

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 676 893**

51 Int. Cl.:

G01N 33/574 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2013** **PCT/JP2013/083915**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014** **WO14098135**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2013** **E 13865260 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.06.2018** **EP 2937696**

54 Título: **Método para detectar células basales prostáticas**

30 Prioridad:

20.12.2012 JP 2012277980

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

26.07.2018

73 Titular/es:

**NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION
HOKKAIDO UNIVERSITY (100.0%)
Kita 8-jyo Nishi 5-chome Kita-ku
Sapporo-shi, Hokkaido 060-0808, JP**

72 Inventor/es:

**HATAKEYAMA, SHIGETSUGU y
TANAKA, SHINYA**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 676 893 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 detectar células basales prostáticas

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un método para detectar células basales prostáticas, un método para identificar la presencia, disminución o desaparición de células basales prostáticas. La presente invención permite una detección fiable de células basales prostáticas. La presente invención permite asimismo un diagnóstico definitivo fiable de

Técnica anterior

La próstata normal consiste en células glandulares y células basales y se observa una imagen histológica en la que las células basales están presentes alrededor de las células glandulares.

Los receptores de andrógenos citoqueratina 8 y citoqueratina 18 se expresan específicamente en las células glandulares y la mayoría de los cánceres de próstata expresan receptores de andrógeno citoqueratina 8 o citoqueratina 18, como marcadores de estas células glandulares. Por lo tanto, el cáncer de próstata se considera como derivado de las células glandulares.

Se sabe que las células basales desaparecen en el cáncer de próstata. Por tanto, se realiza un diagnóstico definitivo de cáncer de próstata llevando a cabo una inmunohistotinción de la próstata utilizando un anticuerpo para p63 o citoqueratina expresado en células basales normales e identificando la desaparición de las células basales.

Lista de citas**Bibliografía de patentes**

Bibliografía de patente 1: Publicación internacional No. WO 2008/150512
Bibliografía de patente 2: Publicación internacional No. WO 2005/014781
Bibliografía de patente 3: Publicación internacional No. WO 2004/018711
Bibliografía de patente 4: Publicación internacional No. WO 2006/080597
Bibliografía de patente 5: Publicación internacional No. WO 2004/018711

Roy et al (PLOS ONE, 2010, vol. 5, edición 9, páginas 1-2) notifica la expresión génica diferencial de células desde el seno urogenital de embriones murinos de 16 días de vida, principalmente del epitelio del seno urogenital (UGE) frente al epitelio mesénquima del seno urogenital (UGM). Kosaka et al. (Annals de Surgical Oncology, 2007, 14(9): 2543-2549) notifica el aumento de la expresión de ARNm de TRIM29 en tejido de tumor de cáncer gástrico. En la patente internacional WO2006/080597 se notifica asimismo marcadores de diagnóstico de cáncer de pulmón que comprenden TRIM29. Paner et al. (URL: [http://www.archivesofpathology.org/doi/pdf/10.1043/1543-2165\(2008\)132\[1388: BPIDIP\] 2.0.CO; 2](http://www.archivesofpathology.org/doi/pdf/10.1043/1543-2165(2008)132[1388: BPIDIP] 2.0.CO; 2)) Rock et al (PNAS, 2009, vol. 106, no 31 pp. 12771-12775) notifica expresión génica diferencial en células basales traqueales murínicas. Asimismo, T. Ernst, et. al. divulga la expresión génica reducida de TRIM29 en cáncer de próstata (American Journal de Pathology, Vol.160(6), junio 2002, páginas 2169-2180).

Sumario de la invención**Problema técnico**

En relación con la inmunohistotinción de células basales mencionada, a veces resulta difícil determinar si las células basales han desaparecido o no únicamente por inmunohistotinción utilizando un anticuerpo anti-p63 o anticuerpo anti-citoqueratina.

Por tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un método para detectar células basales prostáticas buscando moléculas expresadas específicamente en células basales prostáticas y analizando dichas moléculas.

Solución del problema

Como resultado de un exhaustivo estudio sobre moléculas expresadas específicamente en células basales de tejido de próstata normal, los autores de la presente invención han observado de manera sorprendente que la proteína 29 que contiene motivo tripartito (TRIM29) se expresa específicamente en las células basales de tejido de próstata normal. Más adelante, se ha demostrado que las células basales se pueden detectar visualizando la expresión de TRIM29 en tejido de próstata por inmunohistotinción.

La presente invención se basa en dichos hallazgos.

Concretamente, la presente invención se refiere a:

- [1] Un método *in vitro* para detectar células basales prostáticas que comprende visualizar la expresión de proteína 29 que contiene motivo tripartito (TRIM29) en células basales de la próstata por inmunohistotinción;
- [2] El método para detectar células basales prostáticas de acuerdo con [1], que comprende analizar la morfología de la estructura del tejido glandular de la próstata y la expresión de proteína 29 que contiene motivo tripartito (TRIM29) visualizada;
- [3] El método para detectar células basales prostáticas de acuerdo con [1] o [2], que comprende además visualizar la expresión de citoqueratina y/o proteína p63 por inmunohistotinción;
- [4] El método para detectar células basales prostáticas de acuerdo con [3], que comprende analizar la morfología de la estructura del tejido glandular de la próstata y la expresión de proteína citoqueratina visualizada y/o la expresión de proteína p63 visualizada;
- [5] El método de cualquiera de los puntos [1] a [4], donde se visualiza la presencia, disminución o desaparición de células basales prostáticas en el tejido de próstata recogido del sujeto en comparación con un tejido de próstata normal.
- [6] Un método para diagnosticar cáncer de próstata, que comprende una etapa de detección de células basales prostáticas en tejido de próstata recogido de un sujeto por inmunohistotinción utilizando un anticuerpo anti-TRIM29 o un fragmento de unión a antígeno del mismo;
- [7] El método de diagnóstico de acuerdo con [6], donde la disminución o desaparición de células basales prostáticas en comparación con las de tejido de próstata normal indica la presencia de cáncer de próstata;
- [8] Uso de un anticuerpo anti-TRIM29 o un fragmento de unión a antígeno del mismo en el diagnóstico *in vitro* de cáncer de próstata a través de la detección de TRIM29 en células basales prostáticas.

Se ha notificado que el gen de TRIM29 está asociado a cáncer de pulmón, adenocarcinoma papilar seroso de ovario y neoplasia intraepitelial cervical (Bibliografía de patentes 1 to 4). Se ha divulgado asimismo un método para predecir un pronóstico de cáncer de próstata examinando 80 ARNm que comprenden TRIM29 (Bibliografía de patente 5). Sin embargo, no se ha notificado que TRIM29 se exprese en células basales de la próstata normal.

Efectos ventajosos de la invención

El método para detectar células basales prostáticas de acuerdo con la presente invención puede detectar de forma fiable células basales prostáticas normales y es útil para realizar estudios histológicos de la próstata. La combinación del método con la inmunohistotinción de citoqueratina y/o p63 expresadas puede detectar con mayor fiabilidad células basales prostáticas.

El método para detectar células basales prostáticas de acuerdo con la presente invención y el método para identificar la presencia, disminución o desaparición de células basales prostáticas de acuerdo con la presente invención permite un diagnóstico definitivo de cáncer de próstata. La combinación de los métodos con la inmunohistotinción de citoqueratina y/o p63 expresadas permite un diagnóstico definitivo más fiable de cáncer de próstata.

Breve descripción de los dibujos

[Figura1] La Figura 1 es una serie de micrografías, en las que se muestra el tejido de próstata normal o tejido de cáncer de próstata sometido a la inmunohistotinción con anticuerpos policlonales anti-TRIM29 o un anticuerpo monoclonal anti-citoqueratina (34βE12).

[Figura2] La Figura 2 es un par de micrografías, en las que se muestra tejido de próstata normal sometido a la inmunohistotinción con un anticuerpo monoclonal anti-TRIM29.

[Figura3] La Figura 3 es un par de micrografías, en las que se muestra tejido de próstata normal sometido a la inmunohistotinción con un anticuerpo monoclonal anti-TRIM29 o un anticuerpo monoclonal anti-citoqueratina (34βE12).

