocen muchos tipos diferentes de parejas de fusión en la técnica. Un experto en la técnica puede seleccionar una pareja de fusión adecuada de acuerdo con el uso que se pretenda. Parejas de fusión a modo de ejemplo no limitantes incluyen polímeros, polipéptidos, restos lipofílicos, y grupos succinilo. Las parejas de fusión polipeptídicas a modo de ejemplo no limitantes incluyen seroalbúmina y un dominio Fc de anticuerpo. Las parejas de fusión poliméricas a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, polietilenglicol, que incluye polietilenglicoles que tienen cadenas ramificadas y/o lineales.

Dominio de oligomerización de parejas de fusión

60 En varias realizaciones, la oligomerización ofrece ciertas ventajas funcionales a una proteína de fusión, incluyendo pero sin limitarse a, multivalencia, aumento de la fuerza de unión, y función combinada de diferentes dominios. En consecuencia, en ciertas realizaciones, una pareja de fusión comprende un dominio de oligomerización, por ejemplo, un dominio de dimerización. Los dominios de oligomerización a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, dominios superenrollados, que incluyen dominios superenrollados alfa-helicoidales, dominios de colágeno, dominios tipo colágeno, y ciertos dominios inmunoglobulina. Ciertas parejas de fusión polipeptídicas superenrolladas a modo de ejemplo incluyen el dominio superenrollado tetranectina, el dominio superenrollado de

la proteína de matriz oligomérica de cartílago; dominios superenrollados de angiopoyetina; y dominios de cremallera de leucina. Ciertos dominios de oligomerización tipo colágeno o colágeno a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, los que se encuentran en los colágenos, lectina de unión a manosa, surfactantes proteicos A y D pulmonares, adiponectina, ficolina, conglutinina, receptor neutralizante de macrófagos, y emilina.

Dominio Fc de anticuerpo inmunoglobulina de las parejas de fusión

Se conocen en la técnica muchos dominios Fc que se podrían utilizar como parejas de fusión. Un experto en la técnica puede seleccionar un dominio Fc apropiado como pareja de fusión de acuerdo con el uso que se pretende. En ciertas realizaciones, una pareja de fusión es un dominio Fc de inmunoglobulina. Una pareja de fusión Fc puede ser un Fc de tipo silvestre que se encuentra en un anticuerpo de origen natural, una variante del mismo, o un fragmento del mismo. Las parejas de fusión Fc a modo de ejemplo no limitantes incluyen Fc que comprenden la bisagra y los dominios constantes CH2 y CH3 de una IgG humana, por ejemplo IgG1, IgG2, IgG3, o IgG4 humanas. Ciertas parejas de fusión Fc adicionales incluyen, pero no se limitan a, IgA e IgM humanas. En ciertas realizaciones una pareja de fusión Fc comprende una mutación C237S. En ciertas realizaciones, una pareja de fusión comprende una bisagra, los dominios CH2 y CH3 de IgG2 humana con una mutación P331S, como se describe en la Patente de EE. UU. N° 6.900.292. Ciertas parejas de fusión dominios Fc se muestran en la Tabla 4.

Parejas de fusión con albúmina y Parejas de fusión con albúmina-molécula de unión

En ciertas realizaciones, una pareja de fusión es una albúmina. Ciertas albúminas a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, seroalbúmina humana (HSA) y fragmentos de HSA que son capaces de aumentar la semivida y/o la biodisponibilidad del polipéptido al que se fusionan. En ciertas realizaciones, una pareja de fusión es una molécula de unión a albúmina, tal como, por ejemplo, un péptido que se une a la albúmina o una molécula que se conjuga con un lípido u otra molécula que se une a la albúmina. En ciertas realizaciones, se prepara una molécula de fusión que comprende HSA como se describe, por ejemplo, en la Patente de EE. UU. N° 6.686.179.

Parejas de fusión poliméricas

En ciertas realizaciones, una pareja de fusión es un polímero, por ejemplo, polietilenglicol (PEG). El PEG puede comprender cadenas ramificadas y/o lineales. En ciertas realizaciones, una pareja de fusión comprende un polipéptido derivado químicamente que tiene al menos un resto PEG anclado. La pegilación de un polipéptido se puede llevar a cabo por cualquier método conocido en la técnica. Un experto en la técnica puede seleccionar un método de pegilación adecuado, considerando el uso del polipéptido que se pretenda. Ciertos métodos de anclaje del PEG incluye por ejemplo, el documento EP 0 401 384; Malik et al., Exp. Hematol., 20:1028-1035 (1992); Francis, Focus on Growth Factors, 3:4-10 (1992); documento EP 0 154 316; documento EP 0 401 384; documento WO 92/16221; y documento WO 95/34326. Como ejemplos no limitantes, se puede llevar a cabo la pegilación por medio de una reacción de acilación o una reacción de alquilación, que da como resultado el anclaje de uno o más restos de PEG por medio de grupos acilo o alquilo. En ciertas realizaciones, los restos de PEG se anclan a un polipéptido por medio del grupo amino α o ϵ de uno o más aminoácidos, aunque se contempla también cualquier otro punto de anclaje que se conozca en la técnica.

La pegilación por acilación implica normalmente la reacción de un éster activado derivado de un resto PEG con un polipéptido. Un éster PEG activado a modo de ejemplo no limitante es un PEG esterificado a N-hidroxisuccinimida (NHS). Como se utiliza en el presente documento, se contempla que la acilación incluya, sin limitación, los siguientes tipos de enlaces entre un polipéptido y el PEG: amida, carbamato, y uretano. Véase, por ejemplo, Chamow, Bioconjugate Chem., 5:133-140 (1994). La pegilación por alquilación implica normalmente la reacción de un derivado aldehído terminal de un resto PEG con un polipéptido en presencia de un agente reductor. Aldehídos PEG reactivos a modo de ejemplo no limitantes incluyen propionaldehído de PEG, que es estable en agua, y derivados mono C1-C10 alcoxi o arilo de los mismos. Véase, por ejemplo, la Patente de EE. UU. N° 5.252.714.

En ciertas realizaciones, una reacción de pegilación da como resultado polipéptidos poli-pegilados. En ciertas realizaciones, una reacción de pegilación da como resultado polipéptidos mono, di, y/o tri-pegilados. Además, las especies pegiladas deseadas se pueden separar de una mezcla que contenga otras especies pegiladas y/o materiales de partida sin reaccionar utilizando varias técnicas de purificación conocidas en la técnica, incluyendo entre otras, diálisis, desalación, ultrafiltración, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía de filtración en gel, y electroforesis.

Anclaje a modo de ejemplo de parejas de fusión

La pareja de fusión se puede anclar, covalente o no covalentemente, al extremo amino o el extremo carboxilo del ECD de FGFR1. El anclaje también puede existir en una localización en el ECD FGFR1 distinto del extremo amino o el extremo carboxilo, por ejemplo, por medio de una cadena lateral de un aminoácido (tal como, por ejemplo, la cadena lateral de cisteína, lisina, histidina, serina, o treonina).

En las realizaciones de anclaje covalente o no covalente, se puede incluir un enlazador entre la pareja de fusión y el ECD de FGFR1. Dichos enlazadores pueden estar compuestos por aminoácidos y/o restos químicos. Los métodos ilustrativos de anclaje covalente de una pareja de fusión a un ECD FGFR1 incluyen, pero no se limitan a, traducción de la pareja de fusión y el ECD FGFR1 como una única secuencia de aminoácidos y anclaje químico de la pareja de fusión al ECD de FGFR1. Cuando la pareja de fusión y el ECD de FGFR1 se traducen como una secuencia única de aminoácidos, se pueden incluir aminoácidos adicionales entre la pareja de fusión y el ECD de FGFR1 como un enlazador. En ciertas realizaciones, el enlazador es glicina-serina ("GS"). En ciertas realizaciones, el enlazador se selecciona basándose en la secuencia de polinucleótido que lo codifica, para facilitar la clonación de la pareja de fusión y/o el ECD de FGFR1 en una única construcción de expresión (por ejemplo, un polinucleótido que contienen un sitio de restricción en particular que se puede colocar entre el polinucleótido que codifica la pareja de fusión y el polinucleótido que codifica el ECD de FGFR1, en el que el polinucleótido que contiene el sitio de restricción codifica una secuencia enlazadora corta de aminoácidos).

Cuando la pareja de fusión y el ECD de FGFR1 están acoplados covalentemente por medios químicos, se pueden incluir enlazadores de varios tamaños durante la reacción de acoplamiento. Se conocen varios métodos de acoplamiento covalente de un polipéptido con otra molécula (es decir una pareja de fusión). El polipéptido y la pareja de fusión se puede acoplar también no covalentemente. Los métodos a modo de ejemplo de anclaje no covalente de una pareja de fusión a un ECD de FGFR1 incluyen pero no se limitan a, anclaje por medio de una pareja de unión. Parejas de unión a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, biotina y avidina o estreptavidina, un anticuerpo y su antígeno, etc.

Moléculas de ácido nucleico que codifican los polipéptidos de la invención

Las moléculas de ácido nucleico que comprenden los polinucleótidos que codifican los ECD de FGFR1 se pueden construir utilizando técnicas de ADN recombinante conocidas.

En ciertas realizaciones, se utilizará un polinucleótido que codifica un polipéptido de la invención que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un péptido señal, que, cuando se traduce, se fusionará con el extremo amino del polipéptido FGFR1. En otras realizaciones, la secuencia de nucleótido no incluye una secuencia que incluye un péptido señal. Como se ha expuesto anteriormente, el péptido señal puede ser el péptido señal nativo, el péptido señal de FGFR1, FGFR2, FGFR3, o FGFR4, o puede ser otro péptido señal heterólogo. Las secuencias de aminoácidos de ciertos péptidos de señal de FGFR a modo de ejemplo se muestran, por ejemplo, en la Tabla 4. Véase también las SEQ ID NO: 1 y 2, que representan un ECD de FGFR1 con y sin un péptido señal. Ciertos péptidos de señal a modo de ejemplo se conocen en la técnica, y se describen por ejemplo, en la base de datos de péptidos de señal en internet que mantiene el Departamento de Bioquímica, Universidad Nacional de Singapur, <http://proline.bic.nus.edu.sg/spdb/index.html> (véase también Choo et al., BMC Bioinformatics, 6: 249 (2005)); y en la Publicación PCT N° WO 2006/081430.

En ciertas realizaciones, la molécula de ácido nucleico que comprende el polinucleótido que codifica el gen de interés es un vector de expresión que es adecuado para la expresión de una célula huésped seleccionada.

Expresión y producción de las proteínas de la invención

Los polipéptidos se pueden expresar a partir de un vector en una célula huésped. En ciertas realizaciones, se selecciona un vector que esté optimizado para la expresión de polipéptidos en células CHO-S o derivadas de CHO-S. Dichos vectores a modo de ejemplo se describen, por ejemplo, en Running Deer et al., Biotechnol. Prog. 20:880-889 (2004). En ciertas realizaciones, un vector se escoge para la expresión *in vivo* de los polipéptidos de la invención en animales, incluyendo los seres humanos. En ciertas de dichas realizaciones, la expresión del polipéptido está bajo el control de un promotor que funciona de una manera específica de tejido. Por ejemplo, los promotores específicos de hígado como se describe, por ejemplo en la Publicación PCT N° 12/535,479 y Solicitud PCT PCT/US09/52704, presentadas cada una el 4 de agosto de 2009.

Los polipéptidos de la invención se pueden expresar, en varias realizaciones, en células procariotas, tales como células bacterianas; o células eucariotas, tal como células fúngicas, células vegetales, células de insecto, y células de mamífero. Dicha expresión se puede llevar a cabo, por ejemplo, de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica. Ciertas células eucariotas que se pueden utilizar a modo de ejemplo para expresar polipéptidos incluyen pero no se limitan a, células Cos, que incluyen las células Cos 7; células 293, incluyendo células 293-6E y 293-T; células CHO y células DG44; y células NS0.

La introducción de un vector de ácido nucleico en una célula huésped deseada se puede conseguir por cualquier método conocido en la técnica incluyendo, pero sin limitación a, transfección con fosfato cálcico, transfección mediada con DEAE-dextrano, transfección mediada por lípidos catiónicos, electroporación, transducción, infección, etc. Ciertos métodos a modo de ejemplo se describen, por ejemplo, en Sambrook et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 3ª ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press (2001). Los ácidos nucleicos se pueden transfectar transitoria o establemente en las células huésped que se desee, de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

En ciertas realizaciones, se puede producir un polipéptido *in vivo* en un animal que se ha modificado o transfectado con una molécula de ácido nucleico que codifica el polipéptido, de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

Purificación de los polipéptidos ECD de FGFR1

Los polipéptidos de la invención se pueden purificar por varios métodos conocidos en la técnica. Dichos métodos incluyen, por no se limitan a, el uso de matrices de afinidad, cromatografía de intercambio iónico, y/o cromatografía de interacción hidrófoba. Los ligandos de afinidad adecuados incluyen cualquier ligando del ECD de FGFR1 o de la pareja de fusión, o anticuerpos de estos. Por ejemplo, en el caso de una proteína de fusión, una Proteína A, Proteína G, Proteína A/G, o se puede utilizar una columna de afinidad de anticuerpo para unirse a una pareja de fusión Fc para purificar un polipéptido de la invención. Los anticuerpos contra los polipéptidos de la invención también se pueden utilizar para purificar los polipéptidos de la invención. La cromatografía interactiva hidrófoba, por ejemplo, una columna butilo o fenilo, puede ser adecuada para purificar ciertos polipéptidos. Se conocen en la técnica muchos métodos de purificación de polipéptidos.

Los métodos para construir secuencias codificantes de ADN, vectores, y las células huésped para los ECD FGFR1, así como los métodos para expresar y purificar los ECD de FGFR1 se describen también, por ejemplo, en el documento WO2007/014123 y la Solicitud de Patente de EE. UU. N° 12/535.479 y la Solicitud PCT/US09/52704, presentadas cada una el 4 de agosto de 2009.

Composiciones terapéuticas

Vías de administración y vehículos

En varias realizaciones, los ECD de FGFR1 de la invención se pueden administrar *in vivo* por varias vías, que incluyen la intravenosa, intra-arterial, subcutánea, parenteral, intranasal, intramuscular, intracardiaca, intraventricular, intratecal, bucal, rectal, intraperitoneal, intradérmica, tópica, transdérmica, e intratecal, o por otra forma de implante o inhalación. Las composiciones objetivo se pueden formular en preparaciones en formas sólida, semi-sólida, líquidas o gaseosas, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, ungüentos, soluciones, supositorios, enemas, inyecciones, inhalantes, y aerosoles. Las moléculas de ácido nucleico que codifican los polipéptidos de la invención se pueden revestir en micropartículas de oro y suministrarse por vía intradérmica con un dispositivo de bombardeo de partículas, o "pistola genética" como se describe en la bibliografía (véase, por ejemplo, Tang et al., Nature 356:152-154 (1992)).

En varias realizaciones, las composiciones que comprenden los polipéptidos de la invención se proporcionan en formulaciones con vehículos farmacéuticamente aceptables, una amplia variedad de los mismos se conocen en la técnica (véase, por ejemplo, Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparison: Drugfacts Plus, 20ª ed. (2003); Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7ª ed., Lippencott Williams y Wilkins (2004); Kibbe et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3ª ed., Pharmaceutical Press (2000)). Están disponibles públicamente distintos vehículos farmacéuticamente aceptables, que incluyen vehículos, adyuvantes, excipientes y diluyentes. Además, distintas sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de ajuste del pH y tampones, agentes de ajuste de la tonicidad, estabilizantes, agentes humectantes, y similares, también están disponibles al público. Ciertos vehículos a modo de ejemplo no limitantes incluyen solución salina, solución salina tampón, dextrosa, agua, glicerol, etanol, y combinaciones de los mismos.

