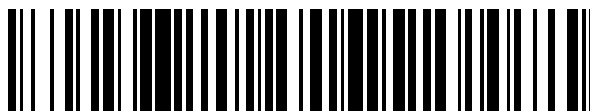


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 642 170**

51 Int. Cl.:

**G01N 33/53** (2006.01) **G01N 33/48** (2006.01)  
**A61K 31/4412** (2006.01) **C12N 15/09** (2006.01)  
**A61K 31/513** (2006.01)  
**A61K 31/53** (2006.01)  
**A61K 39/395** (2006.01)  
**A61K 45/00** (2006.01)  
**A61P 1/16** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)  
**C12Q 1/68** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.05.2012 PCT/JP2012/062423**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.11.2012 WO12157647**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.05.2012 E 12785253 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.06.2017 EP 2711704**

54 Título: **Método para seleccionar la quimioterapia para un paciente con cáncer gástrico utilizando combinación de fármacos de tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico e inhibidor de EGFR**

30 Prioridad:

**16.05.2011 JP 2011109599**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**15.11.2017**

73 Titular/es:

**TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)**  
**1-27 Kandanshiki-cho**  
**Chiyoda-ku, Tokyo 1018444, JP**

72 Inventor/es:

**KOBUNAI, TAKASHI;**  
**SAITO, HITOSHI y**  
**TAKECHI, TEIJI**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**Observaciones:**

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

**ES 2 642 170 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

Método para seleccionar la quimioterapia para un paciente con cáncer gástrico utilizando combinación de fármacos de tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico e inhibidor de EGFR

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a un método para predecir un efecto terapéutico de la quimioterapia que utiliza al menos una combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico; un agente antitumoral para administrar a un paciente que se prevé que probablemente responda de forma suficiente a la quimioterapia con la combinación de fármacos; un método para el tratamiento del cáncer gástrico; y el uso de un agente antitumoral.

Técnica anterior

- 10 Los agentes antitumorales, tales como 5-fluorouracilo, cisplatino, irinotecan, docetaxel, una combinación de fármacos que contiene tegafur y uracilo (nombre del producto: UFT<sup>®</sup>), una combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico (nombre el producto: TS-1<sup>®</sup>, de aquí en adelante, una preparación que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico en una relación molar de 1:0,4:1 puede denominarse TS-1), se aplican clínicamente en la quimioterapia para el cáncer gástrico avanzado.

- 15 Mientras tanto, en relación con la quimioterapia posoperatoria adyuvante para el cáncer gástrico para prevenir la recidiva o metástasis después de la resección del tejido tumoral de cáncer gástrico, un estudio de fase III de ACTS-GC con más de 1000 pacientes mostró que la administración de TS-1 prolonga significativamente el tiempo de supervivencia, tanto de la supervivencia general, como de la supervivencia sin recidiva en comparación con el grupo que solo se sometió a cirugía y no exhibió problemas de seguridad. Por lo tanto, la administración de TS-1  
20 actualmente se reconoce como una terapia estándar en Japón (Documentación que no constituye patente 1).

- Aunque la quimioterapia posoperatoria adyuvante para el cáncer gástrico se ha desarrollado intensamente, según se describió anteriormente, su efecto terapéutico no es satisfactorio. Además, dado que la eficacia de la quimioterapia posoperatoria adyuvante depende en gran medida de factores genéticos de los pacientes, existe el problema de que  
25 no se sabe si la quimioterapia posoperatoria adyuvante será eficaz hasta que realmente se administra un agente antitumoral.

Lista de citas

Documentación que no constituye patente

DNP 1: N. Engl. J. Med. 2007; 357 (18): 1810-20.

Compendio de la invención

- 30 Problema técnico

Un objeto de la presente invención es proporcionar una quimioterapia que exhiba un efecto de prolongación de la vida elevado en pacientes con cáncer gástrico y que tenga menos efectos secundarios.

Solución del problema

- 35 Los presentes inventores llevaron a cabo una investigación exhaustiva sobre la quimioterapia para pacientes con cáncer gástrico y hallaron que se puede determinar mediante el uso del nivel de expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (de aquí en adelante denominado EGFR) como indicador, si una combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico debería utilizarse en combinación con un inhibidor de EGFR. La presente invención se ha concebido en función de este hallazgo. Aunque se ha informado que el EGFR está asociado con el efecto terapéutico de una combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo  
40 potásico (p. ej., Oncology, 2008, 74 (1-2), 76-83), se desconoce que el nivel de expresión de EGFR se puede utilizar como indicador cuando se utiliza una combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico en combinación con un inhibidor de EGFR.

Específicamente, la presente invención se define en las reivindicaciones.

Efectos beneficiosos de la invención

- 45 El método de predicción de la presente invención permite la selección de la quimioterapia con un efecto de prolongación de la vida superior en pacientes con cáncer gástrico. Más específicamente, la presente invención posibilita proporcionar poliquimioterapia con un efecto de prolongación de la vida elevado en la que se utiliza una combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico y un inhibidor de EGFR, para

pacientes que obtienen un efecto de prolongación de la vida relativamente bajo en la quimioterapia para el cáncer gástrico que utiliza solo una combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico.

5 Además, los pacientes con cáncer gástrico que responden a la quimioterapia con solo una combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico en mayor medida que con poliquimioterapia con una combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico y un inhibidor de EGFR, pueden omitir el inhibidor de EGFR innecesario y reducir así la carga en los pacientes. La presente invención también ofrece una ventaja en relación con los gastos de la atención sanitaria.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra la puntuación de EGFR en IHC y la cantidad de pacientes.

10 La figura 2 muestra la puntuación de EGFR en IHC y el nivel de expresión de ARNm de EGFR (EGFR/ACTB, valor transformado por log2).

La figura 3 muestra las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en un grupo con expresión de EGFR elevada y un grupo con expresión de EGFR baja.

15 La figura 4 es una imagen de la variedad de cáncer gástrico SC-4 mediante el método IHC (células positivas para EGFR (flechas), × 400).

La figura 5 es una gráfica que muestra el cambio en el volumen tumoral por día obtenido utilizando la variedad de cáncer gástrico SC-4.

La figura 6 es una gráfica de VTR el día 15, el último día de determinación del efecto, con los resultados de la prueba IUT según el procedimiento IUT.

20 La figura 7 es una imagen de la variedad de cáncer gástrico SC-2 mediante el método IHC (células positivas para EGFR (flechas), × 400).

La figura 8 es una gráfica que muestra el cambio en el volumen tumoral por día obtenido utilizando la variedad de cáncer gástrico SC-2.

25 La figura 9 es una gráfica de VTR el día 15, el último día de determinación del efecto, con los resultados de la prueba IUT según el procedimiento IUT.

Descripción de las realizaciones

(i) Método de predicción de la presente invención

30 El método de predicción de la presente invención predice si un paciente con cáncer gástrico responderá de forma suficiente a la quimioterapia con una combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico, en función del nivel de expresión de EGFR del paciente.

35 El EGFR, que se utiliza como indicador en la presente invención, es una proteína receptora de tirosina cinasa transmembranaria y se conoce por controlar la proliferación o crecimiento celular al transmitir señales de factor de crecimiento epidérmico. La secuencia de bases y la secuencia de aminoácidos del EGFR humano están registradas en Genbank con los números de acceso NM005228 and NP005219, respectivamente. La información de estas secuencias se puede utilizar en la presente invención. La secuencia de bases y la secuencia de aminoácidos del EGFR humano en la presente invención se representan preferiblemente con el n.º de ident. de sec.: 1 y el n.º de ident. de sec.: 2, respectivamente y estas secuencias se pueden utilizar.

40 Los pacientes diana de la presente invención son pacientes con cáncer gástrico. En la presente invención, «cáncer gástrico» incluye no solo cáncer gástrico primario, sino también cáncer gástrico recidivante a nivel local y cáncer gástrico metastásico que se ha extendido a otro tejido (p. ej., ganglio linfático). El cáncer gástrico es preferiblemente cáncer gástrico primario. Los pacientes con cáncer gástrico incluyen no solo pacientes que tienen tejido tumoral de cáncer gástrico, sino también pacientes que se han sometido a resección de tejido tumoral de cáncer gástrico.

45 En la presente invención, se entiende por «combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico» una combinación de fármacos que contiene tres agentes farmacéuticos, es decir, tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico. El «tegafur» (nombre genérico, nombre químico: 5-fluoro-1-(2-tetrahidrofuril)-2,4-(1H,3H)-pirimidindiona) es un compuesto conocido y un fármaco que se activa *in vivo* para liberar 5-fluorouracilo, que es una sustancia responsable de actividad antitumoral. El tegafur se puede producir según un método conocido, tal como el método descrito en JP49-010510B.

El «gimeracilo» (nombre genérico, nombre químico: 2,4-dihidroxi-5-cloropiridina) es también un compuesto conocido. Aunque el gimeracilo por sí solo no exhibe actividad antitumoral, puede inhibir la desactivación metabólica de 5-fluorouracilo *in vivo* y potenciar de esta forma el efecto antitumoral.

5 El «oteracilo potásico» (nombre genérico, nombre químico: 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxo-1,3,5-triazina-6-carboxilato monopotásico) es también un compuesto conocido. Aunque el oteracilo potásico por sí solo no exhibe actividad antitumoral, se distribuye principalmente en el tracto gastrointestinal, donde inhibe la activación del 5-fluorouracilo y evita de esta forma trastornos del tracto gastrointestinal.