Descripción de las realizaciones

[1] Método para detectar células basales prostáticas

El método para detectar células basales prostáticas de acuerdo con la presente invención comprende visualizar la expresión de proteína 29 que contiene motivo tripartito (TRIM29) en células basales de la próstata por inmunohistotinción. De acuerdo con el método, se puede determinar que células derivadas de la próstata que expresan TRIM29 son células basales sobre la base de su morfología y expresión de proteína. Por otra parte, el método permite la detección de células basales que forman parte de la estructura del tejido glandular identificando la morfología de la estructura del tejido glandular de la próstata y la expresión visualizada de Proteína TRIM29.

La especie animal que tiene células basales prostáticas que se pueden detectar según el método de detección de la presente invención no está limitada siempre y cuando tenga células basales en la próstata; y entre los ejemplos de las especies animales se incluyen mamíferos, como seres humanos, monos, perros, gatos, hurones, vacas,

caballos, cabras, ovejas, cobayas, hámsters, jerbos, ratones o ratas. El método de detección de la presente invención puede utilizarse también en células separadas. Por ejemplo, es posible también aplicar el método a células cultivadas primarias o células de paso que comprenden células basales separadas de cualquiera de los mamíferos mencionados.

5

<Próstata>

La próstata es una glándula del sistema reproductor masculino y está situada debajo de la vejiga y frente al recto. La próstata se compone de dos tipos de células: las células basales y las células glandulares. Histológicamente, las células basales prostáticas están presentes alrededor de las células glandulares prostáticas.

10

(Células glandulares prostáticas)

Las células glandulares prostáticas expresan específicamente receptores de andrógeno, citoqueratina 8 y citoqueratina 18, y la mayoría de los cánceres de próstata se derivan de células glandulares prostáticas.

15

(Células basales prostáticas)

Las células basales prostáticas que se pueden detectar según el método de detección de la presente invención no están limitadas siempre y cuando las células expresen TRIM29. Sin embargo, ello no excluye la presencia de células basales prostáticas que no expresan TRIM29.

20

Las células basales expresan específicamente p63, citoqueratina 5 y citoqueratina 14 además de TRIM29. Se considera que p63 desempeña un importante papel en el desarrollo de la próstata; se tiñen los núcleos de las células basales por inmunohistotinción con 4A4 que es un anticuerpo monoclonal anti-p63. Citoqueratina 5 y citoqueratina 14 están presentes en el citoplasma y se tiñen por inmunohistotinción con 34βE12 que es un anticuerpo monoclonal anti-citoqueratina. El anticuerpo monoclonal 34βE12 es un anticuerpo que presenta reacciones positivas a citoqueratina 1 y citoqueratina 10 además de a citoqueratina 5 y citoqueratina 14.

25

<TRIM29>

30

La proteína 29 que contiene motivo tripartito (TRIM29) pertenece a la familia de genes TRIM conocida también como ATDC (proteína asociada a grupo ataxia-telangiectasia D). TRIM29 humana consiste en 588 aminoácidos. TRIM29 tiene una pluralidad de motivos de dedos de zinc y motivos de cremallera de leucina y se une a ADN. Se considera que es posible que TRIM29 funcione como regulador transcripcional en los procesos de diferenciación. Se sabe que TRIM29 está asociado a ataxia-telangiectasia y se ha señalado que está asociada a la función de la supresión de la sensibilidad de radiación.

35

De acuerdo con la presente divulgación, la secuencia base de un ácido nucleico que codifica proteína TRIM29 humana analizable (en adelante, se hace referencia a ella también como gen TRIM29 humano) se presenta en la SEQ ID NO: 1 y la secuencia de aminoácidos de la proteína TRIM29 humana se presenta en la SEQ ID NO: 2. Sin embargo, el gen que se va a analizar no se limita al gen TRIM29 que tiene la secuencia base tal como se presenta en SEQ ID NO: 1 siempre y cuando se exprese en células basales prostáticas y pueda hibridarse con una sonda o un cebador capaz de unirse al gen TRIM29 que tiene la secuencia base de SEQ ID NO: 1. La proteína para su análisis no está limitada a la proteína TRIM29 que tiene la secuencia de aminoácidos presentada en SEQ ID NO: 2 siempre y cuando se exprese en células basales prostáticas y se pueda unir a un anticuerpo capaz de unirse a la proteína que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2. Es decir, de acuerdo con la presente invención, el TRIM29 que se va a analizar puede ser TRIM29 que tiene mutación o mutaciones, siempre y cuando se exprese en células basales prostáticas. Tampoco se limita a TRIM29 humano y puede ser TRIM29 de mamífero, incluyendo por ejemplo TRIM29 de seres humanos, monos, perros, gatos, hurones, vacas, caballos, cabras, ovejas, cobayas, hámster, jerbos, ratones o ratas. Entre los ejemplos de Proteína TRIM29 que tienen una mutación o mutaciones se incluyen, cuando se toma por ejemplo TRIM29 humano, una proteína que consiste en una secuencia de aminoácidos en la que de 1 a varios aminoácidos, p.ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9, están sustituidos, suprimidos, insertados o añadidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 y una proteína que consiste en una secuencia de aminoácidos que tiene 80 % o más de identidad de secuencia, p.ej., 80 % o más, 85 % o más, 90 % o más, 95 % o más o 98 % o más identidad de secuencia, con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2.

40

45

50

55

<Análisis de expresión de proteína TRIM29>

El análisis de expresión de TRIM29 por inmunohistotinción de acuerdo con el método de detección de la presente invención implica, pero no se limita a ello, visualizar la expresión de Proteína TRIM29. Mediante la visualización de la expresión de proteína TRIM29, se pueden identificar morfológicamente células basales prostáticas en las mismas células basales y las morfologías de células basales prostáticas y la estructura del tejido glandular de la próstata se puede identificar sobre la base de la expresión de proteína TRIM29. Es decir, el método de detección de la presente invención implica preferentemente analizar, en células basales que forman parte de la estructura del tejido glandular, la morfología de la estructura del tejido glandular de la próstata y la expresión visualizada de Proteína TRIM29.

60

65

Tal como se emplea en el presente documento, la "visualización" no significa solamente la identificación total de la coloración o fluorescencia que resultan de la inmunohistotinción a través de un microscopio óptico o un microscopio de fluorescencia, sino que incluye, por ejemplo, la detección mecánica de coloración, fluorescencia, luminiscencia o radiación (es decir, una señal) seguido de la identificación de una imagen o similar obtenida por representación en imagen de la señal.

Tal como se emplea en el presente documento, el "análisis de la morfología de la estructura del tejido glandular de la próstata y la expresión de la proteína 29 que contiene motivo tripartito (TRIM29) visualizada" incluye no solo la observación simultánea de la morfología de la estructura del tejido glandular de la próstata y la expresión de proteína TRIM29, sino también, por ejemplo, la observación de la morfología de la estructura del tejido glandular de la próstata en comparación con la imagen o similar obtenida por representación en imagen de la señal.

El análisis de la proteína TRIM29 en células basales prostáticas se lleva a cabo por inmunohistotinción, ya que pueden identificarse por inmunohistotinción la posición de células basales en el tejido de próstata o la morfología de células basales.

(Inmunohistotinción)

La inmunohistotinción es una técnica establecida y se puede llevar a cabo basándose en un método conocido, excepto por el uso de un anticuerpo específico para TRIM29. Es decir, la inmunohistotinción es un método que implica detectar un antígeno específico expresado en células de cortes de tejido utilizando un anticuerpo que reconoce específicamente el antígeno.

Concretamente, la inmunohistotinción puede llevarse a cabo por ejemplo del siguiente modo. Se congela y se corta tejido de próstata o se corta un bloque de tejido embebido en parafina y fijado para preparar cortes de tejido. Se hace reaccionar un anticuerpo que reconoce TRIM29 con la superficie del corte de tejido. El anticuerpo anti-TRIM29 puede marcarse con una sustancia que emite una señal para detectar proteína TRIM29 en cada corte de tejido. Alternativamente, se puede marcar un segundo anticuerpo para el anticuerpo anti-TRIM29 con una sustancia que emite una señal sin marcar el anticuerpo anti-TRIM29. Por otra parte, es posible unir biotina al anticuerpo anti-TRIM29 o el segundo anticuerpo, seguido de marcado con avidina, específicamente, unión a biotina, con una sustancia que emite una señal.