En varias realizaciones, las composiciones que comprenden los ECD de FGFR1 de la invención se pueden formular para inyección disolviendo, suspendiendo o emulsionándolos en un disolvente no acuoso o acuoso, tal como aceites vegetales u otros, glicéridos de ácidos alifáticos sintéticos, ésteres o ácidos alifáticos superiores, o propilenglicol; y si se desea con aditivos convencionales tales como solubilizantes, agentes isotónicos, agentes suspensores, agentes emulsionantes, estabilizantes y conservantes. En varias realizaciones, las composiciones se pueden formular para inhalación, por ejemplo, utilizando propulsores aceptables presurizados tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno, y similares. Las composiciones se pueden formular también, en varias realizaciones, en microcápsulas de liberación sostenida, tales como con polímeros biodegradables o no biodegradables. Una formulación no limitante a modo de ejemplo biodegradable incluye un polímero poli-ácido láctico- glicólico. Una formulación a modo de ejemplo no limitante no biodegradable incluye un éster de ácido graso poliglicerina. Ciertos métodos para fabricar dichas formulaciones se describen, por ejemplo, en el documento EP 1 125 584 A1.

También se proporcionan envases y kits farmacéuticos que comprenden uno o más envases, que contienen cada uno, una o más dosis de los polipéptidos de la invención. En ciertas realizaciones, se proporciona una dosificación unitaria en la que la dosificación unitaria contiene una cantidad predeterminada de una composición que comprende un polipéptido de la invención, con o sin uno o más agentes adicionales. En ciertas realizaciones, dicha unidad de dosificación se suministra en una jeringa precargada de uso único para inyección. En varias realizaciones, la composición que está contenida en la dosificación unitaria puede comprender, solución salina, sacarosa, o similares; un tampón, tal como fosfato, o similar, y/o se formulan en un intervalo de pH estable y eficaz. De manera alternativa, en ciertas realizaciones, la composición se puede proporcionar como un polvo liofilizado que se puede reconstituir

mediante la adición de un líquido apropiado, por ejemplo, agua estéril. En ciertas realizaciones, la composición comprende una o más sustancias que inhiben la agregación proteica, incluyendo pero sin limitación, sacarosa o arginina. En ciertas realizaciones, una composición de la invención comprende heparina y/o un proteoglicano.

- 5 Las composiciones farmacéuticas se administran en una cantidad eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de la indicación específica. La cantidad eficaz depende normalmente del peso del sujeto que se va a tratar, su condición física o de salud, la extensión de la afección que se va a tratar, y/o la edad del sujeto que se va a tratar. En general, los polipéptidos de la invención se van a administrar en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 50 µg/kg de peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por dosis. Opcionalmente, los polipéptidos de la invención se puede administrar en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 100 µg/kg de peso corporal a 20 mg/kg de peso corporal por dosis. Opcionalmente además, los polipéptidos de la invención se pueden administrar en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por dosis.
- 10
- 15 Las composiciones que comprenden los polipéptidos de la invención se pueden administrar a los sujetos como sea necesario. La determinación de la frecuencia de administración pueden hacerla los expertos en la técnica, tal como un médico encargado, basándose en consideraciones como la afección que se va a tratar, la edad del sujeto que se va a tratar, la gravedad de la afección que se va a tratar, el estado general de salud del sujeto que se va a tratar y similares. En ciertas realizaciones, una dosis eficaz del polipéptido de la invención se administra al sujeto durante al menos una semana, al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses, o al menos un año.
- 20

Terapia de combinación

- Los ECD de FGFR1 se pueden administrar solos o con otros modos de tratamiento. Se pueden proporcionar antes, sustancialmente de manera contemporánea con, o después de otros modos de tratamiento, por ejemplo, cirugía, quimioterapia, radioterapia, o la administración de un agente biológico, tal como un anticuerpo terapéutico.
- 25

Ejemplos

- 30 **Ejemplo 1: Una molécula de fusión ECD de FGFR1 Fc inhibe las líneas celulares de carcinoma endometrial mutantes FGFR2 S252W en cultivo tisular**

- Se obtuvo la línea celular de carcinoma endometrial, HEC-1-B (nº de Cat. HTB-113), que codifica un locus genómico FGFR2 de tipo silvestre (Dutt et al. 2008; PNAS 105(25):8713-7) en la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC, Manassas, VA) y se mantuvo en Medio Mínimo Esencial de Eagle con la solución salina equilibrada de Earle (ATCC) suplementado con 2 mM de L-glutamina, 0,1 mM de aminoácidos no esenciales, un 10 % de suero bovino fetal (FBS, todos de Mediatech, Inc. Manassas, VA) y 1,0 mM de Piruvato sódico (Sigma-Aldrich, Milwaukee, WI). Se obtuvieron las líneas celulares endometriales MFE-280 (DSMZ nº de cat. ACC 410) y MFE-319 (DSMZ nº de cat. ACC 423) con una mutación S252W en el gen FGFR2 (Dutt et al. 2008; PNAS 105(25):8713-7) en Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ: Alemania) y se mantuvieron en un 40 % de RPMI 1640, un 40 % de Medio Mínimo Esencial (con sales de Earle) suplementados con 2 mM de L-glutamina, un 20 % de FBS (todos de Mediatech, Inc.) y 1x ITS (Insulina, Transferrina y Selenito sódico, de Sigma-Aldrich). Las células se incubaron a 37 °C con un 5 % de CO₂. Se confirmó el estado de mutación del receptor FGFR2 en las líneas celulares por amplificación por PCR y secuenciación del exón 7 del gen FGFR2 genómico utilizando secuencias de cebador descritas por Dutt et al. (2008). Para determinar el impacto de una molécula de fusión ECD de FGFR1 Fc sobre las líneas celulares de cáncer endometrial en cultivo tisular, las células se colocaron en placa en una placa de cultivo tisular de 96 pocillos Microtest™ (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ) con una densidad de 5 x 10³ o 2,5 x 10⁴ células/pocillo en un medio que contiene un 10 %, 1 % o 0,1 % de FBS en presencia o ausencia de 15 µg/ml de R1Mut4 (SEQ ID NO: 22) o una proteína de fusión ECD-CSF1R Fc (un control negativo). Las placas se incubaron a 37 °C con un 5 % de CO₂ durante 4 días y luego se ensayaron para determinar el impacto de R1Mut4 sobre el número celular y la proliferación.
- 35
- 40
- 45
- 50

- Para determinar el número de células, se empleó el ensayo luminiscente de viabilidad celular CellTiter-Glo® (Promega, Madison, WI). El CellTiter-Glo® es un método homogéneo para determinar el número de células viables en un cultivo basado en la cuantificación del ATP presente, un indicador de células metabólicamente activas. En resumen, se añadió el reactivo CellTiter-Glo® a cada pocillo de la placa de cultivo tisular con un volumen igual al volumen del medio de cultivo celular presente en cada pocillo (100 µl), los contenidos se mezclaron durante 2 minutos en un agitador orbital para inducir la lisis celular y luego se incubó la placa durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se determinó entonces la luminiscencia en un lector de placas multimarcadas EnVision™ (PerkinElmer, Boston, MA) con un tiempo de integración de 0,2 segundos. Los resultados se expresaron en unidades de luz relativa (RLU)/pocillo.
- 55
- 60

- Los resultados del CellTiter-Glo® demostraban que el número celular en la línea celular HEC-1-B que expresa la proteína FGFR2 tipo silvestre no se afectaba por la incubación con R1Mut4 en el cultivo tisular (FIG. 2). En comparación, el número celular de las líneas celulares MFE-280 (FIG. 3) y MFE-319 (datos no mostrados) que expresan FGFR2 mutado en S252W estaba significativamente reducido (P = > 0,001) al incubarlas con R1Mut4. Los
- 65

valores de P se determinaron utilizando un ensayo t no pareado, (Véase, Mathematical Statistics and Data Analysis, 1988, Wadsworth & Brooks, Pacific Grove, CA).

Para determinar el impacto de R1Mut4 sobre la proliferación celular se empleó el ensayo de incorporación de timidina tritiada ($[^3\text{H}]\text{-TdR}$). A continuación de la incubación de las líneas celulares de carcinoma endometrial con R1Mut4 o un control negativo ECD-CSF1R Fc, se añadió la timidina tritiada ($[^3\text{H}]\text{-TdR}$; PerkinElmer, Boston, MA) hasta una actividad de 1 $\mu\text{Ci/pocillo}$. Tras una exposición de 16 h, se evaluó la incorporación de la timidina tritiada. Las células se lavaron con solución salina tampón fosfato de Dulbecco (DPBS; Mediatech, Inc.) y se retiró de la superficie del cultivo por incubación con EDTA-tripsina (Mediatech, Inc.). La suspensión celular (200 μl) se retiró entonces de la placa de cultivo celular utilizando un recolector FilterMate (PerkinElmer) y se filtró a través de una placa UniFilter-96 GF/B (PerkinElmer). Las células se lisaron utilizando etanol al 95 % y se añadieron 40 μl de líquido de centelleo Microscint 40 (PerkinElmer). La incorporación de timidina se determinó como recuentos por minuto (cpm) en un contador de centelleo Topcount NXT (PerkinElmer). Los resultados se expresaron como cpm/pocillo.

En el ensayo de incorporación de timidina, el R1Mut4 no tenía ningún impacto en la proliferación de HEC-1-B en el cultivo celular (FIG. 4). En comparación, la línea celular MFE-280 presentaba una reducción $\geq 50\%$ de proliferación celular (FIG. 5; $P = <0,0001$). También se observó la inhibición de la proliferación celular mediada por R1Mut4 (aproximadamente una reducción del 20 %) en la línea celular MFE-319 (datos no mostrados). La proteína de control ECD de CSF1R Fc no demostraba impacto alguno sobre la proliferación celular en ninguna línea celular (datos representativos mostrados para el modelo MFE-280, FIG. 6).

Ejemplo 2: Una molécula de fusión ECD de FGFR1 Fc inhibe el crecimiento tumoral en un modelo de xenoinjerto murino FGFR2 S252W

Se ensayaron las actividades anti-cáncer de R1Mut4 en un modelo de xenoinjerto de cáncer endometrial utilizando células MFE-280 de carcinoma endometrial humano con un locus genómico S252W FGFR2 mutado. Las células MFE-280 se mantuvieron en un 40 % de RPMI1640, un 40 % de Medio Mínimo Esencial (con sales de Earle) suplementado con 2 mM de L-glutamina, un 20 % de FBS (todos de Cellgro) y 1x de ITS (Insulina, Transferrina, y selenito sódico, de Sigma) a 37 °C en atmósfera humidificada con un 5 % de CO_2 . Se re-suspendieron las células semi-confluentes ($\sim 80\%$) en PBS sin calcio ni magnesio (Cellgro) a una concentración de 1×10^8 células por ml. Se añadió una matriz de membrana basal Matrigel (BD Biosciences) en un 50 % (vol/vol) para dar una concentración final de 5×10^7 células por ml y la mezcla se almacenó en hielo hasta la implantación en ratones.

Para los experimentos de xenoinjerto, se utilizaron veinte ratones SCID CB17 (Charles River Laboratories). El día 1, se midió el peso corporal de cada ratón. Los ratones se distribuyeron aleatoriamente en 2 grupos de 10 ratones basándose en el peso corporal. Una vez asignados a un grupo de tratamiento, los ratones se afeitaron en el flanco trasero derecho y se les inoculó subcutáneamente 5×10^6 (100 μl) de las células MFE-280 preparadas como se ha descrito anteriormente.

Al día siguiente, los animales se dosificaron con los artículos de ensayo de acuerdo con el esquema de dosificación que se muestra en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2. Grupos de dosificación de Xenoinjerto de MFE-280

Grupo	Número de Animales	Artículo de ensayo y dosis (mg de artículo de ensayo por peso del ratón)	Vía de dosificación y programación
1	10	Albúmina	Intraperitoneal, 2X/semana
2	10	R1Mut4, 15 mg/kg	Intraperitoneal, 2X/semana

Se midieron los tamaños tumorales en cada ratón los días 7, 14, y 21, 28, 35, 39, 42, 49, y 57 después del día de la inoculación celular tumoral. La longitud y anchura de cada tumor se midieron utilizando calibres y se calculó el tamaño del tumor según la fórmula:

$$\text{Tamaño del tumor (mm}^3\text{)} = (\text{ancho (mm)} \times \text{largo (mm)})^2 / 2$$

La FIG. 7 muestra los resultados del presente experimento. Los ratones que recibieron R1Mut4 mostraban una drástica inhibición del crecimiento tumoral en comparación con los animales tratados con albúmina. La Tabla 3 muestra el porcentaje medio de inhibición del crecimiento tumoral para cada grupo de tratamiento los días 39 y 57 en comparación con el grupo tratado con el vehículo, y los valores de P correspondientes. Los valores de P se calcularon utilizando un análisis ANOVA. (Véase, por ejemplo, Mathematical Statistics and Data Analysis, 1988, Wadsworth & Brooks, Pacific Grove, CA). Este análisis demostraba que R1Mut4 reducía significativamente el crecimiento tumoral de una línea celular de carcinoma endometrial, MFE- 280, que expresa un receptor FGFR2 mutado (S252W).

Tabla 3. Resultados de xenoinjerto de MFE-280

Grupo	Día 39: Porcentaje de inhibición; valor de p	Día 57: Porcentaje de inhibición; valor de p
R1Mut4, 15 mg/kg, IP	90,4 %, valor $P = <0,0001$	98,0 %, valor $P = <0,0001$

Ejemplo 3: Una molécula de fusión ECD de FGFR1 inhibe el crecimiento tumoral endometrial en un modelo de xenoinjerto murino de FGFR2 S252W terapéutico de una manera dependiente de la dosis

Las actividades anti-cáncer dependientes de la dosis de R1Mut4 se ensayaron en un modelo de xenoinjerto de cáncer endometrial terapéutico (o establecido) utilizando células MFE-280 de carcinoma endometrial humano con un locus genómico S252W de FGFR2 mutado. Las células MFE-280 se mantuvieron como se ha resumido en el Ejemplo 2. Para los experimentos de xenoinjerto, se utilizaron 40 ratones SCID CB17 (Charles River Laboratories). El día 1 los ratones se afeitaron en el flanco trasero derecho y luego se inocularon subcutáneamente con 5×10^6 (100 μ l) de las células MFE-280 preparadas como se ha descrito en el Ejemplo 1. A continuación del implante, se midieron los tamaños tumorales cada 3 días hasta que los tumores alcanzaron el tamaño de 150-200 mm³ (de media el día 28 tras el implante del tumor). Los ratones se distribuyeron aleatoriamente en 4 grupos de 10 ratones basándose en su peso corporal y tamaño del tumor. Los animales se dosificaron con los artículos de ensayo de acuerdo con el esquema de dosificación que se muestra en la Tabla 4 a continuación, comenzando el día en el que las mediciones mostraban que el tumor alcanzaba el tamaño de 150-200 mm³.