10 La proporción de cada ingrediente activo en la «combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico» en la presente invención no está particularmente limitada, siempre que se logre el objetivo de cada ingrediente activo. Por ejemplo, la proporción de cada ingrediente activo puede estar dentro del mismo intervalo que en la combinación de fármacos conocida descrita en JP2614164B. La proporción es habitualmente tal que, por mol de tegafur, el gimeracilo se utiliza en una proporción de alrededor de 0,1 a alrededor de 5 moles, y preferiblemente alrededor de 0,2 a alrededor de 1,5 moles, y el oteracilo potásico se utiliza en una proporción de  
15 alrededor de 0,1 a alrededor de 5 moles, y preferiblemente alrededor de 0,2 a alrededor de 2 moles. Se prefiere particularmente que la relación molar entre tegafur:gimeracilo:oteracilo potásico sea 1:0,4:1. Una combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico en una relación molar de 1:0,4:1 se encuentra disponible con el nombre "TS-1" (nombre del producto, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.).

20 El «inhibidor de EGFR» de la presente invención no está particularmente limitado, siempre que sea un fármaco que inhibe la expresión o actividad de EGFR. El inhibidor de EGFR puede ser un compuesto de bajo peso molecular que se dirige a EGFR, tal como gefitinib y erlotinib; un anticuerpo anti-EGFR tal como cetuximab y panitumumab; un oligonucleótido no codificante para EGFR; un aptámero para EGFR; o similares. De estos, se prefieren los anticuerpos anti-EGFR y, particularmente, se prefiere cetuximab.

25 El «cetuximab» es un anticuerpo monoclonal quimérico de humano/ratón que reconoce específicamente el EGFR y se conoce por inhibir la activación y dimerización de EGFR y exhibir así un efecto inhibidor del crecimiento tumoral en el cáncer colorrectal, cáncer de vías respiratorias y digestivas altas, cáncer pulmonar de células no pequeñas, cáncer gástrico, etc. El cetuximab se puede producir mediante un método conocido, tal como el método descrito en JP06-051689B.

30 La combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico y el inhibidor de EGFR se puede proporcionar como una combinación de fármacos (preparación que contiene una pluralidad de ingredientes activos) al formular el tegafur, gimeracilo, oteracilo potásico y el inhibidor de EGFR en una forma de dosificación unitaria (tipo de formulación unitaria); o se puede proporcionar como preparaciones de ingrediente activo simples al formular los ingredientes activos en una pluralidad de formas de dosificación (tipo de formulación múltiple). De estos, se prefiere un tipo de formulación múltiple en la que el tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico se formulan como una combinación de fármacos y el inhibidor de EGFR se fórmula como una preparación de ingrediente activo simple.

35 La forma de dosificación de los agentes antitumorales no está limitada particularmente y puede seleccionarse de forma adecuada dependiendo del propósito del tratamiento. Los ejemplos específicos de estos incluyen preparaciones orales (tales como comprimidos, comprimidos recubiertos, polvos, gránulos, cápsulas y fluidos), inyecciones, supositorios, parches y ungüentos. De estas, se prefiere una preparación oral como la forma de dosificación de la combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico. Cada agente antitumoral se puede preparar mediante un método comúnmente conocido, utilizando uno o más vehículos farmacológicamente aceptables de acuerdo con cada forma de dosificación. Los ejemplos de vehículos incluyen  
40 aquellos ampliamente utilizados en fármacos comunes, tales como excipientes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, diluyentes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agentes de ajuste de la tonicidad, agentes de ajuste del pH, tampones, estabilizadores, colorantes, agentes edulcorante y agentes saborizantes.

45 En la presente invención, se entiende por «quimioterapia con una combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico» una quimioterapia en la que al menos se administra la combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico; e incluye no solo quimioterapia en la que se utiliza solo la combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico, sino también quimioterapia en la que la combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico se utiliza en combinación con otro agente antitumoral.  
50

Se entiende por «quimioterapia en la que una combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico se utiliza en combinación con un inhibidor de EGFR» una quimioterapia en la que la combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico y el inhibidor de EGFR se administran en combinación y, más preferiblemente, quimioterapia en la que se administran en combinación la combinación de fármacos que  
55 contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico en una relación molar de 1:0,4:1 y cetuximab. Estos fármacos se pueden administrar de forma simultánea o en diferentes fechas o momentos, siempre que se pueda obtener el efecto logrado por el uso combinado.

5 El régimen de administración en la «quimioterapia en la que se utiliza solo una combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico» de la presente invención se selecciona de forma adecuada según las condiciones tales como la edad, sexo, estadio de la enfermedad, presencia o ausencia de metástasis y antecedentes de tratamiento del paciente. Los ejemplos de estos incluyen los siguientes regímenes de administración. La combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico (relación molar entre tegafur:gimeracilo:oteracilo potásico = 1:0,4:1) se administra a diario durante 4 semanas en una cantidad de 80 mg/m<sup>2</sup> (en términos de tegafur, por área superficial del cuerpo)/día y posteriormente no se administra durante 2 semanas. Estas 6 semanas se consideran como un ciclo y este ciclo se repite una o muchas veces.

10 El régimen de administración en la «quimioterapia en la que se utiliza una combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico en combinación con un inhibidor de EGFR» de la presente invención se selecciona de forma adecuada según las condiciones tales como la edad, sexo, estadio de la enfermedad, presencia o ausencia de metástasis y antecedentes de tratamiento del paciente. Los ejemplos de estos incluyen los siguientes regímenes de administración. La combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico (relación molar entre tegafur:gimeracilo:oteracilo potásico = 1:0,4:1) se administra a diario durante 4 semanas en una cantidad de 80 mg/m<sup>2</sup> (en términos de tegafur, por área superficial del cuerpo)/día y posteriormente no se administra durante 2 semanas; el cetuximab se administra semanalmente en una cantidad de 250 mg/m<sup>2</sup> (por área superficial del cuerpo) (un total de 6 veces). Estas 6 semanas se consideran como un ciclo y este ciclo se repite una o muchas veces (sin embargo, la dosis de cetuximab el primer día de cada ciclo es de 400 mg/m<sup>2</sup> (por área superficial del cuerpo)).

20 La quimioterapia de la presente invención puede ser quimioterapia preoperatoria adyuvante en la que el tumor se extrae después de que se lleva a cabo la quimioterapia, o quimioterapia posoperatoria adyuvante en la que la poli-quimioterapia se lleva a cabo después de la extracción del tumor.

25 En la presente invención, el «efecto terapéutico» se puede evaluar mediante un efecto de encogimiento del tumor, un efecto de prolongación del tiempo de supervivencia, etc. El tiempo de supervivencia se puede representar por la mediana de supervivencia total o la supervivencia libre de evolución; o similares. Se entiende que «responde de forma suficiente a la quimioterapia en la que una combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico se utiliza en combinación con un inhibidor de EGFR» indica una condición en la que el paciente responde a la quimioterapia en la que la combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico se utiliza en combinación con el inhibidor de EGFR en una medida mayor que con la quimioterapia en la que la combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico se utiliza sola. Se entiende que «responde de forma suficiente a la quimioterapia en la que una combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico se utiliza en combinación con un inhibidor de EGFR» indica una condición en la que el paciente responde en mayor medida a la quimioterapia en la que la combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico se utiliza en combinación con el inhibidor de EGFR que a la quimioterapia en la que la combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico se utiliza sola.

35 El método de predicción de la presente invención comprende las etapas (1) a (3) descritas a continuación.

La etapa (1) es la etapa de medir el nivel de expresión de EGFR contenido en una muestra biológica obtenida de un paciente.

40 La muestra biológica no está limitada particularmente, siempre que se obtenga de un paciente con cáncer y contenga células cancerosas. Los ejemplos de estas incluyen fluido corporal (tales como sangre y orina), tejido, extractos de este, y cultivos del tejido obtenido. El método para obtener la muestra biológica se puede seleccionar de forma adecuada de acuerdo con el tipo de muestra biológica.

45 El nivel de expresión de EGFR puede ser el nivel de expresión de ARNm o el nivel de expresión de proteína. Desde el punto de vista de la conveniencia para la medición, etc., se utiliza el nivel de expresión de proteína en la invención.

50 El método de medición de la presente descripción no está limitado particularmente, siempre que se pueda cuantificar la cantidad de ARNm o proteína, y se puede utilizar un método de medición conocido. Los ejemplos de métodos para medir la cantidad de ARNm incluyen el método de PCR (siglas en inglés para «reacción en cadena de la polimerasa»), el método RT-PCR (siglas en inglés para «reacción en cadena de la polimerasa por transcriptasa inversa»), el método de transferencia northern, el método de hibridación *in situ* fluorescente (método FISH, por sus siglas en inglés), el método de micromatriz y similares. Los ejemplos de métodos para medir la cantidad de proteína incluyen el método de transferencia western, el método de tinción inmunohistoquímica (método IHC, por sus siglas en inglés) y similares. Desde estos, desde el punto de vista de la conveniencia, se utiliza el método IHC en la invención. El método IHC es un método de medición utilizado comúnmente que puede evaluar la cantidad de proteína utilizando un anticuerpo anti-EGFR y proporciona una puntuación en una escala de 4 puntos, es decir, de 0 a 3+, en función de la intensidad de tinción de las células tumorales y el porcentaje de células positivas (Cancer, 2001, 92 (5): 1331-46; Lung Cancer, 2010, 68 (3): 375-82).

La muestra biológica se prepara al someterla a un proceso adecuado para cada uno de los métodos de medición indicados anteriormente. Como reactivo utilizado para la medición que comprende uno o más cebadores, sondas o anticuerpos puede utilizarse el reactivo descrito más adelante de la presente invención.

5 La etapa (2) es la etapa de comparar el nivel de expresión de EGFR obtenido en la etapa (1) con un valor de corte predeterminado correspondiente.