Entre las sustancias que pueden utilizarse para marcar el anticuerpo se incluyen, pero sin limitarse a ellas, un colorante fluorescente (p.ej., rodamina, fluoresceína, isotiocianato (FITC) o un quelato de metal de tierras raras), una sustancia radioactiva (p.ej., ^3H , ^{14}C o ^{125}I) o una enzima (p.ej., peroxidasa, fosfatasa alcalina o β -D-galactosidasa). La detección de una señal se puede llevar a cabo utilizando, pero sin limitarse a ellos, fluorescencia, radiación (autorradiografía), luminiscencia y coloración. Por ejemplo, cuando se utiliza rodamina o FITC como colorante fluorescente, la señal puede detectarse utilizando un microscopio de fluorescencia. Por ejemplo, cuando se utiliza fosfatasa alcalina y se lleva a cabo la coloración utilizando NBT/BCIP, puede detectarse la señal con un microscopio óptico y puede observarse simultáneamente la morfología de las células.

Concretamente, entre los métodos utilizados normalmente se incluyen método peroxidasa anti-peroxidasa (método PAP), un método de complejo estreptavidina-biotina (método ABC), un método de reactivo de polímero en el que se unen un anticuerpo secundario y una enzima marcadora con un polímero y un método en el que se utiliza un anticuerpo primario marcado con FITC o utilizando un anticuerpo anti-FITC marcado con HRP como anticuerpo secundario.

(Anticuerpo anti-TRIM29)

El anticuerpo anti-TRIM29 utilizado para la inmunohistotinción de acuerdo con la presente invención puede prepararse a través de un método conocido, excepto por el uso de proteína TRIM29 o un péptido parcial del mismo como inmunógeno. El anticuerpo anti-TRIM29 puede consistir en anticuerpos policlonales o un anticuerpo monoclonal; preferentemente, un anticuerpo monoclonal, ya que un anticuerpo monoclonal suele producir menos reacción cruzada con otras proteínas. Es posible utilizar también un anticuerpo conocido o disponible en el mercado.

Por ejemplo, puede prepararse un anticuerpo monoclonal de acuerdo con el método de Koehler y Milstein (Nature 256: 495-497, 1975). Para los anticuerpos policlonales, por ejemplo, puede mezclarse un antígeno unido a BSA o KLH con un adyuvante, como adyuvante completo de Freund, e inmunizarse inoculándolo intracutáneamente a un conejo de forma periódica, seguido de la recogida de sangre una vez que haya aumentado la titulación del anticuerpo en la sangre y se pueda utilizar la sangre recogida como un antisero o se puedan purificar los anticuerpos a través de un método conocido antes de su uso.

El anticuerpo utilizado en el método de análisis inmunológico también puede ser un fragmento de anticuerpo que contiene un sitio de unión a antígeno para la proteína TRIM29 (fragmento de unión a antígeno). Entre los ejemplos de fragmento de antígeno se incluyen F(ab')_2 , Fab' , Fab y Fv . Estos fragmentos de anticuerpo pueden obtenerse cada uno de ellos, por ejemplo, por digestión de un anticuerpo con una proteinasa (por ejemplo, pepsina o papaína)

a través de un método convencional y, posteriormente, por purificación del producto resultante a través de un método convencional para separar y purificar una proteína.

En el método para detectar células basales prostáticas de acuerdo con la presente invención, preferentemente, se realiza el análisis de expresión de proteína citoqueratina y/o proteína p63 además del análisis de expresión de proteína TRIM29. Es decir, pueden analizarse la proteína TRIM29 y la proteína citoqueratina; pueden analizarse la proteína TRIM29 y la proteína p63; o pueden analizarse las tres proteínas.

De acuerdo con la presente realización, pueden analizarse 2 o más proteínas en el mismo corte de tejido del mismo sujeto (paciente). Asimismo, es posible analizar por separado 2 o más proteínas en cada corte de tejido diferente del mismo sujeto (paciente).

<Análisis de expresión de proteína citoqueratina>

El análisis por inmunohistotinción de expresión de citoqueratina en el método de detección de la presente invención implica, pero no se limita a ello, visualizar la expresión de proteína citoqueratina. Mediante la visualización de la expresión de proteína citoqueratina, se pueden identificar morfológicamente células basales prostáticas en las mismas células basales y se puede identificar las morfologías de células basales prostáticas y la estructura del tejido glandular de la próstata sobre la base de la expresión de proteína citoqueratina. Es decir, el método de detección de la presente invención implica preferentemente analizar la morfología de la estructura del tejido glandular de la próstata y la expresión de proteína citoqueratina visualizada en células basales que forman parte de la estructura del tejido glandular.

El análisis de expresión de proteína citoqueratina puede llevarse a cabo basándose en un método conocido excepto por el uso de un anticuerpo específico para citoqueratina. Concretamente, puede llevarse a cabo el análisis de acuerdo con el método descrito en "Análisis de expresión de proteína TRIM29" excepto por el uso de un anticuerpo específico para citoqueratina. La secuencia de aminoácidos de citoqueratina 5 se presenta en SEQ ID NO: 4 y la secuencia de aminoácidos de citoqueratina 14 se presenta en SEQ ID NO: 6. La secuencia base que codifica citoqueratina 5 se presenta en SEQ ID NO: 3 y la secuencia base que codifica citoqueratina 14 se presenta en SEQ ID NO: 5.

El anticuerpo específico para citoqueratina puede consistir en anticuerpos policlonales o un anticuerpo monoclonal; preferentemente un anticuerpo monoclonal, ya que un anticuerpo monoclonal suele producir menos reacción cruzada con otras proteínas. Es posible utilizar también un anticuerpo conocido o disponible en el mercado. Se puede utilizar por ejemplo anticuerpo monoclonal 34βE12 que es un anticuerpo monoclonal anti-citoqueratina disponible en el mercado; este anticuerpo reconoce citoqueratinas 1, 5, 10 y 14.

<Análisis de expresión de proteína p63>

El análisis de expresión de proteína p63 en el método de detección de la presente invención implica, pero no se limita a ellos, visualizar la expresión de proteína p63. Mediante la visualización de la expresión de proteína p63, se pueden identificar morfológicamente células basales prostáticas en las mismas células basales y se puede identificar las morfologías de células basales prostáticas y la estructura del tejido glandular de la próstata sobre la base de la expresión de proteína p63. Es decir, el método de detección de la presente invención implica preferentemente analizar la morfología de la estructura del tejido glandular de la próstata y la expresión de proteína p63 visualizada en células basales que forman parte de la estructura del tejido glandular.

El análisis de expresión de proteína p63 puede llevarse a cabo basándose en un método conocido excepto por el uso de un anticuerpo específico para p63. Concretamente, puede llevarse a cabo el análisis de acuerdo con el método descrito en "análisis de expresión de proteína TRIM29", excepto por el uso de un anticuerpo específico para p63. La secuencia de aminoácidos de p63 se presenta en SEQ ID NO: 8 y la secuencia base que codifica p63 se presenta en SEQ ID NO: 7.

El anticuerpo específico para p63 puede consistir en anticuerpos policlonales o un anticuerpo monoclonal; preferentemente un anticuerpo monoclonal, ya que un anticuerpo monoclonal suele producir menos reacción cruzada con otras proteínas. Es posible utilizar también un anticuerpo conocido o disponible en el mercado. Por ejemplo, se puede utilizar un anticuerpo monoclonal 4A4, que es un anticuerpo monoclonal anti-p63 disponible en el mercado.

[2] Método para identificar la presencia, disminución o desaparición de células basales prostáticas

El método para identificar la presencia, disminución o desaparición de células basales prostáticas de acuerdo con la presente invención comprende visualizar la expresión de proteína 29 que contiene motivo tripartito (TRIM29) en el tejido de próstata por inmunohistotinción aplicando el método para detectar células basales prostáticas de acuerdo con la presente invención. En el de método identificación, se detecta la expresión de proteína TRIM29. La detección de la expresión de proteína TRIM29 puede llevarse a cabo de la misma manera que se ha descrito en "Análisis de

expresión de proteína TRIM29" en el método para detectar células basales prostáticas de acuerdo con la presente invención. Una vez detectadas las células basales prostáticas, se identifica la presencia, disminución o desaparición de las células basales prostáticas.