Tabla 4. Grupos de dosificación en xenoinjertos con MFE-280

Grupo	Número de Animales	Artículo de ensayo y dosis (mg de artículo de ensayo por peso del ratón)	Vía de dosificación y programación
1	10	Albúmina	Intraperitoneal, 2X/semana
2	10	R1Mut4, 0,15 mg/kg	Intraperitoneal, 2X/semana
3	10	R1Mut4, 1,5 mg/kg	Intraperitoneal, 2X/semana
4	10	R1Mut4, 15 mg/kg	Intraperitoneal, 2X/semana

Los tamaños tumorales se midieron en cada ratón los días 32, 35, 39, 42, 46, 49 y 52 después del día de la inoculación de células tumorales. La longitud y anchura de cada tumor se midió utilizando calibres y el tamaño tumoral se calculó de acuerdo con la fórmula: Tamaño tumoral (mm³) = (anchura (mm) x longitud (mm))²/2. La FIG. 8 muestra los resultados de este experimento. Los ratones que recibieron R1Mut4 mostraban una inhibición dependiente de la dosis del crecimiento tumoral en comparación con los animales tratados con albúmina.

La Tabla 5 muestra el porcentaje medio de inhibición del crecimiento tumoral para cada grupo de tratamiento el día 52 en comparación con el grupo tratado con vehículo, y los correspondientes valores de P. Este análisis demostraba que R1Mut4 reducía significativamente el crecimiento tumoral en un modelo de carcinoma endometrial FGFR2 mutante en un modo terapéutico (o establecido) y que la inhibición del tumor respondía a la dosis.

Tabla 5. Resultados del xenoinjerto con MFE-280 en un modelo terapéutico

Grupo	Volumen tumoral (Media $\pm$ SD)	%TGI	Valor de P
Albúmina 15 mg/kg	1175,0 $\pm$ 801	-	-
R1Mut4 0,15 mg/kg	725,4 $\pm$ 363,5	38,2	>0,05
R1Mut4 1,5 mg/kg	465,7 $\pm$ 174,6	60,4	<0,01
R1Mut4 15 mg/kg	283,7 $\pm$ 143,5	75,9	<0,001

Ejemplo 4: Una molécula de fusión ECD de FGFR1 Fc inhibe las líneas celulares HCC1143 (FGFR2 R203C) en cultivos tisulares

La línea celular de carcinoma de mama, HCC1143 (nº de cat. CRL-2321), que contiene una mutación en el locus R203C de *FGFR2* (base de datos COSMIC, Sanger Inst.) se obtuvo en la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC; Manassas, VA) y se mantuvieron en un 90 % de RPMI 1640 con 2 mM de L-glutamina y un 10 % de FBS (todos de Mediatech, Inc.). Las células se incubaron a 37 °C con un 5 % de CO₂. El estado de mutación del receptor *FGFR2* en las líneas celulares se confirmó por amplificación por PCR y secuenciación del gen *FGFR2* genómico. Para determinar el impacto de una molécula de fusión ECD FGFR1 Fc en la línea celular HCC1143 en cultivo tisular, se utilizó el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. En el ensayo de incorporación de timidina tritiada, el R1Mut4 reducía la proliferación celular (FIG. 9; $P = <0,05$ en todas las condiciones) en la línea celular HCC1143 en un 25 por

ciento. La proteína de control ECD-CSF1R Fc no demostró impacto en la proliferación de las células HCC1143. Los resultados del ensayo CellTiter-Glo® se muestran en la FIG. 10. Estos resultados demostraban que el número de células de la línea celular HCC1143 que expresaban el gen FGFR2 mutante R203C estaba reducido significativamente ($P = < 0,05$ en todas las condiciones) por la incubación con R1Mut4.

5

Tabla 6. Secuencias y descripciones

SEQ. ID. NO.	Descripción	Secuencia			
1	ECD FGFR1 IIIc	RPSPTLPEQ VQSINWLRDG CVTSSPSGSD TDNTKPNPVA TPNPTLRWLK SDKGNYTCIV ANKTVALGSN DNLPYVQILK AGNSIGLSHH	AQPWGAPVEV VQLAESNRTR TTYFSVNVSD PYWTSPEKME NGKEFKPDHR ENEYGSINHT VEFMCKVYSD TAGVNTTDKE SAWLTVLEAL	ESFLVHPGDL ITGEEVEVQD ALPSEDDDD KKLHAVPAAK IGGYKVRAT YQLDVVERSP PQPHIQWLKH MEVLHLRNVS EERPAVMTSP	LQLRCRLRDD SVPADSGLYA DDSSSSEEKE TVKFKCPSSG WSIIMDSVVP HRPILQAGLP IEVNGSKIGP FEDAGEYTCL LYLE
2	ECD FGFR1 IIIc c/péptido señal	MWSWKCLLFW ESFLVHPGDL ITGEEVEVQD ALPSEDDDD KKLHAVPAAK IGGYKVRAT YQLDVVERSP PQPHIQWLKH MEVLHLRNVS EERPAVMTSP	AVLVTTATLCT LQLRCRLRDD SVPADSGLYA CVTSSPSGSD TDNTKPNPVA TPNPTLRWLK NGKEFKPDHR ENEYGSINHT VEFMCKVYSD TAGVNTTDKE SAWLTVLEAL	ARPSTLPEQ VQSINWLRDG CVTSSPSGSD TDNTKPNPVA TPNPTLRWLK SDKGNYTCIV ANKTVALGSN DNLPYVQILK AGNSIGLSHH LYLE	AQPWGAPVEV VQLAESNRTR TTYFSVNVSD DDSSSSEEKE TVKFKCPSSG ENEYGSINHT VEFMCKVYSD TAGVNTTDKE SAWLTVLEAL
3	ECD FGFR1 IIIc Δ4 (ECD R1Mut1)	RPSPTLPEQ VQSINWLRDG CVTSSPSGSD TDNTKPNPVA TPNPTLRWLK SDKGNYTCIV ANKTVALGSN DNLPYVQILK AGNSIGLSHH	AQPWGAPVEV VQLAESNRTR TTYFSVNVSD PYWTSPEKME NGKEFKPDHR ENEYGSINHT VEFMCKVYSD TAGVNTTDKE SAWLTVLEAL	ESFLVHPGDL ITGEEVEVQD ALPSEDDDD KKLHAVPAAK IGGYKVRAT YQLDVVERSP PQPHIQWLKH MEVLHLRNVS EERPAVMTSP	LQLRCRLRDD SVPADSGLYA DDSSSSEEKE TVKFKCPSSG WSIIMDSVVP HRPILQAGLP IEVNGSKIGP FEDAGEYTCL
4	ECD FGFR1 IIIc Δ8 (ECD R1Mut2)	RPSPTLPEQ VQSINWLRDG CVTSSPSGSD TDNTKPNPVA TPNPTLRWLK SDKGNYTCIV ANKTVALGSN DNLPYVQILK AGNSIGLSHH	AQPWGAPVEV VQLAESNRTR TTYFSVNVSD PYWTSPEKME NGKEFKPDHR ENEYGSINHT VEFMCKVYSD TAGVNTTDKE SAWLTVLEAL	ESFLVHPGDL ITGEEVEVQD ALPSEDDDD KKLHAVPAAK IGGYKVRAT YQLDVVERSP PQPHIQWLKH MEVLHLRNVS EERPAVMTSP	LQLRCRLRDD SVPADSGLYA DDSSSSEEKE TVKFKCPSSG WSIIMDSVVP HRPILQAGLP IEVNGSKIGP FEDAGEYTCL
5	ECD FGFR1 IIIc Δ9 (ECD R1Mut3)	RPSPTLPEQ VQSINWLRDG CVTSSPSGSD TDNTKPNPVA TPNPTLRWLK SDKGNYTCIV ANKTVALGSN DNLPYVQILK AGNSIGLSHH	AQPWGAPVEV VQLAESNRTR TTYFSVNVSD PYWTSPEKME NGKEFKPDHR ENEYGSINHT VEFMCKVYSD TAGVNTTDKE SAWLTVLEAL	ESFLVHPGDL ITGEEVEVQD ALPSEDDDD KKLHAVPAAK IGGYKVRAT YQLDVVERSP PQPHIQWLKH MEVLHLRNVS EERPA	LQLRCRLRDD SVPADSGLYA DDSSSSEEKE TVKFKCPSSG WSIIMDSVVP HRPILQAGLP IEVNGSKIGP FEDAGEYTCL

ES 2 600 631 T3

6	ECD FGFR1 IIIc Δ 14 (ECD R1Mut4)	RPSPTLPEQ VQSINWLRDG CVTSSPSGSD TDNTKPNPVA TPNPTLRWLK SDKGNYTCIV ANKTVALGSN DNLPHYVQILK AGNSIGLSHH	AQPWGAPVEV VQLAESNRTR TTYFSVNVSD PYWTSPEKME NGKEFKPDHR ENEYGSINHT VEFMCKVYSD TAGVNTTDKE SAWLTVLEAL	ESFLVHPGDL ITGEEVEVQD ALPSEDDDD KKLHAVPAAK IGGYKVRYAT YQLDVVERSP PQPHIQWLKH MEVLHLRNVS	LQLRCRLRDD SVPADSGLYA DDSSSEEKE TVKFKCPSSG WSIIMDSVVP HRPILQAGLP IEVNGSKIGP FEDAGEYTCL
7	ECD FGFR1 IIIc Δ 19 (ECD R1Mut5)	RPSPTLPEQ VQSINWLRDG CVTSSPSGSD TDNTKPNPVA TPNPTLRWLK SDKGNYTCIV ANKTVALGSN DNLPHYVQILK AGNSIGLSHH	AQPWGAPVEV VQLAESNRTR TTYFSVNVSD PYWTSPEKME NGKEFKPDHR ENEYGSINHT VEFMCKVYSD TAGVNTTDKE SAWLT	ESFLVHPGDL ITGEEVEVQD ALPSEDDDD KKLHAVPAAK IGGYKVRYAT YQLDVVERSP PQPHIQWLKH MEVLHLRNVS	LQLRCRLRDD SVPADSGLYA DDSSSEEKE TVKFKCPSSG WSIIMDSWP HRPILQAGLP IEVNGSKIGP FEDAGEYTCL
8	ECD FGFR1 IIIc Δ P364 y A365 (R1Mut7 ECD)	RPSPTLPEQ VQSINWLRDG CVTSSPSGSD TDNTKPNPVA TPNPTLRWLK SDKGNYTCIV ANKTVALGSN DNLPHYVQILK AGNSIGLSHH	AQPWGAPVEV VQLAESNRTR TTYFSVNVSD PYWTSPEKME NGKEFKPDHR ENEYGSINHT VEFMCKVYSD TAGVNTTDKE SAWLTVLEAL	ESFLVHPGDL ITGEEVEVQD ALPSEDDDD KKLHAVPAAK IGGYKVRYAT YQLDVVERSP PQPHIQWLKH MEVLHLRNVS EERVMTSP	LQLRCRLRDD SVPADSGLYA DDSSSEEKE TVKFKCPSSG WSIIMDSWP HRPILQAGLP IEVNGSKIGP FEDAGEYTCL LE
9	ECD FGFR1 IIIc P364G (ECD R1Mut8)	RPSPTLPEQ VQSINWLRDG CVTSSPSGSD TDNTKPNPVA TPNPTLRWLK SDKGNYTCIV ANKTVALGSN DNLPHYVQILK AGNSIGLSHH	AQPWGAPVEV VQLAESNRTR TTYFSVNVSD PYWTSPEKME NGKEFKPDHR ENEYGSINHT VEFMCKVYSD TAGVNTTDKE SAWLTVLEAL	ESFLVHPGDL ITGEEVEVQD ALPSEDDDD KKLHAVPAAK IGGYKVRYAT YQLDVVERSP PQPHIQWLKH MEVLHLRNVS EERAVMTSP	LQLRCRLRDD SVPADSGLYA DDSSSEEKE TVKFKCPSSG WSIIMDSWP HRPILQAGLP IEVNGSKIGP FEDAGEYTCL LYLE
10	ECD FGFR1 IIIc P364M (ECD R1Mut9)	RPSPTLPEQ VQSINWLRDG CVTSSPSGSD TDNTKPNPVA TPNPTLRWLK SDKGNYTCIV ANKTVALGSN DNLPHYVQILK AGNSIGLSHH	AQPWGAPVEV VQLAESNRTR TTYFSVNVSD PYWTSPEKME NGKEFKPDHR ENEYGSINHT VEFMCKVYSD TAGVNTTDKE SAWLTVLEAL	ESFLVHPGDL ITGEEVEVQD ALPSEDDDD KKLHAVPAAK IGGYKVRYAT YQLDVVERSP PQPHIQWLKH MEVLHLRNVS EERAVMTSP	LQLRCRLRDD SVPADSGLYA DDSSSEEKE TVKFKCPSSG WSIIMDSWP HRPILQAGLP IEVNGSKIGP FEDAGEYTCL LYLE
11	ECD FGFR1 IIIc M367N (ECD R1Mut10)	RPSPTLPEQ VQSINWLRDG CVTSSPSGSD TDNTKPNPVA TPNPTLRWLK SDKGNYTCIV ANKTVALGSN DNLPHYVQILK AGNSIGLSHH	AQPWGAPVEV VQLAESNRTR TTYFSVNVSD PYWTSPEKME NGKEFKPDHR ENEYGSINHT VEFMCKVYSD TAGVNTTDKE SAWLTVLEAL	ESFLVHPGDL ITGEEVEVQD ALPSEDDDD KKLHAVPAAK IGGYKVRYAT YQLDVVERSP PQPHIQWLKH MEVLHLRNVS EERPAVNTSP	LQLRCRLRDD SVPADSGLYA DDSSSEEKE TVKFKCPSSG WSIIMDSWP HRPILQAGLP IEVNGSKIGP FEDAGEYTCL LYLE