Los valores de corte se pueden determinar a partir de niveles de expresión de EGFR medidos previamente mediante el uso de diversas técnicas de análisis estadístico. Los ejemplos de dichos valores de corte incluyen los siguientes valores.

1. Valor promedio o mediana de niveles de expresión de EGFR en pacientes con cáncer gástrico;

10 2. Valor determinado en función del análisis de eficacia diagnóstica (ROC, por sus siglas en inglés) de manera que la suma de la sensibilidad y especificidad es máxima a partir de relevancia entre los niveles de expresión de EGFR de pacientes con cáncer gástrico y el efecto terapéutico predeterminado. El análisis ROC, que se utiliza con frecuencia para el diagnóstico en laboratorio clínico, es una técnica de análisis que determina un valor umbral en el que la suma de la sensibilidad y especificidad es máxima.

15 Más específicamente, según se describe detalladamente en los Ejemplos descritos más adelante, cuando el nivel de expresión de la proteína EGFR se mide mediante, por ejemplo, el método IHC, como en la presente invención, el valor de corte de EGFR es 1+, en función del método de cálculo de los valores de corte descrito anteriormente.

20 La etapa (3) es una etapa donde se predice que es probable que el paciente responda de forma suficiente a la quimioterapia en la que la combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico se utiliza en combinación con un inhibidor de EGFR, cuando la comparación en la etapa (2) revela que el nivel de expresión de EGFR es mayor que el valor de corte, o donde se predice que es probable que el paciente responda de forma suficiente a la quimioterapia en la que la combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico se utiliza sola, cuando la comparación en la etapa (2) revela que el nivel de expresión de EGFR no es mayor que el valor de corte.

25 (ii) Reactivo de la presente descripción

El reactivo es un reactivo para uso en el método de predicción de la presente invención descrito anteriormente, y comprende uno o más cebadores o sondas que hibridan específicamente con el ARNm de EGFR, o uno o más anticuerpos que reconocen específicamente la proteína EGFR.

30 El cebador o sonda comprende un polinucleótido que tiene una secuencia de bases de no menos de 15 bases y que hibrida específicamente con una secuencia de bases continuas de al menos 15 bases de la secuencia de bases en el n.º de ident. de sec.: 1. Aunque la longitud de secuencia del cebador o sonda no es menor que 15 bases, el cebador o sonda no está particularmente limitado, siempre que hibride específicamente con el ARNm de EGFR.

35 En la presente memoria, hibridación específica hace referencia a la hibridación que forma un híbrido específico y no forma un híbrido no específico en condiciones rigurosas de hibridación. Las condiciones rigurosas de hibridación se pueden determinar mediante un método habitual, por ejemplo, en función de la temperatura de fusión (Tm) del ácido nucleico en el que se forma el híbrido. Una condición de limpieza específica para mantener las condiciones de hibridación comúnmente es de alrededor de «1 × de SSC, DT al 0,1 %, 37 °C», más estrictamente, de alrededor de «0,5 × de SSC, DT al 0,1 %, 42 °C» y, más estrictamente aún, de alrededor de «0,1 × de SSC, DT al 0,1 %, 65 °C».

40 El polinucleótido preferiblemente tiene una secuencia de bases que es complementaria a una secuencia de bases continuas de al menos 15 bases de la secuencia de bases que se muestra en el n.º de ident. de sec.: 1; sin embargo, no se requiere que el polinucleótido sea completamente complementario a la secuencia de bases continuas, siempre que la hibridación específica sea posible. El polinucleótido tiene una identidad de no menos de 70 %, preferiblemente no menos de 80 %, más preferiblemente, no menos de 90 %, más preferiblemente aún, no menos de 95 %, y lo más preferiblemente, no menos de 98 %, con respecto al polinucleótido que comprende una

45 secuencia de bases continuas de al menos 15 bases de la secuencia de bases que se muestra en el n.º de ident. de sec.: 1, o el polinucleótido complementario a esta. La identidad de la secuencia de bases se puede calcular por medio de una búsqueda de identidad, programa de alineación de secuencias, BLAST, FASTA, ClustalW o similares.

50 Dichos polinucleótidos se pueden preparar mediante un método habitual, por ejemplo, utilizando un sintetizador de nucleótidos disponible en el mercado, en función de la longitud de bases total de la secuencia de bases que se muestra en el n.º de ident. de sec.: 1. Los polinucleótidos también se pueden preparar mediante el método PCR, utilizando la longitud de bases total de la secuencia de bases que se muestra en el n.º de ident. de sec.: 1 como plantilla.

El anticuerpo de la presente descripción no está particularmente limitado, siempre que reconozca un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en el n.º de ident. de sec.: 2. El anticuerpo puede ser un anticuerpo monoclonal o un anticuerpo policlonal; o un fragmento de anticuerpo, tal como Fab, F(ab')<sub>2</sub>, Fab', scFv, diacuerpo, dsFv y un polipéptido que contiene CDR (siglas en inglés para «región de determinación de complementariedad»). El anticuerpo se puede preparar utilizando como inmunógeno un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en el n.º de ident. de sec.: 2 o puede ser un anticuerpo con unión a antígeno para un polipéptido que comprende al menos 8 aminoácidos continuos, preferiblemente, al menos 15 aminoácidos continuos y, más preferiblemente, al menos 20 aminoácidos continuos, de una secuencia de aminoácidos que constituye un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en el n.º de ident. de sec.: 2. Dichos polipéptidos se pueden sintetizar comúnmente mediante un método conocido en función de la secuencia de aminoácidos que se muestra en el n.º de ident. de sec.: 2 o una secuencia de bases que codifica para la secuencia de aminoácidos que se muestra en el n.º de ident. de sec.: 2. Los ejemplos de dichos métodos incluyen técnicas de síntesis química con un sintetizador de aminoácidos y técnicas de manipulación genética.

El anticuerpo se puede producir mediante un método habitual (p. ej., Current Protocols in Molecular Biology, Edit. Ausubel et al. (1987), Publish. John Wiley & Sons. Sections 11.12-11.13). Por ejemplo, cuando el anticuerpo de la presente invención es un anticuerpo policlonal, se puede obtener al inmunizar un animal de ensayo con el polipéptido mencionado anteriormente expresado en *E. coli* y purificado mediante un método habitual, o un polipéptido sintetizado para que tenga una secuencia de aminoácidos parcial del polipéptido mencionado anteriormente mediante un método habitual; y obtener el anticuerpo a partir del suero del animal inmunizado mediante un método habitual. Por ejemplo, cuando el anticuerpo de la presente invención es un anticuerpo monoclonal, se puede obtener al inmunizar un animal de ensayo con el polipéptido mencionado anteriormente expresado en *E. coli*, etc. y purificado mediante un método habitual, o un polipéptido sintetizado para que tenga una secuencia de aminoácidos parcial del polipéptido mencionado anteriormente mediante un método habitual; fusionar la célula de bazo obtenida del animal de ensayo y una célula de mieloma para sintetizar una célula de hibridoma; y obtener el anticuerpo a partir de la célula de hibridoma.

### Ejemplos

Los ejemplos a continuación se proporcionan para ilustrar la presente invención más detalladamente. Huelga decir que la presente invención no se limita a estos Ejemplos.

#### Ejemplo 1

##### 30 Niveles de expresión de EGFR en pacientes con cáncer gástrico

Los pacientes con cáncer gástrico en estadio II a III (1059 pacientes) se dividieron en un grupo que solo se sometió a cirugía y un grupo de tratamiento con TS-1 tras la resección del tejido tumoral de cáncer gástrico. El TS-1 se administró al grupo de tratamiento con TS-1 a diario durante 4 semanas en una cantidad de 80 a 120 mg/día (en términos de tegafur, área superficial del cuerpo menor que 1,25 m<sup>2</sup>: 80 mg/día; área superficial del cuerpo no menor que 1,25 m<sup>2</sup> a menor que 1,5 m<sup>2</sup>: 100 mg/día; área superficial del cuerpo no menor que 1,5 m<sup>2</sup>: 120 mg/día) y posteriormente no se administró durante 2 semanas. Estas 6 semanas se consideraron como un ciclo. Este ciclo se repitió durante 1 año después de la cirugía.

De 753 pacientes entre todos los pacientes, se prepararon con éxito muestras patológicas embebidas en parafina y fijadas en formalina a partir del tejido tumoral de cáncer gástrico extraído quirúrgicamente. A partir de las muestras patológicas embebidas en parafina, se midieron los niveles de expresión de la proteína EGFR mediante el método IHC y se midieron los niveles de expresión de ARNm de EGFR mediante el método PCR TaqMan. La figura 1 muestra la puntuación de EGFR en IHC y la cantidad de pacientes. La figura 2 muestra la puntuación de EGFR en IHC y el nivel de expresión de ARNm de EGFR (EGFR/ACTB, valor transformado por log<sub>2</sub>).

A continuación, en función de las puntuaciones de EGFR en IHC (0, 1+, 2+, 3+), se definió 1+ como el valor de corte. Los pacientes con la puntuación (0, 1+) se clasificaron como un grupo de expresión de EGFR baja (526 pacientes) y los pacientes con la puntuación (2+, 3+) se clasificaron como un grupo de expresión de EGFR elevada (227 pacientes). El análisis de supervivencia se llevó a cabo utilizando la supervivencia total en cada grupo. La figura 3 muestra las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en el grupo con expresión de EGFR elevada y el grupo con expresión de EGFR baja.