En el método para identificar la presencia, disminución o desaparición de células basales prostáticas de acuerdo con la presente invención, la visualización de la expresión de proteína TRIM29 por inmunohistotinción permite la observación de la relación entre las morfologías de las células basales y la estructura del tejido glandular de la próstata y la expresión de proteína TRIM29, permitiendo una identificación fiable de la presencia, disminución o desaparición de células basales prostáticas que forman parte de la estructura del tejido glandular.

Por ejemplo, cuando se identifica la presencia, disminución o desaparición de células basales prostáticas en secciones de tejido, se puede determinar visualmente la "presencia", "disminución," o "desaparición" de proteína TRIM29 en una muestra de ensayo con un microscopio de fluorescencia o un microscopio óptico sobre la base del nivel de expresión visualizada de proteína TRIM29 en comparación con el nivel de expresión de proteína TRIM29 en las células basales del tejido de próstata normal. Se puede visualizar mecánicamente una señal, como pueda ser coloración, luminiscencia, fluorescencia o radiación en una imagen tomada con una cámara o similar para analizar el nivel de expresión de proteína TRIM29. Dicho método permite determinar la "presencia," "disminución," o "desaparición" de proteína TRIM29 en una muestra de ensayo observando la imagen a simple vista y permite también determinar la "presencia," "disminución," o "desaparición" de proteína TRIM29 por digitalización mecánica de la señal.

Por ejemplo, cuando el nivel de proteína TRIM29 en una muestra de ensayo es comparable según se compara con el nivel de expresión de proteína TRIM29 en células basales del tejido de próstata normal, se puede determinar que están "presentes" células basales prostáticas en la muestra de ensayo. Cuando puede detectarse poca proteína TRIM29 en una muestra de ensayo, es posible determinar que las células basales prostáticas han "desaparecido." Cuando el nivel de la proteína TRIM29 en una muestra de ensayo es intermedio entre el de "presencia" y el de desaparición", se puede determinar la "disminución" de las células basales prostáticas.

<Cáncer de próstata>

En el cáncer de próstata, las células basales prostáticas desaparecen completamente o se produce una disminución quedando algunas células. Por tanto, el método para detectar células basales prostáticas y el método para identificar la presencia, disminución y desaparición de células basales prostáticas de acuerdo con la presente invención permite un diagnóstico o un diagnóstico definitivo de cáncer de próstata.

[3] Kit de Inmunohistotinción

El kit de inmunohistotinción para detectar células basales prostáticas de acuerdo con la presente divulgación comprende un anticuerpo anti-TRIM29. El kit de inmunohistotinción de la presente divulgación se puede utilizar en el método para detectar células basales prostáticas, el método para identificar la presencia, disminución o desaparición de células basales prostáticas y un método para diagnosticar cáncer de próstata.

el kit de inmunohistotinción de la presente divulgación comprende preferentemente un anticuerpo que se une específicamente a TRIM29 o un fragmento que tiene su sitio de unión a antígeno (fragmento de unión a antígeno) en una forma deseada. El anticuerpo anti-TRIM29 utilizado en este caso puede ser un anticuerpo anti-TRIM29 descrito en "[1] Método para detectar células basales prostáticas." Es decir, el anticuerpo puede ser un anticuerpo monoclonal o anticuerpos policlonales. El fragmento de anticuerpo no está limitado en particular siempre y cuando tenga la capacidad de unirse específicamente a TRIM29, es decir, es un fragmento que tiene el sitio de unión a antígeno (fragmento de unión a antígeno). El fragmento de anticuerpo utilizado en este caso puede ser por ejemplo Fab, Fab', F(ab')₂ o Fv.

Por otra parte, el kit de inmunohistotinción para detectar células basales prostáticas de acuerdo con la presente divulgación comprende preferentemente un anticuerpo anti-citoqueratina y/o un anticuerpo anti-p63. El anticuerpo anti-citoqueratina y el anticuerpo anti-p63 utilizados en este caso pueden ser también el anticuerpo anti-citoqueratina y el anticuerpo anti-p63 descritos en "[1] Método para detectar células basales prostáticas," o fragmentos que tienen sus sitios de unión a antígeno (fragmentos de unión a antígeno).

Por otra parte, el kit de inmunohistotinción para detectar células basales prostáticas de acuerdo con la presente divulgación puede comprender una enzima como peroxidasa, fosfatasa alcalina, β -D-galactosidasa y glucosa oxidase. El kit puede comprender también, por ejemplo, fluoresceína, isotiocianato o un quelato de metal de tierras raras como sustancia fluorescente. El kit puede comprender un isótopo radioactivo como ³H, ¹⁴C y ¹²⁵I. El kit de acuerdo con la presente invención puede utilizar otras sustancias de marcado como biotina, avidina y una sustancia quimioluminiscente. El kit de la presente divulgación puede comprender por ejemplo un sustrato adecuado para la enzima o la sustancia quimioluminiscente.

El kit de la presente divulgación puede comprender instrucciones en las que indique que sirve para detectar de

células basales prostáticas. La descripción al efecto de indicar que sirve para detectar células basales prostáticas puede presentarse en un envase para el kit. Se puede indicar que el kit se utiliza para el diagnóstico o diagnóstico definitivo de cáncer de próstata.

- 5 El anticuerpo anti-TRIM29 puede utilizarse para fabricar el kit de inmunohistotinción para detectar células basales prostáticas. El anticuerpo anti-citoqueratina puede utilizarse también para la fabricación del kit de inmunohistotinción para detectar células basales prostáticas. Por otra parte, el anticuerpo anti-p63 puede utilizarse para la fabricación del kit de inmunohistotinción para detectar células basales prostáticas.

10 Ejemplos

A continuación, se describe la presente invención haciendo referencia a los ejemplos.

<Ejemplo 1>

- 15 En este Ejemplo, se llevó a cabo la inmunohistotinción de tejidos de próstata (normal y cáncer) utilizando un anticuerpo anti TRIM29. Se llevó a cabo la inmunohistotinción utilizando muestras de próstata de 16 muestras almacenadas y tratadas en el Department of Cancer Pathology, Hokkaido University Graduate School of Medicine. En la Tabla 1 se proporcionan los perfiles de las muestras de próstata proporcionadas para su análisis. Se
20 analizaron 15 muestras con cáncer de próstata y 1 muestra con neoplasia intraepitelial prostática (PIN).

[Tabla 1]

Tabla 1. Observaciones clínico-patológicas en 15 casos con cáncer de próstata

	n (%)
Edad (años)	
<65	2 (13,3)
65-75	7 (46,7)
>75	6 (40)
PSA (ng/ml)	
4<PSA<6	5 (33,3)
6 %PSA<10	8 (53,3)
10<	2 (13,3)
T (Extensión de tumor primario)	
T1c	12 (80)
T2a	2 (13,3)
T2b	0 (0)
T2c	1 (6,7)
N (Metástasis ganglio linfático)	
N0	15 (100,0)
N1<	0 (0)
M (Metástasis distante)	
M0	15 (100)
M1<	0 (0)
Estadio TNM	
I	0 (0)
II	15 (100)
III	0 (0)
IV	0 (0)

- 25 (1) Tinción con anticuerpos policlonales de conejo anti-TRIM29
- Se diluyeron anticuerpos policlonales de conejo anti-TRIM29 (ATDC(H-300)SC-33151 fabricado por Santa Cruz) como anticuerpo primario 200 veces con un diluyente (PBS que contenía BSA al 1 %) y se añadieron a cada corte de tejido. Se llevó a cabo la reacción primaria a 37 °C durante 30 minutos. Se lavaron los cortes de tejido resultantes
30 3 veces con solución de lavado (PBS) y se añadió un reactivo que contenía anticuerpo anti-conejo marcado con peroxidasa (Dako REAL™ Envision™ Reactivo de detección peroxidasa conejo/ratón) como anticuerpo secundario al corte de tejido. Se llevó a cabo la segunda reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se lavó el producto resultante 3 veces con una solución de lavado y después se sometió a reacción de coloración utilizando
35 una solución de coloración (REAL™ DAB + CHROMOGEN de Dako).