12	ECD FGFR1 RM	RPSPTLPEQ VQSINWLRDG CVTSSPSGSD TDNTKPNRMP SGTPNPTLRW VPSDKGNYTC LPANKTVALG GPDNLPHYVQI CLAGNSIGLS	AQPWGAPVEV VQLAESNRTR TTYFSVNVSD VAPYWTSPEK LKNGKEFKPD IVENEYGSIN SNVEFMCKVY LKTAGVNTTD HHSAWLTVLE	ESFLVHPGDL ITGEEVEVQD ALPSEDDDD MEKKLHAVPA HRIGGYKVRY HTYQLDVVER SDPQPHIQWL KEMEVLHLRN ALEERPAVMT	LQLRCRLRDD SVPADSGLYA DDSSSSEEKE AKTVKFKCPS ATWSIIMDSV SPHRPILQAG KHIEVNGSKI VSFEDAGEYT SPLYLE
13	péptido señal de FGFR1	MWSWKCLLFWAVLVTATLCTA			
14	péptido señal de FGFR2	MVSWGRFICLVVVTMATLSLA			
15	péptido señal de FGFR3	MGAPACALALCVAIVAGASS			
16	péptido señal de FGFR4	MRLLLALLGILLSVPGPPVL S			
17	Fc C237S	EPKSSDKTHT TPEVTCVVVD YNSTYRVVSV ISKAKGQPRE IAVEWESNGQ WQQGNVFSCS	CPPCPAPELL VSHEDPEVKF LTVLHQDWLN PQVYTLPPSRD PENNYKTTPP VMHEALHNHYT	GGPSVFLFPP NWYVDGVEVH GKEYKCKVSN ELTKNQVSLT VLDSGGSFFL QKSLSLSPGK	KPKDTLMISR NAKTKPREEQ KALPAPIEKT CLVKGFYPSD YSKLTVDKSR QKSLSLSPGK
18	Fc	ERKCCVECPP TCVVVDVSHE FRVVSVLTVV KGQPREPQVY EWESNGQPEN GNVFSCSVMH	CPAPPVAGPS DPEVQFNWYV HQDWLNGKEY TLPPSREEMT NYKTTPPMLD EALHNHYTQK	VFLFPPKPKD DGVEVHNAKT KCKVSNKGLP KNQVSLTCLV SDGSFFLYSK SLSLSPGK	TLMISRTPEV KPREEQFNST APIEKTISK KGFYPSDIAV LTVDKSRWQQ SLSLSPGK
19	Fc	ESKYGPCCPS VTCVVVDVSQ TYRVVSVLTV AKGQPREPQV VEWESNGQPE EGNVFSCSVM	CPAPEFLGGP EDPEVQFNWY LHQDWLNGKE YTLPPSQEEM NNYKTTPPVL HEALHNHYTQ	SVFLFPPKPK VDGVEVHNAK YKCKVSNKGL TKNQVSLTCL DSDGSFFLYS KSLSLSLGK	DTLMISRTPE TKPREEQFNS PSSIEKTISK VKGFYPSDIA RLTVDKSRWQ KSLSLSLGK
20	Fc	ESKYGPCCPS VTCVVVDVSQ TYRVVSVLTV AKGQPREPQV VEWESNGQPE EGNVFSCSVM	CPAPEFLGGP EDPEVQFNWY LHQDWLNGKE YTLPPSQEEM NNYKTTPPVL HEALHNHYTQ	SVFLFPPKPK VDGVEVHNAK YKCKVSNKGL TKNQVSLTCL DSDGSFFLYS KSLSLSLGK	DTLMISRTPE TKPREEQFNS PSSIEKTISK VKGFYPSDIA RLTVDKSRWQ KSLSLSLGK
21	Fc	ERKSSVECPP TCVVVDVSHE FRVVSVLTVV KGQPREPQVY EWESNGQPEN GNVFSCSVMH	CPAPPVAGPS DPEVQFNWYV HQDWLNGKEY TLPPSREEMT NYKTTPPMLD EALHNHYTQK	VFLFPPKPKD DGVEVHNAKT KCKVSNKGLP KNQVSLTCLV SDGSFFLYSK SLSLSPGK	TLMISRTPEV KPREEQFNST APIEKTISK KGFYPSDIAV LTVDKSRWQQ SLSLSPGK
22	ECD FGFR1 IIIc Δ14 + Fc (R1Mut4)	RPSPTLPEQA VQSINWLRDG CVTSSPSGSD TDNTKPNPVA TPNPTLRWLK SDKG YTCIV A KTVALGSN DNLPYVQILK AGNSIGLSHH GGPSVFLFPP NWYVDGVEVH GKEYKCKVSN DELTKNQVSL PVLDSGGSFF	QPWGAPVEVE VQLAES RTR TTYFSV VSD PYWTSPEKME NGKEFKPDHR ENEYGSI HT VEFMCKVYSD TAGV TTDKE SAWLTVLEAL KPKDTLMISR NAKTKPREEQ KALPAPIEKT TCLVKGFYPS LYSKLTVDKS	SFLVHPGDDL ITGEEVEVQD ALPSEDDDD KKLHAVPAAK IGGYKVRYAT YQLDVVERS PQPHIQWLKH MEVLHLR VS EPKSSDKTHT TPEVTCVVVD Y STYRVVSV ISKAKGQPRE DIAVEWESNGQ RWQQGNVFSC	QLRCRLRDD SVPADSGLYA DDSSSSEEKE TVKFKCPSSG WSIIMDSWP HRPILQAGLP IEV GSKIGP FEDAGEYTCL CPPCPAPELL VSHEDPEVKF LTVLHQDWLN PQVYTLPPSR PENNYKTTP SVMHEALHNH

ES 2 600 631 T3

		YTQKSLSLSP	GK		
23	Precursor FGFR2 IIIb (es decir con péptido señal) Reg. GenBank N° NP_075259.2	MVSWGRFICL KYQISQPEVY PNNRTVLIGE MVNVTDAISS KMEKRLHAVP EHRIGGYKVR NHTYHLDVVE YSDAQPHIQW NAEVLALFNV QQAPGREKEI MKNTTKKPDF SNTPLVRITT KLTGLGKPLGE KDDATEKDLS LYVIVEYASK FKDLVSCTYQ MKIADFGAR YTHQSDVWSF HRMDKPANCT ILTLTTNEEY PDMPYEPCL	VVVTMATLSL VAAPGESLEV YLQIKGATPR GDEDDTDGA AANTVKFRCP NQHWSLIMES RSPHRPILQA IKHVEKNGSK TEADAGEYIC TASPDYLEIA SSQPAVHKLT RLSSTADTPM GCFGQVMAE DLVSEMEMMK GNLREYLRAR LARGMEYLAS DINNIDYYKK GVLMEIIFTL NELYMMMRDC LDLSQPLEQY PQYPHINGSV	ARPSFSLVED RCLLKDAAVI DSGLYACTAS EDFVSENSNN AGGNPMPTMR VVP SDKGNYT GLPANASTVV YGPDGLPYLK KVSNIYIQAN IYCIGVFLIA KRIPLRRQVT LAGVSEYELP AVGIDKDKPK MIGKHKNIIIN RPPGMEYSYD QKCIHRDLAA TTNGRLPVKW GGSPYPGIPV WHAVPSQRPT SPSYPDTRSS KT	TITLEPEEPPT SWTKDGVHLG RTVDSETWYF KRAPYWTNTE WLKNGKEFKQ CVVENEYGSI GGDVEFVCKV VLKHSNGINSS QSAWLTVLTPK CMVVTVILCR VSAESSSSMN EDPKWEFPRD EAVTVAVKML LLGACTQDGP INRVPEEQMT RNVLTENNV MAPEALFDRV EELFKLLKEG FKQLVEDLDR CSSGDDSVFS
24	precursor FGFR2 IIIb S252W	MVSWGRFICL KYQISQPEVY PNNRTVLIGE MVNVTDAISS KMEKRLHAVP EHRIGGYKVR NHTYHLDVVE YSDAQPHIQW NAEVLALFNV QQAPGREKEI MKNTTKKPDF SNTPLVRITT KLTGLGKPLGE KDDATEKDLS LYVIVEYASK FKDLVSCTYQ MKIADFGAR YTHQSDVWSF HRMDKPANCT ILTLTTNEEY PDMPYEPCL	VVVTMATLSL VAAPGESLEV YLQIKGATPR GDEDDTDGA AANTVKFRCP NQHWSLIMES RSPHRPILQA IKHVEKNGSK TEADAGEYIC TASPDYLEIA SSQPAVHKLT RLSSTADTPM GCFGQVMAE DLVSEMEMMK GNLREYLRAR LARGMEYLAS DINNIDYYKK GVLMEIIFTL NELYMMMRDC LDLSQPLEQY PQYPHINGSV	ARPSFSLVED RCLLKDAAVI DSGLYACTAS EDFVSENSNN AGGNPMPTMR VVP SDKGNYT GLPANASTVV YGPDGLPYLK KVSNIYIQAN IYCIGVFLIA KRIPLRRQVT LAGVSEYELP AVGIDKDKPK MIGKHKNIIIN RPPGMEYSYD QKCIHRDLAA TTNGRLPVKW GGSPYPGIPV WHAVPSQRPT SPSYPDTRSS KT	TITLEPEEPPT SWTKDGVHLG RTVDSETWYF KRAPYWTNTE WLKNGKEFKQ CVVENEYGSI GGDVEFVCKV VLKHSNGINSS QSAWLTVLTPK CMVVTVILCR VSAESSSSMN EDPKWEFPRD EAVTVAVKML LLGACTQDGP INRVPEEQMT RNVLTENNV MAPEALFDRV EELFKLLKEG FKQLVEDLDR CSSGDDSVFS

25	precursor FGFR2 IIIb P253R	MVSWGRFICL	VVVTMATLSL	ARPSFSLVED	TTLEPEEPPT
		KYQISQPEVY	VAAPGESLEV	RCLLKDAAVI	SWTKDGVHLG
		PNNRTVLIGE	YLQIKGATPR	DSGLYACTAS	RTVDSETWYF
		MVNVTDAISS	GDEDDTDGA	EDFVSENSNN	KRAPYWTNTE
		KMEKRLHAVP	AANTVKFRCP	AGGNPMPMR	WLKNGKEFKQ
		EHRIGGYKVR	NQHWSLIMES	VVPSDKGNYT	CVVENEYGSI
		NHTYHLDVVE	RSRHRPILQA	GLPANASTVV	GGDVEFVCKV
		YSDAQPHIQW	IKHVEKNGSK	YGPDGLPYLK	VLKHSGINSS
		NAEVLALFNV	TEADAGEYIC	KVSNIYIQAN	QSAWLTVLPK
		QQAPGREKEI	TASPDYLEIA	IYCIGVFLIA	CMVVTVILCR
		MKNTTKKPDF	SSQPAVHKLT	KRIPLRRQVT	VSAESSSSMN
		SNTPLVRITT	RLSSTADTPM	LAGVSEYELP	EDPKWEFPRD
		KLTGLGKPLGE	GCFGQVMAE	AVGIDKDKPK	EAVTVAVKML
		KDDATEKDLS	DLVSEMEMMK	MIGKHKNIN	LLGACTQDGP
		LYVIVEYASK	GNLREYLRAR	RPPGMEYSYD	INRVPEEQMT
		FKDLVSCTYQ	LARGMEYLAS	QKCIHRDLAA	RNVLVTENNV
		MKIADFLGLAR	DINNIDYYKK	TTNGRLPVKW	MAPEALFDRV
		YTHQSDVWSF	GVLWWEIFTL	GGSPYPGIPV	EELFKLLKEG
		HRMDKPANCT	NELYMMMRDC	WHAVPSQRPT	FKQLVEDLDR
		ILTLTTNEEY	LDLSQPLEQY	SPSPDTRSS	CSSGDDSVFS
		PDEMPYEPCL	PQYPHINGSV	KT	

Se tiene que entender que tanto las descripciones generales y detalladas anteriores son solo ilustrativas y explicativas y no son restrictivas de la invención como se reivindica. Otras realizaciones de la invención serán aparentes para los expertos en la técnica a partir de la consideración de la memoria descriptiva y práctica de la invención desvelada en el presente documento. Se pretende que la memoria descriptiva y los ejemplos se consideren solo como ilustrativos, siendo el alcance verdadero de la invención que se indica por las siguientes reivindicaciones.

10 LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Harding, Thomas Kavanaugh, Michael

<120> USO DE PROTEÍNAS DEL DOMINIO EXTRACELULAR DE FGFR1 PARA TRATAR CÁNCERES CARACTERIZADOS POR MUTACIONES ACTIVADORAS DEPENDIENTES DE LIGANDO EN FGFR2

<130> 08940.6226-00000

<140> US 61/261.291

<141> 13-11-2009

<160> 25

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 353

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> ECD de FGFR1 IIIc

<400> 1

ES 2 600 631 T3

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

Pro Asn Pro Thr Leu Arg Trp Leu Lys Asn Gly Lys Glu Phe Lys Pro
165 170 175

Asp His Arg Ile Gly Gly Tyr Lys Val Arg Tyr Ala Thr Trp Ser Ile
180 185 190

Ile Met Asp Ser Val Val Pro Ser Asp Lys Gly Asn Tyr Thr Cys Ile
195 200 205

Val Glu Asn Glu Tyr Gly Ser Ile Asn His Thr Tyr Gln Leu Asp Val
210 215 220

Val Glu Arg Ser Pro His Arg Pro Ile Leu Gln Ala Gly Leu Pro Ala
225 230 235 240

Asn Lys Thr Val Ala Leu Gly Ser Asn Val Glu Phe Met Cys Lys Val
245 250 255

Tyr Ser Asp Pro Gln Pro His Ile Gln Trp Leu Lys His Ile Glu Val
260 265 270

Asn Gly Ser Lys Ile Gly Pro Asp Asn Leu Pro Tyr Val Gln Ile Leu
275 280 285

Lys Thr Ala Gly Val Asn Thr Thr Asp Lys Glu Met Glu Val Leu His
290 295 300

Leu Arg Asn Val Ser Phe Glu Asp Ala Gly Glu Tyr Thr Cys Leu Ala
305 310 315 320

Gly Asn Ser Ile Gly Leu Ser His His Ser Ala Trp Leu Thr Val Leu
325 330 335

Glu Ala Leu Glu Glu Arg Pro Ala Val Met Thr Ser Pro Leu Tyr Leu
340 345 350

Glu

<210> 2
<211> 374
5 <212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
10 <223> ECD de FGFR1 IIIc c/ péptido señal

<400> 2

Met Trp Ser Trp Lys Cys Leu Leu Phe Trp Ala Val Leu Val Thr Ala

ES 2 600 631 T3

1					5					10					15
Thr	Leu	Cys	Thr	Ala	Arg	Pro	Ser	Pro	Thr	Leu	Pro	Glu	Gln	Ala	Gln
			20					25					30		
Pro	Trp	Gly	Ala	Pro	Val	Glu	Val	Glu	Ser	Phe	Leu	Val	His	Pro	Gly
		35					40					45			
Asp	Leu	Leu	Gln	Leu	Arg	Cys	Arg	Leu	Arg	Asp	Asp	Val	Gln	Ser	Ile
	50					55					60				
Asn	Trp	Leu	Arg	Asp	Gly	Val	Gln	Leu	Ala	Glu	Ser	Asn	Arg	Thr	Arg
65					70					75					80
Ile	Thr	Gly	Glu	Glu	Val	Glu	Val	Gln	Asp	Ser	Val	Pro	Ala	Asp	Ser
				85					90					95	
Gly	Leu	Tyr	Ala	Cys	Val	Thr	Ser	Ser	Pro	Ser	Gly	Ser	Asp	Thr	Thr
			100					105					110		
Tyr	Phe	Ser	Val	Asn	Val	Ser	Asp	Ala	Leu	Pro	Ser	Ser	Glu	Asp	Asp
		115					120					125			
Asp	Asp	Asp	Asp	Asp	Ser	Ser	Ser	Glu	Glu	Lys	Glu	Thr	Asp	Asn	Thr
	130					135					140				
Lys	Pro	Asn	Pro	Val	Ala	Pro	Tyr	Trp	Thr	Ser	Pro	Glu	Lys	Met	Glu
145					150					155					160
Lys	Lys	Leu	His	Ala	Val	Pro	Ala	Ala	Lys	Thr	Val	Lys	Phe	Lys	Cys
				165					170					175	
Pro	Ser	Ser	Gly	Thr	Pro	Asn	Pro	Thr	Leu	Arg	Trp	Leu	Lys	Asn	Gly
			180					185					190		
Lys	Glu	Phe	Lys	Pro	Asp	His	Arg	Ile	Gly	Gly	Tyr	Lys	Val	Arg	Tyr
		195					200					205			
Ala	Thr	Trp	Ser	Ile	Ile	Met	Asp	Ser	Val	Val	Pro	Ser	Asp	Lys	Gly
	210					215					220				
Asn	Tyr	Thr	Cys	Ile	Val	Glu	Asn	Glu	Tyr	Gly	Ser	Ile	Asn	His	Thr
225					230					235					240
Tyr	Gln	Leu	Asp	Val	Val	Glu	Arg	Ser	Pro	His	Arg	Pro	Ile	Leu	Gln
				245					250					255	
Ala	Gly	Leu	Pro	Ala	Asn	Lys	Thr	Val	Ala	Leu	Gly	Ser	Asn	Val	Glu
			260					265					270		