Una prueba de rango logarítmico que se llevó a cabo para la supervivencia total en el grupo con expresión de EGFR elevada y el grupo con expresión de EGFR baja relevó que el valor p fue significativo, es decir, 0,0142. En el análisis a una variable utilizando un modelo de riesgos de Cox, la relación de riesgo entre el grupo con expresión de EGFR elevada y el grupo con expresión de EGFR baja fue de 1,37, lo que indica que el grupo de expresión de EGFR elevada tuvo un pronóstico significativamente malo en comparación con el del grupo con expresión de EGFR baja. El EGFR también fue un factor de pronóstico malo independiente en el análisis a múltiples variables ajustado para el sexo, edad, estadio y clasificación TNM (siglas para «tumor, nodos, metástasis»). Independientemente del grupo de expresión de EGFR elevada o el grupo de expresión de EGFR baja, tanto la supervivencia total como la

supervivencia libre de recidiva se prolongaron significativamente en el grupo de tratamiento con TS-1 en comparación con aquellos en el grupo que solo se sometió a cirugía.

Los resultados anteriores demostraron que, aunque la quimioterapia utilizando TS-1 es clínicamente útil para pacientes con cáncer gástrico independientemente de la expresión de EGFR, la quimioterapia exhibe un efecto terapéutico altamente superior, en particular, en pacientes con cáncer gástrico con niveles de expresión de EGFR bajos.

#### Ejemplo 2

A continuación, se llevó a cabo un ensayo de eficacia *in vivo* en una variedad de cáncer gástrico humano implantado subcutáneamente en ratones lampiños para verificar la utilidad de la nueva poliquimioterapia para el cáncer gástrico. Los tumores de SC-4 derivados de cáncer gástrico humano se implantaron subcutáneamente en ratones lampiños mediante un método habitual. El TS-1 se administró por vía oral a diario desde el día 1 al día 14 en tres dosis diferentes a una relación común de 1,2 a partir de 10 mg/kg/día (10, 8,3 y 6,9). El cetuximab se administró por vía intraperitoneal a una dosis de 20 mg/kg el día 1, día 4, día 8 y día 11. Además, ambos fármacos se utilizaron en combinación a las mismas dosis, vías de administración y regímenes de administración que cuando cada fármaco se utilizó solo. Se midieron a diario el eje mayor y el eje menor de cada tumor con un compás vernier digital para calcular el volumen del tumor. Al mismo tiempo, se midió el peso corporal como indicador de efectos secundarios. Se calculó la relación de reducción entre el volumen del tumor de cada grupo tratado con fármaco y el volumen del tumor del grupo testigo no tratado con fármaco (volumen de tumor relativo, VTR) y se consideró como la eficacia *in vivo*.

El nivel de expresión de EGFR en la variedad SC-4 derivada de cáncer gástrico humano se midió mediante el método PCR TaqMan. La medición confirmó que el valor fue de 1,66 (EGFR/ACTB, valor transformado por log<sub>2</sub>) y que SC-4 es una variedad con expresión de EGFR muy elevada que corresponde a una puntuación de IHC no menor que 2+. Además, el nivel de expresión de la proteína EGFR en SC-4 se midió mediante el método de tinción inmunohistoquímica (método IHC). La medición utilizando el método IHC se llevó a cabo al retirar la parafina de secciones delgadas embebidas en parafina fijadas en Carnoy de SC-4, bloquear la peroxidasa endógena con Dako Real Peroxidase-Blocking Solution, llevar a cabo una reacción con anticuerpo primario (anticuerpo monoclonal de ratón anti-EGFR humano (clon n.º 2-18C9; producido por Dako)), llevar a cabo una reacción con un anticuerpo secundario utilizando un reactivo polimérico (polímero etiquetado con HRP; producido por Dako) y desarrollar color con un sustrato cromógeno (tetraclorhidrato de 3,3'-diaminobencidina + cromógeno; producido por Dako). La figura 4 muestra los resultados. El método IHC también confirmó que SC-4 es una variedad con expresión de EGFR muy elevada que corresponde a una puntuación de IHC no menor que 2+.

El efecto inhibitor del crecimiento tumoral fue de 39 % en la administración de TS-1 solo a 10 mg/kg/día y 21 % en la administración de cetuximab solo. Por otro lado, se confirmó que el uso combinado de estos fármacos potencia el efecto inhibitor del crecimiento tumoral, es decir, 48 %. La eficacia de cada fármaco solo y la eficacia del uso combinado se evaluaron estadísticamente de acuerdo con el procedimiento de ensayo intersección-uniión (IUT, por sus siglas en inglés) y se confirmó la significancia del uso combinado. De forma similar, la significancia del efecto del uso combinado de TS-1 a 6,9 mg/kg/día y cetuximab a 20 mg/kg/día también se confirmó mediante el procedimiento IUT: 28 % en la administración de TS-1 a 6,9 mg/kg/día y 36 % en el uso combinado con cetuximab a 20 mg/kg/día. El examen de los efectos secundarios utilizando el peso corporal como indicador exhibió que la reducción del peso corporal en el grupo con la combinación de cetuximab y TS-1 estuvo por debajo del 16%, que está dentro del intervalo admisible. La figura 5 es una gráfica que muestra el cambio en el volumen tumoral por día. La figura 6 es una gráfica de VTR el día 15, el último día de determinación del efecto, con los resultados de la prueba IUT según el procedimiento IUT.

#### Ejemplo 3

A continuación, se llevó a cabo un ensayo de eficacia *in vivo* en la variedad de cáncer gástrico humano SC-2 implantado subcutáneamente en ratones lampiños para verificar la reproducibilidad de los resultados obtenidos utilizando la variedad de cáncer gástrico SC-4. Los tumores de SC-2 derivados de cáncer gástrico humano se implantaron subcutáneamente en ratones lampiños mediante un método habitual. El TS-1 se administró por vía oral a diario desde el día 1 al día 14 en tres dosis diferentes a una relación común de 1,2 a partir de 10 mg/kg/día (10, 8,3 y 6,9). El cetuximab se administró por vía intraperitoneal a una dosis de 20 mg/kg el día 1, día 4, día 8 y día 11. Además, ambos fármacos se utilizaron en combinación a las mismas dosis, vías de administración y regímenes de administración que cuando cada fármaco se utilizó solo. Se midieron a diario el eje mayor y el eje menor de cada tumor con un compás vernier digital para calcular el volumen del tumor. Al mismo tiempo, se midió el peso corporal como indicador de efectos secundarios. Se calculó la relación de reducción entre el volumen del tumor de cada grupo tratado con fármaco y el volumen del tumor del grupo testigo no tratado con fármaco (volumen de tumor relativo, VTR) y se consideró como la eficacia *in vivo*.



5 El nivel de expresión de EGFR en la variedad SC-2 derivada de cáncer gástrico humano se midió mediante el método PCR TaqMan. La medición confirmó que el valor fue de 0,93 (EGFR/ACTB, valor transformado por log2) y que SC-2 es una variedad con expresión de EGFR muy elevada que corresponde a una puntuación de IHC no menor que 2+. Además, como en el Ejemplo 2, se midió el nivel de expresión de la proteína EGFR mediante el método IHC. La medición confirmó que SC-2 es una variedad con expresión de EGFR muy elevada que corresponde a una puntuación de IHC no menor que 2+ (Figura 7).

10 El efecto inhibitor del crecimiento tumoral fue de 25 % en la administración de TS-1 solo a 10 mg/kg/día y 20 % en la administración de cetuximab solo. Por otro lado, se confirmó que el uso combinado de estos fármacos potencia el efecto inhibitor del crecimiento tumoral, es decir, 36 %. La eficacia de cada fármaco solo y la eficacia del uso combinado se evaluaron estadísticamente de acuerdo con el procedimiento de ensayo intersección-unión (IUT, por sus siglas en inglés) y se confirmó la significancia del uso combinado. El examen de los efectos secundarios utilizando el peso corporal como indicador exhibió que la reducción del peso corporal en el grupo con la combinación de cetuximab y TS-1 estuvo por debajo del 8 %, que está dentro del intervalo admisible. La figura 8 es una gráfica que muestra el cambio en el volumen tumoral por día. La figura 9 es una gráfica de VTR el día 15, el último día de determinación del efecto, con los resultados de la prueba IUT según el procedimiento IUT.

15 Se confirmó un efecto significativo del uso combinado en SC-2 y SC-4 con expresión de EGFR muy elevada. Esto indica que la quimioterapia utilizando TS-1 en combinación con cetuximab es útil para pacientes con cáncer gástrico con niveles de expresión de EGFR elevados.

20 Los resultados anteriores hallaron que EGFR es un factor de pronóstico malo en la quimioterapia con una combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico para pacientes con cáncer gástrico. Además, se confirmó un efecto significativo del uso combinado de cetuximab y TS-1 en las variedades de cáncer gástrico con expresión de EGFR muy elevado, lo que indica que es posible ofrecer terapia individualizada para el cáncer gástrico que utiliza EGFR como biomarcador y que comprenden una combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico.

25

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

<120> Método para seleccionar un abordaje de tratamiento contra un tipo de cáncer gástrico con expresión elevada de EGFR utilizando un fármaco que comprende tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico.