(2) Tinción con anticuerpo monoclonal anti-citoqueratina

- Por otra parte, se llevó a cabo la inmunohistotinción de tejidos de próstata (normal y cáncer) utilizando un anticuerpo
40 monoclonal anti-citoqueratina, 34βE12, como anticuerpo primario. Se repitieron las etapas descritas en la

subsección (1) anterior, excepto por el uso de 34βE12 (H1205 Nichirei anticuerpo monoclonal anti-polímero citoqueratina) diluido 2 veces con BSA al 1 % en lugar del anticuerpo policlonal de conejo anti-TRIM29 diluido 200 veces.

Los resultados de la inmunohistotinción tal como se han descrito en (1) y (2) se presentan en la Figura 1. Resultó que el anticuerpo anti-TRIM29 tiñó específicamente las células basales presentes alrededor de las células glandulares en el tejido de próstata normal. Resultó que estas células y tejido teñidos con el anticuerpo anti-TRIM29 disminuyeron o desaparecieron en el tejido de cáncer de próstata. Estos resultados fueron comparables a los obtenidos cuando se llevó a cabo la inmunohistotinción utilizando 34βE12. El uso combinado de 34βE12 y el anticuerpo anti-TRIM29 puede aumentar la fiabilidad del diagnóstico de cáncer de próstata.

<Ejemplo 2>

En este Ejemplo, se llevó a cabo la inmunohistotinción de próstata normal utilizando un anticuerpo monoclonal anti-TRIM29 de ratón (anticuerpo anti-ATDC (A-5)) (sc-166718) como anticuerpo primario.

Se repitieron las etapas descritas en la subsección (1) del Ejemplo 1, a excepción de que se utilizó el anticuerpo monoclonal de ratón anti-TRIM29 A-5 como anticuerpo primario, que se utilizó el anticuerpo IgG anti-ratón como anticuerpo secundario y que se utilizó como muestra solamente tejido de próstata normal.

Tal como se muestra en la Figura 2, no se observó tinción no específica y las células basales se tiñeron claramente.

<Ejemplo 3>

En este Ejemplo, se llevó a cabo la inmunohistotinción de próstata normal utilizando un anticuerpo monoclonal de ratón anti-TRIM29 (anticuerpo anti-ATDC (A-5)) (sc-166718) y un anticuerpo monoclonal anti-citoqueratina.

Se repitieron las etapas descritas en el Ejemplo 2 para el anticuerpo monoclonal anti-TRIM29 de ratón y las etapas descritas en la subsección (2) del Ejemplo 1 para el anticuerpo monoclonal anti-citoqueratina excepto por el uso de tejido de próstata normal solamente.

Tal como se muestra en la Figura 3, la tinción con el anticuerpo monoclonal de ratón anti-TRIM29 proporcionó un resultado muy similar al de la tinción con anticuerpo monoclonal anti-citoqueratina y la combinación de estas dos inmunohistotinciones permitió una identificación fiable de células basales prostáticas.

Cuando se analizaron los resultados de la inmunohistotinción de los Ejemplos 1 a 3, se observó que había desaparecido la expresión de TRIM29 en las porciones de tejido con cáncer en todos los casos de cáncer de próstata. En cambio, para neoplasia intraepitelial prostática, se observó expresión de TRIM29 en porciones de células basales igual que en la próstata normal. En la Tabla 2, se muestran estos resultados.

[Tabla 2]

Tabla 2. Grado de tinción de TRIM29 en cáncer de próstata

Puntuación de Gleason		Porcentaje de Acinos TRIM29-Positivos en todos los acinos			
		0	0-30	30-60	60-100
Puntuación de Gleason	3 + 3 = 6 (n=8)	8	0	0	0
Puntuación de Gleason	3 + 4 = 7 (n=3)	3	0	0	0
Puntuación de Gleason	4 + 3 = 7 (n=1)	1	0	0	0
Puntuación de Gleason	4 + 4 = 8 (n=2)	2	0	0	0
Puntuación de Gleason	4 + 5 = 9 (n=1)	1	0	0	0
PIN (n=1)		0	0	0	1
Sitio normal (n=15)		0	0	0	15

Susceptibilidad de aplicación industrial

El método para detectar células basales prostáticas de acuerdo con la presente invención puede emplearse para el estudio histológico de próstata. El método para identificar la presencia, disminución o desaparición de células basales prostáticas de acuerdo con la presente invención permite un diagnóstico definitivo de cáncer de próstata. Asimismo, la combinación de los métodos con el análisis de expresión de citoqueratina permite un diagnóstico definitivo más fiable de cáncer de próstata.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION HOKKAIDO UNIVERSITY

<120> Un método para detectar células basales de glándula próstata

<130> 671812/P2012-103-WO01/LP0056

5 <150> JP 2012-277980
 <151> 20-12-2012

<160> 8

10 <170> PatentIn versión 3.1

<210> 1

<211> 1767

<212> ADN

15 <213> *Homo sapiens*

<400> 1

```

atggaagctg cagatgcctc caggagcaac gggtcgagcc cagaagccag ggatgcccgg      60
agcccgtcgg gcccagtgag cagcctggag aatggcacca aggctgacgg caaggatgcc      120
aagaccacca acgggcacgg cggggaggca gctgagggca agagcctggg cagcgccttg      180
aagccagggg aaggtaggag cgccctgttc gcgggcaatg agtggcgggc acccatcatc      240
cagtttgtcg agtccgggga cgacaagaac tccaactact tcagcatgga ctctatggaa      300
ggcaagaggt cgccgtacgc agggctccag ctgggggctg ccaagaagcc acccgttacc      360
tttgccgaaa agggcgagct gcgcaagtcc attttctcgg agtcccgaa gccacgggtg      420
tccatcatgg agcccgggga gacccggcgg aacagctacc ccggggccga cacgggcctt      480
ttttcacggg ccaagtccgg ctccgaggag gtgctgtgcg actcctgcat cggcaacaag      540
cagaaggcgg tcaagtccg cctggtgtgc caggcctcct tctgcgagct gcatctcaag      600
ccccacctgg agggcgccgc ctcccgagac caccagctgc tcgagcccat ccgggacttt      660
gaggcccgca agtgtccgt gcatggcaag acgatggagc tcttctgcca gaccgaccag      720
acctgcatct gctacotttg catgttccag gagcacaaga atcatagcac cgtgacagtg      780
gaggaggcca aggccgagaa ggagacggag ctgtcattgc aaaaggagca gctgcagctc      840
aagatcattg agattgagga tgaagctgag aagtggcaga aggagaagga ccgcatcaag      900
agcttcacca ccaatgagaa ggccatcctg gagcagaact tccgggacct ggtgcgggac      960
ctggagaagc aaaaggagga agtgagggct gcgctggagc agcgggagca ggatgctgtg     1020
gaccaagtga aggtgatcat ggatgctctg gatgagagag ccaagggtgt gcatgaggac     1080
aagcagaccg gggagcagct gcatagcatc agcgactctg tgttgtttct gcaggaattt     1140
ggtgcattga tgagcaatta ctctctcccc ccacccctgc ccacctatca tgtcctgctg     1200
gaggggggag gctggggaca gtcactaggc aacttcaagg acgacctgct caatgtatgc     1260

atgcgccacg ttgagaagat gtgcaaggcg gacctgagcc gtaacttcat tgagaggaac     1320
cacatggaga acggtggtga ccacgcctat gtgaacaact acacgaacag cttcgggggt     1380
gagtggagtg caccggacac catgaagaga tactccatgt acctgacacc caaagggtgg     1440
gtccggacat cataccagcc ctggtctcct ggccgcttca ccaaggagac caccagaag     1500
aatttcaaca atctctatgg caccaaaggt aactacaact ccgggtctg ggagtactcc     1560
tccagcattc agaactctga caatgacctg ccgctcgtcc aaggcagctc ctcttctcc     1620
ctgaaaggct atccctccct catgaggagc caaagcccca aggccagcc ccagacttgg     1680
aaatctggca agcagactat gctgtctcac taccggccat tctacgtcaa caaaggcaac     1740
gggattgggt ccaacgaagc cccatga                                           1767