ES 2 600 631 T3

Phe Met Cys Lys Val Tyr Ser Asp Pro Gln Pro His Ile Gln Trp Leu
275 280 285

Lys His Ile Glu Val Asn Gly Ser Lys Ile Gly Pro Asp Asn Leu Pro
290 295 300

Tyr Val Gln Ile Leu Lys Thr Ala Gly Val Asn Thr Thr Asp Lys Glu
305 310 315 320

Met Glu Val Leu His Leu Arg Asn Val Ser Phe Glu Asp Ala Gly Glu
325 330 335

Tyr Thr Cys Leu Ala Gly Asn Ser Ile Gly Leu Ser His His Ser Ala
340 345 350

Trp Leu Thr Val Leu Glu Ala Leu Glu Glu Arg Pro Ala Val Met Thr
355 360 365

Ser Pro Leu Tyr Leu Glu
370

<210> 3

<211> 349

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> ECD de FGFR1 IIIc delta4, (ECD R1Mut1)

<400> 3

ES 2 600 631 T3

Arg Pro Ser Pro Thr Leu Pro Glu Gln Ala Gln Pro Trp Gly Ala Pro
1 5 10 15

Val Glu Val Glu Ser Phe Leu Val His Pro Gly Asp Leu Leu Gln Leu
20 25 30

Arg Cys Arg Leu Arg Asp Asp Val Gln Ser Ile Asn Trp Leu Arg Asp
35 40 45

Gly Val Gln Leu Ala Glu Ser Asn Arg Thr Arg Ile Thr Gly Glu Glu
50 55 60

Val Glu Val Gln Asp Ser Val Pro Ala Asp Ser Gly Leu Tyr Ala Cys
65 70 75 80

Val Thr Ser Ser Pro Ser Gly Ser Asp Thr Thr Tyr Phe Ser Val Asn
85 90 95

Val Ser Asp Ala Leu Pro Ser Ser Glu Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp

ES 2 600 631 T3

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

<210> 4
<211> 345
<212> PRT
<213> secuencia artificial

5

<220>
<223> ECD de FGFR1 IIIc delta8; (ECD R1Mut2)

10

<400> 4

ES 2 600 631 T3

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

ES 2 600 631 T3

225		230		235		240
Asn Lys Thr Val	Ala Leu Gly Ser Asn Val	Glu Phe Met Cys Lys Val				
	245	250				255
Tyr Ser Asp Pro Gln Pro His Ile Gln Trp Leu Lys His Ile Glu Val						
	260	265				270
Asn Gly Ser Lys Ile Gly Pro Asp Asn Leu Pro Tyr Val Gln Ile Leu						
	275	280				285
Lys Thr Ala Gly Val Asn Thr Thr Asp Lys Glu Met Glu Val Leu His						
	290	295				300
Leu Arg Asn Val Ser Phe Glu Asp Ala Gly Glu Tyr Thr Cys Leu Ala						
305	310	315				320
Gly Asn Ser Ile Gly Leu Ser His His Ser Ala Trp Leu Thr Val Leu						
	325	330				335
Glu Ala Leu Glu Glu Arg Pro Ala Val						
	340	345				

<210> 5
 <211> 344
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> ECD de FGFR1 IIIc delta9; (ECD R1Mut3)

<400> 5

ES 2 600 631 T3

Arg Pro Ser Pro Thr Leu Pro Glu Gln Ala Gln Pro Trp Gly Ala Pro
1 5 10 15

Val Glu Val Glu Ser Phe Leu Val His Pro Gly Asp Leu Leu Gln Leu
20 25 30

Arg Cys Arg Leu Arg Asp Asp Val Gln Ser Ile Asn Trp Leu Arg Asp
35 40 45

Gly Val Gln Leu Ala Glu Ser Asn Arg Thr Arg Ile Thr Gly Glu Glu
50 55 60

Val Glu Val Gln Asp Ser Val Pro Ala Asp Ser Gly Leu Tyr Ala Cys
65 70 75 80

Val Thr Ser Ser Pro Ser Gly Ser Asp Thr Thr Tyr Phe Ser Val Asn
85 90 95

ES 2 600 631 T3

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

ES 2 600 631 T3

<210> 6
<211> 339
<212> PRT
<213> secuencia artificial

5

<220>
<223> ECD de FGFR1 IIIc delta14; (ECD R1Mut4)

10

<400> 6

ES 2 600 631 T3

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

ES 2 600 631 T3

Val Glu Arg Ser Pro His Arg Pro Ile Leu Gln Ala Gly Leu Pro Ala
225 230 235 240

Asn Lys Thr Val Ala Leu Gly Ser Asn Val Glu Phe Met Cys Lys Val
245 250 255

Tyr Ser Asp Pro Gln Pro His Ile Gln Trp Leu Lys His Ile Glu Val
260 265 270

Asn Gly Ser Lys Ile Gly Pro Asp Asn Leu Pro Tyr Val Gln Ile Leu
275 280 285

Lys Thr Ala Gly Val Asn Thr Thr Asp Lys Glu Met Glu Val Leu His
290 295 300

Leu Arg Asn Val Ser Phe Glu Asp Ala Gly Glu Tyr Thr Cys Leu Ala
305 310 315 320

Gly Asn Ser Ile Gly Leu Ser His His Ser Ala Trp Leu Thr Val Leu
325 330 335

Glu Ala Leu

<210> 7

<211> 334

5 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

10 <223> ECD de FGFR1 Il1c delta19; (ECD R1Mut5)

<400> 7

ES 2 600 631 T3

Arg Pro Ser Pro Thr Leu Pro Glu Gln Ala Gln Pro Trp Gly Ala Pro
1 5 10 15

Val Glu Val Glu Ser Phe Leu Val His Pro Gly Asp Leu Leu Gln Leu
20 25 30

Arg Cys Arg Leu Arg Asp Asp Val Gln Ser Ile Asn Trp Leu Arg Asp
35 40 45

Gly Val Gln Leu Ala Glu Ser Asn Arg Thr Arg Ile Thr Gly Glu Glu
50 55 60

Val Glu Val Gln Asp Ser Val Pro Ala Asp Ser Gly Leu Tyr Ala Cys
65 70 75 80

Val Thr Ser Ser Pro Ser Gly Ser Asp Thr Thr Tyr Phe Ser Val Asn
85 90 95

Val Ser Asp Ala Leu Pro Ser Ser Glu Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp
 100 105 110

Ser Ser Ser Glu Glu Lys Glu Thr Asp Asn Thr Lys Pro Asn Pro Val
 115 120 125

Ala Pro Tyr Trp Thr Ser Pro Glu Lys Met Glu Lys Lys Leu His Ala
 130 135 140

Val Pro Ala Ala Lys Thr Val Lys Phe Lys Cys Pro Ser Ser Gly Thr
 145 150 155 160

Pro Asn Pro Thr Leu Arg Trp Leu Lys Asn Gly Lys Glu Phe Lys Pro
 165 170 175

Asp His Arg Ile Gly Gly Tyr Lys Val Arg Tyr Ala Thr Trp Ser Ile
 180 185 190

Ile Met Asp Ser Val Val Pro Ser Asp Lys Gly Asn Tyr Thr Cys Ile
 195 200 205

Val Glu Asn Glu Tyr Gly Ser Ile Asn His Thr Tyr Gln Leu Asp Val
 210 215 220

Val Glu Arg Ser Pro His Arg Pro Ile Leu Gln Ala Gly Leu Pro Ala
 225 230 235 240

Asn Lys Thr Val Ala Leu Gly Ser Asn Val Glu Phe Met Cys Lys Val
 245 250 255

Tyr Ser Asp Pro Gln Pro His Ile Gln Trp Leu Lys His Ile Glu Val
 260 265 270

Asn Gly Ser Lys Ile Gly Pro Asp Asn Leu Pro Tyr Val Gln Ile Leu
 275 280 285

Lys Thr Ala Gly Val Asn Thr Thr Asp Lys Glu Met Glu Val Leu His
 290 295 300

Leu Arg Asn Val Ser Phe Glu Asp Ala Gly Glu Tyr Thr Cys Leu Ala
 305 310 315 320

Gly Asn Ser Ile Gly Leu Ser His His Ser Ala Trp Leu Thr
 325 330

<210> 8
 <211> 351

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

5 <223> ECD de FGFR1 IIIc deltaP364 y A365; (ECD R1Mut7)

<400> 8

ES 2 600 631 T3

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

ES 2 600 631 T3

Asn Lys Thr Val Ala Leu Gly Ser Asn Val Glu Phe Met Cys Lys Val
245 250 255

Tyr Ser Asp Pro Gln Pro His Ile Gln Trp Leu Lys His Ile Glu Val
260 265 270

Asn Gly Ser Lys Ile Gly Pro Asp Asn Leu Pro Tyr Val Gln Ile Leu
275 280 285

Lys Thr Ala Gly Val Asn Thr Thr Asp Lys Glu Met Glu Val Leu His
290 295 300

Leu Arg Asn Val Ser Phe Glu Asp Ala Gly Glu Tyr Thr Cys Leu Ala
305 310 315 320

Gly Asn Ser Ile Gly Leu Ser His His Ser Ala Trp Leu Thr Val Leu
325 330 335

Glu Ala Leu Glu Glu Arg Val Met Thr Ser Pro Leu Tyr Leu Glu
340 345 350

<210> 9

<211> 353

5 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

10 <223> ECD de FGFR1 IIIc P364G; (ECD R1Mut8)

<400> 9

ES 2 600 631 T3

Arg Pro Ser Pro Thr Leu Pro Glu Gln Ala Gln Pro Trp Gly Ala Pro
1 5 10 15

Val Glu Val Glu Ser Phe Leu Val His Pro Gly Asp Leu Leu Gln Leu
20 25 30

Arg Cys Arg Leu Arg Asp Asp Val Gln Ser Ile Asn Trp Leu Arg Asp
35 40 45

Gly Val Gln Leu Ala Glu Ser Asn Arg Thr Arg Ile Thr Gly Glu Glu
50 55 60

Val Glu Val Gln Asp Ser Val Pro Ala Asp Ser Gly Leu Tyr Ala Cys
65 70 75 80

Val Thr Ser Ser Pro Ser Gly Ser Asp Thr Thr Tyr Phe Ser Val Asn
85 90 95

Val Ser Asp Ala Leu Pro Ser Ser Glu Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp
100 105 110

ES 2 600 631 T3

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

5 <210> 10
 <211> 353
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> ECD de FGFR1 IIIc P364M; (ECD R1Mut9)

10 <400> 10

ES 2 600 631 T3

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

ES 2 600 631 T3

Val Glu Arg Ser Pro His Arg Pro Ile Leu Gln Ala Gly Leu Pro Ala
225 230 235 240

Asn Lys Thr Val Ala Leu Gly Ser Asn Val Glu Phe Met Cys Lys Val
245 250 255

Tyr Ser Asp Pro Gln Pro His Ile Gln Trp Leu Lys His Ile Glu Val
260 265 270

Asn Gly Ser Lys Ile Gly Pro Asp Asn Leu Pro Tyr Val Gln Ile Leu
275 280 285

Lys Thr Ala Gly Val Asn Thr Thr Asp Lys Glu Met Glu Val Leu His
290 295 300

Leu Arg Asn Val Ser Phe Glu Asp Ala Gly Glu Tyr Thr Cys Leu Ala
305 310 315 320

Gly Asn Ser Ile Gly Leu Ser His His Ser Ala Trp Leu Thr Val Leu
325 330 335

Glu Ala Leu Glu Glu Arg Met Ala Val Met Thr Ser Pro Leu Tyr Leu
340 345 350

Glu

<210> 11

<211> 353

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> ECD de FGFR1 Il1c M367N; (ECD R1Mut10)

<400> 11

ES 2 600 631 T3

Arg Pro Ser Pro Thr Leu Pro Glu Gln Ala Gln Pro Trp Gly Ala Pro
1 5 10 15

Val Glu Val Glu Ser Phe Leu Val His Pro Gly Asp Leu Leu Gln Leu
20 25 30

Arg Cys Arg Leu Arg Asp Asp Val Gln Ser Ile Asn Trp Leu Arg Asp
35 40 45

Gly Val Gln Leu Ala Glu Ser Asn Arg Thr Arg Ile Thr Gly Glu Glu
50 55 60

Val Glu Val Gln Asp Ser Val Pro Ala Asp Ser Gly Leu Tyr Ala Cys

ES 2 600 631 T3

65					70						75				80
Val	Thr	Ser	Ser	Pro	Ser	Gly	Ser	Asp	Thr	Thr	Tyr	Phe	Ser	Val	Asn
				85					90					95	
Val	Ser	Asp	Ala	Leu	Pro	Ser	Ser	Glu	Asp	Asp	Asp	Asp	Asp	Asp	Asp
			100					105					110		
Ser	Ser	Ser	Glu	Glu	Lys	Glu	Thr	Asp	Asn	Thr	Lys	Pro	Asn	Pro	Val
		115					120					125			
Ala	Pro	Tyr	Trp	Thr	Ser	Pro	Glu	Lys	Met	Glu	Lys	Lys	Leu	His	Ala
	130					135					140				
Val	Pro	Ala	Ala	Lys	Thr	Val	Lys	Phe	Lys	Cys	Pro	Ser	Ser	Gly	Thr
145					150					155					160
Pro	Asn	Pro	Thr	Leu	Arg	Trp	Leu	Lys	Asn	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys	Pro
				165					170					175	
Asp	His	Arg	Ile	Gly	Gly	Tyr	Lys	Val	Arg	Tyr	Ala	Thr	Trp	Ser	Ile
			180					185					190		
Ile	Met	Asp	Ser	Val	Val	Pro	Ser	Asp	Lys	Gly	Asn	Tyr	Thr	Cys	Ile
		195					200					205			
Val	Glu	Asn	Glu	Tyr	Gly	Ser	Ile	Asn	His	Thr	Tyr	Gln	Leu	Asp	Val
	210					215					220				
Val	Glu	Arg	Ser	Pro	His	Arg	Pro	Ile	Leu	Gln	Ala	Gly	Leu	Pro	Ala
225					230					235					240
Asn	Lys	Thr	Val	Ala	Leu	Gly	Ser	Asn	Val	Glu	Phe	Met	Cys	Lys	Val
				245					250					255	
Tyr	Ser	Asp	Pro	Gln	Pro	His	Ile	Gln	Trp	Leu	Lys	His	Ile	Glu	Val
			260					265					270		
Asn	Gly	Ser	Lys	Ile	Gly	Pro	Asp	Asn	Leu	Pro	Tyr	Val	Gln	Ile	Leu
		275					280					285			
Lys	Thr	Ala	Gly	Val	Asn	Thr	Thr	Asp	Lys	Glu	Met	Glu	Val	Leu	His
	290					295					300				
Leu	Arg	Asn	Val	Ser	Phe	Glu	Asp	Ala	Gly	Glu	Tyr	Thr	Cys	Leu	Ala
305					310					315					320
Gly	Asn	Ser	Ile	Gly	Leu	Ser	His	His	Ser	Ala	Trp	Leu	Thr	Val	Leu
				325					330					335	