5 <130> P12-069

<140> EP 12 785 253.1  
< 141> 2012-05-15

<150> JP 2011-109599  
< 151> 2011-05-16

10 <160> 2

<170> PatentIn versión 3.4

<210> 1  
< 211> 5616  
< 212> ADN

15 < 213> Homo sapiens

<220>  
< 221> CDS  
< 222> (247)..(3879)

<400> 1

ccccggcgca ggcgggccgc agcagcctcc gccccccgca cgggtgtgagc gcccgacgcg	60
gccgaggcgg ccggagtcctc gagctagccc cggcggccgc cgcgcgccag accggacgac	120
aggccacctc gtcggcgtcc gcccgagtcc ccgcctcgcc gccaacgcca caaccaccgc	180
gcacggcccc ctgactccgt ccagtattga tcgggagagc cggagcgcgc tcttcgggga	240
gcagcg atg cga ccc tcc ggg acg gcc ggg gca gcg ctc ctg gcg ctg	288
Met Arg Pro Ser Gly Thr Ala Gly Ala Ala Leu Leu Ala Leu	
1 5 10	
ctg gct gcg ctc tgc ccg gcg agt cgg gct ctg gag gaa aag aaa gtt	336
Leu Ala Ala Leu Cys Pro Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Val	
15 20 25 30	
tgc caa ggc acg agt aac aag ctc acg cag ttg ggc act ttt gaa gat	384
Cys Gln Gly Thr Ser Asn Lys Leu Thr Gln Leu Gly Thr Phe Glu Asp	
35 40 45	
cat ttt ctc agc ctc cag agg atg ttc aat aac tgt gag gtg gtc ctt	432
His Phe Leu Ser Leu Gln Arg Met Phe Asn Asn Cys Glu Val Val Leu	
50 55 60	
ggg aat ttg gaa att acc tat gtg cag agg aat tat gat ctt tcc ttc	480
Gly Asn Leu Glu Ile Thr Tyr Val Gln Arg Asn Tyr Asp Leu Ser Phe	
65 70 75	
tta aag acc atc cag gag gtg gct ggt tat gtc ctc att gcc ctc aac	528
Leu Lys Thr Ile Gln Glu Val Ala Gly Tyr Val Leu Ile Ala Leu Asn	
80 85 90	

20

ES 2 642 170 T3

aca gtg gag cga att cct ttg gaa aac ctg cag atc atc aga gga aat	576
Thr Val Glu Arg Ile Pro Leu Glu Asn Leu Gln Ile Ile Arg Gly Asn	
95 100 105 110	
atg tac tac gaa aat tcc tat gcc tta gca gtc tta tct aac tat gat	624
Met Tyr Tyr Glu Asn Ser Tyr Ala Leu Ala Val Leu Ser Asn Tyr Asp	
115 120 125	
gca aat aaa acc gga ctg aag gag ctg ccc atg aga aat tta cag gaa	672
Ala Asn Lys Thr Gly Leu Lys Glu Leu Pro Met Arg Asn Leu Gln Glu	
130 135 140	
atc ctg cat ggc gcc gtg cgg ttc agc aac aac cct gcc ctg tgc aac	720
Ile Leu His Gly Ala Val Arg Phe Ser Asn Asn Pro Ala Leu Cys Asn	
145 150 155	
gtg gag agc atc cag tgg cgg gac ata gtc agc agt gac ttt ctc agc	768
Val Glu Ser Ile Gln Trp Arg Asp Ile Val Ser Ser Asp Phe Leu Ser	
160 165 170	
aac atg tcg atg gac ttc cag aac cac ctg ggc agc tgc caa aag tgt	816
Asn Met Ser Met Asp Phe Gln Asn His Leu Gly Ser Cys Gln Lys Cys	
175 180 185 190	
gat cca agc tgt ccc aat ggg agc tgc tgg ggt gca gga gag gag aac	864
Asp Pro Ser Cys Pro Asn Gly Ser Cys Trp Gly Ala Gly Glu Glu Asn	
195 200 205	
tgc cag aaa ctg acc aaa atc atc tgt gcc cag cag tgc tcc ggg cgc	912
Cys Gln Lys Leu Thr Lys Ile Ile Cys Ala Gln Gln Cys Ser Gly Arg	
210 215 220	
tgc cgt ggc aag tcc ccc agt gac tgc tgc cac aac cag tgt gct gca	960
Cys Arg Gly Lys Ser Pro Ser Asp Cys Cys His Asn Gln Cys Ala Ala	
225 230 235	
ggc tgc aca ggc ccc cgg gag agc gac tgc ctg gtc tgc cgc aaa ttc	1008
Gly Cys Thr Gly Pro Arg Glu Ser Asp Cys Leu Val Cys Arg Lys Phe	
240 245 250	
cga gac gaa gcc acg tgc aag gac acc tgc ccc cca ctc atg ctc tac	1056
Arg Asp Glu Ala Thr Cys Lys Asp Thr Cys Pro Pro Leu Met Leu Tyr	
255 260 265 270	
aac ccc acc acg tac cag atg gat gtg aac ccc gag ggc aaa tac agc	1104
Asn Pro Thr Thr Tyr Gln Met Asp Val Asn Pro Glu Gly Lys Tyr Ser	
275 280 285	
ttt ggt gcc acc tgc gtg aag aag tgt ccc cgt aat tat gtg gtg aca	1152
Phe Gly Ala Thr Cys Val Lys Lys Cys Pro Arg Asn Tyr Val Val Thr	
290 295 300	
gat cac ggc tcg tgc gtc cga gcc tgt ggg gcc gac agc tat gag atg	1200
Asp His Gly Ser Cys Val Arg Ala Cys Gly Ala Asp Ser Tyr Glu Met	
305 310 315	
gag gaa gac ggc gtc cgc aag tgt aag aag tgc gaa ggg cct tgc cgc	1248
Glu Glu Asp Gly Val Arg Lys Cys Lys Lys Cys Glu Gly Pro Cys Arg	
320 325 330	
aaa gtg tgt aac gga ata ggt att ggt gaa ttt aaa gac tca ctc tcc	1296
Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser	
335 340 345 350	

ES 2 642 170 T3

ata aat gct acg aat att aaa cac ttc aaa aac tgc acc tcc atc agt Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser 355 360 365	1344
ggc gat ctc cac atc ctg ccg gtg gca ttt agg ggt gac tcc ttc aca Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr 370 375 380	1392
cat act cct cct ctg gat cca cag gaa ctg gat att ctg aaa acc gta His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val 385 390 395	1440
aag gaa atc aca ggg ttt ttg ctg att cag gct tgg cct gaa aac agg Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg 400 405 410	1488
acg gac ctc cat gcc ttt gag aac cta gaa atc ata cgc ggc agg acc Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr 415 420 425 430	1536
aag caa cat ggt cag ttt tct ctt gca gtc gtc agc ctg aac ata aca Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile Thr 435 440 445	1584
tcc ttg gga tta cgc tcc ctc aag gag ata agt gat gga gat gtg ata Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile 450 455 460	1632
att tca gga aac aaa aat ttg tgc tat gca aat aca ata aac tgg aaa Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys 465 470 475	1680
aaa ctg ttt ggg acc tcc ggt cag aaa acc aaa att ata agc aac aga Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg 480 485 490	1728
ggt gaa aac agc tgc aag gcc aca ggc cag gtc tgc cat gcc ttg tgc Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu Cys 495 500 505 510	1776
tcc ccc gag ggc tgc tgg ggc ccg gag ccc agg gac tgc gtc tct tgc Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser Cys 515 520 525	1824
cgg aat gtc agc cga ggc agg gaa tgc gtg gac aag tgc aac ctt ctg Arg Asn Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Asn Leu Leu 530 535 540	1872
gag ggt gag cca agg gag ttt gtg gag aac tct gag tgc ata cag tgc Glu Gly Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln Cys 545 550 555	1920
cac cca gag tgc ctg cct cag gcc atg aac atc acc tgc aca gga cgg His Pro Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly Arg 560 565 570	1968
gga cca gac aac tgt atc cag tgt gcc cac tac att gac ggc ccc cac Gly Pro Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro His 575 580 585 590	2016
tgc gtc aag acc tgc ccg gca gga gtc atg gga gaa aac aac acc ctg Cys Val Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr Leu	2064