```

<210> 2
 <211> 588
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 2

ES 2 676 893 T3

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

Arg Asp Ala Arg Ser Pro Ser Gly Pro Ser Gly Ser Leu Glu Asn Gly
20 25 30

Thr Lys Ala Asp Gly Lys Asp Ala Lys Thr Thr Asn Gly His Gly Gly
35 40 45

Glu Ala Ala Glu Gly Lys Ser Leu Gly Ser Ala Leu Lys Pro Gly Glu
50 55 60

Gly Arg Ser Ala Leu Phe Ala Gly Asn Glu Trp Arg Arg Pro Ile Ile
65 70 75 80

Gln Phe Val Glu Ser Gly Asp Asp Lys Asn Ser Asn Tyr Phe Ser Met
85 90 95

Asp Ser Met Glu Gly Lys Arg Ser Pro Tyr Ala Gly Leu Gln Leu Gly
100 105 110

Ala Ala Lys Lys Pro Pro Val Thr Phe Ala Glu Lys Gly Glu Leu Arg
115 120 125

Lys Ser Ile Phe Ser Glu Ser Arg Lys Pro Thr Val Ser Ile Met Glu
130 135 140

Pro Gly Glu Thr Arg Arg Asn Ser Tyr Pro Arg Ala Asp Thr Gly Leu

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

Glu Gly Glu Gly Leu Gly Gln Ser Leu Gly Asn Phe Lys Asp Asp Leu
405 410 415

Leu Asn Val Cys Met Arg His Val Glu Lys Met Cys Lys Ala Asp Leu
420 425 430

Ser Arg Asn Phe Ile Glu Arg Asn His Met Glu Asn Gly Gly Asp His
435 440 445

Arg Tyr Val Asn Asn Tyr Thr Asn Ser Phe Gly Gly Glu Trp Ser Ala
450 455 460

Pro Asp Thr Met Lys Arg Tyr Ser Met Tyr Leu Thr Pro Lys Gly Gly
465 470 475 480

Val Arg Thr Ser Tyr Gln Pro Ser Ser Pro Gly Arg Phe Thr Lys Glu
485 490 495

Thr Thr Gln Lys Asn Phe Asn Asn Leu Tyr Gly Thr Lys Gly Asn Tyr
500 505 510

Thr Ser Arg Val Trp Glu Tyr Ser Ser Ser Ile Gln Asn Ser Asp Asn
515 520 525

Asp Leu Pro Val Val Gln Gly Ser Ser Ser Phe Ser Leu Lys Gly Tyr
530 535 540

Pro Ser Leu Met Arg Ser Gln Ser Pro Lys Ala Gln Pro Gln Thr Trp
545 550 555 560

Lys Ser Gly Lys Gln Thr Met Leu Ser His Tyr Arg Pro Phe Tyr Val
565 570 575

Asn Lys Gly Asn Gly Ile Gly Ser Asn Glu Ala Pro
580 585

<210> 3

<211> 1773

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<400> 3

```

atgtctcgcc agtcaagtgt gtccttcggt agcgggggca gtcgtagctt cagcaccgcc      60
tctgccatca cccogtctgt ctcccgcaac agcttcacct ccgtgtcccg gtccgggggt      120
ggcgggtggtg gtggcttcgg cagggtcagc cttgcgggtg cttgtggagt ggggtggctat      180
ggcagccgga gcctctacaa cctggggggc tccaagagga tatocatcag cactagtgggt      240
ggcagcttca ggaaccggtt tgggtgctggt gctggaggcg gctatggctt tggaggtggt      300

gccggtagtg gatttggttt cggcggtgga gctggtggtg gctttgggct cgggtggcgga      360
gctggctttg gaggtggctt cgggtggcct ggctttcctg tctgccctcc tggaggtatc      420
caagaggtca ctgtcaacca gagtctcctg actccctca acctgcaa atcgccccagc      480
atccagaggg tgaggaccga ggagcgcgag cagatcaaga ccctcaacaa taagtttgcc      540
tccttcatcg acaaggtgcg gttcctggag cagcagaaca aggttctgga caccaagtgg      600
acctgtgtgc aggagcaggg caccaagact gtgaggcaga acctggagcc gttgttcgag      660
cagtacatca acaacctcag gaggcagctg gacagcatcg tgggggaacg gggccgcctg      720
gactcagagc tgagaaacat gcaggacctg gtggaagact tcaagaacaa gtatgaggat      780
gaaatcaaca agcgtaccac tgctgagaat gagtttgtga tgctgaagaa ggatgtagat      840
gctgcctaca tgaacaaggt ggagctggag gccaaaggtg atgcactgat ggatgagatt      900
aacttcatga agatgttctt tgatgcggag ctgtcccaga tgcagacgca tgtctctgac      960
acctcagtggt tcctctccat ggacaacaac cgcaacctgg acctggatag catcatcgct     1020
gaggtcaagg cccagtatga ggagattgcc aaccgcagcc ggacagaagc cgagtcctgg     1080
tatcagacca agtatgagga gctgcagcag acagctggcc ggcatggcga tgacctccgc     1140
aacaccaagc atgagatctc tgagatgaac cggatgatcc agaggctgag agccgagatt     1200
gacaatgtca agaacagtg cgccaatctg cagaacgcca ttgaggatgc cgagcagcgt     1260
ggggagctgg ccctcaagga tgccaggaac aagctggccg agctggagga ggccctgcag     1320
aaggccaagc aggacatggc ccggctgctg cgtgagtacc aggagctcat gaacaccaag     1380
ctggccctgg acgtggagat cgccacttac cgcaagctgc tggagggcga ggaatgcaga     1440
ctcagtgagga aaggagttgg accagtcaac atctctgttg tcacaagcag tgtttcctct     1500
ggatatggca gtggcagtg ctatggcggg ggctcgggtg gaggtcttgg cggcggcctc     1560
ggtggaggtc ttgccggagg tagcagtgga agctactact ccagcagcag tgggggtgtc     1620
ggcctaggtg gtgggctcag tgtggggggc tctggcttca gtgcaagcag tggccgaggg     1680
ctgggggtgg gctttggcag tggcgggggt agcagctcca gcgtcaaatt tgtctccacc     1740
acctcctcct ccggaagag cttcaagagc taa                                     1773

```

<210> 4
 <211> 590
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 4

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

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

ES 2 676 893 T3

Ser Gly Ser Tyr Tyr Ser Ser Ser Ser Gly Gly Val Gly Leu Gly Gly
530 535 540

Gly Leu Ser Val Gly Gly Ser Gly Phe Ser Ala Ser Ser Gly Arg Gly
545 550 555 560

Leu Gly Val Gly Phe Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ser Ser Ser Val Lys
565 570 575

Phe Val Ser Thr Thr Ser Ser Ser Arg Lys Ser Phe Lys Ser
580 585 590

<210> 5
<211> 1419
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 5

atgaccacct gcagccgccca gttcacctcc tccagctcca tgaagggctc ctgcggcatc	60
ggggggcggca tcggggggcgg ctccagccgc atctcctcog tccctggccgg agggctcctgc	120
cgcgcgcccca gcacctacgg gggcgggcctg tctgtctcat cctcccgctt ctctctctggg	180
ggagcctacg ggctgggggg cggctatggc ggtggcttca gcagcagcag cagcagcttt	240
ggtagtggct ttggggggagg atatgggtgg ggccttgggt ctggcttggg tgggtggcttt	300
ggtagtggct ttgctgggtg tgatgggctt ctggtgggca gtgagaaggt gaccatgcag	360
aacctcaatg accgcctggc ctctacctg gacaaggtgc gtgctctgga ggaggccaac	420
gccgacctgg aagtgaagat ccgtgactgg taccagaggc agcggcctgc tgagatcaaa	480
gactacagtc cctacttcaa gaccattgag gacctgagga acaagattct cacagccaca	540
gtggacaatg ccaatgtcct tctgcagatt gacaatgcc gtctggccgc ggatgacttc	600
cgcaccaagt atgagacaga gttgaacctg cgcctgagtg tggaagccga catcaatggc	660
ctgcgcaggg tgctggacga actgacctg gccagagctg acctggagat gcagattgag	720
agcctgaagg aggagctggc ctacctgaag aagaaccacg aggaggagat gaatgcctg	780
agaggccagg tgggtggaga tgtcaatgtg gagatggacg ctgcacctgg cgtggacctg	840
agccgcattc tgaacgagat gcgtgaccag tatgagaaga tggcagagaa gaaccgcaag	900
gatgccgagg aatggttctt caccaagaca gaggagctga accgcgaggt ggccaccaac	960
agcgagctgg tgcagagcgg caagagcgg atctcggagc tccggcgcac catgcagaac	1020
ctggagattg agctgcagtc ccagctcagc atgaaagcat ccctggagaa cagcctggag	1080
gagaccaaag gtctgtactg catgcagctg gccagatcc aggagatgat tggcagcgtg	1140
gaggagcagc tggcccagct ccgtgcgag atggagcagc agaaccagga gtacaagatc	1200
ctgctggacg tgaagacgcg gctggagcag gagatcgcca cctaccgccg cctgctggag	1260
ggcgaggacg cccacctctc ctctctccag ttctcctctg gatcgagtc atccagagat	1320
gtgacctctc ccagccgcc aatccgcacc aaggtcatgg atgtgcacga tggcaaggtg	1380
gtgtccacc acgagcaggt ccttcgcacc aagaactga	1419

<210> 6
 <211> 472
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 6

ES 2 676 893 T3

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

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

ES 2 676 893 T3

435

440

445

Arg Thr Lys Val Met Asp Val His Asp Gly Lys Val Val Ser Thr His
450 455 460

Glu Gln Val Leu Arg Thr Lys Asn
465 470

<210> 7
<211> 2043
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 7

```

atgaattttg aaacttcacg gtgtgccacc ctacagtact gccctgaccc ttacatccag      60
cgtttctgtag aaaccccagc tcattttctct tggaaaagaaa gttattaccg atccaccatg      120
tcccagagca cacagacaaa tgaattcctc agtccagagg ttttccagca tatctgggat      180
tttctggaac agcctatatg ttcagttcag ccatttgact tgaactttgt ggatgaacca      240
tcagaagatg gtgcgacaaa caagattgag attagcatgg actgtatccg catgcaggac      300
tcggacctga gtgaccccat gtggccacag tacacgaacc tggggctcct gaacagcatg      360
gaccagcaga ttcagaacgg ctctcgtcc accagtcctc ataacacaga ccacgcgcag      420
aacagcgtca cggcgccctc gccctacgca cagccagct ccaccttoga tgctctctct      480
ccatcacccg ccatccctc caacaccgac taccagggcc cgcacagttt cgacgtgtcc      540
ttccagcagt cgagcacgc caagtcggcc acctggacgt attccactga actgaagaaa      600
ctctactgcc aaattgcaaa gacatgcccc atccagatca aggtgatgac cccacctcct      660
cagggagctg ttatccgcgc catgcctgtc tacaaaaaag ctgagcacgt cacggagggtg      720
gtgaagcggg gcccacaacca tgagctgagc cgtgaattca acgagggaca gattgcccct      780
cctagtcatc tgattcgagt agaggggaac agccatgcc agtatgtaga agatcccatc      840
acaggaagac agagtgtgct ggtaccttat gagccacccc aggttggcac tgaattcacg      900
acagtcttgt acaatttcat gtgtaacagc agttgtgttg gagggatgaa ccgccgtcca      960
attttaatca ttgttactct ggaaaccaga gatgggcaag tcctgggcog acgtgcttt      1020
gaggcccgga tctgtgcttg cccaggaaga gacaggaagg cggatgaaga tagcatcaga      1080
aagcagcaag tttcggacag tacaagaac ggtgatggta cgaagcgcgc gtttcgtcag      1140
aacacacatg gtatccagat gacatccatc aagaaacgaa gatccccaga tgatgaactg      1200
ttatacttac cagtgagggg ccgtgagact tatgaaatgc tgttgaagat caaagagtcc      1260
ctggaactca tgcagtacct tcctcagcac acaattgaaa cgtacaggca acagcaacag      1320
cagcagcacc agcacttact tcagaaacag acctcaatac agtctccatc ttcatatggg      1380

```

```

aacagctccc cacctctgaa caaaatgaac agcatgaaca agctgccttc tgtgagccag 1440
cttatcaacc ctcagcagcg caacgccttc actcctacaa ccattcctga tggcatggga 1500
gccaacattc ccatgatggg caccacatg ccaatggtg gagacatgaa tggactcage 1560
cccacccagg cactccctcc ccactctcc atgccatcca cctccactg cacaccccca 1620
cctccgtatc ccacagattg cagcattgtc agtttcttag cgaggttggg ctgttcatca 1680
tgtctggact atttcacgac ccaggggtg accaccatct atcagattga gcattactcc 1740
atggatgatc tggcaagtct gaaaatccct gagcaatttc gacatgcgat ctggaagggc 1800
atcctggacc accggcagct ccacgaattc tcctccctt ctcctcctt gcggacccca 1860
agcagtgcct ctacagtcag tgtgggtcc agtgagaccc ggggtgagcg tgttattgat 1920
gctgtgcgat tcacccctcc ccagaccatc tctttccac cccgagatga gtggaatgac 1980
ttcaactttg acatggatgc tcgccgaat aagcaacagc gcatcaaaga ggagggggag 2040
tga 2043

```

<210> 8
 <211> 680
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 8

```

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

Pro Tyr Ile Gln Arg Phe Val Glu Thr Pro Ala His Phe Ser Trp Lys
          20           25           30

Glu Ser Tyr Tyr Arg Ser Thr Met Ser Gln Ser Thr Gln Thr Asn Glu
          35           40           45

Phe Leu Ser Pro Glu Val Phe Gln His Ile Trp Asp Phe Leu Glu Gln
          50           55           60

Pro Ile Cys Ser Val Gln Pro Ile Asp Leu Asn Phe Val Asp Glu Pro
65           70           75           80

Ser Glu Asp Gly Ala Thr Asn Lys Ile Glu Ile Ser Met Asp Cys Ile
          85           90           95

Arg Met Gln Asp Ser Asp Leu Ser Asp Pro Met Trp Pro Gln Tyr Thr
          100          105          110

Asn Leu Gly Leu Leu Asn Ser Met Asp Gln Gln Ile Gln Asn Gly Ser
          115          120          125

```

5

10

ES 2 676 893 T3

Ser Ser Thr Ser Pro Tyr Asn Thr Asp His Ala Gln Asn Ser Val Thr
 130 135 140
 Ala Pro Ser Pro Tyr Ala Gln Pro Ser Ser Thr Phe Asp Ala Leu Ser
 145 150 155 160
 Pro Ser Pro Ala Ile Pro Ser Asn Thr Asp Tyr Pro Gly Pro His Ser
 165 170 175
 Phe Asp Val Ser Phe Gln Gln Ser Ser Thr Ala Lys Ser Ala Thr Trp
 180 185 190
 Thr Tyr Ser Thr Glu Leu Lys Lys Leu Tyr Cys Gln Ile Ala Lys Thr
 195 200 205
 Cys Pro Ile Gln Ile Lys Val Met Thr Pro Pro Pro Gln Gly Ala Val
 210 215 220
 Ile Arg Ala Met Pro Val Tyr Lys Lys Ala Glu His Val Thr Glu Val
 225 230 235 240
 Val Lys Arg Cys Pro Asn His Glu Leu Ser Arg Glu Phe Asn Glu Gly
 245 250 255
 Gln Ile Ala Pro Pro Ser His Leu Ile Arg Val Glu Gly Asn Ser His
 260 265 270
 Ala Gln Tyr Val Glu Asp Pro Ile Thr Gly Arg Gln Ser Val Leu Val
 275 280 285
 Pro Tyr Glu Pro Pro Gln Val Gly Thr Glu Phe Thr Thr Val Leu Tyr
 290 295 300
 Asn Phe Met Cys Asn Ser Ser Cys Val Gly Gly Met Asn Arg Arg Pro
 305 310 315 320
 Ile Leu Ile Ile Val Thr Leu Glu Thr Arg Asp Gly Gln Val Leu Gly
 325 330 335
 Arg Arg Cys Phe Glu Ala Arg Ile Cys Ala Cys Pro Gly Arg Asp Arg
 340 345 350
 Lys Ala Asp Glu Asp Ser Ile Arg Lys Gln Gln Val Ser Asp Ser Thr
 355 360 365
 Lys Asn Gly Asp Gly Thr Lys Arg Pro Phe Arg Gln Asn Thr His Gly
 370 375 380

ES 2 676 893 T3

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

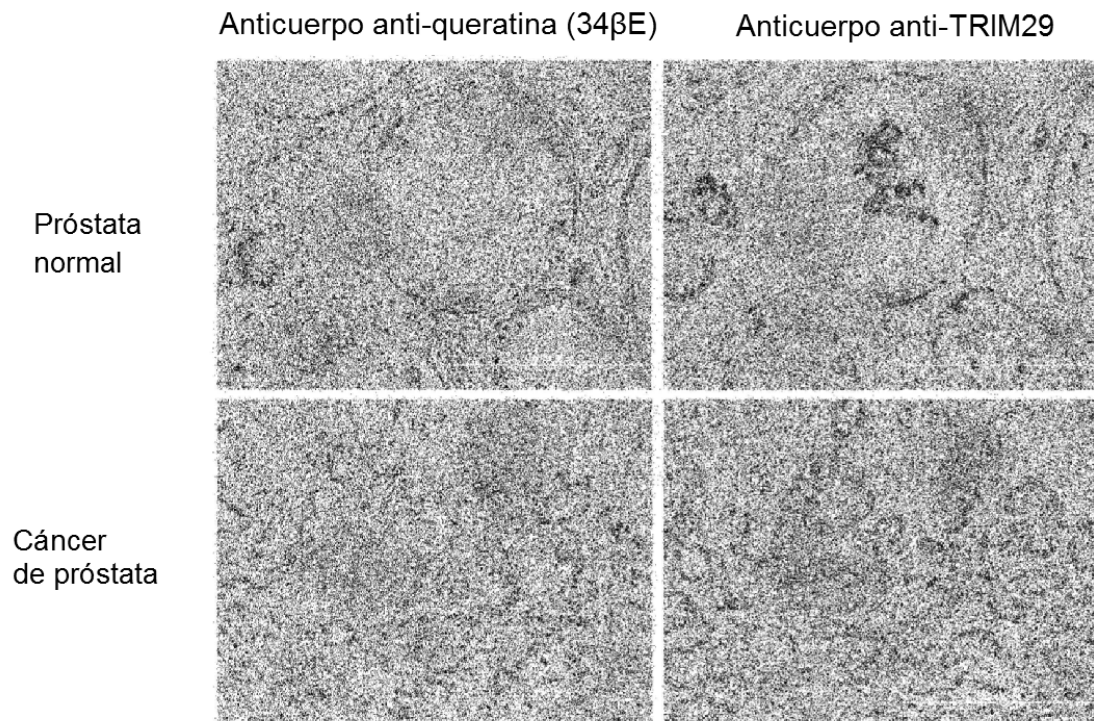
ES 2 676 893 T3

625					630					635					640
Ala	Val	Arg	Phe	Thr	Leu	Arg	Gln	Thr	Ile	Ser	Phe	Pro	Pro	Arg	Asp
				645					650					655	
Glu	Trp	Asn	Asp	Phe	Asn	Phe	Asp	Met	Asp	Ala	Arg	Arg	Asn	Lys	Gln
			660					665					670		
Gln	Arg	Ile	Lys	Glu	Glu	Gly	Glu								
		675					680								

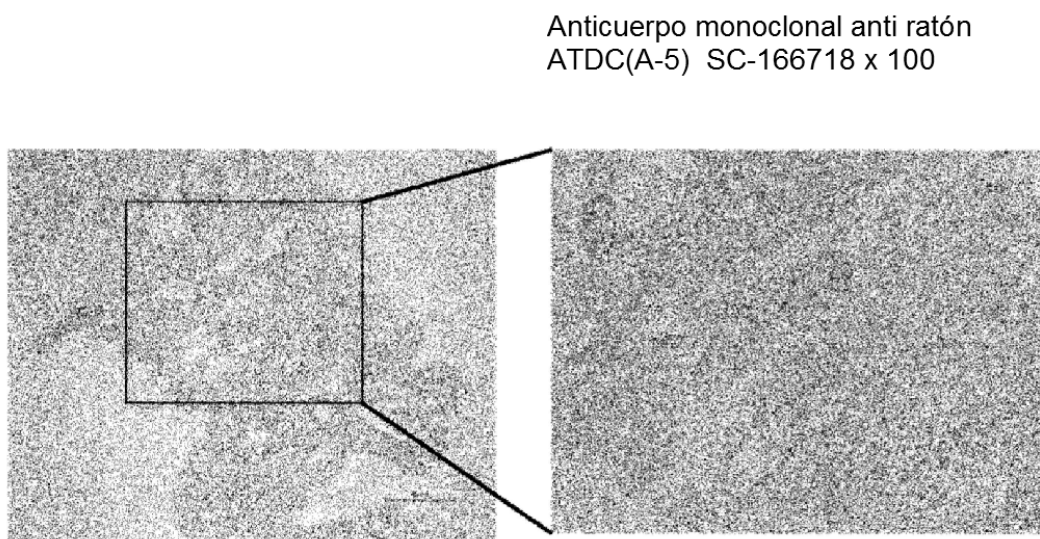
REIVINDICACIONES

1. Un método *in vitro* para detectar células basales prostáticas, que comprende visualizar la expresión de proteína 29 que contiene motivo tripartito proteína (TRIM29) en células basales de una próstata por inmunohistotinción.
2. El método para detectar células basales prostáticas de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende analizar la morfología de la estructura del tejido glandular de la próstata y la expresión de proteína 29 que contiene motivo tripartito (TRIM29) visualizada.
3. El método para detectar células basales prostáticas de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende además visualizar la expresión de citoqueratina y/o proteína p63 por inmunohistotinción.
4. El método para detectar células basales prostáticas de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende analizar la morfología de la estructura del tejido glandular de la próstata y la expresión de proteína citoqueratina visualizada y/o la expresión de proteína p63 visualizada.
5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde se visualiza la presencia, disminución o desaparición de células basales prostáticas en el tejido de próstata recogido del sujeto en comparación con un tejido de próstata normal.
6. Un método para diagnosticar cáncer de próstata, que comprende una etapa de detección de células basales prostáticas en tejido de próstata recogido de un sujeto por inmunohistotinción utilizando un anticuerpo anti-TRIM29 o un fragmento de unión a antígeno del mismo.
7. El método de diagnóstico de acuerdo con la reivindicación 6, donde la disminución o desaparición de células basales prostáticas en comparación con las de tejido de próstata normal indica la presencia de cáncer de próstata.
8. Uso de un anticuerpo anti-TRIM29 o un fragmento de unión a antígeno del mismo en el diagnóstico *in vitro* de cáncer de próstata a través de la detección de TRIM29 en células basales prostáticas.

[Figura 1]

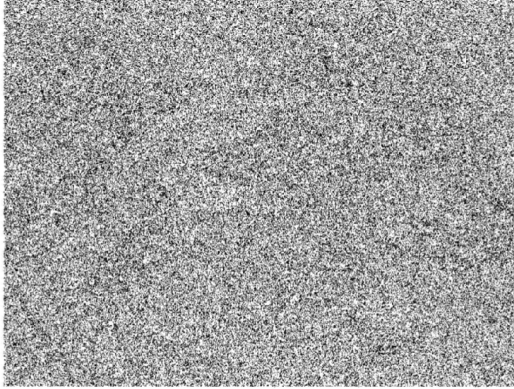


[Figura 2]



[Figura 3]

TRIM29 (anticuerpo monoclonal)



34 β E12 (anticuerpo anti-citoqueratina)