ES 2 600 631 T3

Glu Ala Leu Glu Glu Arg Pro Ala Val Asn Thr Ser Pro Leu Tyr Leu
 340 345 350

Glu

<210> 12
 <211> 355
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> ECD FGFR1 RM

<400> 12

ES 2 600 631 T3

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

	180		185		190										
Ser	Ile	Ile	Met	Asp	Ser	Val	Val	Pro	Ser	Asp	Lys	Gly	Asn	Tyr	Thr
	195						200					205			
Cys	Ile	Val	Glu	Asn	Glu	Tyr	Gly	Ser	Ile	Asn	His	Thr	Tyr	Gln	Leu
	210					215					220				
Asp	Val	Val	Glu	Arg	Ser	Pro	His	Arg	Pro	Ile	Leu	Gln	Ala	Gly	Leu
225					230					235					240
Pro	Ala	Asn	Lys	Thr	Val	Ala	Leu	Gly	Ser	Asn	Val	Glu	Phe	Met	Cys
				245					250					255	
Lys	Val	Tyr	Ser	Asp	Pro	Gln	Pro	His	Ile	Gln	Trp	Leu	Lys	His	Ile
			260					265					270		
Glu	Val	Asn	Gly	Ser	Lys	Ile	Gly	Pro	Asp	Asn	Leu	Pro	Tyr	Val	Gln
		275					280					285			
Ile	Leu	Lys	Thr	Ala	Gly	Val	Asn	Thr	Thr	Asp	Lys	Glu	Met	Glu	Val
	290					295					300				
Leu	His	Leu	Arg	Asn	Val	Ser	Phe	Glu	Asp	Ala	Gly	Glu	Tyr	Thr	Cys
305					310					315					320
Leu	Ala	Gly	Asn	Ser	Ile	Gly	Leu	Ser	His	His	Ser	Ala	Trp	Leu	Thr
				325					330					335	
Val	Leu	Glu	Ala	Leu	Glu	Glu	Arg	Pro	Ala	Val	Met	Thr	Ser	Pro	Leu
			340					345					350		
Tyr	Leu	Glu													
		355													

<210> 13
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> péptido señal de FGFR1

<400> 13

Met Trp Ser Trp Lys Cys Leu Leu Phe Trp Ala Val Leu Val Thr Ala
1 5 10 15

Thr Leu Cys Thr Ala
20

<210> 14
<211> 21
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> péptido señal de FGFR2

<400> 14

Met Val Ser Trp Gly Arg Phe Ile Cys Leu Val Val Val Thr Met Ala
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Ala
20

<210> 15
<211> 22
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> péptido señal de FGFR3

<400> 15

Met Gly Ala Pro Ala Cys Ala Leu Ala Leu Cys Val Ala Val Ala Ile
1 5 10 15

Val Ala Gly Ala Ser Ser
20

<210> 16
<211> 21
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> péptido señal de FGFR4

<400> 16

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

Pro Pro Val Leu Ser
20

<210> 17
<211> 232

ES 2 600 631 T3

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

5 <223> Fc C237S

<400> 17

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

ES 2 600 631 T3

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

<210> 18
 <211> 228
 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Fc

5

<400> 18

ES 2 600 631 T3

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

<210> 19
<211> 229

ES 2 600 631 T3

<212> PRT
<213> secuencia artificial

5
<220>
<223> Fc

<400> 19

ES 2 600 631 T3

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

<210> 20
<211> 229

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

5 <223> Fc

<400> 20

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

ES 2 600 631 T3

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys
 225

<210> 21
 <211> 228
 5 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Fc
 10 <400> 21

ES 2 600 631 T3

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

<210> 22
 <211> 562

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

5 <223> ECD de FGFR1 IIIc delta14 + Fc; (R1Mut4)

<400> 22

```

Arg Pro Ser Pro Thr Leu Pro Glu Gln Ala Gln Pro Trp Gly Ala Pro
1           5           10           15

Val Glu Val Glu Ser Phe Leu Val His Pro Gly Asp Leu Leu Gln Leu
          20           25           30

Arg Cys Arg Leu Arg Asp Asp Val Gln Ser Ile Asn Trp Leu Arg Asp
          35           40           45

Gly Val Gln Leu Ala Glu Ser Arg Thr Arg Ile Thr Gly Glu Glu Val
50           55           60

Glu Val Gln Asp Ser Val Pro Ala Asp Ser Gly Leu Tyr Ala Cys Val
65           70           75           80

Thr Ser Ser Pro Ser Gly Ser Asp Thr Thr Tyr Phe Ser Val Val Ser
          85           90           95

Asp Ala Leu Pro Ser Ser Glu Asp Asp Asp Asp Asp Asp Ser Ser
          100          105          110

Ser Glu Glu Lys Glu Thr Asp Asn Thr Lys Pro Asn Pro Val Ala Pro
          115          120          125

Tyr Trp Thr Ser Pro Glu Lys Met Glu Lys Lys Leu His Ala Val Pro
130           135           140

Ala Ala Lys Thr Val Lys Phe Lys Cys Pro Ser Ser Gly Thr Pro Asn
145           150           155           160

Pro Thr Leu Arg Trp Leu Lys Asn Gly Lys Glu Phe Lys Pro Asp His

```

ES 2 600 631 T3

				165					170					175			
Arg	Ile	Gly	Gly 180	Tyr	Lys	Val	Arg	Tyr 185	Ala	Thr	Trp	Ser	Ile 190	Ile	Met		
Asp	Ser	Val 195	Val	Pro	Ser	Asp	Lys 200	Gly	Tyr	Thr	Cys	Ile 205	Val	Glu	Asn		
Glu	Tyr 210	Gly	Ser	Ile	His	Thr 215	Tyr	Gln	Leu	Asp	Val 220	Val	Glu	Arg	Ser		
Pro 225	His	Arg	Pro	Ile	Leu 230	Gln	Ala	Gly	Leu	Pro 235	Ala	Lys	Thr	Val	Ala 240		
Leu	Gly	Ser	Asn	Val 245	Glu	Phe	Met	Cys	Lys 250	Val	Tyr	Ser	Asp	Pro 255	Gln		
Pro	His	Ile 260	Gln	Trp	Leu	Lys	His	Ile 265	Glu	Val	Gly	Ser	Lys 270	Ile	Gly		
Pro	Asp	Asn 275	Leu	Pro	Tyr	Val	Gln 280	Ile	Leu	Lys	Thr	Ala 285	Gly	Val	Thr		
Thr 290	Asp	Lys	Glu	Met	Glu	Val 295	Leu	His	Leu	Arg	Val 300	Ser	Phe	Glu	Asp		
Ala 305	Gly	Glu	Tyr	Thr	Cys 310	Leu	Ala	Gly	Asn	Ser 315	Ile	Gly	Leu	Ser	His 320		
His	Ser	Ala	Trp	Leu 325	Thr	Val	Leu	Glu	Ala 330	Leu	Glu	Pro	Lys	Ser 335	Ser		
Asp	Lys	Thr 340	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys 345	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu 350	Leu	Gly		
Gly	Pro	Ser 355	Val	Phe	Leu	Phe	Pro 360	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp 365	Thr	Leu	Met		
Ile 370	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val 375	Thr	Cys	Val	Val	Val 380	Asp	Val	Ser	His		
Glu 385	Asp	Pro	Glu	Val	Lys 390	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val 395	Asp	Gly	Val	Glu	Val 400		
His	Asn	Ala	Lys	Thr 405	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu 410	Gln	Tyr	Ser	Thr	Tyr 415	Arg		
Val	Val	Ser 420	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His 425	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn 430	Gly	Lys		

ES 2 600 631 T3

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
435 440 445

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
450 455 460

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
465 470 475 480

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
485 490 495

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
500 505 510

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
515 520 525

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
530 535 540

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
545 550 555 560

Gly Lys

<210> 23

<211> 822

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Precursor FGFR2 IIIb (es decir con péptido señal) Reg. GenBank N.º NP_075259.2

<400> 23

Met Val Ser Trp Gly Arg Phe Ile Cys Leu Val Val Val Thr Met Ala
1 5 10 15

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

Leu Glu Pro Glu Glu Pro Pro Thr Lys Tyr Gln Ile Ser Gln Pro Glu
35 40 45

Val Tyr Val Ala Ala Pro Gly Glu Ser Leu Glu Val Arg Cys Leu Leu
50 55 60

ES 2 600 631 T3

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

ES 2 600 631 T3

325								330				335			
Glu	Tyr	Ile	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Tyr	Ile	Gly	Gln	Ala	Asn	Gln	Ser
			340					345					350		
Ala	Trp	Leu	Thr	Val	Leu	Pro	Lys	Gln	Gln	Ala	Pro	Gly	Arg	Glu	Lys
		355					360					365			
Glu	Ile	Thr	Ala	Ser	Pro	Asp	Tyr	Leu	Glu	Ile	Ala	Ile	Tyr	Cys	Ile
	370					375					380				
Gly	Val	Phe	Leu	Ile	Ala	Cys	Met	Val	Val	Thr	Val	Ile	Leu	Cys	Arg
385					390					395					400
Met	Lys	Asn	Thr	Thr	Lys	Lys	Pro	Asp	Phe	Ser	Ser	Gln	Pro	Ala	Val
				405					410					415	
His	Lys	Leu	Thr	Lys	Arg	Ile	Pro	Leu	Arg	Arg	Gln	Val	Thr	Val	Ser
			420					425					430		
Ala	Glu	Ser	Ser	Ser	Ser	Met	Asn	Ser	Asn	Thr	Pro	Leu	Val	Arg	Ile
		435					440					445			
Thr	Thr	Arg	Leu	Ser	Ser	Thr	Ala	Asp	Thr	Pro	Met	Leu	Ala	Gly	Val
	450					455					460				
Ser	Glu	Tyr	Glu	Leu	Pro	Glu	Asp	Pro	Lys	Trp	Glu	Phe	Pro	Arg	Asp
465					470					475					480
Lys	Leu	Thr	Leu	Gly	Lys	Pro	Leu	Gly	Glu	Gly	Cys	Phe	Gly	Gln	Val
				485					490					495	
Val	Met	Ala	Glu	Ala	Val	Gly	Ile	Asp	Lys	Asp	Lys	Pro	Lys	Glu	Ala
			500					505					510		
Val	Thr	Val	Ala	Val	Lys	Met	Leu	Lys	Asp	Asp	Ala	Thr	Glu	Lys	Asp
		515					520					525			
Leu	Ser	Asp	Leu	Val	Ser	Glu	Met	Glu	Met	Met	Lys	Met	Ile	Gly	Lys
	530					535					540				
His	Lys	Asn	Ile	Ile	Asn	Leu	Leu	Gly	Ala	Cys	Thr	Gln	Asp	Gly	Pro
545					550					555					560
Leu	Tyr	Val	Ile	Val	Glu	Tyr	Ala	Ser	Lys	Gly	Asn	Leu	Arg	Glu	Tyr
				565					570					575	
Leu	Arg	Ala	Arg	Arg	Pro	Pro	Gly	Met	Glu	Tyr	Ser	Tyr	Asp	Ile	Asn
			580					585					590		

Arg Val Pro Glu Glu Gln Met Thr Phe Lys Asp Leu Val Ser Cys Thr
595 600 605

Tyr Gln Leu Ala Arg Gly Met Glu Tyr Leu Ala Ser Gln Lys Cys Ile
610 615 620

His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Thr Glu Asn Asn Val
625 630 635 640

Met Lys Ile Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Asn Asn Ile Asp
645 650 655

Tyr Tyr Lys Lys Thr Thr Asn Gly Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala
660 665 670

Pro Glu Ala Leu Phe Asp Arg Val Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp
675 680 685

Ser Phe Gly Val Leu Met Trp Glu Ile Phe Thr Leu Gly Gly Ser Pro
690 695 700

Tyr Pro Gly Ile Pro Val Glu Glu Leu Phe Lys Leu Leu Lys Glu Gly
705 710 715 720

His Arg Met Asp Lys Pro Ala Asn Cys Thr Asn Glu Leu Tyr Met Met
725 730 735

Met Arg Asp Cys Trp His Ala Val Pro Ser Gln Arg Pro Thr Phe Lys
740 745 750

Gln Leu Val Glu Asp Leu Asp Arg Ile Leu Thr Leu Thr Thr Asn Glu
755 760 765

Glu Tyr Leu Asp Leu Ser Gln Pro Leu Glu Gln Tyr Ser Pro Ser Tyr
770 775 780

Pro Asp Thr Arg Ser Ser Cys Ser Ser Gly Asp Asp Ser Val Phe Ser
785 790 795 800

Pro Asp Pro Met Pro Tyr Glu Pro Cys Leu Pro Gln Tyr Pro His Ile
805 810 815

Asn Gly Ser Val Lys Thr
820

<210> 24
<211> 822

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

5 <223> precursor FGFR2 IIIb S252W

<400> 24

ES 2 600 631 T3

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

ES 2 600 631 T3

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

ES 2 600 631 T3

Val	Met	Ala	Glu	Ala	Val	Gly	Ile	Asp	Lys	Asp	Lys	Pro	Lys	Glu	Ala		
			500					505					510				
Val	Thr	Val	Ala	Val	Lys	Met	Leu	Lys	Asp	Asp	Ala	Thr	Glu	Lys	Asp		
		515					520					525					
Leu	Ser	Asp	Leu	Val	Ser	Glu	Met	Glu	Met	Met	Lys	Met	Ile	Gly	Lys		
	530					535					540						
His	Lys	Asn	Ile	Ile	Asn	Leu	Leu	Gly	Ala	Cys	Thr	Gln	Asp	Gly	Pro		
545					550					555					560		
Leu	Tyr	Val	Ile	Val	Glu	Tyr	Ala	Ser	Lys	Gly	Asn	Leu	Arg	Glu	Tyr		
			565						570					575			
Leu	Arg	Ala	Arg	Arg	Pro	Pro	Gly	Met	Glu	Tyr	Ser	Tyr	Asp	Ile	Asn		
			580					585					590				
Arg	Val	Pro	Glu	Glu	Gln	Met	Thr	Phe	Lys	Asp	Leu	Val	Ser	Cys	Thr		
		595					600					605					
Tyr	Gln	Leu	Ala	Arg	Gly	Met	Glu	Tyr	Leu	Ala	Ser	Gln	Lys	Cys	Ile		
	610					615					620						
His	Arg	Asp	Leu	Ala	Ala	Arg	Asn	Val	Leu	Val	Thr	Glu	Asn	Asn	Val		
625					630					635					640		
Met	Lys	Ile	Ala	Asp	Phe	Gly	Leu	Ala	Arg	Asp	Ile	Asn	Asn	Ile	Asp		
				645					650					655			
Tyr	Tyr	Lys	Lys	Thr	Thr	Asn	Gly	Arg	Leu	Pro	Val	Lys	Trp	Met	Ala		
			660					665					670				
Pro	Glu	Ala	Leu	Phe	Asp	Arg	Val	Tyr	Thr	His	Gln	Ser	Asp	Val	Trp		
		675					680					685					
Ser	Phe	Gly	Val	Leu	Met	Trp	Glu	Ile	Phe	Thr	Leu	Gly	Gly	Ser	Pro		
	690					695					700						
Tyr	Pro	Gly	Ile	Pro	Val	Glu	Glu	Leu	Phe	Lys	Leu	Leu	Lys	Glu	Gly		
705					710					715					720		
His	Arg	Met	Asp	Lys	Pro	Ala	Asn	Cys	Thr	Asn	Glu	Leu	Tyr	Met	Met		
				725					730					735			
Met	Arg	Asp	Cys	Trp	His	Ala	Val	Pro	Ser	Gln	Arg	Pro	Thr	Phe	Lys		
			740					745					750				