ES 2 642 170 T3

595					600					605						
gtc	tgg	aag	tac	gca	gac	gcc	ggc	cat	gtg	tgc	cac	ctg	tgc	cat	cca	2112
Val	Trp	Lys	Tyr	Ala	Asp	Ala	Gly	His	Val	Cys	His	Leu	Cys	His	Pro	
			610					615					620			
aac	tgc	acc	tac	gga	tgc	act	ggg	cca	ggt	ctt	gaa	ggc	tgt	cca	acg	2160
Asn	Cys	Thr	Tyr	Gly	Cys	Thr	Gly	Pro	Gly	Leu	Glu	Gly	Cys	Pro	Thr	
		625					630					635				
aat	ggg	cct	aag	atc	ccg	tcc	atc	gcc	act	ggg	atg	gtg	ggg	gcc	ctc	2208
Asn	Gly	Pro	Lys	Ile	Pro		Ile	Ala	Thr	Gly	Met	Val	Gly	Ala	Leu	
	640					645					650					
ctc	ttg	ctg	ctg	gtg	gtg	gcc	ctg	ggg	atc	ggc	ctc	ttc	atg	cga	agg	2256
Leu	Leu	Leu	Leu	Val	Ala	Leu	Gly	Ile	Gly	Leu	Phe	Met	Arg	Glu	Arg	
	655				660				665						670	
cgc	cac	atc	gtt	cgg	aag	cgc	acg	ctg	cgg	agg	ctg	ctg	cag	gag	agg	2304
Arg	His	Ile	Val	Arg	Lys	Arg	Thr	Leu	Arg	Arg	Leu	Leu	Gln	Glu	Arg	
				675					680					685		
gag	ctt	gtg	gag	cct	ctt	aca	ccc	agt	gga	gaa	gct	ccc	aac	caa	gct	2352
Glu	Leu	Val	Glu	Pro	Leu	Thr	Pro	Ser	Gly	Glu	Ala	Pro	Asn	Gln	Ala	
			690					695					700			
ctc	ttg	agg	atc	ttg	aag	gaa	act	gaa	ttc	aaa	aag	atc	aaa	gtg	ctg	2400
Leu	Leu	Arg	Ile	Leu	Lys	Glu	Thr	Glu	Phe	Lys	Lys	Ile	Lys	Val	Leu	
		705					710					715				
ggc	tcc	ggt	gcg	ttc	ggc	acg	gtg	tat	aag	gga	ctc	tgg	atc	cca	gaa	2448
Gly	Ser	Gly	Ala	Phe	Gly	Thr	Val	Tyr	Lys	Gly	Leu	Trp	Ile	Pro	Glu	
	720					725					730					
ggt	gag	aaa	gtt	aaa	att	ccc	gtc	gct	atc	aag	gaa	tta	aga	gaa	gca	2496
Gly	Glu	Lys	Val	Lys	Ile	Pro	Val	Ala	Ile	Lys	Glu	Leu	Arg	Glu	Ala	
	735				740					745					750	
aca	tct	ccg	aaa	gcc	aac	aag	gaa	atc	ctc	gat	gaa	gcc	tac	gtg	atg	2544
Thr	Ser	Pro	Lys	Ala	Asn	Lys	Glu	Ile	Leu	Asp	Glu	Ala	Tyr	Val	Met	
				755					760					765		
gcc	agc	gtg	gac	aac	ccc	cac	gtg	tgc	cgc	ctg	ctg	ggc	atc	tgc	ctc	2592
Ala	Ser	Val	Asp	Asn	Pro	His	Val	Cys	Arg	Leu	Leu	Gly	Ile	Cys	Leu	
			770					775					780			
acc	tcc	acc	gtg	cag	ctc	atc	acg	cag	ctc	atg	ccc	ttc	ggc	tgc	ctc	2640
Thr	Ser	Thr	Val	Gln	Leu	Ile	Thr	Gln	Leu	Met	Pro	Phe	Gly	Cys	Leu	
			785				790					795				
ctg	gac	tat	gtc	cgg	gaa	cac	aaa	gac	aat	att	ggc	tcc	cag	tac	ctg	2688
Leu	Asp	Tyr	Val	Arg	Glu	His	Lys	Asp	Asn	Ile	Gly	Ser	Gln	Tyr	Leu	
	800					805					810					
ctc	aac	tgg	tgt	gtg	cag	atc	gca	aag	ggc	atg	aac	tac	ttg	gag	gac	2736
Leu	Asn	Trp	Cys	Val	Gln	Ile	Ala	Lys	Gly	Met	Asn	Tyr	Leu	Glu	Asp	
	815				820					825					830	
cgt	cgc	ttg	gtg	cac	cgc	gac	ctg	gca	gcc	agg	aac	gta	ctg	gtg	aaa	2784
Arg	Arg	Leu	Val	His	Arg	Asp	Leu	Ala	Ala	Arg	Asn	Val	Leu	Val	Lys	
				835					840					845		
aca	ccg	cag	cat	gtc	aag	atc	aca	gat	ttt	ggg	ctg	gcc	aaa	ctg	ctg	2832

ES 2 642 170 T3

Thr	Pro	Gln	His	Val	Lys	Ile	Thr	Asp	Phe	Gly	Leu	Ala	Lys	Leu	Leu		
			850					855					860				
ggt	gcg	gaa	gag	aaa	gaa	tac	cat	gca	gaa	gga	ggc	aaa	gtg	cct	atc	2880	
Gly	Ala	Glu	Glu	Lys	Glu	Tyr	His	Ala	Glu	Gly	Gly	Lys	Val	Pro	Ile		
		865					870					875					
aag	tgg	atg	gca	ttg	gaa	tca	att	tta	cac	aga	atc	tat	acc	cac	cag	2928	
Lys	Trp	Met	Ala	Leu	Glu	Ser	Ile	Leu	His	Arg	Ile	Tyr	Thr	His	Gln		
	880					885					890						
agt	gat	gtc	tgg	agc	tac	ggg	gtg	acc	gtt	tgg	gag	ttg	atg	acc	ttt	2976	
Ser	Asp	Val	Trp	Ser	Tyr	Gly	Val	Thr	Val	Trp	Glu	Leu	Met	Thr	Phe		
895				900						905					910		
gga	tcc	aag	cca	tat	gac	gga	atc	cct	gcc	agc	gag	atc	tcc	tcc	atc	3024	
Gly	Ser	Lys	Pro	Tyr	Asp	Gly	Ile	Pro	Ala	Ser	Glu	Ile	Ser	Ser	Ile		
				915				920							925		
ctg	gag	aaa	gga	gaa	cgc	ctc	cct	cag	cca	ccc	ata	tgt	acc	atc	gat	3072	
Leu	Glu	Lys	Gly	Glu	Arg	Leu	Pro	Gln	Pro	Pro	Ile	Cys	Thr	Ile	Asp		
			930					935							940		
gtc	tac	atg	atc	atg	gtc	aag	tgc	tgg	atg	ata	gac	gca	gat	agt	cgc	3120	
Val	Tyr	Met	Ile	Met	Val	Lys	Cys	Trp	Met	Ile	Asp	Ala	Asp	Ser	Arg		
		945					950								955		
cca	aag	ttc	cgt	gag	ttg	atc	atc	gaa	ttc	tcc	aaa	atg	gcc	cga	gac	3168	
Pro	Lys	Phe	Arg	Glu	Leu	Ile	Ile	Glu	Phe	Ser	Lys	Met	Ala	Arg	Asp		
		960				965						970					
ccc	cag	cgc	tac	ctt	gtc	att	cag	ggg	gat	gaa	aga	atg	cat	ttg	cca	3216	
Pro	Gln	Arg	Tyr	Leu	Val	Ile	Gln	Gly	Asp	Glu	Arg	Met	His	Leu	Pro		
975				980						985					990		
agt	cct	aca	gac	tcc	aac	ttc	tac	cgt	gcc	ctg	atg	gat	gaa	gaa	gac	3264	
Ser	Pro	Thr	Asp	Ser	Asn	Phe	Tyr	Arg	Ala	Leu	Met	Asp	Glu	Glu	Asp		
				995				1000							1005		
atg	gac	gac	gtg	gtg	gat	gcc	gac	gag	tac	ctc	atc	cca	cag	cag		3309	
Met	Asp	Asp	Val	Val	Asp	Ala	Asp	Glu	Tyr	Leu	Ile	Pro	Gln	Gln			
			1010					1015						1020			
ggc	ttc	ttc	agc	agc	ccc	tcc	acg	tca	cgg	act	ccc	ctc	ctg	agc		3354	
Gly	Phe	Phe	Ser	Ser	Pro	Ser	Thr	Ser	Arg	Thr	Pro	Leu	Leu	Ser			
			1025					1030						1035			
tct	ctg	agt	gca	acc	agc	aac	aat	tcc	acc	gtg	gct	tgc	att	gat		3399	
Ser	Leu	Ser	Ala	Thr	Ser	Asn	Asn	Ser	Thr	Val	Ala	Cys	Ile	Asp			
			1040					1045						1050			
aga	aat	ggg	ctg	caa	agc	tgt	ccc	atc	aag	gaa	gac	agc	ttc	ttg		3444	
Arg	Asn	Gly	Leu	Gln	Ser	Cys	Pro	Ile	Lys	Glu	Asp	Ser	Phe	Leu			
			1055					1060						1065			
cag	cga	tac	agc	tca	gac	ccc	aca	ggc	gcc	ttg	act	gag	gac	agc		3489	
Gln	Arg	Tyr	Ser	Ser	Asp	Pro	Thr	Gly	Ala	Leu	Thr	Glu	Asp	Ser			
			1070					1075						1080			
ata	gac	gac	acc	ttc	ctc	cca	gtg	cct	gaa	tac	ata	aac	cag	tcc		3534	
Ile	Asp	Asp	Thr	Phe	Leu	Pro	Val	Pro	Glu	Tyr	Ile	Asn	Gln	Ser			
			1085					1090						1095			

ES 2 642 170 T3

gtt ccc aaa agg ccc gct ggc tct gtg cag aat cct gtc tat cac Val Pro Lys Arg Pro Ala Gly Ser Val Gln Asn Pro Val Tyr His 1100 1105 1110	3579
aat cag cct ctg aac ccc gcg ccc agc aga gac cca cac tac cag Asn Gln Pro Leu Asn Pro Ala Pro Ser Arg Asp Pro His Tyr Gln 1115 1120 1125	3624
gac ccc cac agc act gca gtg ggc aac ccc gag tat ctc aac act Asp Pro His Ser Thr Ala Val Gly Asn Pro Glu Tyr Leu Asn Thr 1130 1135 1140	3669
gtc cag ccc acc tgt gtc aac agc aca ttc gac agc cct gcc cac Val Gln Pro Thr Cys Val Asn Ser Thr Phe Asp Ser Pro Ala His 1145 1150 1155	3714
tgg gcc cag aaa ggc agc cac caa att agc ctg gac aac cct gac Trp Ala Gln Lys Gly Ser His Gln Ile Ser Leu Asp Asn Pro Asp 1160 1165 1170	3759
tac cag cag gac ttc ttt ccc aag gaa gcc aag cca aat ggc atc Tyr Gln Gln Asp Phe Phe Pro Lys Glu Ala Lys Pro Asn Gly Ile 1175 1180 1185	3804
ttt aag ggc tcc aca gct gaa aat gca gaa tac cta agg gtc gcg Phe Lys Gly Ser Thr Ala Glu Asn Ala Glu Tyr Leu Arg Val Ala 1190 1195 1200	3849
cca caa agc agt gaa ttt att gga gca tga ccacggagga tagtatgagc Pro Gln Ser Ser Glu Phe Ile Gly Ala 1205 1210	3899
cctaaaaatc cagactcttt cgatacccgag gaccaagcca cagcaggtcc tccatcccaa	3959
cagccatgcc cgcattagct cttagaccca cagactgggt ttgcaacggt tacaccgact	4019
agccaggaag tacttccacc tcgggcacat tttgggaagt tgcattcctt tgtttccaaa	4079
ctgtgaagca tttacagaaa cgcattccagc aagaatattg tccctttgag cagaaattta	4139
tctttcaaa aggtatattt gaaaaaaaa aaaagtatat gtgaggattt ttattgattg	4199
gggatcttgg agtttttcat tgtcgtatt gatttttact tcaatgggct cttccaacaa	4259
ggaagaagct tgctggtagc acttgctacc ctgagttcat ccaggcccaa ctgtgagcaa	4319
ggagcacaag ccacaagtct tccagaggat gcttgattcc agtggttctg cttcaagget	4379
tccactgcaa aacctaaag atccaagaag gccttcatgg cccagcagg ccggatcggt	4439
actgtatcaa gtcattggcag gtacagtagg ataagccact ctgtcccttc ctgggcaaag	4499
aagaaacgga ggggatggaa ttcttcctta gacttacttt tgtaaaaatg tccccacggt	4559
acttactccc cactgatgga ccagtggttt ccagtcatga gcgttagact gacttgtttg	4619
tcttccattc cattgttttg aaactcagta tgctgccctt gtcttgctgt catgaaatca	4679
gcaagagagg atgacacatc aaataataac tcggattcca gccacattg gattcatcag	4739
catttgacc aatagccac agctgagaat tggaataacc taaggatagc accgcttttg	4799
ttctcgaaa aacgtatctc ctaatttgag gctcagatga aatgcatcag gtcctttggg	4859

ES 2 642 170 T3

gcatagatca gaagactaca aaaatgaagc tgctctgaaa tctcctttag ccatcacccc 4919  
aaccceccaa aattagtttg tgttacttat ggaagatagt tttctccttt tacttcactt 4979  
caaaagcttt ttactcaaag agtatatggt ccctccaggt cagctgcccc caaacceect 5039  
ccttacgctt tgtcacacaa aaagtgtctc tgccttgagt catctattca agcacttaca 5099  
gctctggcca caacagggca ttttacaggt gcgaatgaca gtagcattat gagtagtgtg 5159  
gaattcaggt agtaaataag aaactagggt ttgaaattga taatgctttc acaacatttg 5219  
cagatgtttt agaaggaaaa aagttccttc ctaaaataat ttctctacaa ttggaagatt 5279  
ggaagattca gctagtttag agcccacctt ttttctaact ctgtgtgtgc cctgtaacct 5339  
gactggttaa cagcagtcct ttgtaaacag tgttttaaac tctcctagtc aatatccacc 5399  
ccatccaatt tatcaaggaa gaaatggttc agaaaatatt ttcagcctac agttatgttc 5459  
agtcacacac acatacaaaa tgttcctttt gcttttaaaag taatttttga ctcccagatc 5519  
agtcagagcc cctacagcat tgtaagaaa gtatttgatt tttgtctcaa tgaaaataaa 5579  
actatattca tttccactct aaaaaaaaaa aaaaaaa 5616

<210> 2  
<211> 1210  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

5

<400> 2  
Met Arg Pro Ser Gly Thr Ala Gly Ala Ala Leu Leu Ala Leu Leu Ala  
1 5 10 15  
Ala Leu Cys Pro Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Val Cys Gln  
20 25 30  
Gly Thr Ser Asn Lys Leu Thr Gln Leu Gly Thr Phe Glu Asp His Phe  
35 40 45  
Leu Ser Leu Gln Arg Met Phe Asn Asn Cys Glu Val Val Leu Gly Asn  
50 55 60  
Leu Glu Ile Thr Tyr Val Gln Arg Asn Tyr Asp Leu Ser Phe Leu Lys  
65 70 75 80  
Thr Ile Gln Glu Val Ala Gly Tyr Val Leu Ile Ala Leu Asn Thr Val  
85 90 95  
Glu Arg Ile Pro Leu Glu Asn Leu Gln Ile Ile Arg Gly Asn Met Tyr  
100 105 110



ES 2 642 170 T3

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

ES 2 642 170 T3

Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr  
 370 375 380

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

Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp  
 405 410 415

Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln  
 420 425 430

His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu  
 435 440 445

Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser  
 450 455 460

Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu  
 465 470 475 480

Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu  
 485 490 495

Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro  
 500 505 510

Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser Cys Arg Asn  
 515 520 525

Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Asn Leu Leu Glu Gly  
 530 535 540

Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln Cys His Pro  
 545 550 555 560

Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly Arg Gly Pro  
 565 570 575

Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro His Cys Val  
 580 585 590

Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr Leu Val Trp  
 595 600 605

Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu Cys His Pro Asn Cys  
 610 615 620

ES 2 642 170 T3

Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Cys Pro Thr Asn Gly  
 625 630 635 640

Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly Met Val Gly Ala Leu Leu Leu  
 645 650 655

Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly Leu Phe Met Arg Arg Arg His  
 660 665 670

Ile Val Arg Lys Arg Thr Leu Arg Arg Leu Leu Gln Glu Arg Glu Leu  
 675 680 685

Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly Glu Ala Pro Asn Gln Ala Leu Leu  
 690 695 700

Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Phe Lys Lys Ile Lys Val Leu Gly Ser  
 705 710 715 720

Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys Gly Leu Trp Ile Pro Glu Gly Glu  
 725 730 735

Lys Val Lys Ile Pro Val Ala Ile Lys Glu Leu Arg Glu Ala Thr Ser  
 740 745 750

Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Ser  
 755 760 765

Val Asp Asn Pro His Val Cys Arg Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser  
 770 775 780

Thr Val Gln Leu Ile Thr Gln Leu Met Pro Phe Gly Cys Leu Leu Asp  
 785 790 795 800

Tyr Val Arg Glu His Lys Asp Asn Ile Gly Ser Gln Tyr Leu Leu Asn  
 805 810 815

Trp Cys Val Gln Ile Ala Lys Gly Met Asn Tyr Leu Glu Asp Arg Arg  
 820 825 830

Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Lys Thr Pro  
 835 840 845

Gln His Val Lys Ile Thr Asp Phe Gly Leu Ala Lys Leu Leu Gly Ala  
 850 855 860

Glu Glu Lys Glu Tyr His Ala Glu Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp



ES 2 642 170 T3

Pro Leu Asn Pro Ala Pro Ser Arg Asp Pro His Tyr Gln Asp Pro  
1115 1120 1125

His Ser Thr Ala Val Gly Asn Pro Glu Tyr Leu Asn Thr Val Gln  
1130 1135 1140

Pro Thr Cys Val Asn Ser Thr Phe Asp Ser Pro Ala His Trp Ala  
1145 1150 1155

Gln Lys Gly Ser His Gln Ile Ser Leu Asp Asn Pro Asp Tyr Gln  
1160 1165 1170

Gln Asp Phe Phe Pro Lys Glu Ala Lys Pro Asn Gly Ile Phe Lys  
1175 1180 1185

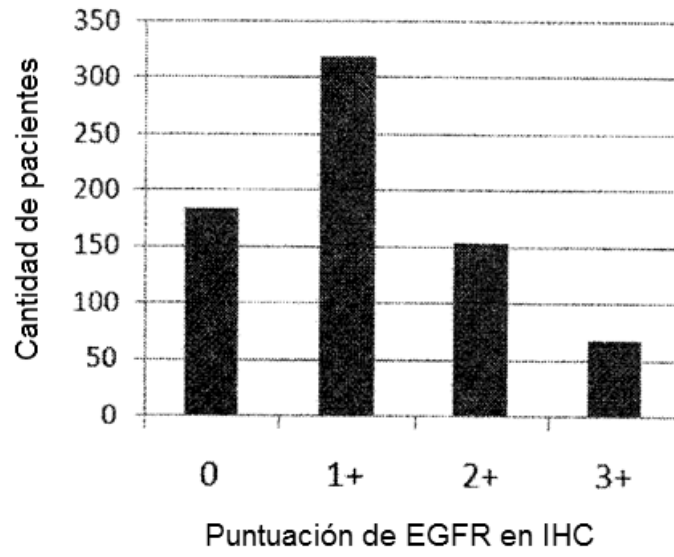
Gly Ser Thr Ala Glu Asn Ala Glu Tyr Leu Arg Val Ala Pro Gln  
1190 1195 1200

Ser Ser Glu Phe Ile Gly Ala  
1205 1210

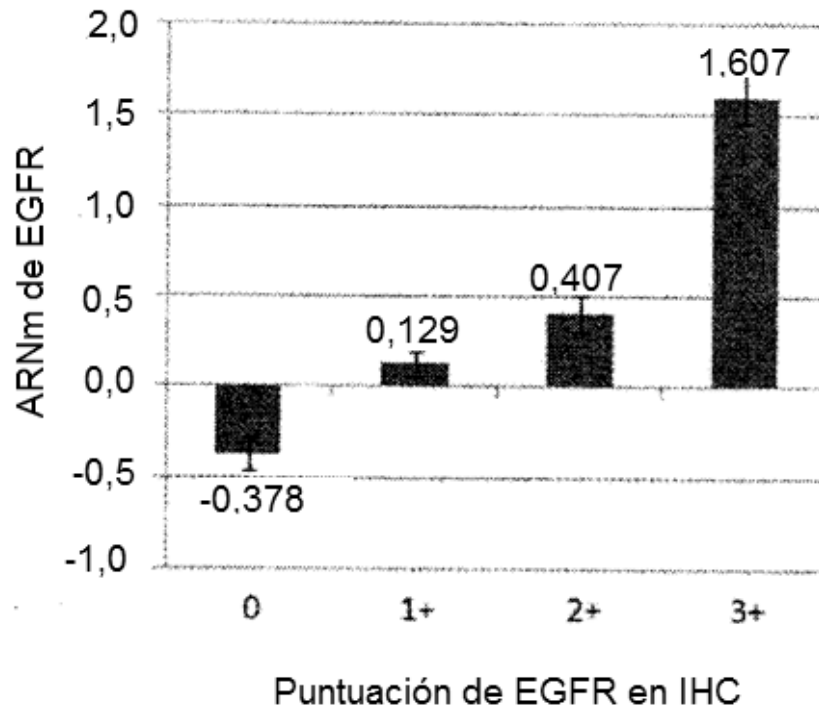
**REIVINDICACIONES**

1. Un método para predecir un efecto terapéutico de la quimioterapia con una combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico en un paciente con cáncer gástrico, el método comprende las etapas de:
- 5 (1) medir un nivel de expresión de EGFR contenido en una muestra biológica obtenida del paciente;
- (2) comparar el nivel de expresión de EGFR obtenido en la etapa (1) con un valor de corte predeterminado correspondiente; y
- 10 (3) predecir que es probable que el paciente responda de forma suficiente a la quimioterapia en la que la combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico se utiliza en combinación con un inhibidor de EGFR, cuando la comparación en la etapa (2) revela que el nivel de expresión de EGFR es mayor que el valor de corte y predecir que es probable que el paciente responda de forma suficiente a la quimioterapia en la que la combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico se utiliza sola, cuando la comparación en la etapa (2) revela que el nivel de expresión de EGFR no es mayor que el valor de corte,
- 15 en donde el nivel de expresión de la proteína EGFR se mide mediante el método IHC y el valor de corte del nivel de expresión de la proteína EGFR es 1+.
2. El método de la reivindicación 1, en el que la relación molar entre los ingredientes activos respectivos en la combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico es tegafur:gimeracilo:oteracilo potásico = 1:0,4:1.
3. El método de la reivindicación 1 o 2, en el que el inhibidor de EGFR es cetuximab.
- 20 4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la quimioterapia es quimioterapia posoperatoria adyuvante.
5. Un agente antitumoral que comprende una combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico y un inhibidor de EGFR para uso en el tratamiento de un paciente con cáncer gástrico que se predijo, según el método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que es probable que responda de forma suficiente a la quimioterapia en la que la combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico se utiliza en combinación con el inhibidor de EGFR.
- 25 6. El agente antitumoral de la reivindicación 5 para el uso de la reivindicación 5, en el que la relación molar entre los ingredientes activos respectivos en la combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico es tegafur:gimeracilo:oteracilo potásico = 1:0,4:1.
- 30 7. El agente antitumoral de la reivindicación 5 o 6 para el uso de la reivindicación 5 o 6, en el que el inhibidor de EGFR es cetuximab.
8. Un agente antitumoral que comprende una combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico para uso en el tratamiento de un paciente con cáncer gástrico que se predijo, según el método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que es probable que responda de forma suficiente a la quimioterapia en la que la combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico se utiliza sola.
- 35 9. El agente antitumoral de la reivindicación 8 para el uso de la reivindicación 8, en el que la relación molar entre los ingredientes activos respectivos en la combinación de fármacos que contiene tegafur, gimeracilo y oteracilo potásico es tegafur:gimeracilo:oteracilo potásico = 1:0,4:1.

[Fig. 1]

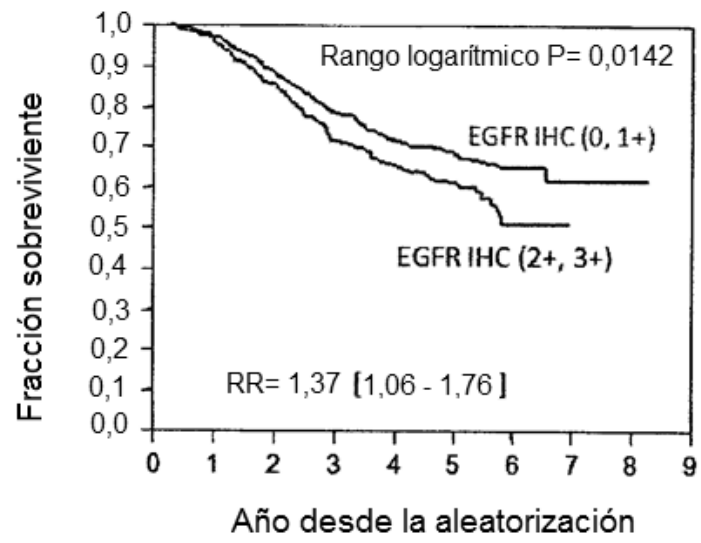


[Fig. 2]





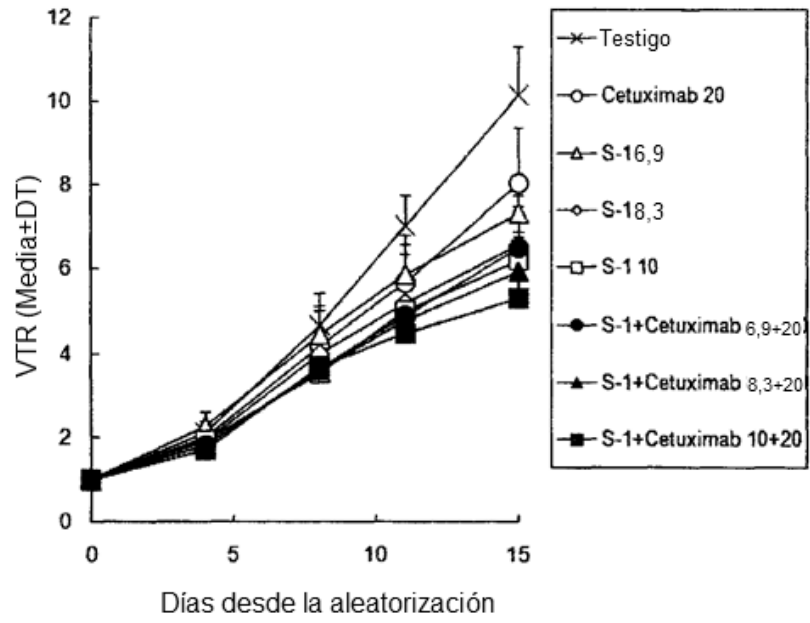
[Fig. 3]



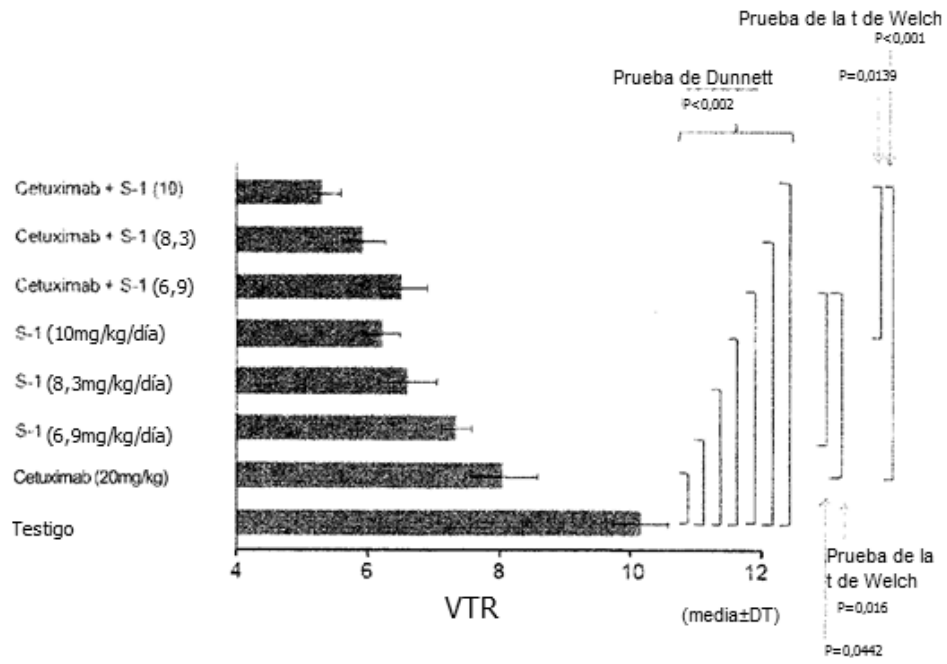
[Fig. 4]



[Fig. 5]



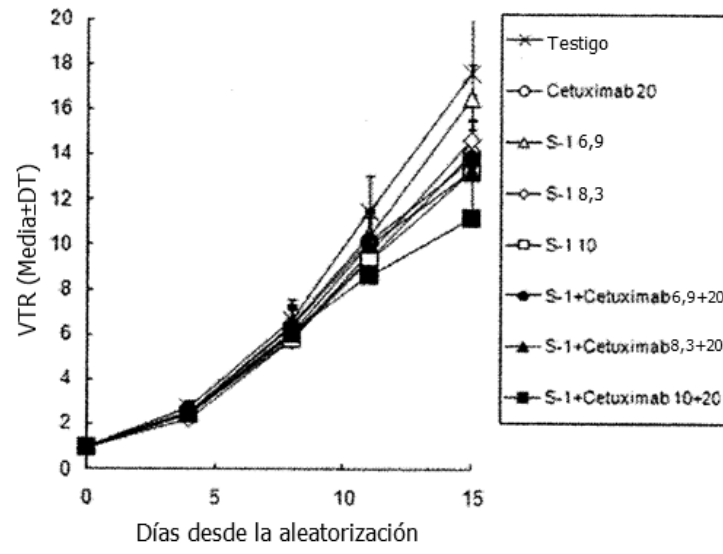
[Fig. 6]



[Fig. 7]



[Fig. 8]



[Fig. 9]