ES 2 600 631 T3

Gln Leu Val Glu Asp Leu Asp Arg Ile Leu Thr Leu Thr Thr Asn Glu
755 760 765

Glu Tyr Leu Asp Leu Ser Gln Pro Leu Glu Gln Tyr Ser Pro Ser Tyr
770 775 780

Pro Asp Thr Arg Ser Ser Cys Ser Ser Gly Asp Asp Ser Val Phe Ser
785 790 795 800

Pro Asp Pro Met Pro Tyr Glu Pro Cys Leu Pro Gln Tyr Pro His Ile
805 810 815

Asn Gly Ser Val Lys Thr
820

<210> 25

<211> 822

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> precursor FGFR2 IIIb P253R

<400> 25

ES 2 600 631 T3

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

ES 2 600 631 T3

Ser	Glu	Asn	Ser	Asn	Asn	Lys	Arg	Ala	Pro	Tyr	Trp	Thr	Asn	Thr	Glu	145	150	155	160
Lys	Met	Glu	Lys	Arg	Leu	His	Ala	Val	Pro	Ala	Ala	Asn	Thr	Val	Lys	165	170	175	
Phe	Arg	Cys	Pro	Ala	Gly	Gly	Asn	Pro	Met	Pro	Thr	Met	Arg	Trp	Leu	180	185	190	
Lys	Asn	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys	Gln	Glu	His	Arg	Ile	Gly	Gly	Tyr	Lys	195	200	205	
Val	Arg	Asn	Gln	His	Trp	Ser	Leu	Ile	Met	Glu	Ser	Val	Val	Pro	Ser	210	215	220	
Asp	Lys	Gly	Asn	Tyr	Thr	Cys	Val	Val	Glu	Asn	Glu	Tyr	Gly	Ser	Ile	225	230	235	240
Asn	His	Thr	Tyr	His	Leu	Asp	Val	Val	Glu	Arg	Ser	Arg	His	Arg	Pro	245	250	255	
Ile	Leu	Gln	Ala	Gly	Leu	Pro	Ala	Asn	Ala	Ser	Thr	Val	Val	Gly	Gly	260	265	270	
Asp	Val	Glu	Phe	Val	Cys	Lys	Val	Tyr	Ser	Asp	Ala	Gln	Pro	His	Ile	275	280	285	
Gln	Trp	Ile	Lys	His	Val	Glu	Lys	Asn	Gly	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Asp	290	295	300	
Gly	Leu	Pro	Tyr	Leu	Lys	Val	Leu	Lys	His	Ser	Gly	Ile	Asn	Ser	Ser	305	310	315	320
Asn	Ala	Glu	Val	Leu	Ala	Leu	Phe	Asn	Val	Thr	Glu	Ala	Asp	Ala	Gly	325	330	335	
Glu	Tyr	Ile	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Tyr	Ile	Gly	Gln	Ala	Asn	Gln	Ser	340	345	350	
Ala	Trp	Leu	Thr	Val	Leu	Pro	Lys	Gln	Gln	Ala	Pro	Gly	Arg	Glu	Lys	355	360	365	
Glu	Ile	Thr	Ala	Ser	Pro	Asp	Tyr	Leu	Glu	Ile	Ala	Ile	Tyr	Cys	Ile	370	375	380	
Gly	Val	Phe	Leu	Ile	Ala	Cys	Met	Val	Val	Thr	Val	Ile	Leu	Cys	Arg	385	390	395	400

ES 2 600 631 T3

Met Lys Asn Thr Thr Lys Lys Pro Asp Phe Ser Ser Gln Pro Ala Val
405 410 415

His Lys Leu Thr Lys Arg Ile Pro Leu Arg Arg Gln Val Thr Val Ser
420 425 430

Ala Glu Ser Ser Ser Ser Met Asn Ser Asn Thr Pro Leu Val Arg Ile
435 440 445

Thr Thr Arg Leu Ser Ser Thr Ala Asp Thr Pro Met Leu Ala Gly Val
450 455 460

Ser Glu Tyr Glu Leu Pro Glu Asp Pro Lys Trp Glu Phe Pro Arg Asp
465 470 475 480

Lys Leu Thr Leu Gly Lys Pro Leu Gly Glu Gly Cys Phe Gly Gln Val
485 490 495

Val Met Ala Glu Ala Val Gly Ile Asp Lys Asp Lys Pro Lys Glu Ala
500 505 510

Val Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Asp Asp Ala Thr Glu Lys Asp
515 520 525

Leu Ser Asp Leu Val Ser Glu Met Glu Met Met Lys Met Ile Gly Lys
530 535 540

His Lys Asn Ile Ile Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Gln Asp Gly Pro
545 550 555 560

Leu Tyr Val Ile Val Glu Tyr Ala Ser Lys Gly Asn Leu Arg Glu Tyr
565 570 575

Leu Arg Ala Arg Arg Pro Pro Gly Met Glu Tyr Ser Tyr Asp Ile Asn
580 585 590

Arg Val Pro Glu Glu Gln Met Thr Phe Lys Asp Leu Val Ser Cys Thr
595 600 605

Tyr Gln Leu Ala Arg Gly Met Glu Tyr Leu Ala Ser Gln Lys Cys Ile
610 615 620

His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Thr Glu Asn Asn Val
625 630 635 640

Met Lys Ile Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Asn Asn Ile Asp
645 650 655

Tyr Tyr Lys Lys Thr Thr Asn Gly Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala

ES 2 600 631 T3

660	665	670
Pro Glu Ala Leu Phe Asp Arg Val Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp		
675	680	685
Ser Phe Gly Val Leu Met Trp Glu Ile Phe Thr Leu Gly Gly Ser Pro		
690	695	700
Tyr Pro Gly Ile Pro Val Glu Glu Leu Phe Lys Leu Leu Lys Glu Gly		
705	710	715
His Arg Met Asp Lys Pro Ala Asn Cys Thr Asn Glu Leu Tyr Met Met		
725	730	735
Met Arg Asp Cys Trp His Ala Val Pro Ser Gln Arg Pro Thr Phe Lys		
740	745	750
Gln Leu Val Glu Asp Leu Asp Arg Ile Leu Thr Leu Thr Thr Asn Glu		
755	760	765
Glu Tyr Leu Asp Leu Ser Gln Pro Leu Glu Gln Tyr Ser Pro Ser Tyr		
770	775	780
Pro Asp Thr Arg Ser Ser Cys Ser Ser Gly Asp Asp Ser Val Phe Ser		
785	790	795
Pro Asp Pro Met Pro Tyr Glu Pro Cys Leu Pro Gln Tyr Pro His Ile		
805	810	815
Asn Gly Ser Val Lys Thr		
820		

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende un ECD de FGFR1 para su uso en un método de tratamiento del cáncer en un sujeto, en donde dicho sujeto tiene un cáncer que **se caracteriza por** una mutación activadora dependiente de ligando en FGFR2.
2. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la mutación activadora en FGFR2 está en el dominio extracelular.
- 10 3. La composición para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde la mutación activadora dependiente de ligando en FGFR2 se localiza en la región bisagra IgII-IgIII o en el dominio IgIII de FGFR2.
4. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la mutación activadora dependiente de ligando en FGFR2 es una sustitución en al menos una posición que se selecciona de entre 252, 253, 267, 272, 283, 15 293, 310, 314 y 315.
5. La composición para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde la mutación activadora dependiente de ligando en FGFR2 es una sustitución en al menos una posición que se selecciona de entre 203, 211, 212, 375, 380, 383, 390 y 392. 20
6. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la mutación activadora dependiente de ligando en FGFR2 no es una sustitución de un aminoácido de tipo silvestre por una cisteína.
- 25 7. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el cáncer se selecciona de entre un cáncer endometrial, de mama, gástrico y ovárico.
8. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el ECD de FGFR1 es una molécula de fusión ECD de FGFR1. 30
9. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la molécula de fusión ECD de FGFR1 comprende un ECD de FGFR1 fusionado con un Fc.
10. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la molécula de fusión ECD de FGFR1 35 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22.

Figura 1:

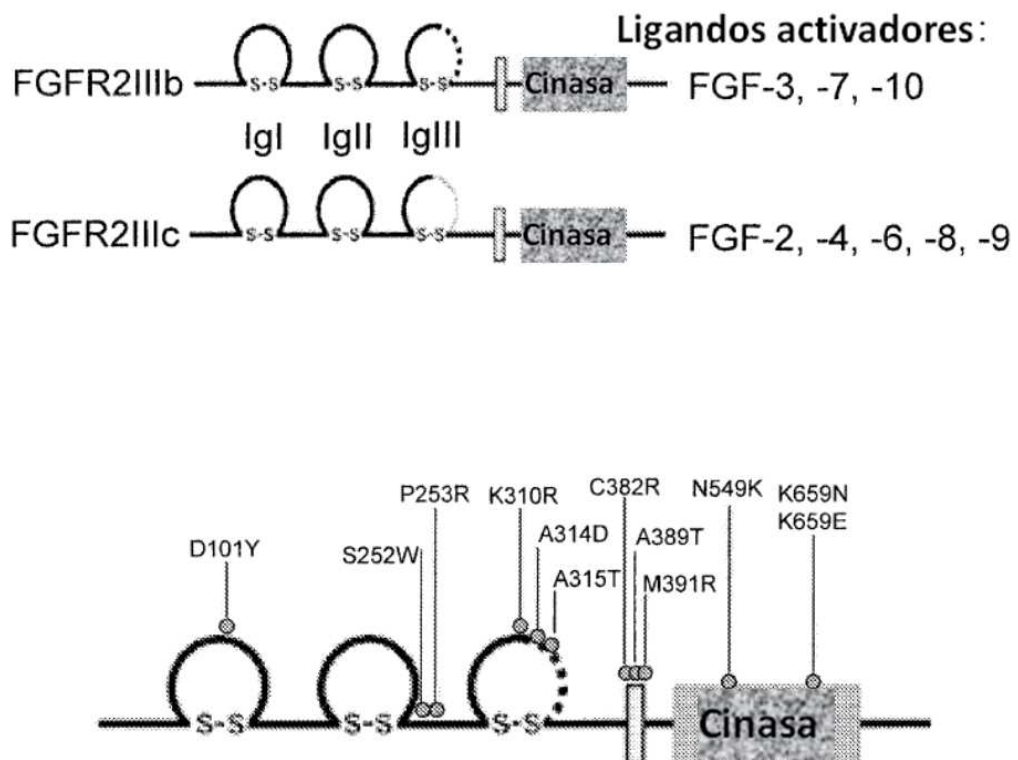


Figura2:

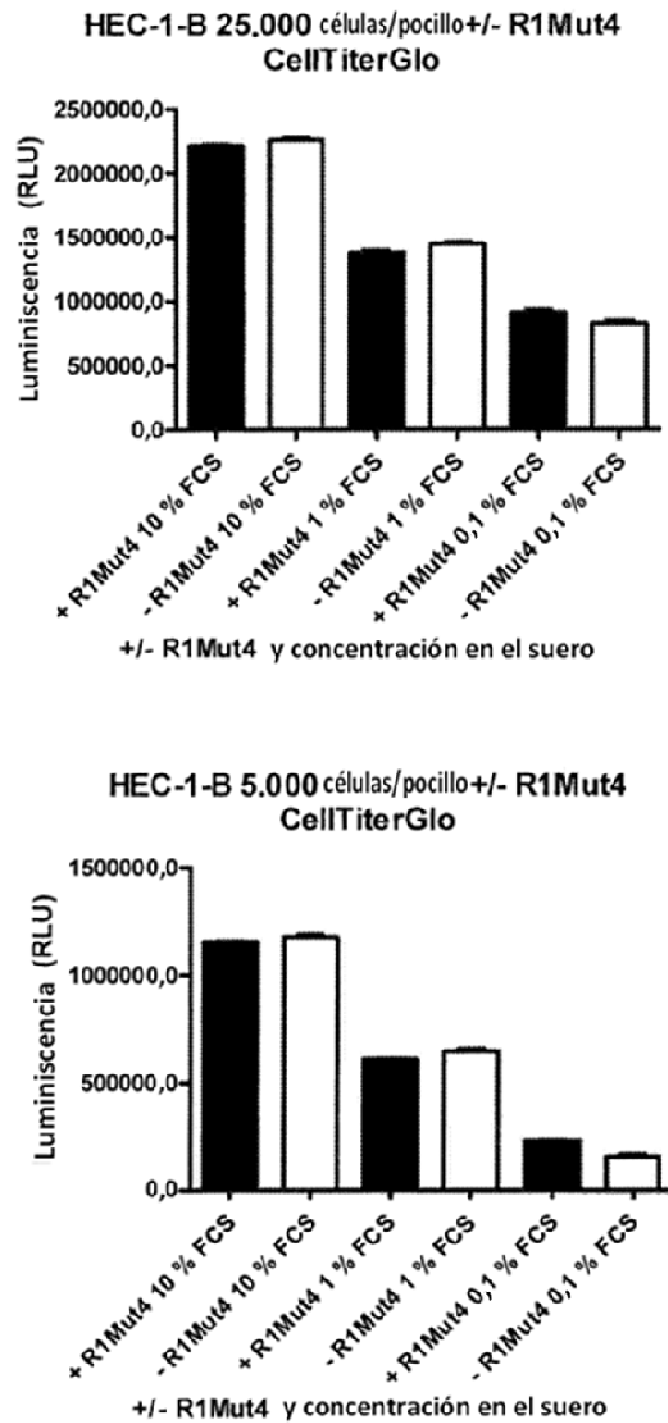


Figura 3:

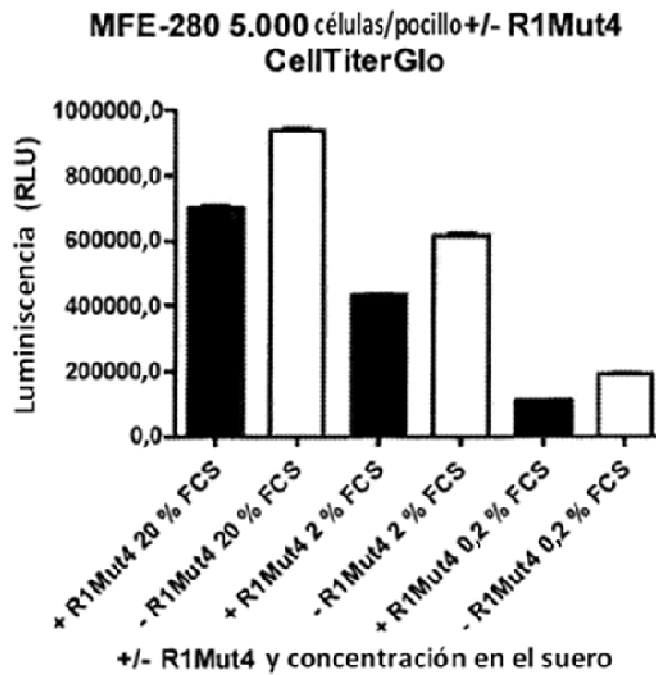
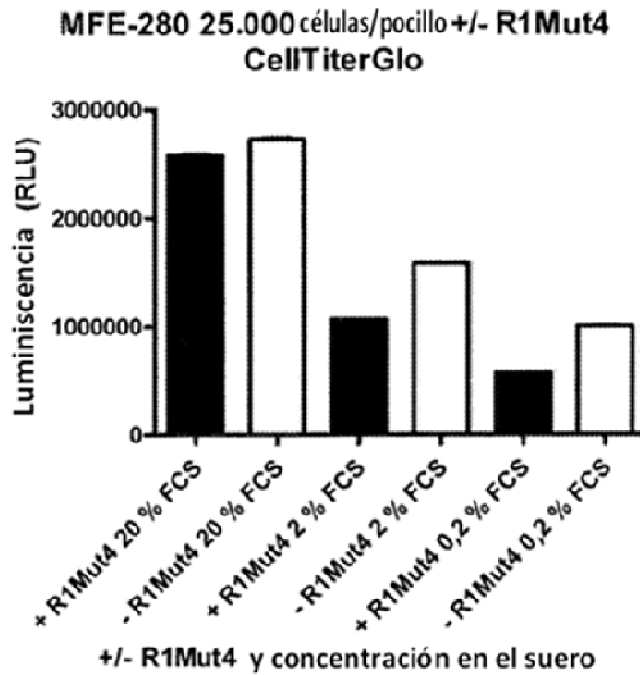


Figura 4:

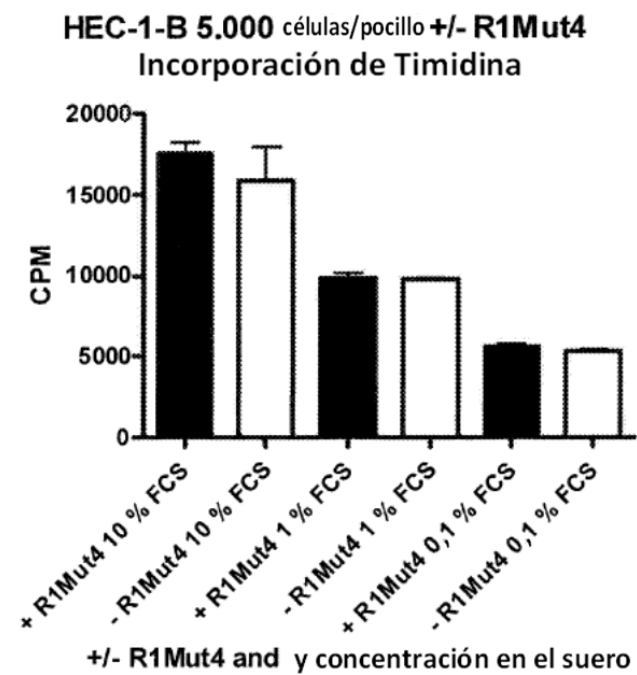
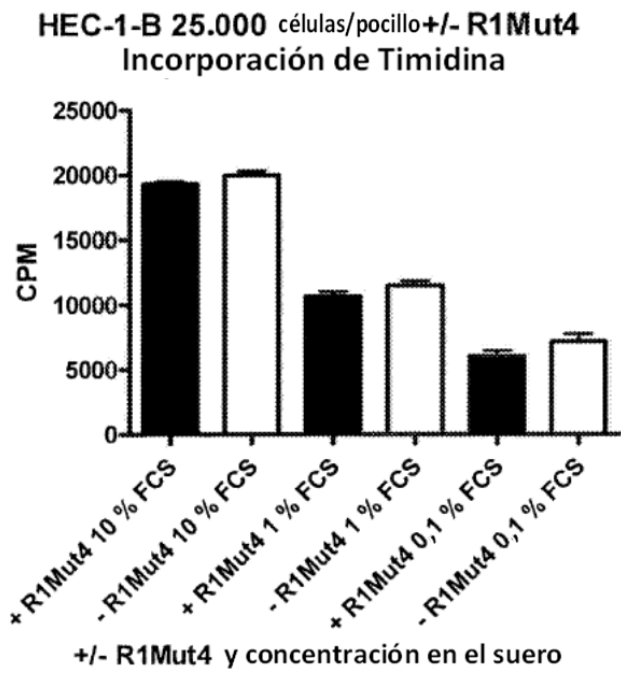


Figura 5:

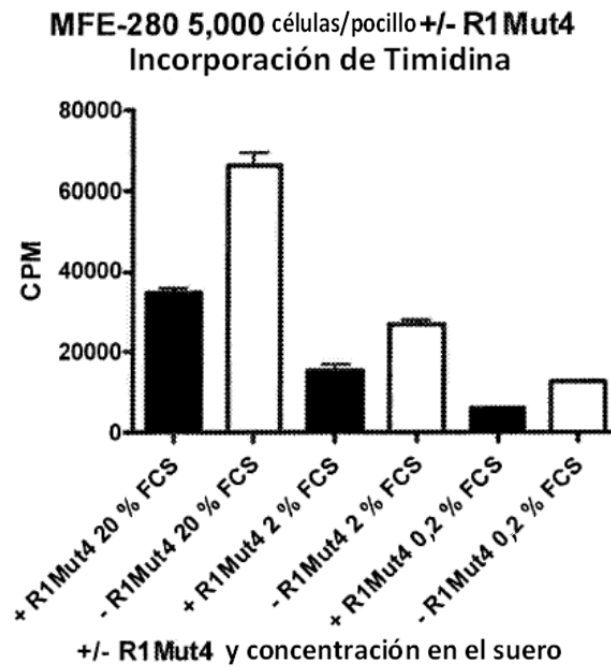
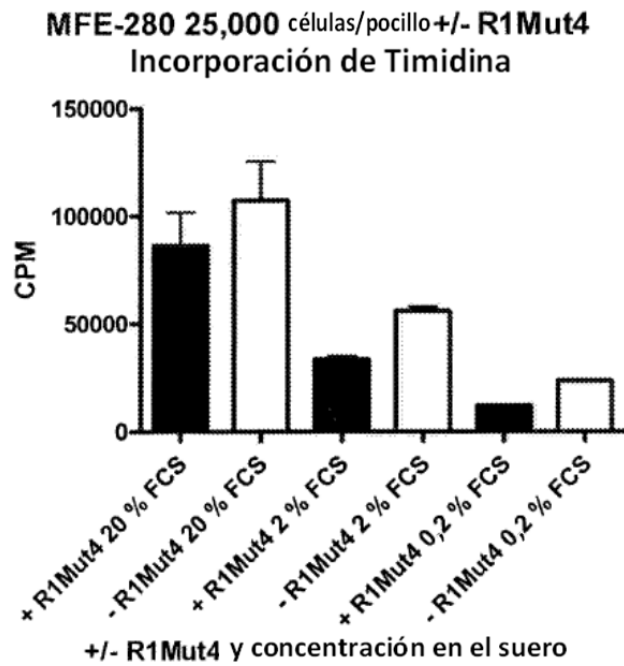


Figura 6:

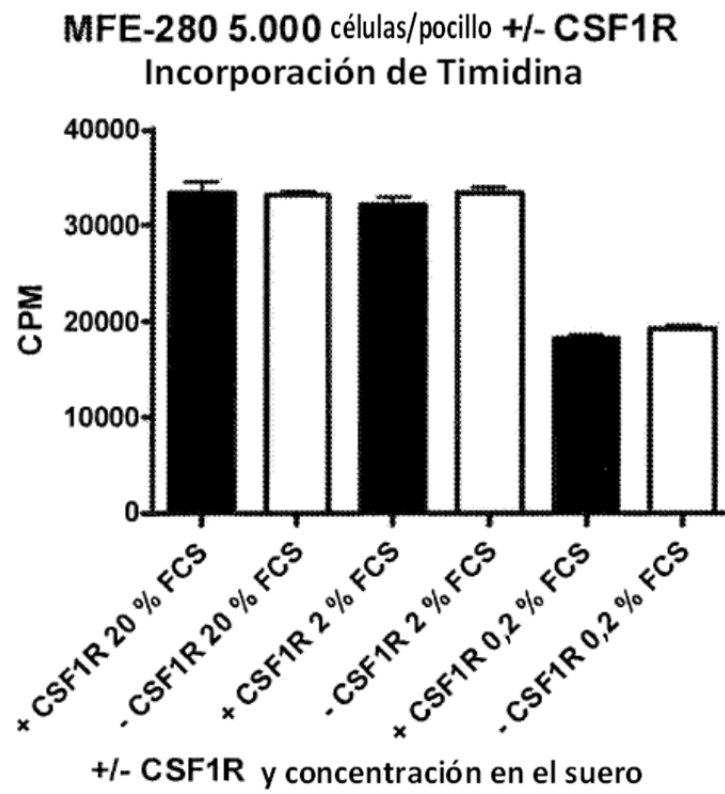


Figura 7:

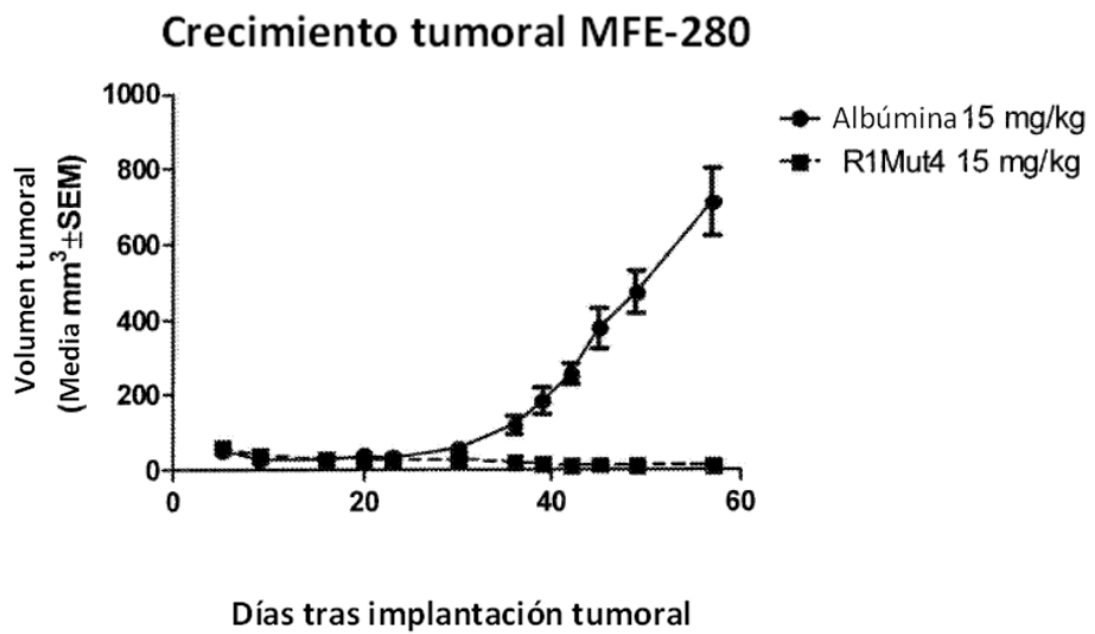


Figura 8:

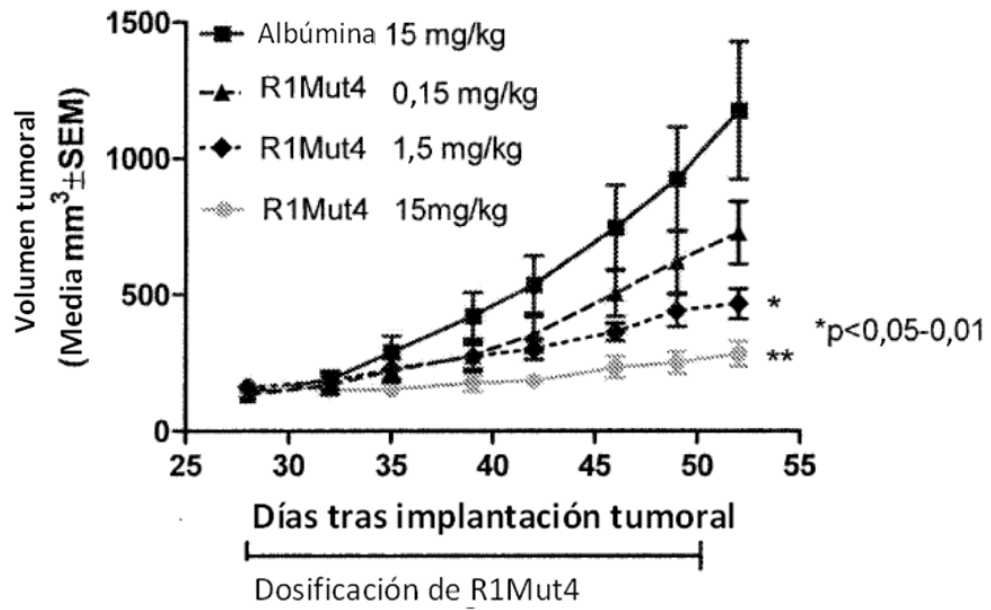


Figura 9:

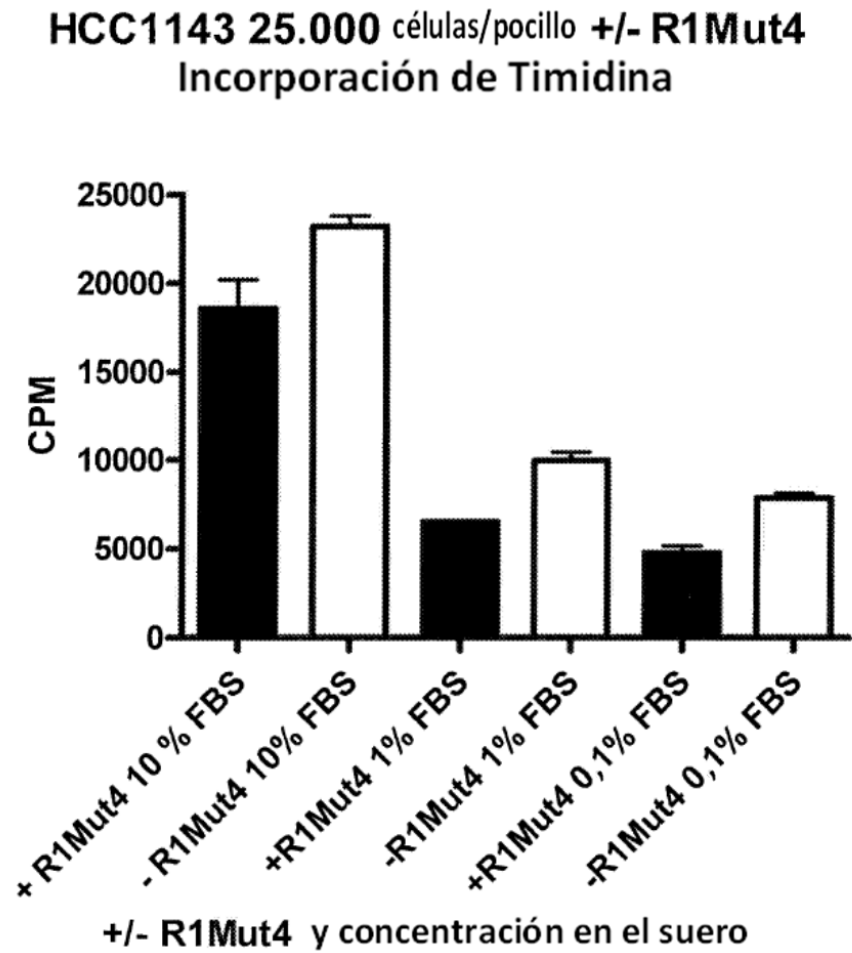


Figura 10:

