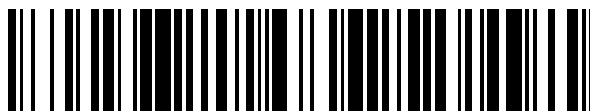


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 692 664**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/5377** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 35/02** (2006.01)

**A61P 35/04** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01)

**C12N 15/09** (2006.01)

**C12Q 1/68** (2008.01)

**G01N 33/574** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.09.2013 PCT/JP2013/075621**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.04.2014 WO14050781**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.09.2013 E 13842266 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.08.2018 EP 2902029**

54 Título: **Inhibidor de RET**

30 Prioridad:

**25.09.2012 JP 2012211040**

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

**04.12.2018**

73 Titular/es:

**CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA (100.0%)  
5-1, Ukima 5-chome  
Kita-ku, Tokyo 115-8543, JP**

72 Inventor/es:

**KODAMA, TATSUSHI;  
SAKAMOTO, HIROSHI y  
TSUKAGUCHI, TOSHIYUKI**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 692 664 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

Inhibidor de RET

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a un inhibidor de RET, un inhibidor de tirosina quinasa de RET, un agente profiláctico o terapéutico para enfermedades que incluyen cánceres con una mutación en RET y su metástasis, un método para identificar un paciente diana, y similares, cada uno de los cuales comprende un compuesto tetracíclico o una sal del mismo o un solvato del mismo.

**Fundamento de la técnica**

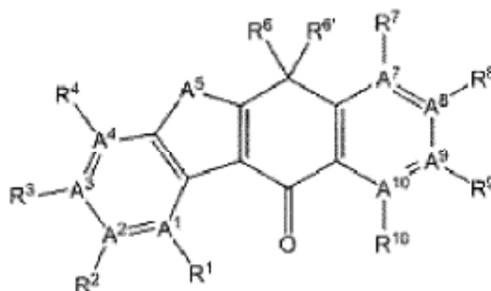
10 Reorganizado durante la transfección (REarranged during Transfection: RET) es un miembro del receptor de tirosina quinasa que pertenece a la superfamilia de la cadherina (Surgery, 2007, vol. 141, página 96-99). La tirosina quinasa de RET tiene una región transmembrana en el medio y tiene una región de tirosina quinasa en el lado carboxilo terminal y una región extracelular en el lado amino terminal. Se sabe que hay tres tipos de proteínas debido a las diferencias en el corte y empalme del terminal carboxilo (TRENDS in Genetics, 2006, volumen 22, p. 627-636: Referencia a). RET forma un dímero a través de un complejo ligando/GFR para así fosforilar y activar su propia tirosina (Referencia a).

15 Hay publicaciones que demuestran que RET estará involucrado en la oncogénesis tras alteraciones (mutación puntual, translocación cromosómica, inversión cromosómica, amplificación génica) en el gen RET. Por ejemplo, en el cáncer medular de tiroides, se ha publicado que una mutación puntual en el gen RET da como resultado la expresión de la tirosina quinasa de RET con capacidad oncogénica (Referencia a). Además, en el cáncer papilar de tiroides, se reporta que el gen RET se fusiona con otro gen (p. ej. dominio de hélice superenrollada (*coiled-coil*) que contiene gen 6 (CCDC6) o gen 4 coactivador de receptor nuclear (NCOA4)) mediante inversión cromosómica o translocación cromosómica para causar la expresión de tirosina quinasa de RET/PTC fusionada, con capacidad oncogénica (European Journal of Endocrinology, 2006, vol. 155, p. 645-653). Además, en el cáncer de pulmón de células no pequeñas, se ha publicado que RET está fusionado con el gen 5B (KIF5B) de la familia de la quinesina, que es una de las moléculas que constituyen complejos de proteínas motrices involucradas en el transporte de microtúbulos intracelulares, o con el gen CCDC6 para causar cáncer de pulmón de células no pequeñas por la actividad constitutiva de tirosina quinasa de tirosina quinasa fusionada KIF5B-RET o CCDC6-RET con capacidad oncogénica (Nature Medicine, 2012, 18, páginas 378-381, WO2012/014795). Además, se ha reportado que la tirosina quinasa fusionada NCOA4-RET o TRIM33-RET en la que el gen RET está fusionado con el gen NCOA4 o el gen TRIM33 (que contiene motivo tripartito 33) está presente en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (J Clin Oncol, 30 (35), 10 de diciembre de 2012, página 4352-9 y Cancer Discov 2013, junio, 3 (6), junio 2013, p. 630-5).

En vista de lo anterior, los compuestos que tienen un efecto inhibidor frente a la tirosina quinasa de RET son muy útiles para la prevención y el tratamiento del cáncer.

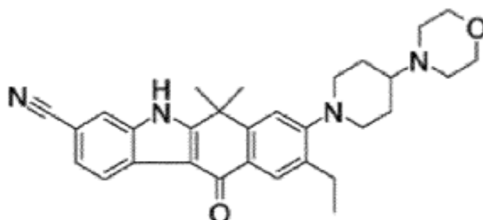
35 Como sustancias inhibitoras de la tirosina quinasa de RET, se informa que los inhibidores de multi-quinasa, como sorafenib, sunitinib, XL184, vandetanib y ponatinib, tienen un efecto inhibidor del crecimiento celular frente a líneas de células que expresan KIF5B-RET (documento no de Patente 1: J Clin Oncol 30, 2012, suppl; Resumen no: 7510). Además, se informa que dos pacientes que tienen cáncer de pulmón de células no pequeñas positivo al gen de fusión RET mostraron una respuesta parcial al inhibidor de multi-quinasa cabozantinib (Documento no de Patente 2: Cancer Discov, 3 (6) Junio de 2013, p 630-5).

40 Por otra parte, se reporta como inhibidor de linfoma quinasa anaplásico (ALK) un compuesto tetracíclico que tiene la siguiente fórmula general un receptor tirosina quinasa que pertenece a la familia de receptores de insulina (Documento de Patente 1: WO2010/143664, Documento de Patente 2: WO2012/023597, Documento de Patente 3: patente japonesa abierta a inspección pública nº 2012-126711). Este compuesto es útil como agente terapéutico y/o profiláctico para tumores con una mutación en el gen ALK.



(véase el boletín de patentes anterior para detalles de sustituyentes, etc.).

Además, se informa que el siguiente compuesto con una alta concentración (1.000 nM) inhibe muchas quinasas, incluyendo RET en la prueba de cribado Ambit Kinase (Documento no de Patente 3: Cancer Cell, 19 (5), p. 679-690, 2011, Información Suplementaria):



5

Sin embargo, no hay ninguna publicación que indique que el compuesto tetracíclico encontrado en el Documento de Patente 1 y el Documento de no Patente 3 es útil como agente terapéutico o profiláctico para cánceres con una mutación en RET.

Además, se informa que el inhibidor de ALK crizotinib no tiene actividad inhibitora del crecimiento celular frente a las células que expresan KIF5B-RET (Documento no de Patente 4: Nature Medicine, 2012, 18, p. 378-381). L. Mogni (Current Medicinal Chemistry, vol. 18, nº 2, 1 de enero de 2011, p. 162-175) describe el uso de inhibidores de quinasas de RET para la terapia del cáncer dirigida al tratamiento de cánceres con mutaciones de RET. Este documento revisa muchos inhibidores de molécula pequeña de RET pero no describe los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención.

15 [Lista de Documentos]

[Documento de patente]

[Documento de patente 1] WO2010/143664

[Documento de patente 2] WO2012/023597

[Documento de patente 3] JP2012-126711A

20 [Documento No de Patente]

[Documento No de Patente 1] J Clin Oncol 30, 2012, suppl; Resumen no: 7510

[Documento No de Patente 2] Cancer Discov, 3 (6), junio de 2013, p. 630-5

[Documento No de Patente 3] Cancer Cell, 19 (5), p. 679-690, 2011, Información suplementaria

[Documento No de Patente 4] Nature Medicine. 2012, 18, p. 378-381

25 **Resumen de la invención**

Problema que ha de ser resuelto por la invención

Los cánceres causados por una mutación en el gen ALK y los cánceres causados por una mutación en el gen RET difieren en su mecanismo de desarrollo del cáncer, la estructura proteica tridimensional de sus quinasas respectivas, etc., y por tanto se requiere un método terapéutico y/o profiláctico específico para cada cáncer. En el cáncer de pulmón, se informa que un grupo de pacientes con una mutación en el gen ALK no se solapa con un grupo de pacientes con una mutación en RET (Nat Med, 2012, 12 de febrero, 18 (3), 375-7). Estos grupos de pacientes se distinguen claramente entre sí por el tratamiento, y los pacientes de cada grupo requieren un tratamiento específico y/o un método de prevención.

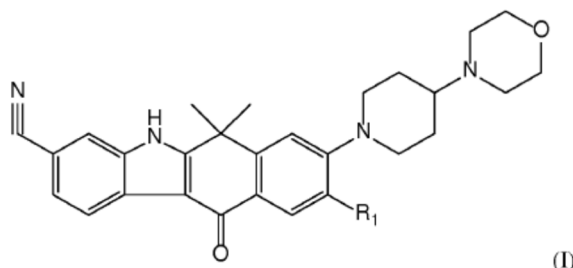
Por otra parte, se sabe que un compuesto que inhibe múltiples quinasas al mismo tiempo muestra en algunos casos un efecto terapéutico más bajo, porque su margen terapéutico efectivo es estrecho. Así pues, se puede considerar que un fármaco que inhibe selectivamente un pequeño número de quinasas tiene las propiedades deseadas en términos de efecto terapéutico y, por tanto, hay una demanda de tal fármaco.

Medios para resolver el problema

Como resultado de amplios e intensos esfuerzos realizados para resolver el problema anterior, los autores de la presente invención han encontrado, adelantándose a otros, que un compuesto tetracíclico representado por la siguiente fórmula (I) o una sal del mismo o un solvato del mismo, no solo tiene actividad inhibitora frente a ALK sino también una potente actividad inhibitora frente a RET, inhibe selectivamente RET, es útil para el tratamiento y la

prevención de enfermedades que incluyen cánceres con una mutación en RET y su metástasis, y también tiene una alta eficacia terapéutica sobre estas enfermedades. Este hallazgo condujo a la compilación de la presente invención.

La presente invención se define por las reivindicaciones. Las materias que no están comprendidas por el alcance de las reivindicaciones no forman parte de la invención actualmente reivindicada.



5

donde R<sup>1</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>.

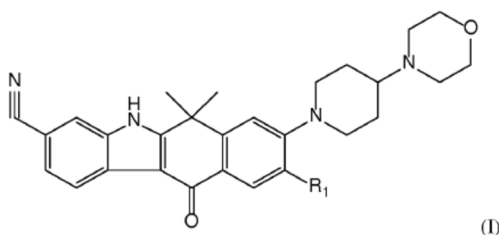
Es decir, de acuerdo con un aspecto de la presente invención, la presente invención está dirigida a un agente terapéutico o profiláctico para su uso en el tratamiento de cánceres con una mutación en RET y su metástasis, que comprende un compuesto tetracyclico indicado antes o una sal del mismo, etc. De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un método para identificar un cáncer o un paciente diana que responde al tratamiento con el compuesto anterior o similar.

10

Más concretamente, la presente invención es como sigue.

[1]  
15

Un agente terapéutico y/o profiláctico para su uso en el tratamiento de un tumor con una mutación en RET o para su uso en el tratamiento de la metástasis del tumor, que comprende un compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo o un solvato del mismo como ingrediente activo:



en donde R<sup>1</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>.

[2]  
20

El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con [1] anterior, en el que el tumor se elige entre el grupo que consiste en leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, tumor cerebral, neuroblastoma, glioma, cáncer de tiroides, síndrome mielodisplásico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar, cáncer de piel, melanoma maligno, cáncer de riñón, cáncer pélvico renal y uretral, cáncer de vejiga, cáncer de útero, cáncer testicular, cáncer de próstata y tumores metastatizados a partir de estos tumores.

[3]  
25

El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con [1] o [2] anteriores, en donde el tumor es cáncer de tiroides o cáncer de pulmón.

[4] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [3] anteriores, en donde el tumor es cáncer medular tiroideo o cáncer de pulmón de células no pequeñas.

[4-1]  
30

El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con [1] a [4] anteriores, en donde el tumor es un tumor en el que se ha confirmado la presencia de tirosina quinasa de RET activada en el tejido tumoral.

[4-2] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con [1] a [4] anteriores, en donde el tumor es un tumor con una mutación que induce la activación de la tirosina quinasa de RET.

[4-2-1]  
35

El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [4-2] anteriores, en donde el tumor es un tumor con (a) una mutación en el dominio rico en cisteína de la tirosina quinasa de RET, (b) una mutación en el dominio tirosina quinasa de la tirosina quinasa de RET o (c) un gen de fusión de RET y/o una proteína de fusión de RET.

## ES 2 692 664 T3

- [4-2-2] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [4-2] anteriores, en donde el tumor es un tumor con un gen de fusión de RET y/o una proteína de fusión de RET.
- [4-2-3] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [4-2] y [4-2-2] anteriores, en donde el tumor es un tumor con KIF5B-RET, CCDC6-RET, NCOA4-RET o TRIM33-RET.
- 5 [4-3] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con [1] a [4-2] anteriores, en donde el tumor es un tumor con (a) una mutación en el dominio rico en cisteína de la tirosina quinasa de RET, (b) una mutación en el dominio tirosina quinasa de la tirosina quinasa de RET o (c) un gen de fusión entre el gen RET y otro gen y/o una proteína de fusión entre proteína RET y otra proteína.
- 10 [5] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [4-2] anteriores, en el que el tumor es un tumor con un gen de fusión entre el gen RET y otro gen y/o una proteína de fusión entre la proteína RET y otra proteína.
- [5-1] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con [5] anterior, en donde el otro gen y la otra proteína son el gen y la proteína de KIF5B, CCDC6 o NCOA4 o TRIM33.
- 15 [5-2] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con [5] o [5-1] anteriores, en donde el gen y la proteína de fusión comprende el dominio tirosina quinasa del gen o proteína RET y el dominio de la hélice superenrollada de otro gen o proteína.
- [5-2-1] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con uno cualquiera de [5] a [5-2] anteriores, en el que un polipéptido que constituye la proteína RET y un polinucleótido que constituye el gen RET son cualquiera de los siguientes polipéptidos y cualquiera de los polinucleótidos que codifican los polipéptidos:
- 20 (a) un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 3 o 4;
- (b) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con sustitución, delección o inserción de uno o más aminoácidos en el polipéptido mostrado en SEQ ID NO: 3 o 4; y
- (c) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con un 80% o más de identidad con la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID N°: 3 o 4.
- 25 [5-2-2] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con [5-1] o [5-2-1] anteriores, en donde un polipéptido que constituye cada una de las proteínas KIF5B, CCDC6, NCOA4 y TRIM33 y un polinucleótido que constituye cada uno de los genes KIF5B, CCDC6, NCOA4 y TRIM33 son cualquiera de los siguientes polipéptidos y cualquiera de los polinucleótidos que codifican los polipéptidos:
- (1) el polipéptido que constituye la proteína KIF5B es
- 30 (a) un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 30,
- (b) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con sustitución, delección o inserción de uno o más aminoácidos en la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID N°: 30, o
- (c) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con una identidad del 80% o más con la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 30;
- 35 (2) el polipéptido que constituye la proteína CCDC6 es
- (a) un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 31,
- (b) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con sustitución, delección o inserción de uno o más aminoácidos en la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 31, o
- (c) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con una identidad del 80% o más con la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 31;
- 40 (3) el polipéptido que constituye la proteína NCOA4 es
- (a) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 38 a 42,
- (b) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con sustitución, delección o inserción de uno o más aminoácidos en una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 38 a 42, o
- 45 (c) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con una identidad del 80% o más con una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 38 a 42; y

- (4) el polipéptido que constituye la proteína TRIM33 es
- (a) un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 45 o 46,
- (b) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con sustitución, delección o inserción de uno o más aminoácidos en la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 45 o 46, o
- 5 (c) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con una identidad del 80% o más con la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 45 o 46.
- [5-2-3] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con [4-2-2], [5] o [5-2] anteriores, en donde un polipéptido que constituye la proteína de fusión y un polinucleótido que constituye el gen de fusión son cualquiera de los siguientes polipéptidos (a) a (f) y cualquiera de los polinucleótidos que codifican los polipéptidos:
- 10 (a) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en las SEC ID N°: 15 a 24;
- (b) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en las SEC ID N°: 15 a 24, o un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con sustitución, delección o inserción de uno o más aminoácidos en una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en las SEC ID N°: 15 a 15
- 15 (c) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad del 80% o más con una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en las SEC ID N°: 15 a 24;
- (d) un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID N°: 27 o 28;
- 20 (e) un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 27 o 28, o un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con sustitución, delección o inserción de uno o más aminoácidos en la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 27 o 28; y
- (f) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad del 80% o mayor con la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID N°: 27 o 28.
- [5-2-4] Las funciones terapéuticas y/o profilácticas de acuerdo con [4-2-2], [5] o [5-2] anteriores, en donde un polipéptido que constituye la proteína de fusión y un polinucleótido que constituye el gen de fusión son cualquiera de los siguientes polipéptidos (a) a (f) y cualquiera de los polinucleótidos que codifican los polipéptidos:
- 25 (a) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en las SEC ID N°: 15 a 24;
- (b) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 15 a 24 y que porta tirosina quinasa activada, o un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con sustitución, delección o inserción de 1 a 10 aminoácidos en una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en SEQ ID NOS: 15 a 24 y que tiene actividad de tirosina quinasa;
- 30 (c) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con un 90% o más de identidad con una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en las SEC ID N°: 15 a 24 y que tiene actividad de tirosina quinasa;
- 35 (d) un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 27 o 28;
- (e) un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 27 o 28 y que porta tirosina quinasa de RET activada, o un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con sustitución, delección o inserción de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 27 o 28 y que tiene actividad de tirosina quinasa; y
- 40 (f) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con un 90% o más de identidad con la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 27 o 28 y que tiene actividad de tirosina quinasa.
- [5-3] El agente terapéutico y/o profiláctico según [5-2] anterior, en donde el gen de fusión es cualquiera de (a) a (d) mostrado a continuación:
- 45 (a) un gen de fusión que comprende un polinucleótido que tiene una secuencia de nucleótidos elegida entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 5 a 14;
- (b) un gen de fusión que consiste en un polinucleótido que se hibrida bajo condiciones rigurosas con ADN que consiste en una secuencia de nucleótidos complementaria a una secuencia de nucleótidos elegida entre el grupo que consiste en las SEC ID N°: 5 a 14 y que codifica un polipéptido que tiene actividad de tirosina quinasa;

- (c) un gen de fusión que comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en las SEC ID N°: 15 a 24; o
- (d) un gen de fusión que comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene sustitución, delección o inserción de uno o más aminoácidos (por ejemplo, varias decenas, 1 a 10, 1 a 5, 1 a 3) en un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 15 a 24 y que tiene actividad de tirosina quinasa.
- 5 [6] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [4-2] anteriores, en donde el tumor es un tumor con una mutación puntual en el gen y/o la proteína RET.
- [6-1] El agente terapéutico y/o profiláctico según [6] anteriores, en donde la mutación puntual es una mutación en el nucleótido 2091G, 2261G, 2494G, 2562A, 2600G, 2861T o 2943T de un polinucleótido que tiene la secuencia de nucleótidos que se muestra en SEQ ID NO: 1.
- 10 [6-1-1] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con [6] o [6-1] anteriores, en donde la mutación puntual es una mutación en el nucleótido 2091G, 2261G, 2494G, 2562A o 2861T de un polinucleótido que tiene la secuencia de nucleótidos que se muestra en SEQ ID NO: 1.
- [6-2] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con [6] o [6-1] anteriores, en donde la mutación puntual es una mutación en el nucleótido 2091G, 2494G, 2600G o 2943T de un polinucleótido que tiene la secuencia de nucleótidos que se muestra en SEQ ID NO: 1.
- 15 [6-3] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con [6] o [6-1] anteriores, en donde la mutación puntual es 2091G>T, 2261G>A, 2494G>C, 2562A>T, 2600G>A, 2600G>C, 2861T>G o 2943T>C en un polinucleótido que tiene la secuencia de nucleótidos que se muestra en SEQ ID NO: 1.
- 20 [6-3-1] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con [6], [6-1] o [6-3] anteriores, en donde la mutación puntual es 2091G>T, 2261G>A, 2494G>C, 2562A>T o 2861T>G en un polinucleótido que tiene la secuencia de nucleótidos que se muestra en SEQ ID NO: 1.
- [6-4] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con [6], [6-1], [6-2] o [6-3] anteriores, en donde la mutación puntual es 2091G>T, 2494G>C, 2600G>A o 2943T>C en un polinucleótido que tiene la secuencia de nucleótidos que se muestra en SEQ ID NO: 1.
- 25 [6-5] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con [6] anteriores, en donde la mutación puntual es una mutación en el aminoácido C609, C611, C618, C620, C630, C634, G691, E768, Y791, V804, S891, A883 o M918 de un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 3.
- [6-5-1] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con [6] o [6-5] anteriores, en donde la mutación puntual es una mutación en el aminoácido C609, C611, C618, C620, C630, C634, G691, E768, Y791, S891 o A883 de un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 3.
- 30 [6-6] El agente terapéutico y/o profiláctico según [6] o [6-5] anteriores, en donde la mutación puntual es una mutación en el aminoácido C609, C611, C618, C620, C630, C634, E768, V804, S891, A883 o M918 de un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 3.
- 35 [6-7] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con [6] o [6-5] anteriores, en donde la mutación puntual es C634W, C634Y, G691S, E768D, Y791F, V804M, V804L, S891A o M918T en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 3.
- [6-7-1] El agente terapéutico y/o profiláctico según [6], [6-5] o [6-7] anteriores, en donde la mutación puntual es C634W, C634Y, G691S, E768D, Y791F o S891A en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 3.
- 40 [6-8] El agente terapéutico y/o profiláctico según [6] o [6-6] anteriores, en donde la mutación puntual es C634W, C634Y, E768D, V804M o M918T en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ. ID NO: 3.
- [7] Un agente terapéutico y/o profiláctico para uso en el tratamiento de un tumor utilizado para un paciente con una mutación en RET o para la metástasis del tumor, que comprende un compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo o un solvato del mismo como ingrediente activo.
- 45 [8] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con [7] anterior, en donde el tumor es cáncer de tiroides o cáncer de pulmón.
- [8-1] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con [7] o [8] anteriores, en donde el paciente es un paciente en el que se ha confirmado que muestra tirosina quinasa de RET activada en el tejido tumoral.
- 50

- [8-2] El agente terapéutico y/o profiláctico según [7] u [8] anteriores, en donde el paciente es un paciente con una mutación que induce la activación de la tirosina quinasa de RET.
- [8-2-1] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con uno cualquiera de [7] a [8-2] anteriores, en donde el paciente es un paciente con (a) una mutación en el dominio rico en cisteína de tirosina quinasa de RET, (b) una mutación en el dominio tirosina quinasa de la tirosina quinasa de RET, o (c) un gen de fusión de RET y/o una proteína de fusión de RET.
- [8-2-2] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con uno cualquiera de [7] a [8-2-1] anteriores, en donde el paciente es un paciente con un gen de fusión de RET y/o una proteína de fusión de RET.
- [8-2-3] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con uno cualquiera de [7] a [8-2] y [8-2-2] anteriores, en donde el paciente es un paciente con KIF5B-RET, CCDC6-RET, NCOA4-RET o TRIM33-RET.
- [8-3] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con uno cualquiera de [7] a [8-2] anteriores, en donde el paciente es un paciente con (a) una mutación en el dominio rico en cisteína de la tirosina quinasa de RET, (b) una mutación en el dominio tirosina quinasa de la tirosina quinasa de RET, o (c) un gen de fusión entre el gen RET y otro gen y/o una proteína de fusión entre la proteína RET y otra proteína.
- [9] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con [7] o [8] anteriores, en donde el paciente es un paciente con un gen de fusión entre el gen RET y otro gen y/o una proteína de fusión entre la proteína RET y otra proteína.
- [9-1] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con [8-3] o [9] anteriores, en donde el otro gen y proteína son KIF5B, CCDC6, NCOA4 o TRIM33.
- [9-2] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con [9] o [9-1] anteriores, en donde el gen de fusión y la proteína de fusión comprenden el dominio tirosina quinasa del gen o proteína RET y el dominio de hélice superenrollada de otro gen o proteína.
- [9-2-1] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con uno cualquiera de [9] a [9-2] anteriores, en donde un polipéptido que constituye la proteína RET y un polinucleótido que constituye el gen RET son cualquiera de los siguientes polipéptidos y cualquiera de los polinucleótidos que codifican los polipéptidos:
- (a) un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 3 o 4;
- (b) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con sustitución, delección o inserción de uno o más aminoácidos en el polipéptido mostrado en SEQ ID NO: 3 o 4; y
- (c) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con 80% o más de identidad con la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 3 o 4.
- [9-2-2] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con [9-1] anterior, en donde un polipéptido que constituye cada una de las proteínas KIF5B, CCDC6, NCOA4 y TRIM33 y un polinucleótido que constituye cada uno de los genes KIF5B, CCDC6, NCOA4 y TRIM33 son cualquiera de los siguientes polipéptidos y cualquiera de los polinucleótidos que codifican los polipéptidos:
- (1) el polipéptido que constituye la proteína KIF5B es
- (a) un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 30,
- (b) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con sustitución, delección o inserción de uno o más aminoácidos en la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 30, o
- (c) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con 80% o más de identidad con la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 30;
- (2) el polipéptido que constituye la proteína CCDC6 es
- (a) un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 31,
- (b) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con sustitución, delección o inserción de uno o más aminoácidos en la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 31, o
- (c) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con 80% o más de identidad con la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 31;
- (3) el polipéptido que constituye la proteína NCOA4 es
- (a) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 38 a 42,



(b) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con sustitución, delección o inserción de uno o más aminoácidos en una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en las SEC ID N°: 38 a 42, o

(c) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con una identidad del 80% o más con una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 38 a 42; y

5 (4) el polipéptido que constituye la proteína TRIM33 es

(a) un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 45 o 46,

(b) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con sustitución, delección o inserción de uno o más aminoácidos en la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 45 o 46, o

10 (c) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con 80% o más de identidad con la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 45 o 46.

[9-2-3] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con [8-2-2] o [9] anteriores, en donde un polipéptido que constituye la proteína de fusión y un polinucleótido que constituye el gen de fusión son cualquiera de los siguientes polipéptidos (a) a (f) y cualquiera de los polinucleótidos que codifican los polipéptidos:

15 (a) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en las SEC ID N°: 15 a 24;

(b) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 15 a 24, o un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con sustitución, eliminación o inserción de uno o más aminoácidos en una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en las SEC ID NO: 15 a 24;

20 (c) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad del 80% o mayor con una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en las SEC ID N°: 15 a 24;

(d) un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID NO: 27 o 28;

25 (e) un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID N°: 27 o 28, o un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con sustitución, delección o inserción de uno o más aminoácidos en la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 27 o 28; y

(f) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad del 80% o mayor con la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID NO: 27 o 28.

30 [9-2-4] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con [8-2-2] o [9] anteriores, en donde un polipéptido que constituye la proteína de fusión y un polinucleótido que constituye el gen de fusión son cualquiera de los siguientes polipéptidos (a) a (f) y cualquiera de los polinucleótidos que codifican los polipéptidos:

(a) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 15 a 24;

35 (b) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 15 a 24 y que porta tirosina quinasa activada, o un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con sustitución, delección o inserción de 1 a 10 aminoácidos en una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en las SEC ID NO: 15 a 24 y que tiene actividad de tirosina quinasa;

(c) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad del 90% o mayor con una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en las SEC ID NO: 15 a 24 y que tiene actividad de tirosina quinasa;

40 (d) un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 27 o 28;

(e) un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 27 o 28 y que porta tirosina quinasa de RET activada, o un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con sustitución, delección o inserción de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 27 o 28 y que tiene actividad de tirosina quinasa; y

45 (f) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad del 90% o más con la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID N°: 27 o 28 y que tiene actividad de tirosina quinasa.

[9-3] El agente terapéutico y/o profiláctico según [9] o [9-2] anteriores, donde el gen de fusión es cualquiera de (a) a (d) mostrados a continuación:

- (a) un gen de fusión que comprende un polinucleótido que tiene una secuencia de nucleótidos elegida entre el grupo que consiste en de SEQ ID NO: 5 a 14;
- 5 (b) un gen de fusión que consiste en un polinucleótido que se hibrida bajo condiciones rigurosas con ADN que consiste en una secuencia de nucleótidos complementaria a una secuencia de nucleótidos elegida entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 5 a 14 y que codifica un polipéptido que tiene actividad de tirosina quinasa;
- (c) un gen de fusión que comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 15 a 24; o
- 10 (d) un gen de fusión que comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene sustitución, delección o inserción de uno o más aminoácidos (por ejemplo, varias decenas, 1 a 10, 1 a 5, 1 a 3) en un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 15 a 24 y que tiene actividad de tirosina quinasa.
- [10] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con [7] o [8] anteriores, en donde el paciente es un paciente con una mutación puntual en el gen y/o la proteína RET.
- 15 [10-1] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con [10] anteriores, donde la mutación puntual en RET es una mutación puntual en el dominio rico en cisteína o en el dominio de tirosina quinasa de la tirosina quinasa de RET.
- [10-2] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con [10] o [10-1] anteriores, en donde la mutación puntual es una mutación en los nucleótidos 2091G, 2261G, 2494G, 2562A, 2600G, 2861T o 2943T de un polinucleótido que tiene la secuencia de nucleótidos que se muestra en la SEC ID N° 1.
- 20 [10-2-1] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con uno cualquiera de [10] a [10-2] anteriores, en donde la mutación puntual es una mutación en el nucleótido 2091G, 2261G, 2494G, 2562A o 2861T de un polinucleótido que tiene la secuencia de nucleótidos que se muestra en SEQ ID NO: 1.
- [10-3] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con uno cualquiera de [10] a [10-2], en donde la mutación puntual en RET es una mutación en el nucleótido 2091G, 2494G, 2600G o 2943T de un polinucleótido que tiene la secuencia de nucleótidos que se muestra en la SEQ ID NO: 1.
- 25 [10-4] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con uno cualquiera de [10] a [10-2] anteriores, donde la mutación puntual es 2091G>T, 2261G>A, 2494G>C, 2562A>T, 2600G>A, 2600G>C, 2861T>G o 2943T>C en un polinucleótido que tiene la secuencia de nucleótidos que se muestra en SEQ ID NO: 1.
- 30 [10-4-1] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con uno cualquiera de [10] a [10-2] y [10-4] anteriores, en donde la mutación puntual es 2091G>T, 2261G>A, 2494G>C, 2562A>T o 2861T>G en un polinucleótido que tiene la secuencia de nucleótidos que se muestra en SEQ ID NO: 1.
- [10-5] El agente terapéutico y/o profiláctico según uno cualquiera de [10] a [10-2], [10-4] anteriores, en donde la mutación puntual en RET es 2091G>T, 2494G>C, 2600G>A o 2943T>C en un polinucleótido que tiene la secuencia de nucleótidos que se muestra en la SEQ ID NO: 1.
- 35 [10-6] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con [10] o [10-1] anteriores, donde la mutación puntual es una mutación en el aminoácido C609, C611, C618, C620, C630, C634, G691, E768, Y791, V804, S891, A883 o M918 de un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 3.
- [10-6-1] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con [10], [10-1] o [10-6] anteriores, donde la mutación puntual es una mutación en el aminoácido C609, C611, C618, C620, C630, C634, G691, E768, Y791, S891 o A883 de un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 3.
- 40 [10-7] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con [10], [10-1] o [10-6] anteriores, donde la mutación puntual en RET es una mutación en el aminoácido C609, C611, C618, C620, C630, C634, E768, V804, S891, A883 o M918 de un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 3.
- [10-8] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con [10], [10-1] o [10-6] anteriores, en donde la mutación puntual es C634W, C634Y, G691S, E768D, Y791F, V804M, V804L, S891A o M918T en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 3.
- 45 [10-8-1] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con [10], [10-1], [10-6] o [10-8] anteriores, en donde la mutación puntual es C634W, C634Y, G691S, E768D, Y791F o S891A en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 3.
- 50 [10-9] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con uno cualquiera de [10], [10-1] o [10-6] a [10-8] anteriores, en donde la mutación puntual en RET es C634Y, E768D, V804M o M918T en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 3.

- [10-10] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con uno cualquiera de [10] a [10-9] anteriores, en donde el paciente es un paciente en el que se ha detectado la presencia de una mutación en RET mediante la secuenciación de Sanger o el método FISH.
- 5 [11] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [10-10] anteriores, en donde R<sup>1</sup> es etilo.
- [11-1] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [11] anteriores, en donde el compuesto es un hidrocloreuro.
- [11-2] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [11-1] anteriores, en donde el agente terapéutico y/o profiláctico inhibe selectivamente a RET.
- 10 [12] También se describe un inhibidor de RET, que comprende un compuesto de fórmula (I), una sal del mismo o un solvato del mismo como ingrediente activo.
- [12-1] También se describe el uso de un compuesto de fórmula (I), una sal del mismo o un solvato del mismo, para la inhibición de RET.
- 15 [12-2] También se describe un método para prevenir y/o tratar un tumor con una mutación en RET y metástasis del tumor, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéutica efectiva de un compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo o un solvato del mismo.
- [12-3] También se describe el uso de un compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo o un solvato del mismo para la prevención y/o el tratamiento de un tumor con una mutación en RET y metástasis del tumor.
- 20 [12-3-1] El uso de acuerdo con [12-3] anterior, en donde la mutación en RET es (a) una mutación en el dominio rico en cisteína de tirosina quinasa de RET, (b) una mutación en el dominio tirosina quinasa de tirosina quinasa de RET, o (c) la formación de un gen de fusión de RET y/o una proteína de fusión de RET.
- [12-3-2] El uso de acuerdo con [12-3] o [12-3-1] anteriores, en donde la mutación en RET da como resultado la formación de un gen de fusión de RET y/o una proteína de fusión de RET.
- 25 [12-3-3] El uso de acuerdo con uno cualquiera de [12] a [12-2-2] anteriores, en donde la mutación en RET tiene como resultado la formación de KIF5B-RET, CCDC6-RET, NCOA4-RET o TRIM33-RET.
- [12-3-4] El uso según uno cualquiera de [12-3] a [12-3-3] anteriores, en donde el compuesto de fórmula (I), la sal del mismo o el solvato del mismo inhiben selectivamente RET.
- [12-3-5] El uso de acuerdo con uno cualquiera de [12-3] a [12-3-4] anteriores, en donde R<sup>1</sup> es etilo.
- 30 [12-3-6] El uso de acuerdo con uno cualquiera de [12-3] a [12-3-5] anteriores, en donde el compuesto es un hidrocloreuro.
- [12-3-7] El uso de acuerdo con uno cualquiera de [12-3] a [12-3-6] anteriores, en donde el tumor es cáncer de tiroides o cáncer de pulmón.
- 35 [13] Un método para identificar un sujeto al que se ha de administrar un compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo o un solvato del mismo, que comprende la etapa de detectar una mutación en RET en un tejido del sujeto.
- [13-1] El método según [13] anterior, en donde el tejido es un tejido que se ha confirmado que muestra tirosina quinasa de RET activada.
- [13-2] El método según [13] anterior, en donde el tejido tiene una mutación que induce la activación de la tirosina quinasa de RET.
- 40 [13-2-1] El método de acuerdo con uno cualquiera de [13] a [13-2] anteriores, en donde la mutación en RET es (a) una mutación en el dominio rico en cisteína de tirosina quinasa de RET, (b) una mutación en el dominio tirosina quinasa de tirosina quinasa de RET, o (c) la formación de un gen de fusión de RET y/o una proteína de fusión de RET.
- [13-2-2] El método de acuerdo con uno cualquiera de [13] a [13-2-1] anteriores, en donde la mutación en RET tiene como resultado la formación de un gen de fusión de RET y/o una proteína de fusión de RET.
- 45 [13-2-3] El método de acuerdo con uno cualquiera de [13] a [13-2-2] anteriores, donde la mutación en RET tiene como resultado la formación de KIF5B-RET, CCDC6-RET, NCOA4-RET o TRIM33-RET.
- [13-3] El método de acuerdo con uno cualquiera de [13] a [13-2] anteriores, en donde el tejido tiene (a) una mutación en el dominio rico en cisteína de la tirosina quinasa de RET, (b) una mutación en el dominio de tirosina quinasa de la

tirosina quinasa de RET, o (c) un gen de fusión entre el gen RET y otro gen y/o una proteína de fusión entre la proteína RET y otra proteína.

5 [13-4] El método de acuerdo con uno cualquiera de [13] a [13-3] anteriores, en donde la mutación en RET tiene como resultado la formación de un gen de fusión entre el gen RET y otro gen y/o una proteína de fusión entre la proteína RET y otra proteína.

[13-5] El método de acuerdo con [13-4] anterior, en donde otro gen y proteína son KIF5B, CCDC6, NCOA4 o TRIM33.

[13-6] El método de acuerdo con [13-5] anterior, en donde el gen de fusión y la proteína de fusión comprenden el dominio tirosina quinasa del gen o la proteína RET y el dominio de hélice super-enrollada de otro gen o proteína.

10 [13-6-1] El método según cualquiera de [13-4] a [13-6] anteriores, en donde un polipéptido que constituye la proteína RET y un polinucleótido que constituye el gen RET son cualquiera de los siguientes polipéptidos y cualquiera de los polinucleótidos que codifican los polipéptidos:

(a) un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 3 o 4;

15 (b) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con sustitución, delección o inserción de uno o más aminoácidos en el polipéptido mostrado en SEQ ID NO: 3 o 4; y

(c) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con 80% o más de identidad con la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 3 o 4.

20 [13-6-2] El método de acuerdo con [13-5] anterior, en donde un polipéptido que constituye cada una de las proteínas KIF5B, CCDC6, NCOA4 y TRIM33 y un polinucleótido que constituye cada uno de los genes KIF5B, CCDC6, NCOA4 y TRIM33 son cualquiera de los siguientes polipéptidos y cualquiera de los polinucleótidos que codifican los polipéptidos:

(1) el polipéptido que constituye la proteína KIF5B es

(a) un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 30,

25 (b) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con sustitución, delección o inserción de uno o más aminoácidos en la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 30, o

(c) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con una identidad del 80% o más con la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 30;

(2) el polipéptido que constituye la proteína CCDC6 es

(a) un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 31,

30 (b) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con sustitución, delección o inserción de uno o más aminoácidos en la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 31, o

(c) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con una identidad del 80% o más con la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID N°: 31;

(3) el polipéptido que constituye la proteína NCOA4 es

35 (a) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 38 a 42,

(b) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con sustitución, delección o inserción de uno o más aminoácidos en una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 38 a 42, o

40 (c) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con una identidad del 80% o más con una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 38 a 42; y

(4) el polipéptido que constituye la proteína TRIM33 es

(a) un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 45 o 46,

(b) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con sustitución, delección o inserción de uno o más aminoácidos en la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 45 o 46, o

45 (c) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con una identidad del 80% o más con la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 45 o 46.

[13-6-3] El método de acuerdo con [13-2-1], [13-2-2], [13-3] o [13-4] anteriores, en donde un polipéptido que constituye la proteína de fusión y un polinucleótido que constituye el gen de fusión son cualquiera de los siguientes polipéptidos (a) a (f) y cualquiera de los polinucleótidos que codifican los polipéptidos:

5 (a) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 15 a 24;

(b) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en las SEC ID NO: 15 a 24, o un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con sustitución, delección o inserción de uno o más aminoácidos en una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en las SEC ID NO: 15 a 24;

10 (c) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad del 80% o más con una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 15 a 24;

(d) un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 27 o 28;

15 (e) un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 27 o 28, o un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con sustitución, delección o inserción de uno o más aminoácidos en la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 27 o 28; y

(f) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad del 80% o más con la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID N°: 27 o 28.

20 [13-6-4] El método de acuerdo con [13-2-1], [13-2-2], [13-3], [13-4] o [13-6-3] anteriores, en donde un polipéptido que constituye la proteína de fusión y un polinucleótido que constituye el gen de fusión son cualquiera de los siguientes polipéptidos (a) a (f) y cualquiera de los polinucleótidos que codifican los polipéptidos:

(a) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en las SEC ID NO: 15 a 24;

25 (b) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en las SEC ID NO: 15 a 24 y que porta tirosina quinasa activada, o un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con sustitución, delección o inserción de 1 a 10 aminoácidos en una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en las SEC ID NO: 15 a 24 y que tiene actividad de tirosina quinasa;

(c) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad del 90% o más con una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 15 a 24 y que tiene actividad de tirosina quinasa;

(d) un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 27 o 28;

30 (e) un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 27 o 28 y que porta tirosina quinasa de RET activada, o un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con sustitución, delección o inserción de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 27 o 28 y que tiene actividad de tirosina quinasa; y

35 (f) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad del 90% o más con la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID NO: 27 o 28 y que tiene actividad de tirosina quinasa.

[13-7] El método de acuerdo con [13-6] anterior, en donde el gen de fusión es uno cualquiera de (a) a (d) que se muestra a continuación:

(a) un gen de fusión que comprende un polinucleótido que tiene una secuencia de nucleótidos elegida entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 5 a 14;

40 (b) un gen de fusión que consiste en un polinucleótido que se hibrida bajo condiciones rigurosas a ADN que consiste en una secuencia de nucleótidos complementaria a una secuencia de nucleótidos elegida entre el grupo que consiste en SEC ID N°: 5 a 14 y que codifica un polipéptido que tiene actividad de tirosina quinasa;

(c) un gen de fusión que comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en las SEC ID NO: 15 a 24; o

45 (d) un gen de fusión que comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene sustitución, delección o inserción de uno o más aminoácidos (por ejemplo, varias decenas, 1 a 10, 1 a 5, 1 a 3) en un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 15 a 24 y que tiene actividad de tirosina quinasa.

[13-8] El método de acuerdo con [13] a [13-2] anteriores, en donde el tejido tiene una mutación puntual en RET.

- [13-9] El método según [13-8] anterior, en donde el tejido tiene una mutación puntual en el dominio rico en cisteína o en el dominio tirosina quinasa de la tirosina quinasa de RET.
- 5 [13-10] El método según [13-8] o [13-9] anteriores, en donde la mutación puntual es una mutación en los nucleótidos 2091G, 2261G, 2494G, 2562A, 2600G, 2861T o 2943T de un polinucleótido que tiene la secuencia de nucleótidos que se muestra en la SEC ID N°: 1.
- [13-10-1] El método de acuerdo con uno cualquiera de [13-8] a [13-10] anteriores, en donde la mutación puntual es una mutación en el nucleótido 2091G, 2261G, 2494G, 2562A o 2861T de un polinucleótido que tiene la secuencia de nucleótidos que se muestra en SEQ ID NO: 1.
- 10 [13-11] El método de acuerdo con uno cualquiera de [13-8] a [13-10] anteriores, en donde la mutación puntual es una mutación en el nucleótido 2091G, 2494G, 2600G o 2943T de un polinucleótido que tiene la secuencia de nucleótidos que se muestra en la SEQ ID NO: 1.
- [13-12] El método de acuerdo con uno cualquiera de [13-8] a [13-10] anteriores, en donde la mutación puntual es 2091G>T, 2261G>A, 2494G>C, 2562A>T, 2600G>A, 2600G>C, 2861T>G o 2943T>C en un polinucleótido que tiene la secuencia de nucleótidos que se muestra en la SEC ID N°: 1.
- 15 [13-12-1] El método de acuerdo con uno cualquiera de [13-8] a [13-10] y [13-12] anteriores, en donde la mutación puntual es 2091G>T, 2261G>A, 2494G>C, 2562A>T o 2861T>G en un polinucleótido que tiene la secuencia de nucleótidos que se muestra en SEQ ID NO: 1.
- [13-13] El método de acuerdo con uno cualquiera de [13-8] a [13-12] anteriores, en donde la mutación puntual es 2091G>T, 2494G>C, 2600G>A o 2943T>C en un polinucleótido que tiene la secuencia de nucleótidos que se muestra en SEQ ID NO: 1.
- 20 [13-14] El método de acuerdo con [13-8] o [13-9] anteriores, en donde la mutación puntual es una mutación en el aminoácido C609, C611, C618, C620, C630, C634, G691, E768, Y791, V804, S891, A883 o M918 de un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 3.
- [13-14-1] El método de acuerdo con [13-8], [13-9] o [13-14] anteriores, en donde la mutación puntual es una mutación en el aminoácido C609, C611, C618, C620, C630, C634, G691, E768, Y791, S891 o A883 de un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 3.
- 25 [13-15] El método de acuerdo con [13-8], [13-9] o [13-14] anteriores, en donde la mutación puntual es una mutación en el aminoácido C609, C611, C618, C620, C630, C634, E768, V804, S891, A883 o M918 de un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 3.
- [13-16] El método de acuerdo con [13-8], [13-9] o [13-14] anteriores, en donde la mutación puntual es C634W, C634Y, G691S, E768D, Y791F, V804M, V804L, S891A o M918T en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 3.
- 30 [13-16-1] El método de acuerdo con [13-8], [13-9] o [13-14] anteriores, en donde la mutación puntual es C634W, C634Y, G691S, E768D, Y791F o S891A en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 3.
- 35 [13-17] El método de acuerdo con uno cualquiera de [13-8] a [13-16] anteriores, en donde la mutación puntual en RET es C634Y, E768D, V804M o M918T en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 3.
- [13-18] El método de acuerdo con uno cualquiera de [13] a [13-17] anteriores, en donde el método identifica un sujeto al que se ha de administrar un compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo o un solvato del mismo, para el tratamiento y/o la prevención de un tumor con una mutación en RET o una metástasis del tumor.
- 40 [13-19] El método de acuerdo con uno cualquiera de [13] a [13-18] anteriores, en donde el tumor es cáncer de tiroides o cáncer de pulmón.
- [13-20] El método de acuerdo con uno cualquiera de [13] a [13-19] anteriores, en donde el compuesto representado por la fórmula (I), la sal del mismo o el solvato del mismo, inhiben selectivamente a RET.
- 45 [13-21] El método de acuerdo con uno cualquiera de [13] a [13-20] anteriores, en donde R<sup>1</sup> es etilo.
- [13-22] El método de acuerdo con uno cualquiera de [13] a [13-21] anteriores, en donde el compuesto de fórmula (I), la sal del mismo o el solvato del mismo es el hidrocloreto del compuesto de fórmula (I).
- 50 [14] También se describe un método profiláctico y/o terapéutico para un tumor con una mutación en RET y para la metástasis del tumor, que comprende identificar a un paciente con una mutación en RET y administrar al paciente

una cantidad terapéutica efectiva de un compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo o un solvato del mismo.

[15] Un método para identificar o identificar preliminarmente a un paciente sensible a un compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo o un solvato del mismo, que comprende las etapas de:

5 detectar la presencia de una mutación en RET en una muestra obtenida del paciente; y

determinar o determinar preliminarmente que el paciente tiene sensibilidad al compuesto, a su sal o a su solvato, basándose en la presencia de una mutación en RET en la muestra.

[15-1] El método de acuerdo con [15] anterior, que comprende además la etapa de detectar la activación de la tirosina quinasa de RET.

10 [15-2] El método de acuerdo con [15] anterior, en donde la mutación en RET es una mutación que induce la activación de la tirosina quinasa de RET.

[15-2-1] El método de acuerdo con cualquiera de [15] a [15-2] anteriores, en donde la mutación en RET es (a) una mutación en el dominio rico en cisteína de la tirosina quinasa de RET, (b) una mutación en el dominio tirosina quinasa de la tirosina quinasa de RET, o (c) la formación de un gen de fusión de RET y/o una proteína de fusión de RET.

15 [15-2-2] El método de acuerdo con uno cualquiera de [15] a [15-2-1] anteriores, en donde la mutación en RET da como resultado la formación de un gen de fusión de RET y/o una proteína de fusión de RET.

[15-2-3] El método según cualquiera de [15] a [15-2-2] anteriores, en donde la mutación en RET da como resultado la formación de KIF5B-RET, CCDC6-RET, NCOA4-RET o TRIM33-RET.

20 [15-3] El método según cualquiera de [15] a [15-2] anteriores, en donde la mutación en RET es (a) una mutación en el dominio rico en cisteína de la tirosina quinasa de RET, (b) una mutación en el dominio tirosina quinasa de la tirosina quinasa de RET, o (c) la formación de un gen de fusión entre el gen RET y otro gen y/o una proteína de fusión entre la proteína RET y otra proteína.

25 [15-4] El método de acuerdo con uno cualquiera de [15] a [15-3] anteriores, donde la mutación en RET da como resultado la formación de un gen de fusión entre el gen RET y otro gen y/o una proteína de fusión entre proteína RET y otra proteína.

[15-5] El método de acuerdo con [15-4] anterior, en donde el otro gen y proteína son KIF5B, CCDC6, NCOA4 o TRIM33.

30 [15-6] El método de acuerdo con [15-4] o [15-5] anteriores, en donde el gen de fusión entre el gen RET y otro gen y la proteína de fusión entre la proteína RET y otra proteína comprende el dominio tirosina quinasa del gen o proteína RET y el dominio de hélice superenrollada de otro gen o proteína.

[15-6-1] El método de acuerdo con uno cualquiera de [15-4] a [15-6] anteriores, en donde un polipéptido que constituye la proteína RET y un polinucleótido que constituye el gen RET son cualquiera de los siguientes polipéptidos y cualquiera de los polinucleótidos que codifican los polipéptidos:

(a) un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 3 o 4;

35 (b) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con sustitución, delección o inserción de uno o más aminoácidos en el polipéptido mostrado en la SEQ ID NO: 3 o 4; y

(c) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con una identidad del 80% o más con la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID N°: 3 o 4.

40 [15-6-2] El método de acuerdo con [15-5] anterior, en donde un polipéptido que constituye cada una de las proteínas KIF5B, CCDC6, NCOA4 y TRIM33 y un polinucleótido que constituye cada uno de los genes KIF5B, CCDC6, NCOA4 y TRIM33 son cualquiera de los siguientes polipéptidos y cualquiera de los polinucleótidos que codifican los polipéptidos:

(1) el polipéptido que constituye la proteína KIF5B es

(a) un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 30,

45 (b) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con sustitución, delección o inserción de uno o más aminoácidos en la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID N°: 30, o

(c) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con una identidad del 80% o más con la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID N°: 30;

- (2) el polipéptido que constituye la proteína CCDC6 es
- (a) un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 31,
- (b) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con sustitución, deleción o inserción de uno o más aminoácidos en la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID N°: 31, o
- 5 (c) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con 80% o más de identidad con la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 31;
- (3) el polipéptido que constituye la proteína NCOA4 es
- (a) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 38 a 42,
- 10 (b) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con sustitución, deleción o inserción de uno o más aminoácidos en una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 38 a 42, o
- (c) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con una identidad del 80% o más con una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 38 a 42; y
- (4) el polipéptido que constituye la proteína TRIM33 es
- 15 (a) un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 45 o 46,
- (b) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con sustitución, deleción o inserción de uno o más aminoácidos en la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 45 o 46, o
- (c) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con una identidad del 80% o más con la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 45 o 46.
- 20 [15-6-3] El método de acuerdo con [15-2-1], [15-2-2], [15-3] o [15-4] anteriores, en donde un polipéptido que constituye la proteína de fusión y un polinucleótido que constituye el gen de fusión son cualquiera de los siguientes polipéptidos
- (a) a (f) y cualquiera de los polinucleótidos que codifican los polipéptidos:
- (a) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en SEQ ID NOs: 15 a 24;
- 25 (b) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en las SEC ID N°: 15 a 24, o un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con sustitución, deleción o inserción de uno o más aminoácidos en una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en las SEC ID NO: 15 a 24;
- (c) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad del 80% o más con una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 15 a 24;
- 30 (d) un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 27 o 28;
- (e) un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 27 o 28, o un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con sustitución, deleción o inserción de uno o más aminoácidos en la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 27 o 28; y
- 35 (f) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad del 80% o más con la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID N°: 27 o 28.
- [15-6-4] El método de acuerdo con [15-2-1], [15-2-2], [15-3] o [15-4] anteriores, en donde un polipéptido que constituye la proteína de fusión y un polinucleótido que constituye el gen de fusión son cualquiera de los siguientes polipéptidos
- (a) a (f) y cualquiera de los polinucleótidos que codifican los polipéptidos:
- 40 (a) un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en las SEC ID NO: 15 a 24;
- (b) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 15 a 24 y que porta tirosina quinasa activada, o un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con sustitución, deleción o inserción de 1 a 10 aminoácidos en una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que
- 45 consiste en SEQ ID NO: 15 a 24 y que tiene actividad de tirosina quinasa;
- (c) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad del 90% o más con una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en SEC ID NO: 15 a 24 y que tiene actividad de tirosina quinasa;



(d) un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID N°: 27 o 28;

(e) un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 27 o 28 y que porta tirosina quinasa de RET activada, o un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con sustitución, delección o inserción de 1 a 10 aminoácidos en la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 27 o 28 y que tiene actividad de tirosina quinasa; y

(f) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad del 90% o más con la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID N°: 27 o 28 y que tiene actividad de tirosina quinasa.

[15-6-5] El método de acuerdo con [15-3] o [15-4] anteriores, en donde el gen de fusión es cualquiera de (a) a (d) mostrado a continuación:

(a) un gen de fusión que comprende un polinucleótido que tiene una secuencia de nucleótidos elegida entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 5 a 14;

(b) un gen de fusión que consiste en un polinucleótido que se hibrida bajo condiciones rigurosas con ADN que consiste en una secuencia de nucleótidos complementaria a una secuencia de nucleótidos elegida entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 5 a 14 y que codifica un polipéptido que tiene actividad de tirosina quinasa;

(c) un gen de fusión que comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 15 a 24; o

(d) un gen de fusión que comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido que tiene sustitución, delección o inserción de uno o más aminoácidos (por ejemplo, varias decenas, 1 a 10, 1 a 5, 1 a 3) en un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 15 a 24 y que tiene actividad de tirosina quinasa.

[15-7] El método de acuerdo con uno cualquiera de [15] a [15-2] anteriores, en donde la mutación en RET es una mutación puntual.

[15-8] El método de acuerdo con [15-7] anterior, en donde la mutación puntual es una mutación puntual en el dominio rico en cisteína o en el dominio tirosina quinasa de la tirosina quinasa de RET.

[15-9] El método de acuerdo con [15-7] o [15-8] anteriores, donde la mutación puntual es una mutación en los nucleótidos 2091G, 2261G, 2494G, 2562A, 2600G, 2861T o 2943T de un polinucleótido que tiene la secuencia de nucleótidos que se muestra en SEQ ID NO: 1.

[15-9-1] El método de acuerdo con uno cualquiera de [15-7] a [15-9] anteriores, en donde la mutación puntual es una mutación en el nucleótido 2091G, 2261G, 2494G, 2562A o 2861T de un polinucleótido que tiene la secuencia de nucleótidos que se muestra en SEQ ID NO: 1.

[15-10] El método de acuerdo con uno cualquiera de [15-7] o [15-9] anteriores, en donde la mutación puntual es una mutación en el nucleótido 2091G, 2494G, 2600G o 2943T de un polinucleótido que tiene la secuencia de nucleótidos que se muestra en la SEQ ID NO: 1.

[15-11] El método de acuerdo con uno cualquiera de [15-7] a [15-9] anteriores, en donde la mutación puntual es 2091G>T, 2261G>A, 2494G>C, 2562A>T, 2600G>A, 2600G>C, 2861T>G o 2943T>C en un polinucleótido que tiene la secuencia de nucleótidos que se muestra en la SEQ ID NO: 1.

[15-11-1] El método de acuerdo con uno cualquiera de [15-7] a [15-9-1] y [15-11] anteriores, en donde la mutación puntual es 2091G>T, 2261G>A, 2494G>C, 2562A>T o 2861T>G en un polinucleótido que tiene la secuencia de nucleótidos que se muestra en SEQ ID NO: 1.

[15-12] El método de acuerdo con uno cualquiera de [15-7] a [15-11] anteriores, en donde la mutación puntual es 2091G>T, 2494G>C, 2600G>A o 2943T>C en un polinucleótido que tiene la secuencia de nucleótidos que se muestra en SEQ ID NO: 1.

[15-13] El método de acuerdo con [15-7] o [15-8] anteriores, en donde la mutación puntual es una mutación en el aminoácido C609, C611, C618, C620, C630, C634, G691, E768, Y791, V804, S891, A883 o M918 de un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 3.

[15-13-1] El método de acuerdo con [15-7], [15-8] o [15-13] anteriores, en donde la mutación puntual es una mutación en el aminoácido C609, C611, C618, C620, C630, C634, G691, E768, Y791, S891 o A883 de un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 3.

[15-14] El método de acuerdo con [15-7], [15-8] o [15-13] anteriores, en donde la mutación puntual es una mutación en el aminoácido C609, C611, C618, C620, C630, C634, E768, V804, S891, A883 o M918 de un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 3.

[15-15] El método de acuerdo con [15-7], [15-8] o [15-13] anteriores, en donde la mutación puntual es C634W, C634Y, G691S, E768D, Y791F, V804M, V804L, S891A o M918T en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 3.

5 [15-15-1] El método de acuerdo con [15-7], [15-8], [15-13] o [15-15] anteriores, en donde la mutación puntual es C634W, C634Y, G691S, E768D, Y791F o S891A en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 3.

[15-16] El método de acuerdo con uno cualquiera de [15-7] a [15-15] anteriores, en donde la mutación puntual es C634W, C634Y, E768D, V804M o M918T en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID N°: 3.

10 [15-17] El método de acuerdo con uno cualquiera de [15] a [15-16] anteriores, en donde el paciente es un paciente con cáncer de tiroides o cáncer de pulmón.

[15-18] El método de acuerdo con uno cualquiera de [15] a [15-17] anteriores, en donde el paciente es un paciente con cáncer medular de tiroides o cáncer de pulmón de células no pequeñas.

15 [15-19] El método de acuerdo con uno cualquiera de [15] a [15-18] anteriores, en donde el compuesto de fórmula (I), la sal del mismo o el solvato del mismo inhiben selectivamente RET.

[15-20] El método de acuerdo con uno cualquiera de [15] a [15-18] anteriores, en donde R<sup>1</sup> es etilo.

[15-21] El método de acuerdo con uno cualquiera de [15] a [15-19] anteriores, en donde el compuesto es un hidrocloreuro.

20 [16] Un método para predecir la sensibilidad de un paciente a un compuesto de fórmula (I), una sal del mismo o un solvato del mismo, que comprende las etapas de:

(1) confirmar la presencia o ausencia de una mutación en RET en una muestra obtenida del paciente; y

(2) determinar o determinar preliminarmente que el paciente tiene sensibilidad al compuesto de fórmula (I), a la sal del mismo o al solvato del mismo, con la condición de que esté presente la mutación en RET.

### Efectos de la invención

25 El agente terapéutico y/o profiláctico de la presente invención tiene un potente efecto inhibidor frente a RET, en particular frente a la tirosina quinasa de RET, y es útil como agente profiláctico o terapéutico (en particular agente terapéutico) para enfermedades proliferativas. Además, el ingrediente activo en la presente invención es útil como agente profiláctico o terapéutico (en particular agente terapéutico) para enfermedades que incluyen varios tipos de  
 30 cáncer, tales como leucemia (por ejemplo, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica), linfoma maligno (por ejemplo, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin), tumor cerebral, neuroblastoma, glioma, cáncer de tiroides, síndrome mielodisplásico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar, cáncer de piel, melanoma maligno, cáncer de riñón, cáncer pélvico renal y ureteral, cáncer de vejiga, cáncer uterino, cáncer testicular y cáncer de próstata. El ingrediente activo  
 35 en la presente invención es más útil como agente profiláctico o terapéutico (en particular agente terapéutico) para infiltración y metástasis de cánceres sólidos.

La presente invención consigue la identificación de un cáncer o un paciente con una mutación en RET y logra el tratamiento eficaz, etc., de tal paciente usando el compuesto representado por la fórmula (I).

### Breve descripción del dibujo

40 La FIG. 1 muestra la actividad antitumoral del compuesto 1 usando modelos de xenoinjerto de ratón que tienen el gen de fusión CCDC6-RET (Ejemplo 6).

Modo de llevar a cabo la invención.

A continuación se dará una explicación del agente terapéutico o profiláctico de la presente invención y de procedimientos de preparación de los mismos.

45 Definiciones

En el contexto de la presente invención, la expresión "grupo alquilo C<sub>1-6</sub>" se refiere a un grupo monovalente derivado de un hidrocarburo alifático lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono por la eliminación de uno cualquiera de los átomos de hidrógeno. Más concretamente, los ejemplos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo t-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo 2,3-dimetilpropilo, un grupo hexilo, un grupo 2,3-dimetilhexilo, un grupo 1,1-

dimetilpentilo, un grupo heptilo y un grupo octilo. Se prefiere un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, se prefiere más un grupo alquilo C<sub>1-5</sub>, incluso es más preferido un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, y aún más preferido es un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>.

En el contexto de la presente invención, la expresión "con una mutación en RET", "una mutación en RET" o "una mutación de RET" pretende significar que se produce una mutación en el gen RET y/o la proteína RET. En el contexto de la presente invención, la expresión "con una mutación en RET", "una mutación en RET" incluye una mutación puntual, una mutación por delección o una mutación por inserción en el gen RET y/o la proteína RET, fusión mediada por translocación o inversión entre el gen RET y otro gen, así como la formación de proteína de fusión entre la proteína RET y otra proteína. La expresión "con una mutación en RET", "una mutación en RET" o "una mutación de RET" incluye además la amplificación del gen RET y/o la amplificación de la proteína RET, causada por el aumento del número de regiones de ADN en el genoma en comparación con el estado normal tras la escisión y la reunión del gen RET, el deterioro en las funciones de reparación por el gen RET, etc.

En el contexto de la presente invención, se entiende que el término "gen RET" significa un gen que codifica tirosina quinasa de RET (reestructurado durante la transfección). Se entiende que el gen RET de la presente invención significa el gen RET de cualquier origen. Específicamente, los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a ellos, un gen que tiene un polinucleótido que consiste en la secuencia de nucleótidos que se muestra en la SEQ ID NO: 1 o 2, y un polinucleótido que codifica un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 3 o 4.

En el contexto de la presente invención, se entiende que el término "proteína RET" significa una proteína que consiste en una secuencia de aminoácidos que constituye la tirosina quinasa de RET. Se entiende que la proteína RET de la presente invención significa proteína RET de cualquier origen. Concretamente, los ejemplos incluyen, pero no se limitan a ella, una proteína que tiene un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 3 o 4. Se sabe que hay tres tipos de proteínas RET9, RET43 y RET51 para la tirosina quinasa de RET debido a diferencias en el corte y empalme carboxi terminal (TRENDS in Genetics, 2006, volumen 22, p. 627-636), y los polipéptidos que consisten en aminoácidos que constituyen estos tres tipos de proteínas también caen dentro de la "proteína RET".

En la presente invención, el polipéptido que constituye la proteína RET y el polinucleótido que constituye el gen RET incluyen los siguientes polipéptidos y genes que codifican los polipéptidos:

un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con sustitución, delección o inserción de uno o más aminoácidos (preferiblemente de 1 a 10, preferiblemente en particular de 1 a 5) en el polipéptido mostrado en la SEQ ID NO: 3 o 4; y

un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con 80% o más (preferiblemente 85% o más, más preferiblemente 90% o más, más preferiblemente 95% o más) de identidad con la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 3 o 4.

En el contexto de la presente invención, la expresión "polinucleótido que codifica un polipéptido" abarca a todo polinucleótido capaz de codificar un polipéptido específico y abarca cualquiera de ADN genómico y ADNc. El polinucleótido incluye incluso un polinucleótido degenerado compuesto por cualquier codón que codifique el mismo aminoácido.

En la presente invención, la identidad de una secuencia de aminoácidos puede calcularse: alineando apropiadamente al menos dos secuencias que han de compararse entre ellas; determinando restos idénticos de aminoácidos entre las secuencias; determinando el número de sitios coincidentes; y subsiguientemente dividiendo el número de sitios coincidentes entre el número total de restos en la región de la secuencia que se va a comparar y multiplicando por 100 el valor numérico obtenido. Por ejemplo, la identidad de una secuencia de aminoácidos específica con la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 3 se puede calcular: determinando el número de sitios coincidentes entre dos secuencias, es decir, la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 3 y la secuencia específica de aminoácidos, por el método anterior; y subsiguientemente dividiendo el número de sitios coincidentes por el número total de restos en la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID N°: 3 y multiplicando por 100 el valor numérico obtenido.

Alternativamente, la identidad de una secuencia de aminoácidos puede determinarse mediante el algoritmo BLAST de Karlin-Altschul (Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1993) 90: 5873-7). Basándose en este algoritmo, se ha desarrollado un programa llamado BLASTN o BLASTX (Altschul y col., J. Mol. Biol. (1990) 215: 403-10). Cada secuencia de nucleótidos puede analizarse mediante BLASTN sobre la base de BLAST utilizando parámetros fijados, por ejemplo, en la puntuación = 100 y la longitud de palabra = 12. Además, cada secuencia de aminoácidos se puede analizar mediante BLASTX sobre la base de BLAST utilizando parámetros fijados, por ejemplo, en la puntuación = 50 y longitud de palabra = 3. En el caso de utilizar los programas BLAST y Gapped BLAST, se utilizan los parámetros por defecto de cada programa. Los enfoques específicos de estos métodos de análisis son conocidos en la técnica (véase la información proporcionada por el sitio web de BLAST (Basic Local Alignment Search Tool (herramienta de búsqueda de alineación local básica)), NCBI (National Center for Biotechnology Information (Centro Nacional de Información Biotecnológica)).

En el contexto de la presente invención, se entiende que el término "hibridación" se refiere a la hibridación con un ADN o polinucleótido diana bajo condiciones rigurosas. Las condiciones rigurosas se pueden determinar sobre la base de la temperatura de fusión ( $T_m$ ) de un ácido nucleico para formar un complejo de acuerdo con un método de rutina. Específicamente, las condiciones rigurosas implican "5 × SSPE, 5 × solución de Denhardt, 0,5% SDS, 50% formamida, 200 µg/ml ADN de esperma de salmón, 42°C durante la noche" como condiciones para la hibridación y "0,5 × SSC, 0,1% SDS, 42°C" como condiciones para el lavado. Condiciones más estrictas implican "5 × SSPE, 5 × solución de Denhardt, 0,5% SDS, 50% formamida, 200 µg/ml ADN de esperma de salmón, 42°C durante la noche" como condiciones para la hibridación y "0,2 × SSC, 0,1% SDS, 65°C como condiciones para el lavado.

La expresión "con una mutación en RET", "una mutación en RET" o "una mutación de RET" incluye además un estado en donde ha ocurrido una mutación que induce la activación de la tirosina quinasa de RET o una mutación que activa la tirosina quinasa de RET e induce la oncogénesis (p. ej., cáncer de tiroides, cáncer de pulmón) en el gen RET y/o la proteína RET. La activación de la tirosina quinasa de RET puede confirmarse detectando RET fosforilada en un tejido tumoral mediante inmunotinción o similares usando un anticuerpo anti-RET fosforilado.

En el contexto de la presente invención, la expresión "activación de la tirosina quinasa de RET" o "estado en donde se ha activado la tirosina quinasa de RET" significa que un resto de aminoácido (por ejemplo, un resto de tirosina) contenido en la tirosina quinasa de RET se ha fosforilado e incluye la cantidad de proteína tirosina quinasa de RET fosforilada aumentada en un sujeto (p. ej., una muestra tomada de un sujeto) (p. ej., cuando se compara con un sujeto normal). Además, la expresión "activación de la tirosina quinasa de RET" o "estado en donde se ha activado la tirosina quinasa de RET" incluye un estado en donde la tirosina quinasa de RET fosforilada induce la fosforilación de una proteína que sirve como diana de la tirosina quinasa de RET (denominada en adelante proteína diana). La expresión "activación de tirosina quinasa de RET" o "estado en donde se ha activado la tirosina quinasa de RET" incluye no solo la cantidad de proteína tirosina quinasa de RET fosforilada, sino también la cantidad aumentada de la proteína diana anterior en una forma fosforilada.

En el contexto de la presente invención, se entiende que la expresión "que tiene actividad de tirosina quinasa" significa que tiene actividad como enzima que fosforila un resto de aminoácido, por ejemplo, un resto de tirosina, contenido en la tirosina quinasa. La actividad tirosina quinasa de un polipéptido que constituye la proteína RET se puede confirmar, por ejemplo, mediante el método anterior. Además, la expresión "que tiene actividad de tirosina quinasa" incluye que tiene actividad como enzima que fosforila un resto de aminoácido de una proteína diana.

Las mutaciones que se ha publicado que inducen la activación de la tirosina quinasa de RET incluyen (1) una mutación en el dominio rico en cisteína de RET, (2) una mutación en el dominio tirosina quinasa de RET, y (3) formación de un gen de fusión entre el gen RET y otro gen, o una proteína de fusión entre la proteína RET y otra proteína (TRENDS in Genetics, 2006, vol.22, p. 627-636). El gen humano RET se localiza en el cromosoma 10 (10q11.2) y se compone de 21 exones. El "dominio rico en cisteína de RET" se refiere a una región rica en cisteína encontrada en la tirosina quinasa de RET, y un polinucleótido que codifica este dominio se encuentra en los exones 10 y 11. El "dominio tirosina quinasa de RET" se refiere a una región que tiene actividad de tirosina quinasa encontrada en tirosina quinasa de RET, y un polinucleótido que codifica este dominio está localizado en los exones 12 a 18 (TRENDS in Genetics, 2006, volumen 22, p. 627-636).

Los ejemplos específicos de las mutaciones (1) a (3) anteriores incluyen los listados más adelante. En el contexto de la presente invención, la expresión "con una mutación en RET" o "una mutación en RET" incluye un estado en donde ha ocurrido cualquiera de estas mutaciones (1) a (3) en el gen RET y/o la proteína RET.

(1) Mutación en el dominio rico en cisteína.

Una mutación en C609, C611, C618, C620, C630, C634 o en alguna otra parte en la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID N°: 3 (por ejemplo, C634W, C634Y).

(2) Mutación en el dominio tirosina quinasa.

Una mutación en E768, V804, S891, A883, M918 o en alguna otra parte en la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID N°: 3 (por ejemplo, E768D, V804M, V804L, M918T).

(3) Formación de un gen de fusión entre el gen RET y otro gen o una proteína de fusión entre proteína RET y otra proteína.

Formación del gen de fusión y/o proteína de fusión KIF5B-RET que comprende el dominio de hélice super-enrollada de KIF5B y el dominio tirosina quinasa de RET.

Formación del gen de fusión y/o proteína de fusión CCDC6-RET que comprende el dominio de hélice super-enrollada de CCDC6 y el dominio de tirosina quinasa de RET.

Formación del gen de fusión y/o proteína de fusión NCOA4-RET que comprende el dominio de hélice super-enrollada de NCOA4 y el dominio de tirosina quinasa de RET.

Formación del gen de fusión y/o proteína de fusión TRIM33-RET que comprende el dominio de hélice super-enrollada de TRIM33 y el dominio tirosina quinasa de RET.

En el contexto de la presente invención, se entiende que la expresión "gen de KIF5B" o "gen KIF5B" significa un gen que codifica KIF5B (proteína 5B de la familia Kinesin) y la expresión "proteína de KIF5B" o "proteína KIF5B" significa una proteína que consiste en una secuencia de aminoácidos que constituye KIF5B. Se entiende que estos términos significan un gen o una proteína de KIF5B de cualquier origen. Los ejemplos de polinucleótido que constituye el gen KIF5B y polipéptido que constituye la proteína KIF5B incluyen específicamente, pero no se limitan a ellos, un polinucleótido que consiste en la secuencia de nucleótidos que se muestra en la SEQ ID NO: 29 y un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 30. El polipéptido que constituye la proteína KIF5B y el polinucleótido que constituye el gen KIF5B incluyen además los siguientes polipéptidos y polinucleótidos que codifican los polipéptidos:

un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con sustitución, delección o inserción de uno o más aminoácidos (preferiblemente 1 a 10, preferiblemente en particular 1 a 5) en la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 30; y

un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con una identidad del 80% o más (preferiblemente 85% o más, más preferiblemente 90% o más, más preferiblemente 95% o más) con la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID N°: 30.

El gen KIF5B humano se encuentra en el cromosoma 10 y está compuesto por 26 exones. Los candidatos para la secuencia de nucleótidos del gen de fusión KIF5B-RET incluyen, pero no se limitan a ellos, los mostrados en SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13 y SEQ ID NO: 14. Los candidatos para la secuencia de aminoácidos de la proteína de fusión KIF5B-RET incluyen, pero no están limitados a ellos, los mostrados en SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23 y SEQ ID NO: 24. Se ha reportado que tales gen de fusión KIF5B-RET y proteína de fusión comprenden el dominio de hélice super-enrollada de KIF5B y el dominio quinasa de RET (Nature Medicine, 2012, 18, p 378-381, Nature Medicine, 2012, 18, p. 382-384). En la presente invención, el polipéptido que constituye la proteína de fusión KIF5B-RET y el polinucleótido que constituye el gen de fusión KIF5B-RET incluyen adicionalmente los siguientes polipéptidos y polinucleótidos que codifican los polipéptidos:

(i) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 15 a 24, o un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con sustitución, delección o inserción de uno o más aminoácidos (preferiblemente 1 a 10, particularmente preferible 1 a 5) en una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 15 a 24;

(ii) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad del 80% o más (preferiblemente 85% o más, más preferiblemente 90% o más, más preferiblemente 95% o más) con una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 15 a 24; y

(iii) un polipéptido que es el polipéptido (i) o (ii) y que tiene actividad de tirosina quinasa.

En el contexto de la presente invención, se entiende que la expresión "gen de CCDC6" o "gen CCDC6" significa un gen que codifica CCDC6 (dominio de hélice super-enrollada que contiene 6) y la expresión "proteína de CCDC6" o "proteína CCDC6" significa una proteína que consiste en una secuencia de aminoácidos que constituye CCDC6. Se entiende que estos términos significan un gen o una proteína de CCDC6 de cualquier origen. Los ejemplos de un polinucleótido que constituye el gen CCDC6 y un polipéptido que constituye la proteína CCDC6 incluyen específicamente, pero no se limitan a ellos, un polinucleótido que consiste en la secuencia de nucleótidos que se muestra en la SEQ ID NO: 31 y un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 32. El polipéptido que constituye la proteína CCDC6 y el polinucleótido que constituye el gen CCDC6 incluyen además los siguientes polipéptidos y polinucleótidos que codifican los polipéptidos:

un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con sustitución, delección o inserción de uno o más aminoácidos (preferiblemente 1 a 10, preferiblemente en particular 1 a 5) en la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID N°: 31; y

un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con una identidad del 80% o más (preferiblemente 85% o más, más preferiblemente 90% o más, más preferiblemente 95% o más) con la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 31.

El CCDC6 humano se encuentra en el cromosoma 10 y está compuesto por 9 exones.

Los ejemplos de la secuencia de nucleótidos del gen de fusión CCDC6-RET incluyen, pero no se limitan a ellas, las mostradas en las SEC ID N°: 25 y 26. Los ejemplos de la secuencia de aminoácidos de la proteína de fusión CCDC6-RET incluyen, pero no están limitados a ellas, las mostradas en las SEQ ID NO: 27 y 28. Se informa que dicho gen de

fusión CCDC6-RET y la proteína de fusión comprenden el dominio de hélice super-enrollada de CCDC6 y el dominio tirosina quinasa de RET (Nat Med. 2012 Feb. 12; 18 (3): 378-81).

5 Los ejemplos del polipéptido que constituye la proteína de fusión CCDC6-RET y el polinucleótido que constituye el gen de fusión CCDC6-RET incluyen adicionalmente los siguientes polipéptidos y polinucleótidos que codifican los polipéptidos:

(i) un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID N°: 27 o 28, o un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con sustitución, delección o inserción de uno o más aminoácidos (preferiblemente 1 a 10, en particular preferiblemente 1 a 5) en la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 27 o 28;

10 (ii) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad del 80% o más (preferiblemente 85% o más, más preferiblemente 90% o más, más preferiblemente 95% o más) con la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 27 o 28; y

(iii) un polipéptido que es el polipéptido (i) o (ii) y que tiene actividad de tirosina quinasa.

15 En el contexto de la presente invención, se entiende que la expresión "gen de NCOA4" o "gen NCOA4" significa un gen que codifica NCOA4 (coactivador de receptor nuclear 4), y la expresión "proteína de NCOA4" o "proteína NCOA4" significa una proteína que consiste en una secuencia de aminoácidos que constituye NCOA4. Se entiende que estos términos significan un gen o una proteína de NCOA4 de cualquier origen. Los ejemplos de polinucleótido que constituye el gen NCOA4 y un polipéptido que constituye la proteína NCOA4 incluyen específicamente, pero no se limitan a ellos, un polinucleótido que consiste en una secuencia de nucleótidos elegida entre el grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 33 a 37 y un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 38 a 42. El polipéptido que constituye la proteína NCOA4 y el polinucleótido que constituye el gen NCOA4 incluyen además los siguientes polipéptidos y polinucleótidos que codifican los polipéptidos:

20 un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con sustitución, delección o inserción de uno o más aminoácidos (preferiblemente 1 a 10, preferiblemente en particular 1 a 5) en una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en las SEC ID N°: 38 a 42; y

25 un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con una identidad del 80% o más (preferiblemente 85% o más, más preferiblemente 90% o más, más preferiblemente 95% o más) con una secuencia de aminoácidos elegida entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 38 a 42.

30 El NCOA4 humano está localizado en el cromosoma 10. Un gen en el que el exón 6 de NCOA4 está fusionado con el exón 12 de RET se ha reportado como gen de fusión NCOA4-RET. Se ha reportado que este gen de fusión y su proteína de fusión comprenden el dominio de hélice super-enrollada de NCOA4 y el dominio de tirosina quinasa de RET (J Clin Oncol, 30 (35), 10 de diciembre de 2012, p. 4352-9).

35 En el contexto de la presente invención, se entiende que la expresión "gen de TRIM33" o "gen TRIM33" significa un gen que codifica TRIM33 (33 que contiene motivos tripartitos) y la expresión "proteína de TRIM33" o "proteína TRIM33" significa una proteína que consiste en una secuencia de aminoácidos que constituye TRIM33. Se entiende que estos términos significan un gen o una proteína de TRIM33 de cualquier origen. Los ejemplos de un polinucleótido que constituye el gen TRIM33 y un polipéptido que constituye la proteína TRIM33 incluyen específicamente, pero no se limitan a ellos, un polinucleótido que consiste en la secuencia de nucleótidos que se muestra en la SEQ ID NO: 43 o 44 y un polipéptido que consiste en la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 45 o 46. El polipéptido que constituye la proteína TRIM33 y el polinucleótido que constituye el gen TRIM33 incluyen además los siguientes polipéptidos y polinucleótidos que codifican los polipéptidos:

40 un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con sustitución, delección o inserción de uno o más aminoácidos (preferiblemente 1 a 10, preferiblemente en particular 1 a 5) en la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 45 o 46; y

45 un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos con una identidad del 80% o más (preferiblemente 85% o más, más preferiblemente 90% o más, más preferiblemente 95% o más) con la secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEC ID N°: 45 o 46.

50 El TRIM33 humano está localizado en el cromosoma 1. Un gen en donde el exón 14 de TRIM33 está fusionado con el exón 12 de RET se reporta como un gen de fusión TRIM33-RET. Se reporta que este gen de fusión y su proteína de fusión comprenden el dominio de hélice super-enrollada de TRIM33 y el dominio de tirosina quinasa de RET (Cancer Discov, 3 (6), junio de 2013, p. 630-5).

55 El dominio de hélice super-enrollada es un dominio implicado en la dimerización de la proteína. Por lo tanto, se considera que KIF5B-RET, CCDC6-RET, NCOA4-RET y TRIM33-RET forman dímeros a través de sus dominios de hélice super-enrollada. Se considera que estas proteínas causan la activación anormal de la tirosina quinasa de RET a través de la dimerización entre sus dominios de hélice super-enrollada para inducir la oncogénesis (Nature Medicine,

2012, 18, p. 378-381; Nature Medicine, 2012, 18, p. 382-384; J Clin Oncol, 30 (35), 10 de diciembre de 2012, p. 4352 – 9; y Cancer Discov junio 2013, 3 (6), junio 2013, p. 630-5).

Los ejemplos de una mutación en la proteína RET en el cáncer de tiroides (por ejemplo, cáncer medular de tiroides) incluyen mutaciones C634W, C634Y, E768D, V804M, V804L y M918T en la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 3 (la secuencia de aminoácidos de RET). Los términos "C634W", "C634Y", "E768D", "V804M", "V804L" y "M918T" representan cada uno de ellos una mutación de aminoácido, expresada con un número que representa una posición específica que está intercalada entre símbolos de aminoácidos de una letra antes y después de la mutación. Por ejemplo, "C634W" denota una sustitución de Cys a Trp en el 634º aminoácido del extremo N de una secuencia de aminoácidos específica. Es decir, el número representa la posición de aminoácido contada desde el extremo N de una secuencia de aminoácidos específica, mientras que los símbolos de una sola letra de aminoácidos que aparecen antes y después del número representan aminoácidos antes y después de la sustitución, respectivamente.

Las mutaciones en el gen RET correspondientes a las mutaciones anteriores incluyen mutaciones 2091G>T, 2494G>C, 2600G>A, 2600G>C y 2943T>C en la secuencia de nucleótidos que se muestra en SEQ ID NO: 1 (la secuencia de nucleótidos de RET). Las expresiones "2091G>T", "2494G>C", "2600G>A", "2600G>C" y "2943T>C" representan cada una de ellas una mutación de nucleótido, expresada con un número que representa una posición específica seguida de bases antes y después de la mutación. Por ejemplo, "2091G>T" denota una sustitución G a T en el 2091º nucleótido del extremo 5' de una secuencia de bases específica. Es decir, el número representa la posición base contada desde el extremo 5' de una secuencia base específica, mientras que la base que aparece después del número y antes del símbolo ">" representa una base antes de la sustitución y la base que aparece después del símbolo ">" representa una base después de la sustitución.

Los ejemplos de una mutación en RET en el cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas) incluyen la formación del gen y/o la proteína de fusión KIF5B-RET, el gen y/o la proteína de fusión CCDC6-RET, el gen y/o la proteína de fusión NCOA4-RET, el gen y/o la proteína de fusión TRIM33-RET, etc. Más concretamente, los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a ellos, los listados a continuación.

Formación del gen de fusión y/o la proteína de fusión KIF5B-RET que comprende el dominio de hélice super-enrollada de KIF5B y el dominio de tirosina quinasa de RET.

Formación del gen de fusión y/o la proteína de fusión CCDC6-RET que comprende el dominio de hélice super-enrollada de CCDC6 y el dominio de tirosina quinasa de RET.

Formación del gen de fusión y/o la proteína de fusión NCOA4-RET que comprende el dominio de hélice super-enrollada de NCOA4 y el dominio de tirosina quinasa de RET.

Formación del gen de fusión y/o la proteína de fusión TRIM33-RET que comprende el dominio de hélice super-enrollada de TRIM33 y el dominio de tirosina quinasa de RET.

En el contexto de la presente invención, la expresión "gen de fusión de RET", "gen de fusión entre gen RET y otro gen" se refiere a un gen en donde todo o una parte del gen RET se fusiona con todo o parte de otro gen (por ejemplo, gen KIF5B, gen CCDC6, gen NCOA4).

En el contexto de la presente invención, la expresión "gen de fusión KIF5B-RET" se refiere a un gen en el que todo o una parte del gen RET se fusiona con todo o una parte del gen KIF5B. La expresión "gen de fusión CCDC6-RET" se refiere a un gen en el que todo o una parte del gen RET está fusionado con todo o una parte del gen CCDC6. La expresión "gen de fusión NCOA4-RET" se refiere a un gen en el que todo o una parte del gen RET está fusionado con todo o una parte del gen NCOA4. La expresión "gen de fusión TRIM33-RET" se refiere a un gen en el que todo o una parte del gen RET se fusiona con todo o una parte del gen TRIM33.

En el contexto de la presente invención, la expresión "proteína de fusión de RET", "proteína de fusión entre proteína RET y otra proteína" se refiere a una proteína en la que toda o una parte de la proteína RET se fusiona con toda o una parte de otra proteína (por ejemplo, proteína KIF5B, proteína CCDC6, proteína NCOA4, proteína TRIM33).

En el contexto de la presente invención, la expresión "proteína de fusión KIF5B-RET" se refiere a una proteína en la que la totalidad o una parte de la proteína RET está fusionada con la totalidad o una parte de la proteína KIF5B. La expresión "proteína de fusión CCDC6-RET" se refiere a una proteína en la que la totalidad o una parte de la proteína RET está fusionada con la totalidad o una parte de la proteína CCDC6. La expresión "proteína de fusión NCOA4-RET" se refiere a una proteína en la que la totalidad o una parte de la proteína RET está fusionada con la totalidad o una parte de la proteína NCOA4. La expresión "proteína de fusión TRIM33-RET" se refiere a una proteína en la que la totalidad o una parte de la proteína RET está fusionada con la totalidad o una parte de la proteína TRIM33.

En el contexto de la presente invención, se entiende que la expresión "KIF5B-RET" significa el gen de fusión KIF5B-RET y/o la proteína de fusión KIF5B-RET. Se entiende que la expresión "CCDC6-RET" significa el gen de fusión CCDC6-RET y/o la proteína de fusión CCDC6-RET. Se entiende que la expresión "NCOA4-RET" significa el gen de fusión NCOA4-RET y/o la proteína de fusión NCOA4-RET. Se entiende que la expresión "TRIM33-RET" significa el gen de fusión TRIM33-RET y/o la proteína de fusión TRIM33-RET.

Se entiende que la expresión "tumor con una mutación en RET" significa un tumor con una mutación en el gen y/o la proteína RET en células tumorales.

5 Se entiende que la expresión "agente terapéutico" significa un agente farmacéutico para mejorar directa o indirectamente una enfermedad diana o para prevenir el empeoramiento de la enfermedad diana. Más específicamente, se entiende que significa un agente farmacéutico para uso en la inhibición del crecimiento o reducción del tamaño de tejidos tumorales, inhibición de metástasis, reducción de marcadores tumorales, mejora de síntomas sistémicos o prolongación del período de supervivencia en un paciente, etc.

Se entiende que la expresión "agente profiláctico" significa un agente farmacéutico para uso en el pre-tratamiento de un paciente en riesgo de padecer una enfermedad diana, de forma que no se desarrolle la enfermedad diana.

10 Se entiende que la expresión "metástasis del tumor" significa metástasis del tumor primario a otros tejidos. Se entiende que un agente terapéutico para "metástasis del tumor" significa un agente farmacéutico para inhibir o suprimir la metástasis del tumor, o un agente farmacéutico para la inhibición del crecimiento o la reducción del tamaño del tumor recurrente como resultado de la metástasis. Se entiende que un agente profiláctico para "metástasis del tumor" significa un agente farmacéutico para uso en el pre-tratamiento de forma que el tumor no metastatice o no recurra como resultado de la metástasis.

15 Se entiende que la expresión "tumores metastatizados de tumores" significa que los tumores listados como metástasis de tumores primarios metastaticen a otros tejidos y se desarrollen en ellos.

20 Se entiende que la expresión "sujeto al que se ha de administrar" significa un sujeto para el cual cabe esperar que un agente farmacéutico proporcione un efecto terapéutico basado en su mecanismo de acción. Más concretamente, se entiende que significa un paciente con una enfermedad proliferativa para la cual cabe esperar la inhibición del crecimiento o la reducción del tamaño de los tejidos tumorales, la inhibición de la metástasis, la reducción de los marcadores tumorales y la mejora de los síntomas sistémicos en el paciente.

Se entiende que la expresión "tejido del sujeto" significa un tejido contenido en la sangre, alvéolos, una muestra de biopsia, una muestra de esputo o similar, tomada de un sujeto tal como un paciente.

25 Se entiende que la expresión "paciente con una mutación en RET" significa que el paciente tiene una mutación en el gen y/o la proteína RET, bien sea en tejido tumoral o no tumoral tomado de un paciente.

Se entiende que la expresión "inhibidor de RET" significa un agente farmacéutico que inhibe la actividad de RET quinasa, preferiblemente un agente farmacéutico que se une a RET quinasa y tiene un efecto inhibidor contra la actividad de RET quinasa.

30 Se entiende que la expresión "que inhibe selectivamente RET" significa que la actividad inhibidora frente a la tirosina quinasa de RET es alta en términos del valor de  $IC_{50}$  cuando se compara con la actividad inhibidora contra muchas otras quinasas (por ejemplo, ABL, EGFR, FGFR2, HER2, IGF1R, JAK1, KIT, MET, AKT1, MEK1) excepto para ALK.

Se entiende que la expresión "determinando preliminarmente" o "identificando preliminarmente" significa proporcionar información acerca de la presencia de una mutación en RET con el fin de determinar o identificar un paciente sensible.

35 En la presente invención, la sal del compuesto representado por la fórmula (I) incluye, por ejemplo: hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, fosfato, fosfonato y sulfato; sulfonatos tales como metanosulfonato y p-toluenosulfonato; carboxilato tal como acetato, citrato, malato, tartrato, succinato y salicilato; sales de metales alcalinos tales como sal de sodio y sal de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de magnesio y sal de calcio; y sales de amonio tales como sal de amonio, sal de alquilamonio, sal de dialquilamonio, sal de trialquilamonio y sal de tetraalquilamonio. Los ejemplos preferidos incluyen hidrocloreto y metanosulfonato. El hidrocloreto es más preferido.

40 Esta sal se produce poniendo en contacto el compuesto con un ácido o una base disponible en la producción farmacéutica.

45 En la presente invención, el compuesto representado por la fórmula (I) o la sal del mismo puede ser anhidro o puede formar un solvato tal como un hidrato. El término "solvatación" utilizado en el presente texto se refiere a un fenómeno en donde moléculas o iones de soluto en una solución atraen fuertemente a las moléculas de disolvente adyacentes para crear una población molecular y se refiere por ejemplo a la hidratación si el disolvente es agua. El solvato puede ser un hidrato o un no hidrato. Se puede usar un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, n-propanol), dimetilformamida, o similares como no hidrato.

50 También, el compuesto o la sal del mismo usado en la presente invención puede existir en algunas formas tautómeras, por ejemplo formas enol e imina, formas ceto y enamina y mezclas de las mismas. Los tautómeros existen como una mezcla de conjuntos tautoméricos en una solución. Un tautómero es usualmente dominante en forma sólida. La expresión "un tautómero" en la presente invención incluye todos los tautómeros del compuesto utilizado en la presente invención.



La presente invención incluye todos los estereoisómeros (por ejemplo enantiómeros, diastereómeros (incluyendo isómeros geométricos cis y trans)) del compuesto representado por la fórmula (I), racematos de los isómeros y otras mezclas. El compuesto usado en la presente invención puede tener, por ejemplo, uno o más puntos asimétricos en la fórmula (I). La presente invención incluye mezclas racémicas, mezclas diastereoméricas y enantiómeros de tales compuestos.

El compuesto de acuerdo con la presente invención se puede obtener en forma libre. En tal caso, la forma libre puede convertirse en una sal que puede ser formada por el compuesto o en un hidrato o solvato del mismo de acuerdo con un método de rutina. Alternativamente, el compuesto de acuerdo con la presente invención se puede obtener como una sal, un hidrato o un solvato del compuesto. En ese caso, estas formas se pueden convertir en una forma libre del compuesto de acuerdo con un método de rutina.

También, una sustancia usada en la presente invención incluye un profármaco del compuesto de fórmula (I). En este contexto, se entiende que el término "profármaco" significa un derivado del compuesto de fórmula (I) que se convierte en el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo mediante degradación enzimática o no enzimática en condiciones fisiológicas después de la administración. El profármaco puede ser inactivo cuando se administra a un paciente, pero existe *in vivo* ya que el compuesto activo de fórmula (I) se convierte a partir del mismo.

El profármaco, por ejemplo, se convierte en una forma de fármaco deseada cuando se alcanza un pH específico o por la acción de una enzima.

#### Método típico de producción

El compuesto representado por la fórmula (I) que sirve como ingrediente activo del agente terapéutico o profiláctico de la presente invención se puede producir de acuerdo con un método descrito en la Publicación Internacional No. WO2010/143664, aunque el método para producir el compuesto representado por la fórmula (I) no está limitado a esto.

#### Agente terapéutico y/o profiláctico de la presente invención.

Se entiende que la expresión "agente terapéutico y/o profiláctico" utilizada en la presente invención se refiere a un agente farmacéutico que se usa para tratamiento o prevención, o para tratamiento y prevención, y se refiere específicamente a un agente farmacéutico que se utiliza, por ejemplo, para tratar o prevenir la enfermedad diana o para suprimir su progreso (prevenir el empeoramiento o mantener el statu quo) de la enfermedad.

El agente terapéutico y/o profiláctico de la presente invención se puede usar como una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado útil para la presente invención y adicionalmente un vehículo aceptable farmacéuticamente.

Se entiende que la expresión "vehículo aceptable farmacéuticamente" usado en la presente memoria significa uno o más excipientes o materiales de encapsulación sólidos o líquidos compatibles, que son adecuados para su administración a mamíferos. Se entiende que el término "aceptable" usado en el presente documento significa que el compuesto de interés y los otros ingredientes son miscibles en una composición de una manera tal que la reacción que reduce sustancialmente la eficacia farmacéutica de la composición no se produce entre ellos en condiciones normales de uso. Como norma, el vehículo farmacéuticamente aceptable debe tener una pureza suficientemente alta y una toxicidad suficientemente baja adecuadas para la administración a preferiblemente un animal, más preferiblemente a un mamífero, que ha de tratarse.

Los ejemplos de material que se puede usar como vehículo farmacéuticamente aceptable incluyen: azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y metilcelulosa; goma de tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; lubricantes sólidos tales como ácido esteárico y estearato de magnesio; sulfato de calcio; aceites vegetales tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de cacao; alcoholes polivalentes tales como propilenglicol, glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ácido algínico; emulsionantes como TWEEN; agentes humectantes tales como lecitina; colorantes; saborizantes; agentes de formación de comprimidos; estabilizantes; antioxidantes; antisépticos; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; y soluciones tampón de fosfato.

Los ejemplos de método para administrar el agente terapéutico y/o profiláctico de la presente invención incluyen las vías oral, rectal, parenteral (intravenosa, intramuscular, subcutánea), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesical y local (gotas, polvo, pomada, gel o crema), e inhalación (en la cavidad oral o usando aerosoles nasales). Los ejemplos de la forma de dosificación del mismo incluyen: preparados sólidos tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos y píldoras; preparados líquidos tales como soluciones y suspensiones orales acuosas y no acuosas, y soluciones parenterales cargadas en recipientes adaptados para dividirse en dosis individuales; y preparados liofilizados que pueden disolverse al ser usados. Alternativamente, la forma de dosificación puede adaptarse a diversos métodos de administración que incluyen formulaciones de liberación controlada como en la implantación subcutánea.

Estos preparados se producen por un método bien conocido que usa aditivos tales como excipientes, lubricantes (agentes de recubrimiento), aglutinantes, disgregantes, estabilizantes, aromatizantes y diluyentes.

Los ejemplos de excipientes pueden incluir almidones tales como almidón, almidón de patata y almidón de maíz, lactosa, celulosa cristalina e hidrogenofosfato de calcio.

- 5 Los ejemplos de agentes de revestimiento pueden incluir etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, goma laca, talco, cera de carnauba y parafina.

Los ejemplos de aglutinantes pueden incluir polivinilpirrolidona, macrogol y los compuestos similares a los excipientes.

- 10 Los ejemplos de disgregantes pueden incluir compuestos similares a los excipientes y almidones químicamente modificados y celulosas tales como croscarmelosa sódica, carboximetilalmidón sódico y polivinilpirrolidona entrecruzada.

Los ejemplos de estabilizantes pueden incluir: ésteres de p-hidroxibenzoato tales como metilparabeno y propilparabeno; alcoholes tales como clorobutanol, alcohol bencílico y alcohol feniletílico; cloruro de benzalconio; fenoles tales como fenol y cresol; timerosal; ácido deshidroacético; y ácido sórbico.

- 15 Los ejemplos de agentes aromatizantes pueden incluir edulcorantes, acidulantes y aromatizantes usados habitualmente.

Los preparados líquidos pueden producirse usando un disolvente tal como etanol, fenol, clorocresol, agua purificada o agua destilada.

Los ejemplos de agentes tensioactivos o emulsionantes pueden incluir polisorbato 80, estearato de polioxilo 40, lauril sulfato sódico y lauromacrogol.

- 20 La cantidad utilizada del agente profiláctico y/o terapéutico de la presente invención difiere dependiendo del síntoma, la edad, el peso corporal, las condiciones de salud relativas y la presencia de otros medicamentos, métodos de administración, etc. En el caso de los agentes orales, una cantidad efectiva general, por ejemplo, para un paciente (animal de sangre caliente, en particular un ser humano) es preferiblemente de 0,001 a 3000 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de 0,01 a 300 mg/kg de peso corporal, por día, en términos de la cantidad de ingrediente activo
- 25 (compuesto representado por la fórmula (I)), y la dosis diaria en un paciente adulto que tiene un peso corporal normal está en el intervalo de preferiblemente 1 a 800 mg. En el caso de agentes parenterales, una cantidad eficaz general es preferiblemente de 0,001 a 1000 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de 0,01 a 300 mg/kg de peso corporal, por día. Deseablemente, esta cantidad se administra en una sola dosis o en varias dosis divididas por día de acuerdo con el síntoma.

- 30 El agente profiláctico y/o terapéutico de la presente invención se puede formular mediante un método descrito en la Publicación Internacional N° WO2012/023597.

El agente terapéutico y/o profiláctico de la presente invención puede usarse en combinación con uno o más agentes farmacéuticos seleccionados, por ejemplo, entre otros agentes quimioterapéuticos, agentes terapéuticos hormonales, agentes inmunoterapéuticos y fármacos diana moleculares (citados colectivamente en adelante como agentes concomitantes). Tal ingrediente activo puede ser un compuesto de bajo peso molecular. Alternativamente, dicho

35 ingrediente activo puede ser un compuesto de bajo peso molecular, puede ser una proteína, un polipéptido o un anticuerpo de alto peso molecular, o puede ser una vacuna o similar. Además, dos o más de estos ingredientes activos pueden mezclarse para usarlos en una relación apropiada.

- 40 Los ejemplos de "agentes quimioterapéuticos" incluyen agentes de alquilación, preparados de platino, antagonistas metabólicos, inhibidores de la topoisomerasa, antibióticos anticancerosos y agentes anticancerosos derivados de plantas. Los ejemplos de "agentes de alquilación" incluyen mostaza de nitrógeno, hidrocloreuro de mostaza de nitrógeno-N-óxido, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa, carbocina, tosilato de improsulfán, busulfán, hidrocloreuro de nimustina, mitobronitol, melfalán, dacarbazina, ranimustina, fosfato sódico de estramustina, trietilenomelamina, carmustina, lomustina, estreptozocina, pipobromán, etoglucid, altretamina, ambamustina,
- 45 hidrocloreuro de dibrospidio, fotemustina, prednimustina, pumitepa, ribomustina, temozolomida, treosulfán, trofosfamida, estimalámero de zinostatina, adozelesina, cistemustina y bizelesina. Los ejemplos de "preparados de platino" incluyen carboplatino, cisplatino, miboplatino, nedaplatino y oxaliplatino. Los ejemplos de "antagonistas metabólicos" incluyen mercaptopurina, 6-mercaptopurina ribósido, tiinosina, metotrexato, encitabina, citarabina, ocfosfato de citarabina, hidrocloreuro de ancitabina, fármacos de 5-FU (por ejemplo, fluorouracilo, tegafur, UFT, doxifluridina, carmofur, galocitabina, emitefur), aminopterina, calcio leucovorina, tabloide, butocina, folinato cálcico, levofolinato cálcico, cladribina, fludarabina, gemcitabina, hidroxycarbamida, pentostatina, piritrexim, idoxuridina, mitoguazona, tiazofurina y ambamustina. Los ejemplos de inhibidores de topoisomerasa I (por ejemplo, irinotecán, topotecán), inhibidores de la topoisomerasa II (por ejemplo sobuzoxano) y los "antibióticos anticancerosos" incluyen
- 50 agentes anticancerosos de antraciclina (hidrocloreuro de doxorubicina, hidrocloreuro de daunorubicina, hidrocloreuro de aclarrubicina, hidrocloreuro de pirarrubicina, hidrocloreuro de epirubicina, etc.), actinomicina D, actinomicina C,
- 55 mitomicina C, cromomicina A3, hidrocloreuro de bleomicina, sulfato de bleomicina, sulfato de peplomicina,

neocarzinostatina, mitramicina, sarcomicina, carzinofilina, mitotano, hidrocloreuro de zorrubicina, hidrocloreuro de mitoxantrona e hidrocloreuro de idarrubicina. Los ejemplos de "agentes anticancerosos derivados de plantas" incluyen agentes anticancerosos alcaloides de vinca (sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, sulfato de vindesina, etc.), agentes anticancerosos de taxano (paclitaxel, docetaxel, etc.) etopósido, fosfato de etopósido, tenipósido y vinorelbina.

Los ejemplos de "agentes terapéuticos hormonales" incluyen fármacos de hormonas adrenocorticales (por ejemplo, dexametasona, prednisolona, betametasona, triamcinolona). Entre ellos, se prefiere la prednisolona.

Los ejemplos de "agentes inmunoterapéuticos (modificadores de la respuesta biológica: BRM)" incluyen picibanil, krestin, sizofiran, lentinan, ubenimex, interferones, interleuquinas, factores estimulantes de colonias de macrófagos, factores estimulantes de colonias de granulocitos, linfotoxinas, vacunas BCG, *Corynebacterium parvum*, levamisol, polisacárido K y procodazol.

Los "fármacos diana moleculares" incluyen, por ejemplo, "agentes farmacéuticos que inhiben la acción de los factores de crecimiento celular y sus receptores". Los "factores de crecimiento celular" pueden ser cualquier sustancia que promueva el crecimiento celular, y los ejemplos incluyen típicamente péptidos con un peso molecular de 20.000 o menos que son factores que ejercen su acción a concentraciones más bajas a través de la unión a sus receptores y específicamente incluyen (1) EGF (factor de crecimiento epidérmico) y sustancias que tienen allí sustancialmente la misma actividad (por ejemplo, EGF, heregulina (ligando HER2)), (2) insulina y sustancias que tienen allí sustancialmente la misma actividad (por ejemplo, insulina, IGF (factor de crecimiento tipo insulina)-1, IGF-2), (3) FGF (factor de crecimiento de fibroblastos) y sustancias que tienen allí sustancialmente la misma actividad (por ejemplo, FGF ácido, FGF básico, KGF (factor de crecimiento de queratinocitos), FGF-10), (4) VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) y (5) otros factores de crecimiento celular (p. ej., CSF (factor estimulante de colonias), EPO (eritropoyetina), IL-2 (interleucina-2), NGF (factor de crecimiento nervioso), PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas), TGF $\beta$  (factor de crecimiento transformante  $\beta$ ), HGF (factor de crecimiento de hepatocitos)).

Los receptores del "factor de crecimiento celular" pueden ser cualquier receptor que tenga la capacidad de unirse a los factores de crecimiento celular anteriores, y los ejemplos específicos incluyen receptores de EGF, receptores de heregulina (HER2), receptores de insulina, receptores de IGF, receptor de FGF-1 o receptor de FGF-2, receptores de HGF (c-met), receptores de VEGF y receptores de SCF (c-kit). Los ejemplos de "agentes farmacéuticos que inhiben la acción de factores de crecimiento celular" incluyen Herceptin (anticuerpo HER2), GLEEVEC (c-kit, inhibidor abl) y Tarceva (inhibidor del receptor de EGF).

Los fármacos diana moleculares también incluyen agentes farmacéuticos que inhiben cada uno de ellos las acciones de una variedad de factores de crecimiento celular y agentes farmacéuticos que bloquean las señales intracelulares generadas por factores de crecimiento celular.

Además de los agentes farmacéuticos anteriores, también se pueden usar L-asparaginasa, aceglatona, hidrocloreuro de procarbazona, sales del complejo de protoporfirina-cobalto, mercurio-hematoporfirina sódica, inductores de diferenciación (por ejemplo, retinoide, vitamina Ds), inhibidores de la angiogénesis,  $\alpha$ -bloqueantes (por ejemplo, hidrocloreuro de tamsulosina) y similares.

Entre los descritos anteriormente, un complejo de platino (p. ej. carboplatino, cisplatino, oxaliplatino), se prefieren como agentes concomitantes un antagonista metabólico (p. ej. gemcitabina, pemetrexed), un inhibidor de la topoisomerasa I (p. ej., irinotecán, topotecán), un agente anticanceroso derivado de plantas (fármacos de taxano (p. ej. paclitaxel, docetaxel), vinorelbina), un antibiótico anticanceroso (p. ej. mitomicina C), un agente terapéutico hormonal (p. ej. prednisolona), un agente inmunoterapéutico (p. ej., Picibanil, Krestin), un fármaco diana molecular (p. ej. anticuerpos anti-VEGF tales como bevacizumab, inhibidores de EGFR tales como erlotinib, inhibidores de VEGFR tales como sunitinib) o similares. El cisplatino, gemcitabina, paclitaxel, bevacizumab o similares son más preferidos. Alternativamente, el agente terapéutico y/o profiláctico de la presente invención se puede usar junto con una terapia de combinación que usa estos agentes farmacéuticos. Los ejemplos incluyen el uso combinado con una terapia de combinación de cisplatino, vinblastina y mitomicina C, cisplatino y vinorelbina, cisplatino y paclitaxel, cisplatino y gemcitabina, carboplatino y paclitaxel, pemetrexed y cisplatino, o bevacizumab, cisplatino y pemetrexed.

En la presente invención, la programación de tiempos de administración del ingrediente activo de la presente invención y el agente concomitante no está limitada, y pueden administrarse simultáneamente o en un intervalo de tiempo a un sujeto a tratar. Alternativamente, el ingrediente activo de la presente invención y el agente concomitante se pueden administrar a un sujeto a tratar como un único preparado que los comprende. Por ejemplo, se pueden administrar mediante una terapia de fármacos múltiples que implica inyectar por goteo una variedad de fármacos en combinación durante 3 a 6 meses o por un método que implica tomar agentes orales durante aproximadamente 2 años.

También, puede realizarse una terapia coadyuvante preoperatoria tal como "quimioterapia" antes de la ejecución de la cirugía con el fin de inhibir las células tumorales (cáncer) ya diseminadas para evitar la recurrencia como resultado de metástasis o con el fin de reducir el alcance de la cirugía.

Puede realizarse adicionalmente una terapia coadyuvante postoperatoria tal como una "quimioterapia" para inhibir el crecimiento de células tumorales (cáncer) que no se han eliminado mediante tratamiento local, tal como cirugía o radiación, para prevenir la recurrencia como resultado de la metástasis.

5 El agente anticanceroso que puede usarse en combinación con el ingrediente activo de la presente invención puede actuar sobre las células no solo cancerosas sino también sobre las células normales, dando como resultado la aparición de reacciones adversas. Las reacciones adversas típicas incluyen náuseas causadas por daño de la mucosa gastrointestinal, vómitos, anorexia, estomatitis, diarrea o estreñimiento, anomalía del sentido del gusto, disminución de los niveles de leucocitos, eritrocitos o plaquetas o alopecia causada por daños en la médula ósea, compromiso inmunológico, etc. El ingrediente activo de la presente invención y el agente concomitante se pueden usar en  
10 combinación con un agente reductor de la reacción adversa para prevenir estas reacciones adversas. Los ejemplos incluyen antieméticos que suprimen eficazmente las náuseas (por ejemplo, hidrocloreuro de granisetron) y fármacos que promueven la recuperación del daño de la médula ósea (por ejemplo, eritropoyetina, G-CSF, GM-CSF).

15 La dosis del agente concomitante puede seleccionarse apropiadamente con referencia a una dosis utilizada clínicamente. La relación de mezcla entre el ingrediente activo de la presente invención y el agente concomitante se puede seleccionar apropiadamente de acuerdo con el sujeto a tratar, las vías de administración, la enfermedad diana, el síntoma, la combinación de los agentes farmacéuticos, etc. Por ejemplo, cuando el sujeto a tratar es un ser humano, se pueden usar de 0,01 a 100 partes en peso del agente concomitante con respecto a 100 partes en peso de un preparado que comprende el ingrediente activo de la presente invención.

Método para detectar una mutación en RET.

20 Se espera que el agente terapéutico y/o profiláctico de la invención de la presente solicitud sea terapéutica y/o profilácticamente eficaz por la administración a un sujeto que se ha confirmado que tiene una mutación en RET. Esto sugiere que un paciente confirmado de tener una mutación en RET es sensible al agente terapéutico y/o profiláctico de la invención de la presente solicitud. En la presente invención, el método para detectar una mutación en RET incluye un método para detectar una mutación en el gen RET y un método para detectar una mutación en la proteína  
25 RET.

El método para detectar una mutación en el gen RET comprende la fase de detección de la presencia de un polinucleótido específico relacionado con el gen RET que se muestra más adelante, en una muestra obtenida del sujeto y la amplificación del polinucleótido específico.

Específicamente, el método comprende los siguientes pasos (1) a (3):

30 (1) Se toma una muestra del sujeto (sangre, alvéolo pulmonar, una muestra de biopsia, una muestra de expectoración, etc.);

(2) Se extrae de la muestra ADN genómico o un transcrito del mismo (p. ej. ARNm, ADNc, proteína). El ADN genómico se puede extraer por un método conocido en la técnica. Esta extracción puede realizarse convenientemente usando un kit de extracción de ADN disponible comercialmente.

35 (3) Se detecta la presencia de un polinucleótido específico en el ADN genómico extraído o su transcrito (p. ej. ARNm, ADNc, proteína), y la presencia o ausencia de amplificación del polinucleótido específico.

La presencia del polinucleótido específico puede detectarse usando métodos de análisis génico conocidos en la técnica (por ejemplo, métodos tales como PCR, PCR de transcripción inversa, secuenciación de Sanger, hibridación *in situ* y método de micromatrices), individualmente o en combinación.

40 En el caso de detectarse la presencia de la secuencia de polinucleótidos específica usando ARNm, la detección se puede realizar por reacción de amplificación génica tal como PCR de transcripción inversa usando cebadores diseñados para que sean capaces de amplificar específicamente la secuencia de polinucleótidos que va a detectarse. El diseño del cebador se puede realizar usando software de diseño de cebadores (por ejemplo, Primer Express, PE Biosystems) o similar.

45 Además, los productos de PCR que se obtienen mediante PCR y PCR de transcripción inversa se analizan mediante electroforesis en gel de agarosa, y el éxito en la obtención de un fragmento de amplificación con un tamaño de interés puede confirmarse mediante tinción con bromuro de etidio o similares. La obtención exitosa de un fragmento de amplificación con un tamaño de interés indica que el polinucleótido específico está presente en la muestra obtenida del sujeto.

50 Se puede detectar una mutación puntual, mutación por delección o mutación por inserción en el gen RET detectando la presencia del polinucleótido específico utilizando, por ejemplo, un método combinado de la PCR de transcripción inversa y secuenciación Sanger anteriores, o un método de reacción de extensión de un solo nucleótido conocido en la técnica.

5 Se puede detectar un gen de fusión entre el gen RET y otro gen mediante un método para detectar la presencia del polinucleótido específico usando un método combinado de la PCR de transcripción inversa anterior y la secuenciación Sanger, o usando una técnica de hibridación *in situ*. La detección usando la técnica de hibridación *in situ* puede realizarse, por ejemplo, mediante hibridación fluorescente *in situ* (FISH), hibridación cromogénica *in situ* (CISH) o hibridación *in situ* con plata (SISH) conocidas en la técnica.

10 Una sonda que puede usarse en la hibridación es una molécula de ácido nucleico de al menos 32 nucleótidos consecutivos (16 nucleótidos cadena arriba y 16 nucleótidos cadena abajo que flanquean el punto de fusión) que se hibrida bajo condiciones rigurosas (preferiblemente en condiciones más rigurosas) con el polinucleótido específico o su cadena complementaria, pero no es limitada. También puede usarse una sonda que comprende la secuencia de una porción específica en un polinucleótido que tiene una secuencia de nucleótidos elegida entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 5 a 14, 25 y 26, o su cadena complementaria.

15 Las condiciones rigurosas se pueden determinar sobre la base de la temperatura de fusión ( $T_m$ ) de un ácido nucleico para formar un complejo de acuerdo con un método de rutina. Específicamente, las condiciones rigurosas implican "5 × SSPE, 5 × solución de Denhardt, 0,5% SDS, 50% formamida, 200 µg/ml ADN de esperma de salmón, 42°C durante la noche" como condiciones para la hibridación y "0,5 × SSC, 0,1% SDS, 42°C" como condiciones para el lavado. Condiciones más rigurosas implican "5 × SSPE, 5 × solución de Denhardt, 0,5% SDS, 50% formamida, 200 µg/ml ADN de esperma de salmón, 42°C durante la noche" como condiciones para la hibridación y "0,2 × SSC, 0,1% SDS, 65°C" como condiciones para el lavado.

20 La detección de la amplificación del gen RET puede realizarse detectando la amplificación del polinucleótido específico mediante la técnica de hibridación *in situ* anterior o mediante hibridación genómica comparativa (CGH) usando ADN genómico.

25 El polinucleótido específico a detectar se refiere a un polinucleótido que tiene una base variada debido a una mutación puntual, mutación por delección o mutación por inserción en un polinucleótido que constituye el gen RET, un polinucleótido que constituye el gen de fusión entre el gen RET y otro gen (por ejemplo, gen KIF5B, gen CCDC6, gen NCOA4, gen TRIM33), o un polinucleótido amplificado que constituye el gen RET. Los ejemplos de tal polinucleótido incluyen, pero no se limitan a ellos, los polinucleótidos mostrados a continuación y polinucleótidos que se hibridan bajo condiciones rigurosas con polinucleótidos que consisten en secuencias complementarias a estos polinucleótidos (en particular polinucleótidos que codifican polipéptidos que tienen actividad de tirosina quinasa).

(1) Polinucleótido que constituye el gen de fusión entre el gen RT y el gen KIF5B:

30 Polinucleótido que comprende la secuencia de nucleótidos que se muestra en SEQ ID NO: 5

Polinucleótido que comprende la secuencia de nucleótidos que se muestra en SEQ ID NO: 6

Polinucleótido que comprende la secuencia de nucleótidos que se muestra en SEQ ID NO: 7

Polinucleótido que comprende la secuencia de nucleótidos que se muestra en SEQ ID NO: 8

Polinucleótido que comprende la secuencia de nucleótidos que se muestra en SEQ ID NO: 9

35 Polinucleótido que comprende la secuencia de nucleótidos que se muestra en SEQ ID NO: 10

Polinucleótido que comprende la secuencia de nucleótidos que se muestra en SEC ID NO: 11

Polinucleótido que comprende la secuencia de nucleótidos que se muestra en SEQ ID NO: 12

Polinucleótido que comprende la secuencia de nucleótidos que se muestra en SEQ ID NO: 13

Polinucleótido que comprende la secuencia de nucleótidos que se muestra en SEQ ID NO: 14

40 (2) Polinucleótido que constituye un gen de fusión entre el gen RET y el gen CCDC6:

Polinucleótido que comprende la secuencia de nucleótidos que se muestra en SEQ ID NO: 25

Polinucleótido que comprende la secuencia de nucleótidos que se muestra en SEQ ID NO: 26

(3) Polinucleótido que constituye el gen RET:

Polinucleótido que comprende la secuencia de nucleótidos que se muestra en SEQ ID NO: 1

45 Polinucleótido que comprende la secuencia de nucleótidos que se muestra en SEQ ID NO: 2

(4) Polinucleótido que tiene una base variada debido a una mutación puntual, mutación por delección o mutación por inserción en un polinucleótido que constituye un gen RET:

Polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos con una mutación en el nucleótido 2091G, 2261G, 2494G, 2562A, 2600G, 2861T o 2943T (por ejemplo, mutación 2091G>T, 2261G>A, 2494G>C, 2562A>T, 2600G>A, 2600G>C, 2861T>G o 2943T>C) de un polinucleótido que tiene la secuencia de nucleótidos que se muestra en la SEQ ID NO: 1.

- 5 Polinucleótido que comprende un polinucleótido que codifica un polipéptido con una mutación en el aminoácido C609, C611, C618, C620, C630, C634, E768, V804, S891, A883 o M918 (por ejemplo, mutación C634W, C634Y, E768D, V804M, V804L o M918T) de un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 3

El método para detectar una mutación en RET incluye además un método para detectar una mutación en la proteína RET además del método anterior.

- 10 El método para detectar una mutación en RET comprende la etapa de detectar la presencia de un polipéptido específico (denominado en adelante polipéptido a detectar) en una muestra obtenida del sujeto. La etapa de detección de un polipéptido a detectar implica preparar un lisado a partir de una muestra obtenida del sujeto (por ejemplo, tejidos cancerosos o células obtenidas del sujeto).

- 15 En el caso en que un polipéptido a detectar es una proteína de fusión entre proteína RET y otra proteína, la presencia del polipéptido a detectar puede detectarse, por ejemplo, mediante inmunoensayo o ensayo de actividad enzimática usando un anticuerpo contra KIF5B, CCDC6, NCOA4 o TRIM33 y un anticuerpo anti-RET en combinación. Preferiblemente, se puede usar un planteamiento tal como un inmunoensayo enzimático, ELISA tipo sándwich de dos anticuerpos, inmunoensayo fluorescente, radioinmunoensayo o transferencia Western usando un anticuerpo monoclonal o policlonal específico para el polipéptido a detectar. Además del método mencionado anteriormente, la detección de una mutación en la proteína RET (que incluye una mutación puntual, una mutación por delección y una mutación por inserción) puede realizarse detectando la presencia de un polipéptido que se ha de detectar usando transferencia Western, espectrometría de masas, o similares.

- 20 Los ejemplos de los polipéptidos a detectar incluyen, pero no se limitan a ellos, los polipéptidos mostrados a continuación y polipéptidos con delección, sustitución y/o inserción de uno o más aminoácidos (por ejemplo, 1 a 10, 1 a 5, o 1 a 3 aminoácidos) en estos polipéptidos (en particular polipéptidos que tienen actividad de tirosina quinasa).

(1) Polipéptido que constituye una proteína de fusión entre la proteína RET y la proteína KIF5B:

Polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEC ID NO: 15

Polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 16

Polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 17

- 30 Polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 18

Polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 19

Polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 20

Polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 21

Polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 22

- 35 Polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 23

Polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 24

(2) Polipéptido que constituye una proteína de fusión entre la proteína RET y la proteína CCDC6:

Polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEC ID NO: 27

Polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEC ID NO: 28

- 40 (3) Polipéptido que constituye la proteína RET

Polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 3

Polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 4

(4) Polipéptido que tiene una mutación puntual en un polipéptido que constituye proteína RET

- 45 Polipéptido codificado por un polinucleótido que comprende una secuencia de nucleótidos con una mutación en los nucleótidos 2091G, 2261G, 2494G, 2562A, 2600G, 2861T o 2943T (por ejemplo, mutación 2091G>T, 2261G>A,

2494G>C, 2562A>T, 2600G>A, 2600G>C, 2861T>G o 2943T>C) de un polinucleótido que tiene la secuencia de nucleótidos que se muestra en la SEQ ID NO: 1

- 5 Polipéptido con una mutación en el aminoácido C609, C611, C618, C620, C630, C634, G691, E768, Y791, V804, S891, A883 o M918 (por ejemplo mutación C634W, C634Y, G691S, E768D, Y791F, V804M, V804L, S891A o M918T) de un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO: 3.

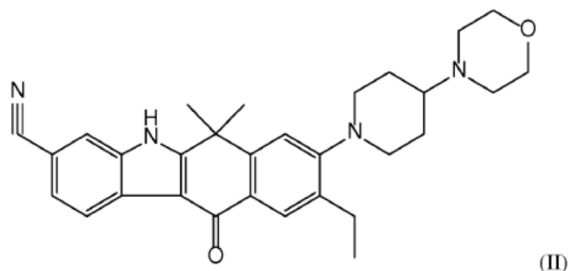
Además, la presencia del gen de fusión entre el gen RET y el gen KIF5B u otros genes de fusión se puede detectar mediante los métodos descritos en la Publicación Internacional nº WO2012/014795, Nature Medicine, 2012, 18, p. 378-381, J Clin Oncol, 30 (35), 10 de diciembre de 2012, p. 4352-9, Cancer Discov junio 2013, 3 (6), junio de 2013, p. 630-5, etc.

- 10 Además del método anterior, se puede detectar la activación de la tirosina quinasa de RET. La activación de la tirosina quinasa de RET puede confirmarse detectando RET fosforilada en un tejido tumoral mediante inmunotinción o similares usando un anticuerpo anti- RET fosforilado.

### Ejemplos

En adelante, la presente invención se describirá más específicamente con referencia a los Ejemplos.

- 15 El compuesto 1 (9-etil-6,6-dimetil-8-(4-(morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo [b] carbazol-3-carbonitrilo, o 9-etil-6,6-dimetil-8-[4-(morfolin-4-il) piperidin-1-il]-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo [b] carbazol-3-carbonitrilo) representado por la fórmula II (compuesto descrito en el Ejemplo 366 de WO2010/143664) se sometió a ensayos farmacológicos descritos en los Ejemplos 1 a 6.



- 20 Ejemplo 1

Evaluación de la actividad inhibidora de quinasa de RET y afinidad de unión.

- 25 La actividad inhibidora de quinasa de RET del compuesto 1 se evaluó con la actividad inhibidora frente a la reacción de fosforilación de un péptido biotinilado (EGPWLEEEEEAYGWMD) como un índice que usa quinasa de RET que contiene un dominio quinasa de RET etiquetado con GST N-terminalmente (Carna Biosciences). El péptido biotinilado fosforilado se detectó mediante el método TR-FRET (transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo) usando un anticuerpo anti-fosforilación marcado con europio. Se calculó una concentración del 50% de inhibición (valor  $IC_{50}$ ) por el método de regresión logística. Como resultado, el compuesto 1 exhibió una actividad inhibidora de quinasa de RET con un valor de  $IC_{50}$  de 4,8 nM.

- 30 La constante de disociación (valor  $K_d$ ) del compuesto 1 para quinasa de RET también se midió mediante KINOME<sub>SCAN</sub><sup>TM</sup> (DiscoverX). Como resultado, el compuesto 1 mostró afinidad de unión con RET con un valor de  $K_d$  de 7,6 nM.

### Ejemplo 2

Establecimiento de células que expresan KIF5B-RET y evaluación de la actividad inhibidora del crecimiento celular frente a estas células.

- 35 Un plásmido de expresión CS-GS 104J-M67 (GeneCopoeia) que contiene la variante 1 de KIF5B-RET (gen en el que una región del extremo N-terminal de KIF5B CDS al exón 15 se fusionó con una región del exón 12 de RET CDS al extremo C-terminal) (SEQ ID NO: 5), se transfectó en linfocitos de ratón Ba/F3 (RIKEN Cell Bank) mediante electroporación. Después de la transfección, las células se cultivaron durante la noche en un medio RPMI-1640 (Sigma-Aldrich) que contenía 10% de FBS (Bovogen Biologicals) y 1 ng/mL de IL-3 de ratón recombinante (R&D Systems). A continuación, el sobrenadante del cultivo se reemplazó con un medio RPMI-1640 que contenía 10% de FBS. Las células se sembraron en una placa de 96 pocillos mediante el método de dilución limitante. Aproximadamente 2 semanas más tarde, se detectó la expresión de RET fosforilada en células crecidas en ausencia de IL-3 mediante transferencia Western. Esto se usó como índice para establecer una línea celular Ba/F3 KIF5B-RET que expresa establemente KIF5B-RET.
- 40

Las células KIF5BR-RET Ba/F3 se sembraron en una placa de 96 pocillos a una concentración de 2500 células por pocillo en un medio RPMI-1640 que contiene 10% de SFB. Una sal hidrocioruro del compuesto 1 se diluyó de 1 nM a 10 µM (concentraciones finales) con dimetilsulfóxido y se añadió a la placa de 96 pocillos. Se añadió dimetilsulfóxido como control negativo. Después de cultivar a 37°C durante 2 días en presencia de 5% de CO<sub>2</sub>, se añadió a esto un reactivo de recuento de células del Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente CellTiter-Glo(R) (Promega Corporation) y se agitó, seguido de la medida de la intensidad de luminiscencia usando un aparato de medición de la luminiscencia Envision (PerkinElmer). El valor de medición en un pocillo suplementado con solamente un medio se definió como una viabilidad celular del 0%, mientras que el valor de medición en un pocillo suplementado con dimetilsulfóxido se definió como una viabilidad celular del 100%. La viabilidad celular de las células Ba/F3 KIF5B-RET se calculó a cada concentración del compuesto 1. El valor de IC<sub>50</sub> se determinó a partir de los valores obtenidos mediante el método de regresión logística. Como resultado, el compuesto 1 inhibió el crecimiento de células Ba/F3 KIF5B-RET con un valor de IC<sub>50</sub> de 86 nM.

Estos resultados demostraron que el compuesto 1 puede inhibir la actividad de quinasa de RET y puede inhibir el crecimiento de una línea de células que expresa KIF5B-RET.

15 Ejemplo 3

Evaluación de la actividad inhibidora del crecimiento celular frente a la línea celular de cáncer medular tiroideo TT.

La actividad inhibidora del crecimiento celular se evaluó usando una línea de células de cáncer medular tiroideo TT (American Type Culture Collection) con una mutación activa RET quinasa (C634W).

Las células TT se sembraron en una placa de 96 pocillos a una concentración de 5.000 células por pocillo en F-12K Nutrient Mixture (Life Technologies Corporation) que contenía 10% de FBS y se cultivaron durante la noche a 37°C en presencia de 5% de CO<sub>2</sub>. A continuación, se diluyó una sal hidrocioruro del compuesto 1 de 1 nM a 10 µM (concentraciones finales) con dimetilsulfóxido y se añadió a la placa de 96 pocillos. Se añadió dimetilsulfóxido como control negativo. Después de cultivar a 37°C durante 5 días en presencia de 5% de CO<sub>2</sub>, se añadió a ello un reactivo de recuento celular del Luminiscent Cell Viability Assay (Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente) CellTiter-Glo(R) y se agitó, seguido de la medición de la intensidad de luminiscencia usando un aparato de medición de luminiscencia Envision. El valor de la medida en un pozo suplementado con solamente un medio se definió como una viabilidad celular del 0%, mientras que el valor de la medida en un pozo suplementado con dimetilsulfóxido se definió como una tasa de supervivencia del 100%. La viabilidad celular de las células TT se calculó a cada concentración del compuesto 1. El valor de IC<sub>50</sub> se determinó a partir de los valores obtenidos mediante el método de regresión logística. Como resultado, el compuesto 1 inhibió el crecimiento celular de células TT con un valor de IC<sub>50</sub> de 190 nM.

Ejemplo 4

Actividad inhibidora de mutantes de quinasa de RET.

La actividad inhibidora de quinasa de RET mutante del compuesto 1 se evaluó con la actividad inhibidora frente a la reacción de fosforilación de un péptido biotinilado (EGPWLEEEEEAYGWMDF) como índice que usa una quinasa de RET mutante que contiene un dominio quinasa de RET etiquetado con GST N-terminalmente (Carna Biosciences, Millipore). El péptido biotinilado fosforilado se detectó mediante el método TR-FRET usando un anticuerpo anti-fosforilación marcado con europio. El valor IC<sub>50</sub> se calculó mediante el método de regresión logística. Los resultados de la prueba se muestran en la Tabla 1. El Compuesto 1 exhibió actividad inhibidora frente a cada mutante de quinasa de RET con una mutación (V804L, V804M) en un resto portero.

40 [Tabla 1]

Mutante de RET	IC <sub>50</sub> (nM)
RET G691S	9,5
RET Y791F	14
RET V804L	32
RET V804M	53
RET S891A	8,3
RET M918T	5,7

Ejemplo 5

Evaluación de la actividad inhibidora del crecimiento celular frente a la línea de células de cáncer de pulmón de células no pequeñas LC-2/ad.



La actividad inhibidora del crecimiento celular se evaluó usando una línea celular de cáncer de pulmón de células no pequeñas LC-2/ad (RIKEN, J Thorac Oncol. Dic. 2012, 7 (12), 1872-6) que alberga el gen de fusión CCDC6-RET.

5 Las células LC-2/ad se sembraron en una placa de 96 pocillos a una concentración de 2.000 células por pocillo en un medio de una mezcla 1:1 de RPMI-1640 y Ham que contiene 15% de FBS y 25 mM HEPES, y se cultivaron durante la noche a 37°C en presencia de 5% de CO<sub>2</sub>. A continuación, se diluyó una sal hidrocloreuro del compuesto 1 de 1 nM a 1 µM (concentraciones finales) con dimetilsulfóxido, y se añadió a la placa de 96 pocillos. Se añadió dimetilsulfóxido como control negativo. Después de cultivar a 37°C durante 5 días en presencia de 5% de CO<sub>2</sub>, se añadió a ello un reactivo de recuento celular Luminiscent Cell Viability Assay CellTiter-Glo(R) y se agitó, seguido de la medida de la intensidad de luminiscencia usando un aparato de medición de luminiscencia Envision. El valor de medida en un pocillo suplementado con solamente un medio se definió como una viabilidad celular del 0%, mientras que el valor de medida en un pocillo suplementado con dimetilsulfóxido se definió como una viabilidad celular del 100%. La viabilidad celular de las células LC-2/ad se calculó a cada concentración del compuesto 1. El valor de IC<sub>50</sub> se determinó a partir de los valores obtenidos por el método de regresión logística. Como resultado, el compuesto 1 inhibió el crecimiento de células LC-2/ad con un valor IC<sub>50</sub> de 190 nM.

#### 15 Ejemplo 6

Evaluación de la actividad antitumoral en el modelo de ratón xenoinjertado que alberga el gen de fusión CCDC6-RET.

La actividad antitumoral *in vivo* del compuesto 1 se evaluó en modelos de ratones implantados con la línea de células LC-2/ad de cáncer de pulmón de células no pequeñas. LC-2/ad se implantó por vía subcutánea en ratones SCID y se aleatorizó después de que el tamaño del tumor alcanzara 200 a 350 mm<sup>3</sup>. La administración del compuesto comenzó el día de la aleatorización. Los vehículos utilizados para disolver el compuesto fueron HCl 0,02 N, 10% dimetilsulfóxido, 10% de Cremophor EL, 15% de PEG400 y 15% de HPCD (2-hidroxipropil-β-ciclodextrina) (indicado por la concentración final). El Compuesto 1 se administró por vía oral una vez al día a cada ratón a una dosis de 20 mg/kg o 60 mg/kg durante 14 días. Como resultado, se confirmaron un efecto inhibidor del crecimiento tumoral dependiente de la dosis y una regresión tumoral para todos los tumores. Durante esta prueba, no se observó una pérdida significativa de peso corporal de un ratón a ninguna dosis. Los resultados sobre la actividad antitumoral se muestran en la FIG. 1.

#### Listado de secuencias

<110> Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha  
 <120> Inhibidor de RET  
 <130> PCT13-0036  
 30 <150> JP2012-211040  
 <151> 25-09-2012  
 <160> 46  
 <170> PatentIn version 3.5  
 <210> 1  
 35 <211> 4174  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens  
 <220>  
 <221> característica\_nueva  
 40 <223> Variante 4 del transcrito de RET (NM\_020630.4)  
 <400> 1

ES 2 692 664 T3

agtcccgcga ccgaagcagg gcgcgcagca gcgctgagtg ccccggaacg tgcgtcgcgc	60
ccccagtgtc cgtcgcgtcc gccgcgcccc gggcggggat ggggcggcca gactgagcgc	120
cgcacccgcc atccagaccc gccggcccta gccgcagtcc ctccagccgt ggccccagcg	180
cgcacgggcg atggcgaagg cgacgtccgg tgccgcgggg ctgcgtctgc tgttgctgct	240
gctgctgccg ctgctaggca aagtggcatt gggcctctac ttctcgaggg atgcttactg	300
ggagaagctg tatgtggacc aggcggcccg caccgccctg ctgtacgtcc atgccctgcg	360
ggacgccctt gaggaggtgc ccagcttccg cctgggccag catctctacg gcacgtaccg	420
cacacggctg catgagaaca actggatctg catccaggag gacaccggcc tcctctacct	480
taaccggagc ctggaccata gctcctggga gaagctcagt gtccgcaacc gcggctttcc	540
cctgctcacc gtctacctca aggtcttccg gtcaccacaca tcccttcgtg agggcgagtg	600
ccagtggcca ggctgtgccc gcgtataact ctcttcttc aacacctcct ttccagcctg	660
cagctccctc aagccccggg agctctgctt cccagagaca aggcctcct tccgcattcg	720
ggagaaccga cccccaggca ccttccacca gttccgcctg ctgcctgtgc agttcttgtg	780
ccccaacatc agcgtggcct acaggctcct ggagggtgag ggtctgccct tccgctgcgc	840
cccggacagc ctggaggtga gcacgcgctg ggcctggac cgcgagcagc gggagaagta	900
cgagctggtg gccgtgtgca ccgtgcacgc cggcgcgcgc gaggaggtgg tgatggtgcc	960
cttcccggtg accgtgtacg acgaggacga ctccggcggc accttccccg cgggcgtcga	1020
caccgccagc gccgtggtgg agttcaagcg gaaggaggac accgtggtgg ccacgctgcg	1080
tgtcttcgat gcagacgtgg tacctgcac caggggagctg gtgaggcggg acacaagcac	1140

ES 2 692 664 T3

gctgctcccc	ggggacacct	gggccagca	gacctccgg	gtggaacact	ggccaacga	1200
gacctcggtc	caggccaacg	gcagcttcgt	gcgggcgacc	gtacatgact	ataggctggt	1260
tctcaaccgg	aacctctcca	tctcggagaa	ccgcaccatg	cagctggcgg	tgctggtcaa	1320
tgactcagac	ttccagggcc	caggagcggg	cgtcctcttg	ctccacttca	acgtgtcgg	1380
gctgccggtc	agcctgcacc	tgcccagtac	ctactccctc	tccgtgagca	ggagggctcg	1440
ccgatttgcc	cagatcggga	aagtctgtgt	ggaaaactgc	caggcattca	gtggcatcaa	1500
cgtccagtac	aagctgcatt	cctctggtgc	caactgcagc	acgctagggg	tggtcacctc	1560
agccgaggac	acctcgggga	tcctgtttgt	gaatgacacc	aaggccctgc	ggcggcccaa	1620
gtgtgccgaa	cttactaca	tggtggtggc	caccgaccag	cagacctcta	ggcaggccca	1680
ggcccagctg	cttgtaacag	tggaggggtc	atatgtggcc	gaggaggcgg	gctgccccct	1740
gtcctgtgca	gtcagcaaga	gacggctgga	gtgtgaggag	tgtggcggcc	tgggctcccc	1800
aacaggcagg	tgtgagtgga	ggcaaggaga	tggcaaaggg	atcaccagga	acttctccac	1860
ctgctctccc	agcaccaaga	cctgccccga	cggccactgc	gatgttgg	agaccaaga	1920
catcaacatt	tgccctcagg	actgcctccg	gggcagcatt	gttgggggac	acgagcctgg	1980
ggagccccgg	gggattaaag	ctggctatgg	cacctgcaac	tgcttccctg	aggaggagaa	2040
gtgcttctgc	gagcccgaag	acatccagga	tccactgtgc	gacgagctgt	gccgcacggt	2100
gatcgcagcc	gctgtcctct	tctccttcat	cgtctcggtg	ctgctgtctg	ccttctgcat	2160
ccactgctac	cacaagtttg	cccacaagcc	acctatctcc	tcagctgaga	tgaccttccg	2220
gaggccccgc	caggccttcc	cggtcageta	ctcctcttcc	ggtgccccgc	ggcctctgct	2280
ggactccatg	gagaaccagg	tctccgtgga	tgccttcaag	atcctggagg	atccaaagtg	2340
ggaattccct	cggaagaact	tggttcttgg	aaaaactcta	ggagaaggcg	aatttgaaa	2400
agtgggtcaag	gcaacggcct	tccatctgaa	aggcagagca	gggtacacca	cgggtggcctg	2460
gaagatgctg	aaagagaacg	cctccccgag	tgagcttcca	gacctgctgt	cagagttcaa	2520
cgtcctgaag	caggtcaacc	accacatgt	catcaaattg	tatggggcct	gcagccagga	2580
tggccccgctc	ctcctcatcg	tggagtacgc	caaatacggc	tccttgcggg	gcttctccg	2640
cgagagccgc	aaagtggggc	ctggctacct	gggcagtgga	ggcagccgca	actccagctc	2700
cctggaccac	ccggatgagc	gggccctcac	catgggcgac	ctcatctcat	ttgcctggca	2760
gatctcacag	gggatgcagt	atctggccga	gatgaagctc	gttcatcggg	acttggcagc	2820
cagaaacatc	ctggtagctg	aggggcggaa	gatgaagatt	tcggatttcg	gcttgtcccg	2880
agatgtttat	gaagaggatt	cctacgtgaa	gaggagccag	ggtcggattc	cagttaaatg	2940
gatggcaatt	gaatcccttt	ttgatcatat	ctacaccacg	caaagtgatg	tatggtcttt	3000

ES 2 692 664 T3

tgggtgcctg ctgtgggaga tcgtgaccct aggggggaaac ccctatcctg ggattcctcc 3060  
 tgagcggctc ttcaaccttc tgaagaccgg ccaccggatg gagaggccag acaactgcag 3120  
 cgaggagatg taccgcctga tgctgcaatg ctggaagcag gagccggaca aaaggccggt 3180  
 gtttgccggac atcagcaaag acctggagaa gatgatgggt aagaggagag actacttgga 3240  
 ccttgccggcg tccactccat ctgactccct gatttatgac gacggcctct cagaggagga 3300  
 gacaccgctg gtggactgta ataatgcccc cctccctcga gccctccctt ccacatggat 3360  
 tgaaaacaaa ctctatggta gaatttccca tgcatttact agattctagc accgctgtcc 3420  
 cctctgcact atccttcctc tctgtgatgc tttttaaaaa tgtttctggt ctgaacaaaa 3480  
 ccaaagtctg ctctgaacct ttttatttgt aaatgtctga ctttgcatcc agtttacatt 3540  
 taggcattat tgcaactatg tttttctaaa aggaagtgaa aataagtgta attaccacat 3600  
 tgcccagcaa cttaggatgg tagaggaaaa aacagatcag ggcggaactc tcaggggaga 3660  
 ccaagaacag gttgaataag gcgcttctgg ggtgggaatc aagtcatagt acttctactt 3720  
 taactaagtg gataaatata caaatctggg gaggtattca gttgagaaag gagccaccag 3780  
 caccactcag cctgcactgg gagcacagcc aggttcccc agaccctcc tgggcaggca 3840  
 ggtgcctctc agaggccacc cggcactggc gagcagccac tggccaagcc tcagccccag 3900  
 tcccagccac atgtcctcca tcaggggtag cgaggttgca ggagctggct ggcctggga 3960  
 ggacgcaccc cactgctgt tttcacatcc tttcccttac ccacctcag gacggttgtc 4020  
 acttatgaag tcagtgctaa agctggagca gttgcttttt gaaagaacat ggtctgtggt 4080  
 gctgtggtct tacaatggac agtaaatatg gttcttgcca aaactcctc ttttgtcttt 4140  
 gattaatac tagaaattta aaaaaaaaaa aaaa 4174

<210> 2  
 <211> 5629  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

5

<220>  
 <221> característica\_nueva  
 <223> Variante 2 del transcrito de RET (NM\_020975.4)

<400> 2

agtcccgcga ccgaagcagg gcgcgagca gcgctgagtg ccccggaacg tgcgtcgcgc 60  
 cccagtgtc cgtcgcgtcc gccgcgcccc gggcggggat gggcgggcca gactgagcgc 120  
 cgcacccgcc atccagacct gccggcccta gccgcagtcc ctccagccgt ggccccagcg 180  
 cgcacggggcg atggcgaagg cgacgtccgg tgccgcgggg ctgctgtctgc tgttgcgtct 240  
 gctgctgccg ctgctaggca aagtggcatt gggcctctac ttctcgaggg atgcttactg 300  
 ggagaagctg tatgtggacc aggcggccgg cagcccttg ctgtacgtcc atgccctgcg 360

10

ES 2 692 664 T3

ggacgcccct gaggaggtgc ccagcttccg cctgggccag catctctacg gcacgtaccg 420  
 cacacggctg catgagaaca actggatctg catccaggag gacaccggcc tctctacct 480  
 taaccggagc ctggaccata gctcctggga gaagctcagt gtccgcaacc gcggctttcc 540  
 cctgctcacc gtctacctca aggtcttccg gtcaccacaca tcccttcgtg agggcgagtg 600  
 ccagtggcca ggctgtgccc gcgtataactt ctcttcttc aacacctcct ttccagcctg 660  
 cagctccctc aagccccggg agctctgctt cccagagaca aggccctcct tccgcattcg 720  
 ggagaaccga cccccaggca ccttccacca gttccgcctg ctgcctgtgc agttcttgtg 780  
 ccccaacatc agcgtggcct acaggctcct ggaggggtgag ggtctgccct tccgctgcgc 840  
 cccggacagc ctggaggtga gcacgcgctg ggccctggac cgcgagcagc gggagaagta 900  
 cgagctggtg gccgtgtgca ccgtgcacgc cggcgcgcgc gaggaggtgg tgatggtgcc 960  
 ctccccggtg accgtgtacg acgaggacga ctcggcgccc accttccccg cgggcgtcga 1020  
 caccgccagc gccgtggtgg agttcaagcg gaaggaggac accgtggtgg ccacgctgcg 1080  
 tgtcttcgat gcagacgtgg tacctgcac cagggagctg gtgaggcgg acacaagcac 1140  
 gctgctcccc ggggacacct gggcccagca gaccttccgg gtggaacact ggcccaacga 1200  
 gacctcggtc caggccaacg gcagcttcgt gcgggcgacc gtacatgact ataggctggt 1260  
 tctcaaccgg aacctctcca tctcggagaa ccgcaccatg cagctggcgg tgctggtcaa 1320  
 tgactcagac ttccagggcc caggagcggg cgtcctcttg ctccacttca acgtgtcgg 1380  
 gctgccggtc agcctgcacc tgcccagtac ctactccctc tccgtgagca ggagggctcg 1440  
 ccgatttgcc cagatcggga aagtctgtgt ggaaaactgc caggcattca gtggcatcaa 1500  
 cgtccagtac aagctgcatt cctctggtgc caactgcagc acgctagggg tggtcacctc 1560  
 agccgaggac acctcgggga tctgtttgt gaatgacacc aaggccctgc ggcggcccaa 1620  
 gtgtgccgaa cttcactaca tgggtggtgg caccgaccag cagacctcta ggcaggccca 1680  
 ggcccagctg cttgtaacag tggaggggtc atatgtggcc gaggaggcgg gctgccccct 1740  
 gtctctgtgca gtcagcaaga gacggctgga gtgtgaggag tgtggcggcc tgggctcccc 1800  
 aacaggcagg tgtgagtgga ggcaaggaga tggcaaagg atcaccagga acttctccac 1860  
 ctgctctccc agcaccaaga cctgccccga cggccactgc gatggtgtgg agaccaaga 1920  
 catcaacatt tgccctcagg actgcctccg gggcagcatt gttgggggac acgagcctgg 1980  
 ggagccccgg gggattaaag ctggctatgg cacctgcaac tgcttccctg aggaggagaa 2040  
 gtgcttctgc gagcccgaag acatccagga tccactgtgc gacgagctgt gccgcacggt 2100  
 gatcgcagcc gctgtcctct tctccttcat cgtctcgggt ctgctgtctg ccttctgcat 2160  
 ccaactgctac cacaagtttg cccacaagcc acccatctcc tcagctgaga tgaccttccg 2220

ES 2 692 664 T3

gaggcccgcc caggccttcc cggtcagcta ctctcttcc ggtgcccgcc ggccctcgct 2280  
ggactccatg gagaaccagg tctccgtgga tgccttcaag atcctggagg atccaaagtg 2340  
ggaattccct cggaagaact tggttcttgg aaaaactcta ggagaaggcg aatttgaaa 2400  
agtggcaag gcaacggcct tccatctgaa aggcaagca gggtacacca cgggtggcct 2460  
gaagatgctg aaagagaacg cctccccgag tgagcttca gacctgctgt cagagttcaa 2520  
cgtcctgaag caggcaacc acccacatgt catcaaattg tatggggcct gcagccagga 2580  
tggcccgcct ctctcatcg tggagtacgc caaatacggc tccctgcggg gcttctccg 2640  
cgagagccgc aaagtggggc ctggctacct gggcagtga ggcagccga actccagctc 2700  
cctggaccac ccgatgagc gggccctcac catgggcgac ctcatctcat ttgcctggca 2760  
gatctcacag gggatgcagt atctggccga gatgaagctc gttcatcggg acttggcagc 2820  
cagaaacatc ctggtagctg aggggcgaa gatgaagatt tcggatttcg gcttgtcccg 2880  
agatgtttat gaagaggatt cctacgtgaa gaggagccag ggtcggattc cagttaaagt 2940  
gatggcaatt gaatcccttt ttgatcatat ctacaccacg caaagtgatg tatggctttt 3000  
tgggtgcctg ctgtgggaga tcgtgaccct agggggaaac ccctatcctg ggattcctcc 3060  
tgagcggctc ttcaaccttc tgaagaccgg ccaccggatg gagaggccag acaactgcag 3120  
cgaggagatg taccgcctga tgctgcaatg ctggaagcag gagccggaca aaaggccggt 3180  
gtttgcggac atcagcaaag acctggagaa gatgatggtt aagaggagag actacttggg 3240  
ccttgccggc tccactccat ctgactccct gatttatgac gacggcctct cagaggagga 3300  
gacaccgctg gtggactgta ataatgcccc cctccctcga gccctccctt ccacatggat 3360  
tgaaaacaaa ctctatggca tgtcagacc gaactggcct ggagagagtc ctgtaccact 3420  
cacgagagct gatggcacta aactgggtt tccaagatat ccaaatgata gtgtatatgc 3480  
taactggatg ctttcaccct cagcggcaaa attaatggac acgtttgata gttaacattt 3540  
ctttgtgaaa ggtaatggac tcacaagggg aagaaacatg ctgagaatgg aaagtctacc 3600  
ggccctttct ttgtgaacgt cacattggcc gagccgtgtt cagttcccag gtggcagact 3660  
cgtttttggt agtttgttt aactccaag gtggttttac ttctgatagc cggtgatttt 3720  
ccctcctagc agacatgcca caccgggtaa gagctctgag tcttagtggg taagcattcc 3780  
tttctcttca gtgccagca gcaccagtg ttggtctgtg tccatcagtg accaccaaca 3840  
ttctgtgttc acatgtgtgg gtccaacact tactacctgg tgtatgaaat tggacctgaa 3900  
ctgttggatt tttctagttg ccgcaaaca aggcaaaaaa atttaacat gaagcacaca 3960  
cacaaaaaag gcagtaggaa aatgctggc cctgatgacc tgtccttatt cagaatgaga 4020  
gactgccccg ggggcctggg gtagtgtca atgcccctcc agggctggag ggggaagagg 4080  
gccccgagga tgggcctggg ctcagcattc gagatcttga gaatgatttt tttttaatca 4140

ES 2 692 664 T3

tgcaaccttt ccttaggaag acatttggtt ttcatcatga ttaagatgat tcctagattt 4200  
 agcacaatgg agagattcca tgccatcttt actatgtgga tgggtggtatc agggaagagg 4260  
 gctcacaaga cacatttgtc ccccgggccc accacatcat cctcacgtgt tcggtactga 4320  
 gcagccacta cccctgatga gaacagtatg aagaaagggg gctgttgag tcccagaatt 4380  
 gctgacagca gaggctttgc tgctgtgaat cccacctgcc accagcctgc agcacacccc 4440  
 acagccaagt agaggcgaag gcagtggctc atcctacctg ttaggagcag gtagggcttg 4500  
 tactcacttt aatttgaatc ttatcaactt actcataaag ggacaggcta gctagctgtg 4560  
 ttagaagtag caatgacaat gaccaaggac tgctacacct ctgattacaa ttctgatgtg 4620  
 aaaaagatgg tgtttggctc ttatagagcc tgtgtgaaag gccatggat cagctcttcc 4680  
 tgtgtttgta atttaatgct gctacaagat gtttctgttt cttagattct gaccatgact 4740  
 cataagcttc ttgtcattct tcattgcttg tttgtggtca cagatgcaca aactcctcc 4800  
 agtcttgtgg gggcagcttt tgggaagtct cagcagctct tctggctgtg ttgtcagcac 4860  
 tgtaacttcg cagaaaagag tcggattacc aaaacactgc ctgctcttca gacttaaagc 4920  
 actgatagga cttaaaatag tctcattcaa atactgtatt ttatataggc atttcacaaa 4980  
 aacagcaaaa ttgtggcatt ttgtgaggcc aaggcttga tgcgtgtgta atagagcctt 5040  
 gtggtgtgtg cgcacacacc cagagggaga gtttgaaaaa tgcttattgg acacgtaacc 5100  
 tggctctaata ttgggctggt tttcagatac actgtgataa gttcttttac aaatatctat 5160  
 agacatggta aacttttggg tttcagatat gcttaatgat agtcttacta aatgcagaaa 5220  
 taagaataaa ctttctcaaa ttattaaaaa tgcctacaca gtaagtgtga attgctgcaa 5280  
 caggtttggt ctcaggaggg taagaactcc aggtctaaac agctgacca gtgatgggga 5340  
 atttatcctt gaccaattta tccttgacca ataacctaat tgtctattcc tgagttataa 5400  
 aagtcccat ccttattagc tctactggaa ttttcataca cgtaaagca gaagttacta 5460  
 agtattaagt attactgagt attaagtagt aatctgtcag ttattaaaat ttgtaaaatc 5520  
 tatttatgaa aggtcattaa accagatcat gttccttttt ttgtaatcaa ggtgactaag 5580  
 aaaaatcagtt gtgtaaataa aatcatgtat cataaaaaaa aaaaaaaa 5629

<210> 3  
 <211> 1072  
 <212> PRT  
 5 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> CARACTERÍSTICA\_NUEVA  
 <223> Isoforma c del precursor de RET (NP\_065681.1)

<400> 3

ES 2 692 664 T3

Met Ala Lys Ala Thr Ser Gly Ala Ala Gly Leu Arg Leu Leu Leu Leu  
1 5 10 15

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

Arg Asp Ala Tyr Trp Glu Lys Leu Tyr Val Asp Gln Ala Ala Gly Thr  
35 40 45

Pro Leu Leu Tyr Val His Ala Leu Arg Asp Ala Pro Glu Glu Val Pro  
50 55 60

Ser Phe Arg Leu Gly Gln His Leu Tyr Gly Thr Tyr Arg Thr Arg Leu  
65 70 75 80

His Glu Asn Asn Trp Ile Cys Ile Gln Glu Asp Thr Gly Leu Leu Tyr  
85 90 95

Leu Asn Arg Ser Leu Asp His Ser Ser Trp Glu Lys Leu Ser Val Arg  
100 105 110

Asn Arg Gly Phe Pro Leu Leu Thr Val Tyr Leu Lys Val Phe Leu Ser  
115 120 125

Pro Thr Ser Leu Arg Glu Gly Glu Cys Gln Trp Pro Gly Cys Ala Arg  
130 135 140

Val Tyr Phe Ser Phe Phe Asn Thr Ser Phe Pro Ala Cys Ser Ser Leu  
145 150 155 160

Lys Pro Arg Glu Leu Cys Phe Pro Glu Thr Arg Pro Ser Phe Arg Ile  
165 170 175

Arg Glu Asn Arg Pro Pro Gly Thr Phe His Gln Phe Arg Leu Leu Pro  
180 185 190

Val Gln Phe Leu Cys Pro Asn Ile Ser Val Ala Tyr Arg Leu Leu Glu  
195 200 205

Gly Glu Gly Leu Pro Phe Arg Cys Ala Pro Asp Ser Leu Glu Val Ser  
210 215 220

Thr Arg Trp Ala Leu Asp Arg Glu Gln Arg Glu Lys Tyr Glu Leu Val  
225 230 235 240

Ala Val Cys Thr Val His Ala Gly Ala Arg Glu Glu Val Val Met Val  
245 250 255



ES 2 692 664 T3

Pro Phe Pro Val Thr Val Tyr Asp Glu Asp Asp Ser Ala Pro Thr Phe  
 260 265 270

Pro Ala Gly Val Asp Thr Ala Ser Ala Val Val Glu Phe Lys Arg Lys  
 275 280 285

Glu Asp Thr Val Val Ala Thr Leu Arg Val Phe Asp Ala Asp Val Val  
 290 295 300

Pro Ala Ser Gly Glu Leu Val Arg Arg Tyr Thr Ser Thr Leu Leu Pro  
 305 310 315 320

Gly Asp Thr Trp Ala Gln Gln Thr Phe Arg Val Glu His Trp Pro Asn  
 325 330 335

Glu Thr Ser Val Gln Ala Asn Gly Ser Phe Val Arg Ala Thr Val His  
 340 345 350

Asp Tyr Arg Leu Val Leu Asn Arg Asn Leu Ser Ile Ser Glu Asn Arg  
 355 360 365

Thr Met Gln Leu Ala Val Leu Val Asn Asp Ser Asp Phe Gln Gly Pro  
 370 375 380

Gly Ala Gly Val Leu Leu Leu His Phe Asn Val Ser Val Leu Pro Val  
 385 390 395 400

Ser Leu His Leu Pro Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Val Ser Arg Arg Ala  
 405 410 415

Arg Arg Phe Ala Gln Ile Gly Lys Val Cys Val Glu Asn Cys Gln Ala  
 420 425 430

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

Cys Ser Thr Leu Gly Val Val Thr Ser Ala Glu Asp Thr Ser Gly Ile  
 450 455 460

Leu Phe Val Asn Asp Thr Lys Ala Leu Arg Arg Pro Lys Cys Ala Glu  
 465 470 475 480

Leu His Tyr Met Val Val Ala Thr Asp Gln Gln Thr Ser Arg Gln Ala  
 485 490 495

Gln Ala Gln Leu Leu Val Thr Val Glu Gly Ser Tyr Val Ala Glu Glu

ES 2 692 664 T3

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

ES 2 692 664 T3

Thr Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Glu Asn Ala Ser Pro Ser Glu  
755 760 765

Leu Arg Asp Leu Leu Ser Glu Phe Asn Val Leu Lys Gln Val Asn His  
770 775 780

Pro His Val Ile Lys Leu Tyr Gly Ala Cys Ser Gln Asp Gly Pro Leu  
785 790 795 800

Leu Leu Ile Val Glu Tyr Ala Lys Tyr Gly Ser Leu Arg Gly Phe Leu  
805 810 815

Arg Glu Ser Arg Lys Val Gly Pro Gly Tyr Leu Gly Ser Gly Gly Ser  
820 825 830

Arg Asn Ser Ser Ser Leu Asp His Pro Asp Glu Arg Ala Leu Thr Met  
835 840 845

Gly Asp Leu Ile Ser Phe Ala Trp Gln Ile Ser Gln Gly Met Gln Tyr  
850 855 860

Leu Ala Glu Met Lys Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile  
865 870 875 880

Leu Val Ala Glu Gly Arg Lys Met Lys Ile Ser Asp Phe Gly Leu Ser  
885 890 895

Arg Asp Val Tyr Glu Glu Asp Ser Tyr Val Lys Arg Ser Gln Gly Arg  
900 905 910

Ile Pro Val Lys Trp Met Ala Ile Glu Ser Leu Phe Asp His Ile Tyr  
915 920 925

Thr Thr Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile  
930 935 940

Val Thr Leu Gly Gly Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Pro Pro Glu Arg Leu  
945 950 955 960

Phe Asn Leu Leu Lys Thr Gly His Arg Met Glu Arg Pro Asp Asn Cys  
965 970 975

Ser Glu Glu Met Tyr Arg Leu Met Leu Gln Cys Trp Lys Gln Glu Pro  
980 985 990

Asp Lys Arg Pro Val Phe Ala Asp Ile Ser Lys Asp Leu Glu Lys Met  
995 1000 1005

ES 2 692 664 T3

Met Val Lys Arg Arg Asp Tyr Leu Asp Leu Ala Ala Ser Thr Pro  
 1010 1015 1020

Ser Asp Ser Leu Ile Tyr Asp Asp Gly Leu Ser Glu Glu Glu Thr  
 1025 1030 1035

Pro Leu Val Asp Cys Asn Asn Ala Pro Leu Pro Arg Ala Leu Pro  
 1040 1045 1050

Ser Thr Trp Ile Glu Asn Lys Leu Tyr Gly Arg Ile Ser His Ala  
 1055 1060 1065

Phe Thr Arg Phe  
 1070

- <210> 4
- <211> 1114
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens

5

- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA\_NUEVA
- <223> Isoforma a del precursor de RET (NP\_066124.1)
- <400> 4

Met Ala Lys Ala Thr Ser Gly Ala Ala Gly Leu Arg Leu Leu Leu Leu  
 1 5 10 15

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

Arg Asp Ala Tyr Trp Glu Lys Leu Tyr Val Asp Gln Ala Ala Gly Thr  
 35 40 45

Pro Leu Leu Tyr Val His Ala Leu Arg Asp Ala Pro Glu Glu Val Pro  
 50 55 60

Ser Phe Arg Leu Gly Gln His Leu Tyr Gly Thr Tyr Arg Thr Arg Leu  
 65 70 75 80

His Glu Asn Asn Trp Ile Cys Ile Gln Glu Asp Thr Gly Leu Leu Tyr  
 85 90 95

Leu Asn Arg Ser Leu Asp His Ser Ser Trp Glu Lys Leu Ser Val Arg  
 100 105 110

Asn Arg Gly Phe Pro Leu Leu Thr Val Tyr Leu Lys Val Phe Leu Ser  
 115 120 125

10

ES 2 692 664 T3

Pro Thr Ser Leu Arg Glu Gly Glu Cys Gln Trp Pro Gly Cys Ala Arg  
 130 135 140

Val Tyr Phe Ser Phe Phe Asn Thr Ser Phe Pro Ala Cys Ser Ser Leu  
 145 150 155 160

Lys Pro Arg Glu Leu Cys Phe Pro Glu Thr Arg Pro Ser Phe Arg Ile  
 165 170 175

Arg Glu Asn Arg Pro Pro Gly Thr Phe His Gln Phe Arg Leu Leu Pro  
 180 185 190

Val Gln Phe Leu Cys Pro Asn Ile Ser Val Ala Tyr Arg Leu Leu Glu  
 195 200 205

Gly Glu Gly Leu Pro Phe Arg Cys Ala Pro Asp Ser Leu Glu Val Ser  
 210 215 220

Thr Arg Trp Ala Leu Asp Arg Glu Gln Arg Glu Lys Tyr Glu Leu Val  
 225 230 235 240

Ala Val Cys Thr Val His Ala Gly Ala Arg Glu Glu Val Val Met Val  
 245 250 255

Pro Phe Pro Val Thr Val Tyr Asp Glu Asp Asp Ser Ala Pro Thr Phe  
 260 265 270

Pro Ala Gly Val Asp Thr Ala Ser Ala Val Val Glu Phe Lys Arg Lys  
 275 280 285

Glu Asp Thr Val Val Ala Thr Leu Arg Val Phe Asp Ala Asp Val Val  
 290 295 300

Pro Ala Ser Gly Glu Leu Val Arg Arg Tyr Thr Ser Thr Leu Leu Pro  
 305 310 315 320

Gly Asp Thr Trp Ala Gln Gln Thr Phe Arg Val Glu His Trp Pro Asn  
 325 330 335

Glu Thr Ser Val Gln Ala Asn Gly Ser Phe Val Arg Ala Thr Val His  
 340 345 350

Asp Tyr Arg Leu Val Leu Asn Arg Asn Leu Ser Ile Ser Glu Asn Arg  
 355 360 365

Thr Met Gln Leu Ala Val Leu Val Asn Asp Ser Asp Phe Gln Gly Pro

ES 2 692 664 T3

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

ES 2 692 664 T3

Ile Gln Asp Pro Leu Cys Asp Glu Leu Cys Arg Thr Val Ile Ala Ala  
625 630 635 640

Ala Val Leu Phe Ser Phe Ile Val Ser Val Leu Leu Ser Ala Phe Cys  
645 650 655

Ile His Cys Tyr His Lys Phe Ala His Lys Pro Pro Ile Ser Ser Ala  
660 665 670

Glu Met Thr Phe Arg Arg Pro Ala Gln Ala Phe Pro Val Ser Tyr Ser  
675 680 685

Ser Ser Gly Ala Arg Arg Pro Ser Leu Asp Ser Met Glu Asn Gln Val  
690 695 700

Ser Val Asp Ala Phe Lys Ile Leu Glu Asp Pro Lys Trp Glu Phe Pro  
705 710 715 720

Arg Lys Asn Leu Val Leu Gly Lys Thr Leu Gly Glu Gly Glu Phe Gly  
725 730 735

Lys Val Val Lys Ala Thr Ala Phe His Leu Lys Gly Arg Ala Gly Tyr  
740 745 750

Thr Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Glu Asn Ala Ser Pro Ser Glu  
755 760 765

Leu Arg Asp Leu Leu Ser Glu Phe Asn Val Leu Lys Gln Val Asn His  
770 775 780

Pro His Val Ile Lys Leu Tyr Gly Ala Cys Ser Gln Asp Gly Pro Leu  
785 790 795 800

Leu Leu Ile Val Glu Tyr Ala Lys Tyr Gly Ser Leu Arg Gly Phe Leu  
805 810 815

Arg Glu Ser Arg Lys Val Gly Pro Gly Tyr Leu Gly Ser Gly Gly Ser  
820 825 830

Arg Asn Ser Ser Ser Leu Asp His Pro Asp Glu Arg Ala Leu Thr Met  
835 840 845

Gly Asp Leu Ile Ser Phe Ala Trp Gln Ile Ser Gln Gly Met Gln Tyr  
850 855 860

Leu Ala Glu Met Lys Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile  
865 870 875 880

ES 2 692 664 T3

Leu Val Ala Glu Gly Arg Lys Met Lys Ile Ser Asp Phe Gly Leu Ser  
885 890 895

Arg Asp Val Tyr Glu Glu Asp Ser Tyr Val Lys Arg Ser Gln Gly Arg  
900 905 910

Ile Pro Val Lys Trp Met Ala Ile Glu Ser Leu Phe Asp His Ile Tyr  
915 920 925

Thr Thr Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile  
930 935 940

Val Thr Leu Gly Gly Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Pro Pro Glu Arg Leu  
945 950 955 960

Phe Asn Leu Leu Lys Thr Gly His Arg Met Glu Arg Pro Asp Asn Cys  
965 970 975

Ser Glu Glu Met Tyr Arg Leu Met Leu Gln Cys Trp Lys Gln Glu Pro  
980 985 990

Asp Lys Arg Pro Val Phe Ala Asp Ile Ser Lys Asp Leu Glu Lys Met  
995 1000 1005

Met Val Lys Arg Arg Asp Tyr Leu Asp Leu Ala Ala Ser Thr Pro  
1010 1015 1020

Ser Asp Ser Leu Ile Tyr Asp Asp Gly Leu Ser Glu Glu Glu Thr  
1025 1030 1035

Pro Leu Val Asp Cys Asn Asn Ala Pro Leu Pro Arg Ala Leu Pro  
1040 1045 1050

Ser Thr Trp Ile Glu Asn Lys Leu Tyr Gly Met Ser Asp Pro Asn  
1055 1060 1065

Trp Pro Gly Glu Ser Pro Val Pro Leu Thr Arg Ala Asp Gly Thr  
1070 1075 1080

Asn Thr Gly Phe Pro Arg Tyr Pro Asn Asp Ser Val Tyr Ala Asn  
1085 1090 1095

Trp Met Leu Ser Pro Ser Ala Ala Lys Leu Met Asp Thr Phe Asp  
1100 1105 1110

Ser



ES 2 692 664 T3

<210> 5  
 <211> 2808  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

5 <220>  
 <221> característica\_nueva  
 <223> KIF5B-RET (variante 4 de K15;R12)

<400> 5

atggcggacc tggccgagtg caacatcaaa gtgatgtgtc gcttcagacc tctcaacgag	60
tctgaagtga accgcggcga caagtacatc gcccaagtttc agggagaaga cacggtcgtg	120
atcgcgtcca agccttatgc atttgatcgg gtgttccagt caagcacatc tcaagagcaa	180
gtgtataatg actgtgcaaa gaagattggt aaagatgtac ttgaaggata taatggaaca	240
atatttgcat atggacaaac atcctctggg aagacacaca caatggaggg taaacttcat	300
gatccagaag gcatgggaat tattccaaga atagtgcaag atatTTTTaa ttatatttac	360
tccatggatg aaaatttggga atttcatatt aaggtttcat attttgaaat atatttggat	420
aagataaggg acctgttaga tgtttcaaag accaaccttt cagttcatga agacaaaaac	480
cgagttccct atgtaaaggg gtgcacagag cgttttgtat gtagtccaga tgaagttatg	540
gataccatag atgaaggaaa atccaacaga catgtagcag ttacaaatat gaatgaacat	600
agctctagga gtcacagtat atttcttatt aatgtcaaac aagagaacac acaaacggaa	660
caaaagctga gtggaaaact ttatctgggt gatttagctg gtagtgaaaa ggtagtaaa	720
actggagctg aaggtgctgt gctggatgaa gctaaaaaca tcaacaagtc actttctgct	780
cttgaaaatg ttatTTctgc tttggctgag ggtagtacat atgttccata tcgagatagt	840
aaaatgacaa gaatccttca agattcatta ggtggcaact gtagaaccac tattgtaatt	900
tgctgctctc catcatcata caatgagtct gaaacaaaat ctacactctt atttggccaa	960
agggccaaaa caattaagaa cacagtttgt gtcaatgtgg agttaactgc agaacagtgg	1020
aaaaagaagt atgaaaaaga aaaagaaaaa aataagatcc tgcggaacac tattcagtgg	1080
cttgaaaatg agctcaacag atggcgtaat ggggagacgg tgcctattga tgaacagttt	1140
gacaaagaga aagccaactt ggaagctttc acagtggata aagatattac tcttaccaat	1200
gataaaccag caaccgcaat tggagttata ggaaatttta ctgatgctga aagaagaaag	1260
tgtgaagaag aaattgctaa attatacaaa cagcttgatg acaaggatga agaaattaac	1320
cagcaaagtc aactggtaga gaaactgaag acgcaaagtgt tggatcagga ggagcttttg	1380
gcatctacca gaagggatca agacaatatg caagctgagc tgaatcgctt tcaagcagaa	1440
aatgatgcct ctaaagaaga agtgaaagaa gttttacagg ccctagaaga acttgctgtc	1500

ES 2 692 664 T3

aattatgatc agaagtctca ggaagttgaa gacaaaacta aggaatatga attgcttagt 1560  
gatgaattga atcagaaatc ggcaacttta gcgagtatag atgctgagct tcagaaactt 1620  
aaggaaatga ccaaccacca gaaaaaacga gcagctgaga tgatggcatc tttactaaaa 1680  
gaccttgcag aaataggaat tgctgtggga aataatgatg taaaggagga tccaaagtgg 1740  
gaattccctc ggaagaactt ggttcttggga aaaactctag gagaaggcga atttggaaaa 1800  
gtggtcaagg caacggcctt ccatctgaaa ggcagagcag ggtacaccac ggtggccgtg 1860  
aagatgctga aagagaacgc ctccccgagt gagctgcgag acctgctgtc agagttcaac 1920  
gtcctgaagc aggtcaacca cccacatgtc atcaaattgt atggggcctg cagccaggat 1980  
ggcccgtctc tcctcatcgt ggagtacgcc aaatacggct ccctgcgggg cttcctccgc 2040  
gagagccgca aagtggggcc tggctacctg ggcagtggag gcagccgcaa ctccagctcc 2100  
ctggaccacc cggatgagcg ggcctcacc atgggcgacc tcatctcatt tgcctggcag 2160  
atctcacagg ggatgcagta tctggccgag atgaagctcg ttcacgga cttggcagcc 2220  
agaaacatcc tggtagctga ggggcggaag atgaagattt cggatttcgg cttgtcccga 2280  
gatgtttatg aagaggattc ctacgtgaag aggagccagg gtcggattcc agttaaatgg 2340  
atggcaattg aatccctttt tgatcatatc tacaccacgc aaagtgatgt atggtctttt 2400  
ggtgtcctgc tgtgggagat cgtgacccta ggggaaacc cctatcctgg gattcctcct 2460  
gagcggctct tcaaccttct gaagaccggc caccggatgg agaggccaga caactgcagc 2520  
gaggagatgt accgcctgat gctgcaatgc tggaaagcagg agccggacaa aaggccggtg 2580  
tttgcgga tcaagcaaga cctggagaag atgatggta agaggagaga ctacttgac 2640  
cttgccgctc cactccatc tgactccctg atttatgac acggcctctc agaggaggag 2700  
acaccgctgg tggactgtaa taatgcccc ctccctcgag ccctccctc cacatggatt 2760  
gaaaacaaac tctatggtag aatttcccat gcatttacta gattctag 2808

<210> 6  
<211> 2997  
<212> ADN  
5 <213> Homo sapiens

<220>  
<221> característica\_nueva  
<223> KIF5B-RET (variante 4 de K16;R12)

<400> 6

atggcggacc tggccgagtg caacatcaaa gtgatgtgtc gcttcagacc tctcaacgag 60  
tctgaagtga accgcccga caagtacatc gccaaagtctc agggagaaga cacggctcgtg 120  
atcgcgtcca agccttatgc atttgatcgg gtgttccagt caagcacatc tcaagagcaa 180  
10 gtgtataatg actgtgcaaa gaagattgtt aaagatgtac ttgaaggata taatggaaca 240

ES 2 692 664 T3

atatttgcac atggacaaac atcctctggg aagacacaca caatggaggg taaacttcat 300  
gatccagaag gcatgggaat tattccaaga atagtgcaag atatttttaa ttatatttac 360  
tccatggatg aaaatttggg atttcatatt aaggtttcat attttgaaat atatttggat 420  
aagataaggg acctgttaga tgtttcaaag accaaccttt cagttcatga agacaaaaac 480  
cgagttccct atgtaaaggg gtgcacagag cgttttgtat gtagtccaga tgaagttagt 540  
gataccatag atgaaggaaa atccaacaga catgtagcag ttacaaatat gaatgaacat 600  
agctctagga gtcacagtat atttcttatt aatgtcaaac aagagaacac acaaacggaa 660  
caaaagctga gtggaaaact ttatctgggt gatttagctg gtagtgaaaa ggtagtaaa 720  
actggagctg aaggtgctgt gctggatgaa gctaaaaaca tcaacaagtc actttctgct 780  
cttgaaaatg ttatttctgc tttggctgag ggtagtagat atgttcata tcgagatagt 840  
aaaatgacaa gaatccttca agattcatta ggtggcaact gtagaaccac tattgtaatt 900  
tgctgctctc catcatcata caatgagtct gaaacaaaat ctacactctt atttggccaa 960  
agggccaaaa caattaagaa cacagtttgt gtcaatgtgg agttaactgc agaacagtgg 1020  
aaaaagaagt atgaaaaaga aaaagaaaaa aataagatcc tgcggaacac tattcagtgg 1080  
cttgaaaatg agctcaacag atggcgtaat ggggagacgg tgcctattga tgaacagttt 1140  
gacaaagaga aagccaactt ggaagctttc acagtggata aagatattac tcttaccaat 1200  
gataaaccag caaccgcaat tggagttata ggaaatttta ctgatgctga aagaagaaag 1260  
tgtgaagaag aaattgctaa attatacaaa cagcttgatg acaaggatga agaaattaac 1320  
cagcaaagtc aactggtaga gaaactgaag acgcaaatgt tggatcagga ggagcttttg 1380  
gcatctacca gaagggatca agacaatatg caagctgagc tgaatcgctt tcaagcagaa 1440  
aatgatgcct ctaaagaaga agtgaaagaa gttttacagg ccctagaaga acttgctgtc 1500  
aattatgatc agaagtctca ggaagttgaa gacaaaacta aggaatatga attgcttagt 1560  
gatgaattga atcagaaatc ggcaacttta gcgagtatag atgctgagct tcagaaactt 1620  
aaggaaatga ccaaccacca gaaaaaacga gcagctgaga tgatggcatc tttactaaaa 1680  
gaccttgacg aaataggaat tgctgtggga aataatgatg taaagcagcc tgagggaaact 1740  
ggcatgatag atgaagagtt cactgttgca agactctaca ttagcaaaat gaagtcagaa 1800  
gtaaaaacca tggtgaaacg ttgcaagcag ttagaaagca cacaaactga gagcaacaaa 1860  
aaaatggaag aaaatgaaaa ggagtttagc gcatgtcagc ttcgtatctc tcaagaggat 1920  
ccaaagtggg aattccctcg gaagaacttg gttcttgaa aaactctagg agaaggcgaa 1980  
tttgaaaaag tggatcaaggc aacggccttc catctgaaag gcagagcagg gtacaccacg 2040  
gtggccgtga agatgctgaa agagaacgcc tccccgagtg agcttcgaga cctgctgtca 2100

ES 2 692 664 T3

gagttcaacg tcctgaagca ggtcaaccac ccacatgtca tcaaattgta tggggcctgc 2160  
agccaggatg gcccgctcct cctcatcgtg gagtacgcca aatacggctc cctgcggggc 2220  
ttcctccgcg agagccgcaa agtggggcct ggctacctgg gcagtggagg cagccgcaac 2280  
tccagctccc tggaccaccc ggatgagcgg gccctacca tgggcgacct catctcattt 2340  
gcctggcaga tctcacaggg gatgcagtat ctggccgaga tgaagctcgt tcatcgggac 2400  
ttggcagcca gaaacatcct ggtagctgag gggcggaaga tgaagatttc ggatttcggc 2460  
ttgtcccagag atgtttatga agaggattcg tacgtgaaga ggagccaggg tcggattcca 2520  
gttaaattgga tggcaattga atcccttttt gatcatalct acaccacgca aagtgatgta 2580  
tggctctttg gtgtcctgct gtgggagatc gtgaccctag ggggaaacct ctatcctggg 2640  
attcctcctg agcggctcct caaccttctg aagaccggcc accggatgga gaggccagac 2700  
aactgcagcg aggagatgta ccgcctgatg ctgcaatgct ggaagcagga gccggacaaa 2760  
aggccgggtgt ttgcggacat cagcaaagac ctggagaaga tgatggtaa gaggagagac 2820  
tacttggacc ttgcggcgtc cactccatct gactccctga tttatgacga cggcctctca 2880  
gaggaggaga caccgctggt ggactgtaat aatgcccccc tcctcagac cctcccttcc 2940  
acatggattg aaaacaaact ctatggtaga atttccatg catttactag attctag 2997

<210> 7  
<211> 3522  
<212> ADN  
5 <213> Homo sapiens

<220>  
<221> característica\_nueva  
<223> KIF5B-RET (variante 4 de K22;R12)

<400> 7

atggcggacc tggccgagtg caacatcaaa gtgatgtgtc gcttcagacc tctcaacgag 60  
tctgaagtga accgcggcga caagtacatc gccaaatttc agggagaaga cacggctcgtg 120  
atcgcgtcca agccttatgc atttgatcgg gtgttccagt caagcacatc tcaagagcaa 180  
gtgtataatg actgtgcaaa gaagattggt aaagatgtac ttgaaggata taatggaaca 240  
atatttgcac atggacaaac atcctctggg aagacacaca caatggaggg taaacttcat 300  
gatccagaag gcatgggaat tattccaaga atagtgaag atatttttaa ttatatttac 360  
tccatggatg aaaatttggg atttcatatt aaggtttcat attttgaaat atatttggat 420  
aagataaggg acctgttaga tgtttcaaag accaaccttt cagttcatga agacaaaaac 480  
cgagttccct atgtaaaggg gtgcacagag cgttttgtat gtagtccaga tgaagttatg 540  
gataccatag atgaaggaaa atccaacaga catgtagcag ttacaaatat gaatgaacat 600  
10 agctctagga gtcacagtat atttcttatt aatgtcaaac aagagaacac acaaacggaa 660

ES 2 692 664 T3

caaaagctga gtggaaaact ttatctgggt gatttagctg gtagtgaaaa ggtagtaaa 720  
 actggagctg aaggtgctgt gctggatgaa gctaaaaaca tcaacaagtc actttctgct 780  
 cttggaaatg ttatttctgc tttggctgag ggtagtacat atgttccata tcgagatagt 840  
 aaaatgacaa gaatccttca agattcatta ggtggcaact gtagaaccac tattgtaatt 900  
 tgctgctctc catcatcata caatgagtct gaaacaaaat ctacactctt atttggccaa 960  
 agggccaaaa caattaagaa cacagtttgt gtcaatgtgg agttaactgc agaacagtgg 1020  
 aaaaagaagt atgaaaaaga aaaagaaaa aataagatcc tgcggaacac tattcagtgg 1080  
 cttgaaaatg agctcaacag atggcgtaat ggggagacgg tgcctattga tgaacagttt 1140  
 gacaaagaga aagccaactt ggaagctttc acagtggata aagatattac tcttaccaat 1200  
 gataaaccag caaccgcaat tggagttata ggaaatttta ctgatgctga aagaagaaag 1260  
 tgtgaagaag aaattgctaa attatacaaa cagcttgatg acaaggatga agaaattaac 1320  
 cagcaaagtc aactggtaga gaaactgaag acgcaaatgt tggatcagga ggagcttttg 1380  
 gcatctacca gaagggatca agacaatatg caagctgagc tgaatcgctt tcaagcagaa 1440  
 aatgatgcct ctaaagaaga agtgaaagaa gttttacagg ccctagaaga acttgctgctc 1500  
 aattatgatc agaagtctca ggaagttgaa gacaaaacta aggaatatga attgcttagt 1560  
 gatgaattga atcagaaatc ggcaacttta gcgagtatag atgctgagct tcagaaactt 1620  
 aaggaaatga ccaaccacca gaaaaaacga gcagctgaga tgatggcatc tttactaaaa 1680  
 gaccttgacg aaataggaat tgctgtggga aataatgatg taaagcagcc tgagggaaact 1740  
 ggcatgatag atgaagagtt cactgttgca agactctaca ttagcaaaaat gaagtcagaa 1800  
 gtaaaaacca tggtgaaacg ttgcaagcag ttagaaagca cacaaactga gagcaacaaa 1860  
 aaaatggaag aaaatgaaaa ggagttagca gcatgtcagc ttcgtatctc tcaacatgaa 1920  
 gccaaaatca agtcattgac tgaatacctt caaatgtgg aacaaaagaa aagacagttg 1980  
 gaggaatctg tcgatgccct cagtgaagaa ctagtccagc ttcgagcaca agagaaagtc 2040  
 catgaaatgg aaaaggagca cttaaataag gttcagactg caaatgaagt taagcaagct 2100  
 gttgaacagc agatccagag ccatagagaa actcatcaaa aacagatcag tagtttgaga 2160  
 gatgaagtag aagcaaaagc aaaacttatt actgatcttc aagaccaaaa ccagaaaatg 2220  
 atgttagagc aggaacgtct aagagtagaa catgagaagt tgaaagccac agatcaggaa 2280  
 aagagcagaa aactacatga acttacgggt atgcaagata gacgagaaca agcaagacaa 2340  
 gacttgaagg gtttgggaaga gacagtggca aaagaacttc agactttaca caacctgocg 2400  
 aaactctttg ttcaggacct ggctacaaga gttaaaaagg aggatccaaa gtgggaattc 2460  
 cctoggaaga acttggttct tggaaaaact ctaggagaag gcgaatttgg aaaagtggtc 2520

ES 2 692 664 T3

aaggcaacgg ccttccatct gaaaggcaga gcagggtaca ccacggtggc cgtgaagatg 2580  
ctgaaagaga acgcctcccc gagtgagctg cgagacctgc tgtcagagtt caacgtcctg 2640  
aagcaggtca accaccaca tgtcatcaaa ttgtatgggg cctgcagcca ggatggcccg 2700  
ctcctcctca tcgtggagta cgccaaatac ggctccctgc ggggcttctt ccgagagagc 2760  
cgcaaagtgg ggctgggcta cctgggcagt ggaggcagcc gcaactccag ctccctggac 2820  
caccocggatg agcggggcct caccatgggc gacctcatct ctttgcctg gcagatctca 2880  
caggggatgc agtatctggc cgagatgaag ctctgttcatc gggacttggc agccagaaac 2940  
atcctggtag ctgagggggc gaagatgaag atttcggatt tcggcttgtc ccgagatggt 3000  
tatgaagagg attcctacgt gaagaggagc cagggtcgga ttccagttaa atggatggca 3060  
attgaatccc tttttgatca tatctacacc acgcaaagtg atgtatggtc ttttgggtgc 3120  
ctgctgtggg agatcgtgac cctaggggga aaccctatc ctgggattcc tcctgagcgg 3180  
ctcttcaacc ttctgaagac cggccaccgg atggagaggc cagacaactg cagcgaggag 3240  
atgtaccgcc tgatgctgca atgctggaag caggagccgg acaaaaggcc ggtgtttgcg 3300  
gacatcagca aagacctgga gaagatgatg gttaagagga gagactactt ggaccttgcg 3360  
gcgtccactc catctgactc cctgatttat gacgacggcc tctcagagga ggagacaccg 3420  
ctggtggact gtaataatgc cccctccct cgagccctcc cttccacatg gattgaaaac 3480  
aaactctatg gtagaatttc ccatgcattt actagattct ag 3522

<210> 8  
<211> 3627  
<212> ADN  
5 <213> Homo sapiens

<220>  
<221> característica\_nueva  
<223> KIF5B-RET (variante 4 de K23;R12)

<400> 8

atggcggacc tggccgagtg caacatcaaa gtgatgtgtc gttcagacc tctcaacgag 60  
tctgaagtga accgcggcga caagtacatc gccaaagtttc agggagaaga cacggctcgtg 120  
atcgcgtcca agccttatgc atttgatcgg gtgttccagt caagcacatc tcaagagcaa 180  
gtgtataatg actgtgcaaa gaagattggt aaagatgtac ttgaaggata taatggaaca 240  
atatttgc atggacaaac atcctctggg aagacacaca caatggaggg taaacttcat 300  
gatccagaag gcatgggaat tattccaaga atagtgcaag atatttttaa ttatatttac 360  
tccatggatg aaaatttggga atttcatatt aaggtttcat attttgaaat atatttggat 420  
aagataaggg acctgttaga tgtttcaaag accaaccttt cagttcatga agacaaaaac 480  
10 cgagttccct atgtaaaggg gtgcacagag cgttttgtat gtagtccaga tgaagttatg 540

ES 2 692 664 T3

gataccatag atgaaggaaa atccaacaga catgtagcag ttacaaatat gaatgaacat 600  
 agctctagga gtcacagtat atttcttatt aatgtcaaac aagagaacac acaaacggaa 660  
 caaaagctga gtggaaaact ttatctgggt gatttagctg gtagtgaaaa ggtagtaaa 720  
 actggagctg aagggtgctgt gctggatgaa gctaaaaaca tcaacaagtc actttctgct 780  
 cttggaaatg ttatttctgc tttggctgag ggtagtagcat atgttcata tcgagatagt 840  
 aaaatgacaa gaatccttca agattcatta ggtggcaact gtagaaccac tattgtaatt 900  
 tgctgctctc catcatcata caatgagtct gaaacaaaat ctacactctt atttggccaa 960  
 agggccaaaa caattaagaa cacagtttgt gtcaatgtgg agttaactgc agaacagtgg 1020  
 aaaaagaagt atgaaaaaga aaaagaaaaa aataagatcc tgcggaacac tattcagtgg 1080  
 cttgaaaatg agctcaacag atggcgtaat ggggagacgg tgcctattga tgaacagttt 1140  
 gacaaagaga aagccaactt ggaagctttc acagtggata aagatattac tcttaccaat 1200  
 gataaaccag caaccgcaat tggagttata ggaaatttta ctgatgctga aagaagaaag 1260  
 tgtgaagaag aaattgctaa attatacaaa cagcttgatg acaaggatga agaaattaac 1320  
 cagcaaagtc aactggtaga gaaactgaag acgcaaatgt tggatcagga ggagcttttg 1380  
 gcatctacca gaagggatca agacaatatg caagctgagc tgaatcgctt tcaagcagaa 1440  
 aatgatgcct ctaaagaaga agtgaaagaa gttttacagg ccctagaaga acttgctgtc 1500  
 aattatgatc agaagtctca ggaagttgaa gacaaaacta aggaatatga attgcttagt 1560  
 gatgaattga atcagaaatc ggcaacttta gcgagtatag atgctgagct tcagaaactt 1620  
 aaggaaatga ccaaccacca gaaaaaacga gcagctgaga tgatggcatc tttactaaaa 1680  
 gaccttgacg aaataggaat tgctgtggga aataatgatg taaagcagcc tgagggaaact 1740  
 ggcatgatag atgaagagtt cactgttgca agactctaca ttagcaaaat gaagtcagaa 1800  
 gtaaaaacca tggtgaaacg ttgcaagcag ttagaaagca cacaaactga gagcaacaaa 1860  
 aaaatggaag aaaatgaaaa ggagttagca gcatgtcagc ttcgtatctc tcaacatgaa 1920  
 gccaaaatca agtcattgac tgaatacctt caaaatgtgg aacaaaagaa aagacagttg 1980  
 gaggaatctg tcgatgccct cagtgaagaa ctagtccagc ttcgagcaca agagaaagtc 2040  
 catgaaatgg aaaaggagca cttaaataag gttcagactg caaatgaagt taagcaagct 2100  
 gttgaacagc agatccagag ccatagagaa actcatcaaa aacagatcag tagtttgaga 2160  
 gatgaagtag aagcaaaagc aaaacttatt actgatcttc aagacaaaa ccagaaaatg 2220  
 atgttagagc aggaacgtct aagagtagaa catgagaagt tgaaagccac agatcaggaa 2280  
 aagagcagaa aactacatga acttacgggt atgcaagata gacgagaaca agcaagacaa 2340  
 gacttgaagg gtttgggaaga gacagtggca aaagaacttc agactttaca caacctgctc 2400

ES 2 692 664 T3

aaactctttg ttcaggacct ggctacaaga gttaaaaaaga gtgctgagat tgattctgat 2460  
 gacaccggag gcagcgtgc tcagaagcaa aaaatctcct ttcttgaaaa taatcttgaa 2520  
 cagctcacta aagtgcacaa acaggaggat ccaaagtggg aattccctcg gaagaacttg 2580  
 gttcttgga aaactctagg agaaggcgaa tttggaaaag tggcaaggc aacggccttc 2640  
 catctgaaag gcagagcagg gtacaccacg gtggccgtga agatgctgaa agagaacgcc 2700  
 tccccgagtg agcttcgaga cctgctgtca gagttcaacg tcctgaagca ggtcaaccac 2760  
 ccacatgtca tcaaattgta tggggcctgc agccaggatg gcccgctcct cctcatcgtg 2820  
 gagtacgcca aatacggctc cctgcggggc ttcctccgag agagccgcaa agtggggcct 2880  
 ggctacctgg gcagtggagg cagccgcaac tccagctccc tggaccacc ggatgagcgg 2940  
 gccctacca tgggcgacct catctcattt gcctggcaga tctcacagg gatgcagtat 3000  
 ctggccgaga tgaagctcgt tcatcgggac ttggcagcca gaaacatcct ggtagctgag 3060  
 gggcggaaga tgaagatttc ggatttcggc ttgtcccag atgtttatga agaggattcc 3120  
 tacgtgaaga ggagccaggg tcggattcca gttaaagtga tggcaattga atcccttttt 3180  
 gatcatatct acaccacgca aagtgatgta tggctctttg gtgtcctgct gtgggagatc 3240  
 gtgaccctag ggggaaacc ctatcctggg attcctcctg agcggctctt caaccttctg 3300  
 aagaccggcc accggatgga gaggccagac aactgcagcg aggagatgta ccgcctgatg 3360  
 ctgcaatgct ggaagcagga gccggacaaa aggccggtgt ttgcggacat cagcaaagac 3420  
 ctggagaaga tgatggttaa gaggagagac tacttggacc ttgcggcgtc cactccatct 3480  
 gactccctga tttatgacga cggcctctca gaggaggaga caccgctggt ggactgtaat 3540  
 aatgcccccc tcctcagac cctcccttcc acatggattg aaaacaaact ctatggtaga 3600  
 atttcccatg catttactag attctag 3627

<210> 9  
 <211> 4101  
 <212> ADN  
 5 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> característica\_nueva  
 <223> KIF5B-RET (variante 4 de K24;R11)

<400> 9

atggcggacc tggccgagtg caacatcaaa gtgatgtgtc gcttcagacc tctcaacgag 60  
 tctgaagtga accgcccga caagtacatc gcccaagtttc agggagaaga cacggctcgtg 120  
 atcgcgtcca agccttatgc atttgatcgg gtgttccagt caagcacatc tcaagagcaa 180  
 gtgtataatg actgtgcaaa gaagattggt aaagatgtac ttgaaggata taatggaaca 240  
 10 atatttgc atggacaaac atcctctggg aagacacaca caatggaggg taaacttcat 300



ES 2 692 664 T3

gatccagaag gcatgggaat tattccaaga atagtgcaag atatTTTTaa ttatatttac 360  
tccatggatg aaaatttggga atttcatatt aaggtttcat attttgaaat atatttggat 420  
aagataaggg acctgttaga tgtttcaaag accaaccttt cagttcatga agacaaaaac 480  
cgagttccct atgtaaaggg gtgcacagag cgttttgtat gtagtccaga tgaagttatg 540  
gataccatag atgaaggaaa atccaacaga catgtagcag ttacaaatat gaatgaacat 600  
agctctagga gtcacagtat atttcttatt aatgtcaaac aagagaacac acaaacggaa 660  
caaaagctga gtggaaaact ttatctgggt gatttagctg gtagtgaaaa ggtagtaaa 720  
actggagctg aagggtgctgt gctggatgaa gctaaaaaca tcaacaagtc actttctgct 780  
cttgaaaatg ttatttctgc tttggctgag ggtagtacet atgttccata tcgagatagt 840  
aaaatgacaa gaatccttca agattcatta ggtggcaact gtagaacccac tattgtaatt 900  
tgctgctctc catcatcata caatgagtct gaaacaaaat ctacactctt atttggccaa 960  
agggccaaaa caattaagaa cacagtttgt gtcaatgtgg agttaactgc agaacagtgg 1020  
aaaaagaagt atgaaaaaga aaaagaaaaa aataagatcc tgcggaacac tattcagtgg 1080  
cttgaaaatg agctcaacag atggcgtaat ggggagacgg tgcctattga tgaacagttt 1140  
gacaaagaga aagccaactt ggaagctttc acagtggata aagatattac tottaccaat 1200  
gataaaccag caaccgcaat tggagttata ggaaatttta ctgatgctga aagaagaaag 1260  
tgtgaagaag aaattgctaa attatacaaa cagcttgatg acaaggatga agaaattaac 1320  
cagcaaagtc aactggtaga gaaactgaag acgcaaagt tggatcagga ggagcttttg 1380  
gcatctacca gaagggatca agacaatatg caagetgagc tgaatcgct tcaagcagaa 1440  
aatgatgcct ctaaagaaga agtgaagaa gttttacag ccctagaaga acttgctgtc 1500  
aattatgatc agaagtctca ggaagttgaa gacaaaacta aggaatatga attgcttagt 1560  
gatgaattga atcagaaatc ggcaacttta gcgagtatag atgctgagct tcagaaactt 1620  
aaggaaatga ccaaccacca gaaaaaacga gcagctgaga tgatggcatc ttactaaaa 1680  
gaccttgacg aaataggaat tgctgtggga aataatgatg taaagcagcc tgagggaaact 1740  
ggcatgatag atgaagagtt cactgttgca agactctaca ttagcaaaat gaagtcagaa 1800  
gtaaaaacca tggtgaaacg ttgcaagcag ttagaaagca cacaaactga gagcaacaaa 1860  
aaaatggaag aaaatgaaaa ggagttagca gcatgtcagc ttcgtatctc tcaacatgaa 1920  
gcaaaaatca agtcattgac tgaatacctt caaatgtgg aacaaaagaa aagacagttg 1980  
gaggaatctg tcgatgcct cagtgaagaa ctagtccagc ttcgagcaca agagaaagtc 2040  
catgaaatgg aaaaggagca cttaataag gttcagactg caaatgaagt taagcaagct 2100  
gttgaacagc agatccagag ccatagagaa actcatcaaa aacagatcag tagtttgaga 2160

ES 2 692 664 T3

gatgaagtag aagcaaaagc aaaacttatt actgatcttc aagaccaaaa ccagaaaatg 2220  
atgtagagc aggaacgtct aagagtagaa catgagaagt tgaaagccac agatcaggaa 2280  
aagagcagaa aactacatga acttacgggt atgcaagata gacgagaaca agcaagacaa 2340  
gacttgaagg gtttgggaaga gacagtggca aaagaacttc agactttaca caacctgcgc 2400  
aaactctttg ttcaggacct ggctacaaga gttaaaaaga gtgctgagat tgattctgat 2460  
gacaccggag gcagcgctgc tcagaagcaa aaaatctcct ttcttgaaaa taatcttgaa 2520  
cagctcacta aagtgcacaa acagttggta cgtgataatg cagatctccg ctgtgaactt 2580  
cctaagttgg aaaagcgact tcgagctaca gctgagagag tgaaagcttt ggaatcagca 2640  
ctgaaagaag ctaaagaaaa tgcatctcgt gatcgcaaac gctatcagca agaagtagat 2700  
cgcataaagg aagcagtcag gtcaaagaat atggccagaa gagggcattc tgcacagatt 2760  
gatccactgt gcgacgagct gtgccgcacg gtgatcgag ccgctgtcct cttctccttc 2820  
atogtctcgg tgctgctgct tgccttctgc atccactgct accacaagtt tgcccacaag 2880  
ccacccatct cctcagctga gatgaccttc cggaggcccc cccaggcctt cccggtcagc 2940  
tactcctctt ccggtgcccc cgggccctcg ctggactcca tggagaacca ggtctccgtg 3000  
gatgccttca agatcctgga ggatccaaag tgggaattcc ctcggaagaa cttggttctt 3060  
ggaaaaactc taggagaagg cgaatttggg aaagtggca aggcaacggc cttccatctg 3120  
aaaggcagag cagggtacac cacgggtggc gtgaagatgc tgaaagagaa cgcctccccg 3180  
agtgagcttc gagacctgct gtcagagttc aacgtcctga agcaggtcaa ccaccacat 3240  
gtcatcaaat tgtatggggc ctgcagccag gatggccccg tcctcctcat cgtggagtac 3300  
gccaaatacg gctccctgcg gggcttcttc cgcgagagcc gcaaagtggg gcctggctac 3360  
ctgggcagtg gaggcagccg caactccagc tccttgacc acccgatga gcgggccctc 3420  
accatgggog acctcatctc atttgcctgg cagatctcac aggggatgca gtatctggcc 3480  
gagatgaagc tcgttcatcg ggacttggca gccagaaaca tcctggtagc tgaggggocg 3540  
aagatgaaga tttcggattt cggcttgtcc cgagatgttt atgaagagga ttctactgtg 3600  
aagaggagcc agggctcggat tccagttaaa tggatggcaa ttgaatccct ttttgatcat 3660  
atctacacca cgcaaagtga tgtatggtct tttggtgtcc tgctgtgga gatcgtgacc 3720  
ctagggggaa acccctatcc tgggattcct cctgagcggc tcttcaacct tctgaagacc 3780  
ggccaccgga tggagaggcc agacaactgc agcgaggaga tgtaccgcct gatgctgcaa 3840  
tgctggaagc aggagccgga caaaaggccg gtgtttgcgg acatcagcaa agacctggag 3900  
aagatgatgg ttaagaggag agactacttg gaccttgcgg cgtccactcc atctgactcc 3960  
ctgatttatg acgacggcct ctgagaggag gagacaccgc tgggtgactg taataatgcc 4020  
cccctccctc gagccctccc ttccacatgg attgaaaaca aactctatgg tagaatttcc 4080

ES 2 692 664 T3

catgcattta ctagattcta g

4101

<210> 10  
 <211> 2934  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

5

<220>  
 <221> característica\_nueva  
 <223> KIF5B-RET (variante 2 de K15;R12)

<400> 10

atggcggacc tggccgagtg caacatcaaa gtgatgtgtc gcttcagacc tctcaacgag 60  
 tctgaagtga accgcggcga caagtacatc gccaaagtttc agggagaaga cacggtcgtg 120  
 atcgcgtcca agccttatgc atttgatcgg gtgttccagt caagcacatc tcaagagcaa 180  
 gtgtataatg actgtgcaaa gaagattggt aaagatgtac ttgaaggata taatggaaca 240  
 atatttgc atggacaaac atcctctggg aagacacaca caatggaggg taaacttcat 300  
 gatccagaag gcatgggaat tattccaaga atagtgcag atatttttaa ttatatttac 360  
 tccatggatg aaaatttgga atttcatatt aaggtttcat attttgaaat atatttggat 420  
 aagataaggg acctgtaga tgtttcaaag accaaccttt cagttcatga agacaaaaac 480  
 cgagttccct atgtaaaggg gtgcacagag cgttttgtat gtagtccaga tgaagttatg 540  
 gataccatag atgaaggaaa atccaacaga catgtagcag ttacaaatat gaatgaacat 600  
 agctctagga gtcacagtat atttcttatt aatgtcaaac aagagaacac acaaacggaa 660  
 caaaagctga gtggaaaact ttatctgggt gatttagctg gtagtgaaaa ggtagtaaa 720  
 actggagctg aaggtgctgt gctggatgaa gctaaaaaca tcaacaagtc actttctgct 780  
 cttggaaatg ttatttctgc tttggctgag ggtagtagat atgttccata tcgagatagt 840  
 aaaatgacaa gaatccttca agattcatta ggtggcaact gtagaaccac tattgtaatt 900  
 tgctgctctc catcatcata caatgagtct gaaacaaaat ctacactctt atttggccaa 960  
 agggccaaaa caattaagaa cacagtttgt gtcaatgtgg agttaaactgc agaacagtgg 1020  
 aaaaagaagt atgaaaaaga aaaagaaaaa aataagatcc tgcggaacac tattcagtgg 1080  
 cttgaaaatg agctcaacag atggcgtaat ggggagacgg tgcctattga tgaacagttt 1140  
 gacaaagaga aagccaactt ggaagctttc acagtggata aagatattac tcttaccat 1200  
 gataaaccag caaccgcaat tggagttata ggaaatttta ctgatgctga aagaagaaag 1260  
 tgtgaagaag aaattgctaa attatacaaa cagcttgatg acaaggatga agaaattaac 1320  
 cagcaaagtc aactggtaga gaaactgaag acgcaaatgt tggatcagga ggagcttttg 1380  
 gcatctacca gaaggatca agacaatatg caagctgagc tgaatcgctt tcaagcagaa 1440

10

ES 2 692 664 T3

aatgatgcct ctaaagaaga agtgaaagaa gttttacagg ccctagaaga acttgctgtc 1500  
aattatgatc agaagtctca ggaagttgaa gacaaaacta aggaatatga attgcttagt 1560  
gatgaattga atcagaaatc ggcaacttta gcgagtatag atgctgagct tcagaaactt 1620  
aaggaaatga ccaaccacca gaaaaaacga gcagctgaga tgatggcatc tttactaaaa 1680  
gaccttgacg aaataggaat tgctgtggga aataatgatg taaaggagga tccaaagtgg 1740  
gaattccctc ggaagaactt ggttcttgga aaaactctag gagaaggcga atttggaaaa 1800  
gtggtcaagg caacggcctt ccatctgaaa ggcagagcag ggtacaccac ggtggccgtg 1860  
aagatgctga aagagaacgc ctccccgagt gagctgcgag acctgctgtc agagttcaac 1920  
gtcctgaagc aggtcaacca cccacatgtc atcaaattgt atggggcctg cagccaggat 1980  
ggcccgtctc tcctcatcgt ggagtacgcc aaatacggct ccctgcgggg cttcctccgc 2040  
gagagccgca aagtggggcc tggctacctg ggcagtggag gcagccgcaa ctccagctcc 2100  
ctggaccacc cggatgagcg ggcctcacc atgggcgacc tcatctcatt tgcctggcag 2160  
atctcacagg ggatgcagta tctggccgag atgaagctcg ttcacgga cttggcagcc 2220  
agaaacatcc tggtagctga gggcggaag atgaagattt cggatttcgg cttgtcccga 2280  
gatgtttatg aagaggattc ctacgtgaag aggagccagg gtcggattcc agttaaatgg 2340  
atggcaattg aatccctttt tgatcatatc tacaccacgc aaagtgatgt atggtctttt 2400  
ggtgtcctgc tgtgggagat cgtgacccta ggggaaacc cctatcctgg gattcctcct 2460  
gagcggctct tcaaccttct gaagaccggc caccggatgg agaggccaga caactgcagc 2520  
gaggagatgt accgcctgat gctgcaatgc tggaagcagg agccggacaa aaggccggtg 2580  
tttgccgaca tcagcaaaga cctggagaag atgatggtta agaggagaga ctacttgac 2640  
cttgccgctt ccaactccatc tgactccctg atttatgacg acggcctctc agaggaggag 2700  
acaccgctgg tggactgtaa taatgcccc ctccctcgag ccctccctc cacatggatt 2760  
gaaaacaaac tctatggcat gtcagacccg aactggcctg gagagagtcc tgtaccactc 2820  
acgagagctg atggcactaa cactgggtt ccaagatatc caaatgatag tgtatatgct 2880  
aactggatgc tttaccctc agcggcaaaa ttaatggaca cgtttgatag ttaa 2934

<210> 11  
<211> 3123  
<212> ADN  
5 <213> Homo sapiens

<220>  
<221> característica\_nueva  
<223> KIF5B-RET (variante 2 de K16;R12)

<400> 11

10 atggcggacc tggccgagtg caacatcaaa gtgatgtgtc gcttcagacc tctcaacgag 60

ES 2 692 664 T3

tctgaagtga accgcggcga caagtacatc gccaaagtttc agggagaaga cacggtcgtg 120  
atcgcgtcca agccttatgc atttgatcgg gtgttccagt caagcacatc tcaagagcaa 180  
gtgtataatg actgtgcaaa gaagattggt aaagatgtac ttgaaggata taatggaaca 240  
atatttgcat atggacaaac atcctctggg aagacacaca caatggaggg taaacttcat 300  
gatccagaag gcatgggaat tattccaaga atagtgcaag atatttttaa ttatatttac 360  
tccatggatg aaaatttgga atttcatatt aaggtttcat attttgaaat atatttggat 420  
aagataaggg acctgttaga tgtttcaaag accaaccttt cagttcatga agacaaaaac 480  
cgagttccct atgtaaaggg gtgcacagag cgttttgtat gtagtccaga tgaagttatg 540  
gataccatag atgaaggaaa atccaacaga catgtagcag ttacaaatat gaatgaacat 600  
agctctagga gtcacagtat atttcttatt aatgtcaaac aagagaacac acaaacggaa 660  
caaaagctga gtggaaaact ttatctgggt gatttagctg gtagtgaaaa ggtagtaaa 720  
actggagctg aaggtgctgt gctggatgaa gctaaaaaca tcaacaagtc actttctgct 780  
cttgaaaatg ttatttctgc tttggctgag ggtagtacat atgttccata tcgagatagt 840  
aaaatgacaa gaatccttca agattcatta ggtggcaact gtagaaccac tattgtaatt 900  
tgctgctctc catcatcata caatgagtct gaaacaaaat ctacactctt atttggccaa 960  
agggccaaaa caattaagaa cacagtttgt gtcaatgtgg agttaactgc agaacagtgg 1020  
aaaaagaagt atgaaaaaga aaaagaaaaa aataagatcc tgcggaacac tattcagtgg 1080  
cttgaaaatg agctcaacag atggcgtaat ggggagacgg tgcctattga tgaacagttt 1140  
gacaaagaga aagccaactt ggaagctttc acagtggata aagatattac tcttaccat 1200  
gataaaccag caaccgcaat tggagttata ggaaatttta ctgatgctga aagaagaaag 1260  
tgtgaagaag aaattgctaa attatacaaa cagcttgatg acaaggatga agaaattaac 1320  
cagcaaagtc aactggtaga gaaactgaag acgcaaagtgt tggatcagga ggagcttttg 1380  
gcatctacca gaagggatca agacaatatg caagctgagc tgaatcgcct tcaagcagaa 1440  
aatgatgcct ctaaagaaga agtgaaagaa gttttacagg ccctagaaga acttgctgtc 1500  
aattatgatc agaagtctca ggaagttgaa gacaaaacta aggaatatga attgcttagt 1560  
gatgaattga atcagaaatc ggcaacttta gcgagtatag atgctgagct tcagaaactt 1620  
aaggaaatga ccaaccacca gaaaaaacga gcagctgaga tgatggcatc ttactaaaa 1680  
gaccttgcatg aataggaat tgctgtggga aataatgatg taaagcagcc tgagggaaact 1740  
ggcatgatag atgaagagtt cactgttgca agactctaca ttagcaaaat gaagtcagaa 1800  
gtaaaaacca tggtgaaacg ttgcaagcag ttagaaagca cacaaactga gagcaacaaa 1860  
aaaatggaag aaaatgaaaa ggagttagca gcatgtcagc ttcgtatctc tcaagaggat 1920

ES 2 692 664 T3

ccaaagtggg aattccctcg gaagaacttg gttcttggaa aaactctagg agaaggcgaa 1980  
 tttggaaaag tggtaaggc aacggccttc catctgaaag gcagagcagg gtacaccacg 2040  
 gtggccgtga agatgctgaa agagaacgcc tccccgagtg agcttcgaga cctgctgtca 2100  
 gagttcaacg tcctgaagca ggtcaaccac ccacatgtca tcaaattgta tggggcctgc 2160  
 agccaggatg gcccgctcct cctcatcgtg gagtacgcca aatacggctc cctgcggggc 2220  
 ttctccgcg agagccgcaa agtggggcct ggctacctgg gcagtggagg cagccgcaac 2280  
 tccagctccc tggaccaccc ggatgagcgg gccctcacca tggggcgacct catctcattt 2340  
 gcctggcaga tctcacaggg gatgcagtat ctggccgaga tgaagctcgt tcatcgggac 2400  
 ttggcagcca gaaacatcct ggtagctgag gggcggaaga tgaagatttc ggatttcggc 2460  
 ttgtcccag agtggttatga agaggattcg tacgtgaaga ggagccaggg tcggattcca 2520  
 gttaaatgga tggcaattga atccctttt gatcatatct acaccacgca aagtgatgta 2580  
 tggctctttg gtgtcctgct gtgggagatc gtgaccctag ggggaaacct ctatcctggg 2640  
 attcctcctg agcggctcct caaccttctg aagaccggcc accggatgga gaggccagac 2700  
 aactgcagcg aggagatgta ccgcctgatg ctgcaatgct ggaagcagga gccggacaaa 2760  
 aggccgggtg ttgcggacat cagcaaagac ctggagaaga tgatgggtaa gaggagagac 2820  
 tacttggacc ttgcggcgct cactccatct gactccctga tttatgacga cggcctctca 2880  
 gaggaggaga caccgctggt ggactgtaat aatgcccccc tcctcagac cctcccttcc 2940  
 acatggattg aaaacaaact ctatggcatg tcagaccgga actggcctgg agagagtcct 3000  
 gtaccactca cgagagctga tggcactaac actgggtttc caagatatcc aaatgatagt 3060  
 gtatatgcta actggatgct ttcaccctca gcggcaaaat taatggacac gtttgatagt 3120  
 taa 3123

<210> 12  
 <211> 3648  
 <212> ADN  
 5 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> característica\_nueva  
 <223> KIF5B-RET (variante 2 de K22;R12)

<400> 12

atggcggacc tggccgagtg caacatcaaa gtgatgtgtc gcttcagacc tctcaacgag 60  
 tctgaagtga accgcggcga caagtacatc gccaaagttc agggagaaga cacggtcgtg 120  
 atcgcgtcca agccttatgc atttgatcgg gtgttccagt caagcacatc tcaagagcaa 180  
 gtgtataatg actgtgcaaa gaagattggt aaagatgtac ttgaaggata taatggaaca 240  
 10 atatttgcac atggacaaac atcctctggg aagacacaca caatggaggg taaacttcat 300

ES 2 692 664 T3

gatccagaag gcatgggaat tattccaaga atagtgcaag atatTTTTaa ttatatttac 360  
tccatggatg aaaatttggga atttcatatt aaggtttcat attttgaaat atatttggat 420  
aagataaggg acctgtaga tgtttcaaag accaaccttt cagttcatga agacaaaaac 480  
cgagttccct atgtaaaggg gtgcacagag cgttttgtat gtagtccaga tgaagttatg 540  
gataccatag atgaaggaaa atccaacaga catgtagcag ttacaaatat gaatgaacat 600  
agctctagga gtcacagtat atttcttatt aatgtcaaac aagagaacac acaaacggaa 660  
caaaagctga gtggaaaact ttatctgggt gatttagctg gtagtgaaaa ggtagtaaa 720  
actggagctg aagggtgctgt gctggatgaa gctaaaaaca tcaacaagtc actttctgct 780  
cttgaaaatg ttatttctgc tttggctgag gtagtacat atgttccata tcgagatagt 840  
aaaatgacaa gaatccttca agattcatta ggtggcaact gtagaaccac tattgtaatt 900  
tgctgctctc catcatcata caatgagtct gaaacaaaat ctacactctt atttggccaa 960  
agggccaaaa caattaagaa cacagtttgt gtcaatgtgg agttaactgc agaacagtgg 1020  
aaaaagaagt atgaaaaaga aaaagaaaaa aataagatcc tgcggaacac tattcagtgg 1080  
cttgaaaatg agctcaacag atggcgtaat ggggagacgg tgcctattga tgaacagttt 1140  
gacaaagaga aagccaactt ggaagctttc acagtggata aagatattac tcttaccaat 1200  
gataaaccag caaccgcaat tggagttata ggaaatttta ctgatgctga aagaagaaag 1260  
tgtgaagaag aaattgctaa attatacaaa cagcttgatg acaaggatga agaaattaac 1320  
cagcaaagtc aactggtaga gaaactgaag acgcaaatgt tggatcagga ggagcttttg 1380  
gcatctacca gaagggatca agacaatatg caagctgagc tgaatcgctt tcaagcagaa 1440  
aatgatgcct ctaaagaaga agtgaaagaa gttttacagc ccctagaaga acttgctgtc 1500  
aattatgatc agaagtctca ggaagttgaa gacaaaacta aggaatatga attgcttagt 1560  
gatgaattga atcagaaatc ggcaacttta gcgagtatag atgctgagct tcagaaactt 1620  
aaggaaatga ccaaccacca gaaaaaacga gcagctgaga tgatggcatc ttactaaaa 1680  
gaccttgagc aaataggaat tgctgtggga aataatgatg taaagcagcc tgagggaaact 1740  
ggcatgatag atgaagagtt cactgttgca agactctaca ttagcaaaat gaagtcagaa 1800  
gtaaaaaacca tggtgaaacg ttgcaagcag ttagaaagca cacaaaactga gagcaacaaa 1860  
aaaatggaag aaaatgaaaa ggagttagca gcatgtcagc ttcgtatctc tcaacatgaa 1920  
gcaaaaatca agtcattgac tgaatacctt caaatgtgg aacaaaagaa aagacagttg 1980  
gaggaatctg tcgatgcctt cagtgaagaa ctagtccagc ttcgagcaca agagaaagtc 2040  
catgaaatgg aaaaggagca cttaaataag gttcagactg caaatgaagt taagcaagct 2100  
gttgaacagc agatccagag ccatagagaa actcatcaaa aacagatcag tagtttgaga 2160

ES 2 692 664 T3

gatgaagtag aagcaaaagc aaaacttatt actgatcttc aagaccaaaa ccagaaaatg 2220  
atgtagagc aggaacgtct aagagtagaa catgagaagt tgaaagccac agatcaggaa 2280  
aagagcagaa aactacatga acttacgggt atgcaagata gacgagaaca agcaagacaa 2340  
gacttgaagg gtttggaaga gacagtggca aaagaacttc agactttaca caacctgcgc 2400  
aaactctttg ttcaggacct ggctacaaga gttaaaaagg aggatccaaa gtgggaattc 2460  
cctcggaaga acttggttct tggaaaaact ctaggagaag gcgaatttgg aaaagtggtc 2520  
aaggcaacgg ccttccatct gaaaggcaga gcagggtaca ccacgggtggc cgtgaagatg 2580  
ctgaaagaga acgcctcccc gagtgagctg cgagacctgc tgtcagagtt caacgtcctg 2640  
aagcaggtca accaccacaca tgtcatcaaa ttgtatgggg cctgcagcca ggatggcccg 2700  
ctcctcctca tcgtggagta cgccaaatac ggctccctgc ggggcttcct ccgcgagagc 2760  
cgcaaagtgg ggcctggcta cctgggcagt ggaggcagcc gcaactccag ctccctggac 2820  
caccoggatg agcgggacct caccatgggc gacctcatct catttgcctg gcagatctca 2880  
caggggatgc agtatctggc cgagatgaag ctcgttcacg gggacttggc agccagaaac 2940  
atcctggtag ctgaggggag gaagatgaag atttcggatt tcggcttgtc ccgagatggt 3000  
tatgaagagg attcctacgt gaagaggagc cagggtcgga ttccagttaa atggatggca 3060  
attgaatccc tttttgatca tatctacacc acgcaaagtg atgtatggtc ttttgggtgc 3120  
ctgctgtggg agatcgtgac cctaggggga aaccctatc ctgggattcc tcctgagcgg 3180  
ctcttcaacc ttctgaagac cggccaccgg atggagaggc cagacaactg cagcgaggag 3240  
atgtaccgcc tgatgctgca atgctggaag caggagccgg acaaaaggcc ggtgtttgcg 3300  
gacatcagca aagacctgga gaagatgatg gttaagagga gagactactt ggaccttgcg 3360  
gcgtccactc catctgactc cctgatttat gacgacggcc tctcagagga ggagacaccg 3420  
ctggtggact gtaataatgc cccctccct cgagccctcc cttccacatg gattgaaaac 3480  
aaactctatg gcatgtcaga cccgaactgg cctggagaga gtcctgtacc actcacgaga 3540  
gctgatggca ctaaacactgg gtttccaaga tatccaaatg atagtgtata tgctaactgg 3600  
atgctttcac cctcagcggc aaaattaatg gacacgtttg atagttaa 3648

<210> 13  
<211> 3753  
<212> ADN  
5 <213> Homo sapiens

<220>  
<221> característica\_nueva  
<223> KIF5B-RET (variante 2 de K23;R12)

<400> 13

10 atggcggacc tggccgagt caacatcaaa gtgatgtgtc gcttcagacc tctcaacgag 60



ES 2 692 664 T3

tctgaagtga accgcggcga caagtacatc gccaaagtttc agggagaaga cacggtcgtg 120  
atcgcgtcca agccttatgc atttgatcgg gtgttccagt caagcacatc tcaagagcaa 180  
gtgtataatg actgtgcaaa gaagattggt aaagatgtac ttgaaggata taatggaaca 240  
atatttgcac atggacaaac atcctctggg aagacacaca caatggaggg taaacttcat 300  
gatccagaag gcatgggaat tattccaaga atagtgaag atatttttaa ttatatttac 360  
tccatggatg aaaatttggg atttcatatt aaggtttcat attttgaaat atatttggat 420  
aagataaggg acctgttaga tgtttcaaag accaaccttt cagttcatga agacaaaaac 480  
cgagttccct atgtaaaggg gtgcacagag cgttttgtat gtagtccaga tgaagttatg 540  
gataccatag atgaaggaaa atccaacaga catgtagcag ttacaaatat gaatgaacat 600  
agctctagga gtcacagtat atttcttatt aatgtcaaac aagagaacac acaaacggaa 660  
caaaagctga gtggaaaact ttatctgggt gatttagctg gtagtgaaaa ggtagtaaa 720  
actggagctg aaggtgctgt gctggatgaa gctaaaaaca tcaacaagtc actttctgct 780  
cttgaaaatg ttatttctgc tttggctgag ggtagtacet atgttccata tcgagatagt 840  
aaaatgacaa gaatccttca agattcatta ggtggcaact gtagaaccac tattgtaatt 900  
tgctgctctc catcatcata caatgagtct gaaacaaaat ctacactctt atttggccaa 960  
agggccaaaa caattaagaa cacagtttgt gtcaatgtgg agttaactgc agaacagtgg 1020  
aaaaagaagt atgaaaaaga aaaagaaaaa aataagatcc tgcggaacac tattcagtgg 1080  
cttgaaaatg agctcaacag atggcgtaat ggggagacgg tgcctattga tgaacagttt 1140  
gacaaagaga aagccaaactt ggaagctttc acagtggata aagatattac tcttaccaat 1200  
gataaaccag caaccgcaat tggagttata ggaaatttta ctgatgctga aagaagaaag 1260  
tgtgaagaag aaattgctaa attatacaaa cagcttgatg acaaggatga agaaattaac 1320  
cagcaaagtc aactggtaga gaaactgaag acgcaaagt tggatcagga ggagcttttg 1380  
gcatctacca gaagggatca agacaatatg caagctgagc tgaatcgctt tcaagcagaa 1440  
aatgatgcct ctaaagaaga agtgaagaa gttttacagg ccctagaaga acttgctgtc 1500  
aattatgatc agaagtctca ggaagttgaa gacaaaacta aggaatatga attgcttagt 1560  
gatgaattga atcagaaatc ggcaacttta gcgagtatag atgctgagct tcagaaactt 1620  
aaggaaatga ccaaccacca gaaaaaacga gcagctgaga tgatggcatc ttactaaaa 1680  
gaccttgacg aaataggaat tgctgtggga aataatgatg taaagcagcc tgagggaaact 1740  
ggcatgatag atgaagagtt cactgttgca agactctaca ttagcaaaat gaagtcagaa 1800  
gtaaaaacca tgggtgaaacg ttgcaagcag ttagaaagca cacaaactga gagcaacaaa 1860  
aaaatggaag aaaatgaaaa ggagttagca gcatgtcagc ttcgtatctc tcaacatgaa 1920

ES 2 692 664 T3

gccaaaaatca agtcattgac tgaatacctt caaaatgtgg aacaaaagaa aagacagttg 1980  
 gaggaatctg tcgatgccct cagtgaagaa ctagtccagc ttcgagcaca agagaaagtc 2040  
 catgaaatgg aaaaggagca cttaaataag gttcagactg caaatgaagt taagcaagct 2100  
 gttgaacagc agatccagag ccatagagaa actcatcaaa aacagatcag tagtttgaga 2160  
 gatgaagtag aagcaaaaagc aaaacttatt actgatcttc aagaccaaaa ccagaaaatg 2220  
 atgttagagc aggaacgtct aagagtagaa catgagaagt tgaaagccac agatcaggaa 2280  
 aagagcagaa aactacatga acttacggtt atgcaagata gacgagaaca agcaagacaa 2340  
 gacttgaagg gtttggaaga gacagtggca aaagaacttc agactttaca caacctgctc 2400  
 aaactctttg ttcaggacct ggctacaaga gttaaaaaga gtgctgagat tgattctgat 2460  
 gacaccggag gcagcgctgc tcagaagcaa aaaatctcct ttcttgaaaa taatcttgaa 2520  
 cagctcacta aagtgcacaa acaggaggat ccaaagtggg aattccctcg gaagaacttg 2580  
 gttcttgaa aaactctagg agaaggcgaa tttgaaaag tggtaaggc aacggccttc 2640  
 catctgaaag gcagagcagg gtacaccacg gtggccgtga agatgctgaa agagaacgcc 2700  
 tccccgagtg agcttcgaga cctgctgtca gagttcaacg tcctgaagca ggtcaaccac 2760  
 ccacatgtca tcaaattgta tggggcctgc agccaggatg gcccgctcct cctcatcgtg 2820  
 gagtacgcca aatacggctc cctgcggggc ttctccgctg agagccgcaa agtggggcct 2880  
 ggctacctgg gcagtggagg cagccgcaac tccagctccc tggaccaccg ggatgagcgg 2940  
 gccctcacca tgggagacct catctcattt gcctggcaga tctcacaggg gatgcagtat 3000  
 ctggccgaga tgaagctcgt tcatcgggac ttggcagcca gaaacatcct ggtagctgag 3060  
 gggcggaaga tgaagatttc ggatttcggc ttgtcccag agtggttatga agaggattcc 3120  
 tacgtgaaga ggagccaggg tcggattcca gttaaatgga tggcaattga atccctttt 3180  
 gatcatatct acaccacgca aagtgatgta tggctctttg gtgtcctgct gtgggagatc 3240  
 gtgaccctag ggggaaacc ctatcctggg attcctcctg agcggctctt caaccttctg 3300  
 aagaccggcc accggatgga gaggccagac aactgcagcg aggagatgta ccgcctgatg 3360  
 ctgcaatgct ggaagcagga gccggacaaa aggccggtgt ttgcggacat cagcaaagac 3420  
 ctggagaaga tgatggttaa gaggagagac tacttgacc ttgcggcgtc cactccatct 3480  
 gactccctga tttatgacga cggcctctca gaggaggaga caccgctggt ggactgtaat 3540  
 aatgcccccc tccctcgagc cctcccttcc acatggattg aaaacaaact ctatggcatg 3600  
 tcagaccgca actggcctgg agagagtcct gtaccactca cgagagctga tggcactaac 3660  
 actgggtttc caagatatcc aatgatagt gtatatgcta actggatgct ttcaccctca 3720  
 gggcaaaaat taatggacac gtttgatagt taa 3753

ES 2 692 664 T3

<210> 14  
 <211> 2958  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

5 <220>  
 <221> característica\_nueva  
 <223> KIF5B-RET (variante 4 de K15;R11)

<400> 14

atggcggacc	tggccgagtg	caacatcaaa	gtgatgtgtc	gcttcagacc	tctcaacgag	60
tctgaagtga	accgcggcga	caagtacatc	gccaaagtttc	agggagaaga	cacggtcgtg	120
atcgcgtcca	agccttatgc	atttgatcgg	gtgttccagt	caagcacatc	tcaagagcaa	180
gtgtataatg	actgtgcaaa	gaagattggt	aaagatgtac	ttgaaggata	taatggaaca	240
atatttgcac	atggacaaac	atcctctggg	aagacacaca	caatggaggg	taaacttcat	300
gatccagaag	gcatgggaat	tattccaaga	atagtgcaag	atatttttaa	ttatatttac	360
tccatggatg	aaaatttggg	atctcatatt	aaggtttcat	atcttgaaat	atatttggat	420
aagataaggg	acctgttaga	tgtttcaaag	accaaccttt	cagttcatga	agacaaaaac	480
cgagttccct	atgtaaaggg	gtgcacagag	cgttttgtat	gtagtccaga	tgaagttatg	540
gataccatag	atgaaggaaa	atccaacaga	catgtagcag	ttacaaatat	gaatgaacat	600
agctctagga	gtcacagtat	atctcttatt	aatgtcaaac	aagagaacac	acaaacggaa	660
caaaagctga	gtggaaaact	ttatctgggt	gatttagctg	gtagtgaaaa	ggttagtaaa	720
actggagctg	aaggtgctgt	gctggatgaa	gctaaaaaca	tcaacaagtc	actttctgct	780
cttggaaatg	ttatttctgc	tttggctgag	ggtagtacat	atgttccata	tcgagatagt	840
aaaatgacaa	gaatccttca	agattcatta	ggtggcaact	gtagaaccac	tattgtaatt	900
tgctgctctc	catcatcata	caatgagtct	gaaacaaaat	ctacactctt	atctggccaa	960
agggccaaaa	caattaagaa	cacagtttgt	gtcaatgtgg	agttaactgc	agaacagtgg	1020
aaaaagaagt	atgaaaaaga	aaaagaaaaa	aataagatcc	tgccggaacac	tattcagtgg	1080
cttggaaatg	agctcaacag	atggcgtaat	ggggagacgg	tgccctattga	tgaacagttt	1140
gacaaagaga	aagccaactt	ggaagctttc	acagtggata	aagatattac	tcttaccaat	1200
gataaaccag	caaccgcaat	tggagttata	ggaaatttta	ctgatgctga	aagaagaaag	1260
tgtgaagaag	aaattgctaa	attatacaaa	cagcttgatg	acaaggatga	agaaattaac	1320
cagcaaagtc	aactggtaga	gaaactgaag	acgcaaagtgt	tggatcagga	ggagcttttg	1380
gcatctacca	gaagggatca	agacaatatg	caagctgagc	tgaatcgcct	tcaagcagaa	1440
aatgatgcct	ctaaagaaga	agtgaaagaa	gttttacagg	ccctagaaga	acttgctgtc	1500
aattatgatc	agaagtctca	ggaagttgaa	gacaaaacta	aggaatatga	attgcttagt	1560

ES 2 692 664 T3

gatgaattga atcagaaatc ggcaacttta gcgagtatag atgctgagct tcagaaactt 1620  
aaggaaatga ccaaccacca gaaaaaacga gcagctgaga tgatggcatc tttactaaaa 1680  
gaccttgcag aaataggaat tgctgtggga aataatgatg taaagtttgc ccacaagcca 1740  
cccatctcct cagctgagat gaccttccgg aggcccgcc aggccttccc ggtcagctac 1800  
tcctcttccg gtgcccgccg gccctcgtg gactccatgg agaaccaggt ctccgtggat 1860  
gccttcaaga tcctggagga tccaaagtgg gaattccctc ggaagaactt ggttcttggga 1920  
aaaactctag gagaaggcga atttggaaaa gtggtcaagg caacggcctt ccatctgaaa 1980  
ggcagagcag ggtacaccac ggtggccgtg aagatgctga aagagaacgc ctccccgagt 2040  
gagctgcgag acctgctgtc agagtcaac gtcctgaagc aggtcaacca cccacatgtc 2100  
atcaaattgt atggggcctg cagccaggat ggcccgtcc tcctcatcgt ggagtacgcc 2160  
aaatacggct ccctgcgggg cttcctccgc gagagccgca aagtggggcc tggctacctg 2220  
ggcagtggag gcagccgcaa ctccagctcc ctggaccacc cggatgagcg ggcctcacc 2280  
atgggcgacc tcatctcatt tgcctggcag atctcacagg ggatgcagta tctggccgag 2340  
atgaagctcg ttcacgga cttggcagcc agaaacatcc tggtagctga ggggcggaag 2400  
atgaagattt cggatttcg cttgtcccga gatgtttatg aagaggattc ctacgtgaag 2460  
aggagccagg gtcggattcc agttaaattg atggcaattg aatccctttt tgatcatatc 2520  
tacaccacgc aaagtgatgt atggtctttt ggtgtcctgc tgtgggagat cgtgacccta 2580  
gggggaaacc cctatcctgg gattcctcct gagcggctct tcaaccttct gaagaccggc 2640  
caccggatgg agaggccaga caactgcagc gaggagatgt accgcctgat gctgcaatgc 2700  
tggaagcagg agccggacaa aaggccggtg tttgcggaca tcagcaaaga cctggagaag 2760  
atgatggtta agaggagaga ctacttgac cttgcggcgt cactccatc tgactccctg 2820  
atztatgacg acggcctctc agaggaggag acaccgctgg tggactgtaa taatgcccc 2880  
ctccctcgag ccctcccttc cacatggatt gaaaacaaac tctatggtag aatttcccat 2940  
gcatttacta gattctag 2958

<210> 15  
<211> 935  
<212> PRT  
5 <213> Homo sapiens

<220>  
<221> característica\_nueva  
<223> KIF5B-RET (variante 4 de K15;R12)

<400> 15

Met Ala Asp Leu Ala Glu Cys Asn Ile Lys Val Met Cys Arg Phe Arg

10 1 5 10 15

ES 2 692 664 T3

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

ES 2 692 664 T3

	260		265		270														
Thr	Tyr	Val	Pro	Tyr	Arg	Asp	Ser	Lys	Met	Thr	Arg	Ile	Leu	Gln	Asp				
		275					280					285							
Ser	Leu	Gly	Gly	Asn	Cys	Arg	Thr	Thr	Ile	Val	Ile	Cys	Cys	Ser	Pro				
	290					295					300								
Ser	Ser	Tyr	Asn	Glu	Ser	Glu	Thr	Lys	Ser	Thr	Leu	Leu	Phe	Gly	Gln				
305					310					315					320				
Arg	Ala	Lys	Thr	Ile	Lys	Asn	Thr	Val	Cys	Val	Asn	Val	Glu	Leu	Thr				
				325					330						335				
Ala	Glu	Gln	Trp	Lys	Lys	Lys	Tyr	Glu	Lys	Glu	Lys	Glu	Lys	Asn	Lys				
			340					345						350					
Ile	Leu	Arg	Asn	Thr	Ile	Gln	Trp	Leu	Glu	Asn	Glu	Leu	Asn	Arg	Trp				
		355					360					365							
Arg	Asn	Gly	Glu	Thr	Val	Pro	Ile	Asp	Glu	Gln	Phe	Asp	Lys	Glu	Lys				
	370					375					380								
Ala	Asn	Leu	Glu	Ala	Phe	Thr	Val	Asp	Lys	Asp	Ile	Thr	Leu	Thr	Asn				
385					390					395					400				
Asp	Lys	Pro	Ala	Thr	Ala	Ile	Gly	Val	Ile	Gly	Asn	Phe	Thr	Asp	Ala				
				405					410					415					
Glu	Arg	Arg	Lys	Cys	Glu	Glu	Glu	Ile	Ala	Lys	Leu	Tyr	Lys	Gln	Leu				
			420					425					430						
Asp	Asp	Lys	Asp	Glu	Glu	Ile	Asn	Gln	Gln	Ser	Gln	Leu	Val	Glu	Lys				
		435					440					445							
Leu	Lys	Thr	Gln	Met	Leu	Asp	Gln	Glu	Glu	Leu	Leu	Ala	Ser	Thr	Arg				
	450					455					460								
Arg	Asp	Gln	Asp	Asn	Met	Gln	Ala	Glu	Leu	Asn	Arg	Leu	Gln	Ala	Glu				
465					470					475					480				
Asn	Asp	Ala	Ser	Lys	Glu	Glu	Val	Lys	Glu	Val	Leu	Gln	Ala	Leu	Glu				
				485					490					495					
Glu	Leu	Ala	Val	Asn	Tyr	Asp	Gln	Lys	Ser	Gln	Glu	Val	Glu	Asp	Lys				
			500					505					510						

ES 2 692 664 T3

Thr Lys Glu Tyr Glu Leu Leu Ser Asp Glu Leu Asn Gln Lys Ser Ala  
 515 520 525

Thr Leu Ala Ser Ile Asp Ala Glu Leu Gln Lys Leu Lys Glu Met Thr  
 530 535 540

Asn His Gln Lys Lys Arg Ala Ala Glu Met Met Ala Ser Leu Leu Lys  
 545 550 555 560

Asp Leu Ala Glu Ile Gly Ile Ala Val Gly Asn Asn Asp Val Lys Glu  
 565 570 575

Asp Pro Lys Trp Glu Phe Pro Arg Lys Asn Leu Val Leu Gly Lys Thr  
 580 585 590

Leu Gly Glu Gly Glu Phe Gly Lys Val Val Lys Ala Thr Ala Phe His  
 595 600 605

Leu Lys Gly Arg Ala Gly Tyr Thr Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys  
 610 615 620

Glu Asn Ala Ser Pro Ser Glu Leu Arg Asp Leu Leu Ser Glu Phe Asn  
 625 630 635 640

Val Leu Lys Gln Val Asn His Pro His Val Ile Lys Leu Tyr Gly Ala  
 645 650 655

Cys Ser Gln Asp Gly Pro Leu Leu Leu Ile Val Glu Tyr Ala Lys Tyr  
 660 665 670

Gly Ser Leu Arg Gly Phe Leu Arg Glu Ser Arg Lys Val Gly Pro Gly  
 675 680 685

Tyr Leu Gly Ser Gly Gly Ser Arg Asn Ser Ser Ser Leu Asp His Pro  
 690 695 700

Asp Glu Arg Ala Leu Thr Met Gly Asp Leu Ile Ser Phe Ala Trp Gln  
 705 710 715 720

Ile Ser Gln Gly Met Gln Tyr Leu Ala Glu Met Lys Leu Val His Arg  
 725 730 735

Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile Leu Val Ala Glu Gly Arg Lys Met Lys  
 740 745 750

Ile Ser Asp Phe Gly Leu Ser Arg Asp Val Tyr Glu Glu Asp Ser Tyr  
 755 760 765

ES 2 692 664 T3

Val Lys Arg Ser Gln Gly Arg Ile Pro Val Lys Trp Met Ala Ile Glu  
770 775 780

Ser Leu Phe Asp His Ile Tyr Thr Thr Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe  
785 790 795 800

Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Val Thr Leu Gly Gly Asn Pro Tyr Pro  
805 810 815

Gly Ile Pro Pro Glu Arg Leu Phe Asn Leu Leu Lys Thr Gly His Arg  
820 825 830

Met Glu Arg Pro Asp Asn Cys Ser Glu Glu Met Tyr Arg Leu Met Leu  
835 840 845

Gln Cys Trp Lys Gln Glu Pro Asp Lys Arg Pro Val Phe Ala Asp Ile  
850 855 860

Ser Lys Asp Leu Glu Lys Met Met Val Lys Arg Arg Asp Tyr Leu Asp  
865 870 875 880

Leu Ala Ala Ser Thr Pro Ser Asp Ser Leu Ile Tyr Asp Asp Gly Leu  
885 890 895

Ser Glu Glu Glu Thr Pro Leu Val Asp Cys Asn Asn Ala Pro Leu Pro  
900 905 910

Arg Ala Leu Pro Ser Thr Trp Ile Glu Asn Lys Leu Tyr Gly Arg Ile  
915 920 925

Ser His Ala Phe Thr Arg Phe  
930 935

<210> 16  
<211> 998  
<212> PRT  
5 <213> Homo sapiens

<220>  
<221> característica\_nueva  
<223> KIF5B-RET (variante 4 de K16;R12)

<400> 16

Met Ala Asp Leu Ala Glu Cys Asn Ile Lys Val Met Cys Arg Phe Arg  
1 5 10 15

Pro Leu Asn Glu Ser Glu Val Asn Arg Gly Asp Lys Tyr Ile Ala Lys  
20 25 30

10



ES 2 692 664 T3

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

ES 2 692 664 T3

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

ES 2 692 664 T3

Thr Leu Ala Ser Ile Asp Ala Glu Leu Gln Lys Leu Lys Glu Met Thr  
 530 535 540

Asn His Gln Lys Lys Arg Ala Ala Glu Met Met Ala Ser Leu Leu Lys  
 545 550 555 560

Asp Leu Ala Glu Ile Gly Ile Ala Val Gly Asn Asn Asp Val Lys Gln  
 565 570 575

Pro Glu Gly Thr Gly Met Ile Asp Glu Glu Phe Thr Val Ala Arg Leu  
 580 585 590

Tyr Ile Ser Lys Met Lys Ser Glu Val Lys Thr Met Val Lys Arg Cys  
 595 600 605

Lys Gln Leu Glu Ser Thr Gln Thr Glu Ser Asn Lys Lys Met Glu Glu  
 610 615 620

Asn Glu Lys Glu Leu Ala Ala Cys Gln Leu Arg Ile Ser Gln Glu Asp  
 625 630 635 640

Pro Lys Trp Glu Phe Pro Arg Lys Asn Leu Val Leu Gly Lys Thr Leu  
 645 650 655

Gly Glu Gly Glu Phe Gly Lys Val Val Lys Ala Thr Ala Phe His Leu  
 660 665 670

Lys Gly Arg Ala Gly Tyr Thr Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Glu  
 675 680 685

Asn Ala Ser Pro Ser Glu Leu Arg Asp Leu Leu Ser Glu Phe Asn Val  
 690 695 700

Leu Lys Gln Val Asn His Pro His Val Ile Lys Leu Tyr Gly Ala Cys  
 705 710 715 720

Ser Gln Asp Gly Pro Leu Leu Leu Ile Val Glu Tyr Ala Lys Tyr Gly  
 725 730 735

Ser Leu Arg Gly Phe Leu Arg Glu Ser Arg Lys Val Gly Pro Gly Tyr  
 740 745 750

Leu Gly Ser Gly Gly Ser Arg Asn Ser Ser Ser Leu Asp His Pro Asp  
 755 760 765

Glu Arg Ala Leu Thr Met Gly Asp Leu Ile Ser Phe Ala Trp Gln Ile  
 770 775 780

ES 2 692 664 T3

Ser Gln Gly Met Gln Tyr Leu Ala Glu Met Lys Leu Val His Arg Asp  
785 790 795 800

Leu Ala Ala Arg Asn Ile Leu Val Ala Glu Gly Arg Lys Met Lys Ile  
805 810 815

Ser Asp Phe Gly Leu Ser Arg Asp Val Tyr Glu Glu Asp Ser Tyr Val  
820 825 830

Lys Arg Ser Gln Gly Arg Ile Pro Val Lys Trp Met Ala Ile Glu Ser  
835 840 845

Leu Phe Asp His Ile Tyr Thr Thr Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly  
850 855 860

Val Leu Leu Trp Glu Ile Val Thr Leu Gly Gly Asn Pro Tyr Pro Gly  
865 870 875 880

Ile Pro Pro Glu Arg Leu Phe Asn Leu Leu Lys Thr Gly His Arg Met  
885 890 895

Glu Arg Pro Asp Asn Cys Ser Glu Glu Met Tyr Arg Leu Met Leu Gln  
900 905 910

Cys Trp Lys Gln Glu Pro Asp Lys Arg Pro Val Phe Ala Asp Ile Ser  
915 920 925

Lys Asp Leu Glu Lys Met Met Val Lys Arg Arg Asp Tyr Leu Asp Leu  
930 935 940

Ala Ala Ser Thr Pro Ser Asp Ser Leu Ile Tyr Asp Asp Gly Leu Ser  
945 950 955 960

Glu Glu Glu Thr Pro Leu Val Asp Cys Asn Asn Ala Pro Leu Pro Arg  
965 970 975

Ala Leu Pro Ser Thr Trp Ile Glu Asn Lys Leu Tyr Gly Arg Ile Ser  
980 985 990

His Ala Phe Thr Arg Phe  
995

<210> 17  
<211> 1173  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

5

<220>  
<221> característica\_nueva

ES 2 692 664 T3

<223> KIF5B-RET (variante 4 de K22;R12)

<400> 17

Met Ala Asp Leu Ala Glu Cys Asn Ile Lys Val Met Cys Arg Phe Arg  
1 5 10 15

Pro Leu Asn Glu Ser Glu Val Asn Arg Gly Asp Lys Tyr Ile Ala Lys  
20 25 30

Phe Gln Gly Glu Asp Thr Val Val Ile Ala Ser Lys Pro Tyr Ala Phe  
35 40 45

Asp Arg Val Phe Gln Ser Ser Thr Ser Gln Glu Gln Val Tyr Asn Asp  
50 55 60

Cys Ala Lys Lys Ile Val Lys Asp Val Leu Glu Gly Tyr Asn Gly Thr  
65 70 75 80

Ile Phe Ala Tyr Gly Gln Thr Ser Ser Gly Lys Thr His Thr Met Glu  
85 90 95

Gly Lys Leu His Asp Pro Glu Gly Met Gly Ile Ile Pro Arg Ile Val  
100 105 110

Gln Asp Ile Phe Asn Tyr Ile Tyr Ser Met Asp Glu Asn Leu Glu Phe  
115 120 125

His Ile Lys Val Ser Tyr Phe Glu Ile Tyr Leu Asp Lys Ile Arg Asp  
130 135 140

Leu Leu Asp Val Ser Lys Thr Asn Leu Ser Val His Glu Asp Lys Asn  
145 150 155 160

Arg Val Pro Tyr Val Lys Gly Cys Thr Glu Arg Phe Val Cys Ser Pro  
165 170 175

Asp Glu Val Met Asp Thr Ile Asp Glu Gly Lys Ser Asn Arg His Val  
180 185 190

Ala Val Thr Asn Met Asn Glu His Ser Ser Arg Ser His Ser Ile Phe  
195 200 205

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

Gly Lys Leu Tyr Leu Val Asp Leu Ala Gly Ser Glu Lys Val Ser Lys

ES 2 692 664 T3

225					230						235				240
Thr	Gly	Ala	Glu	Gly	Ala	Val	Leu	Asp	Glu	Ala	Lys	Asn	Ile	Asn	Lys
				245					250					255	
Ser	Leu	Ser	Ala	Leu	Gly	Asn	Val	Ile	Ser	Ala	Leu	Ala	Glu	Gly	Ser
			260					265					270		
Thr	Tyr	Val	Pro	Tyr	Arg	Asp	Ser	Lys	Met	Thr	Arg	Ile	Leu	Gln	Asp
		275					280					285			
Ser	Leu	Gly	Gly	Asn	Cys	Arg	Thr	Thr	Ile	Val	Ile	Cys	Cys	Ser	Pro
	290					295					300				
Ser	Ser	Tyr	Asn	Glu	Ser	Glu	Thr	Lys	Ser	Thr	Leu	Leu	Phe	Gly	Gln
305					310					315					320
Arg	Ala	Lys	Thr	Ile	Lys	Asn	Thr	Val	Cys	Val	Asn	Val	Glu	Leu	Thr
				325					330					335	
Ala	Glu	Gln	Trp	Lys	Lys	Lys	Tyr	Glu	Lys	Glu	Lys	Glu	Lys	Asn	Lys
			340					345						350	
Ile	Leu	Arg	Asn	Thr	Ile	Gln	Trp	Leu	Glu	Asn	Glu	Leu	Asn	Arg	Trp
		355					360					365			
Arg	Asn	Gly	Glu	Thr	Val	Pro	Ile	Asp	Glu	Gln	Phe	Asp	Lys	Glu	Lys
	370					375					380				
Ala	Asn	Leu	Glu	Ala	Phe	Thr	Val	Asp	Lys	Asp	Ile	Thr	Leu	Thr	Asn
385					390					395					400
Asp	Lys	Pro	Ala	Thr	Ala	Ile	Gly	Val	Ile	Gly	Asn	Phe	Thr	Asp	Ala
				405					410					415	
Glu	Arg	Arg	Lys	Cys	Glu	Glu	Glu	Ile	Ala	Lys	Leu	Tyr	Lys	Gln	Leu
			420					425					430		
Asp	Asp	Lys	Asp	Glu	Glu	Ile	Asn	Gln	Gln	Ser	Gln	Leu	Val	Glu	Lys
		435					440					445			
Leu	Lys	Thr	Gln	Met	Leu	Asp	Gln	Glu	Glu	Leu	Leu	Ala	Ser	Thr	Arg
	450					455						460			
Arg	Asp	Gln	Asp	Asn	Met	Gln	Ala	Glu	Leu	Asn	Arg	Leu	Gln	Ala	Glu
465				470						475					480

ES 2 692 664 T3

Asn Asp Ala Ser Lys Glu Glu Val Lys Glu Val Leu Gln Ala Leu Glu  
 485 490 495

Glu Leu Ala Val Asn Tyr Asp Gln Lys Ser Gln Glu Val Glu Asp Lys  
 500 505 510

Thr Lys Glu Tyr Glu Leu Leu Ser Asp Glu Leu Asn Gln Lys Ser Ala  
 515 520 525

Thr Leu Ala Ser Ile Asp Ala Glu Leu Gln Lys Leu Lys Glu Met Thr  
 530 535 540

Asn His Gln Lys Lys Arg Ala Ala Glu Met Met Ala Ser Leu Leu Lys  
 545 550 555 560

Asp Leu Ala Glu Ile Gly Ile Ala Val Gly Asn Asn Asp Val Lys Gln  
 565 570 575

Pro Glu Gly Thr Gly Met Ile Asp Glu Glu Phe Thr Val Ala Arg Leu  
 580 585 590

Tyr Ile Ser Lys Met Lys Ser Glu Val Lys Thr Met Val Lys Arg Cys  
 595 600 605

Lys Gln Leu Glu Ser Thr Gln Thr Glu Ser Asn Lys Lys Met Glu Glu  
 610 615 620

Asn Glu Lys Glu Leu Ala Ala Cys Gln Leu Arg Ile Ser Gln His Glu  
 625 630 635 640

Ala Lys Ile Lys Ser Leu Thr Glu Tyr Leu Gln Asn Val Glu Gln Lys  
 645 650 655

Lys Arg Gln Leu Glu Glu Ser Val Asp Ala Leu Ser Glu Glu Leu Val  
 660 665 670

Gln Leu Arg Ala Gln Glu Lys Val His Glu Met Glu Lys Glu His Leu  
 675 680 685

Asn Lys Val Gln Thr Ala Asn Glu Val Lys Gln Ala Val Glu Gln Gln  
 690 695 700

Ile Gln Ser His Arg Glu Thr His Gln Lys Gln Ile Ser Ser Leu Arg  
 705 710 715 720

Asp Glu Val Glu Ala Lys Ala Lys Leu Ile Thr Asp Leu Gln Asp Gln  
 725 730 735

ES 2 692 664 T3

Asn Gln Lys Met Met Leu Glu Gln Glu Arg Leu Arg Val Glu His Glu  
 740 745 750  
 Lys Leu Lys Ala Thr Asp Gln Glu Lys Ser Arg Lys Leu His Glu Leu  
 755 760 765  
 Thr Val Met Gln Asp Arg Arg Glu Gln Ala Arg Gln Asp Leu Lys Gly  
 770 775 780  
 Leu Glu Glu Thr Val Ala Lys Glu Leu Gln Thr Leu His Asn Leu Arg  
 785 790 795 800  
 Lys Leu Phe Val Gln Asp Leu Ala Thr Arg Val Lys Lys Glu Asp Pro  
 805 810 815  
 Lys Trp Glu Phe Pro Arg Lys Asn Leu Val Leu Gly Lys Thr Leu Gly  
 820 825 830  
 Glu Gly Glu Phe Gly Lys Val Val Lys Ala Thr Ala Phe His Leu Lys  
 835 840 845  
 Gly Arg Ala Gly Tyr Thr Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Glu Asn  
 850 855 860  
 Ala Ser Pro Ser Glu Leu Arg Asp Leu Leu Ser Glu Phe Asn Val Leu  
 865 870 875 880  
 Lys Gln Val Asn His Pro His Val Ile Lys Leu Tyr Gly Ala Cys Ser  
 885 890 895  
 Gln Asp Gly Pro Leu Leu Leu Ile Val Glu Tyr Ala Lys Tyr Gly Ser  
 900 905 910  
 Leu Arg Gly Phe Leu Arg Glu Ser Arg Lys Val Gly Pro Gly Tyr Leu  
 915 920 925  
 Gly Ser Gly Gly Ser Arg Asn Ser Ser Ser Leu Asp His Pro Asp Glu  
 930 935 940  
 Arg Ala Leu Thr Met Gly Asp Leu Ile Ser Phe Ala Trp Gln Ile Ser  
 945 950 955 960  
 Gln Gly Met Gln Tyr Leu Ala Glu Met Lys Leu Val His Arg Asp Leu  
 965 970 975  
 Ala Ala Arg Asn Ile Leu Val Ala Glu Gly Arg Lys Met Lys Ile Ser  
 980 985 990



ES 2 692 664 T3

Asp Phe Gly Leu Ser Arg Asp Val Tyr Glu Glu Asp Ser Tyr Val Lys  
 995 1000 1005

Arg Ser Gln Gly Arg Ile Pro Val Lys Trp Met Ala Ile Glu Ser  
 1010 1015 1020

Leu Phe Asp His Ile Tyr Thr Thr Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe  
 1025 1030 1035

Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Val Thr Leu Gly Gly Asn Pro Tyr  
 1040 1045 1050

Pro Gly Ile Pro Pro Glu Arg Leu Phe Asn Leu Leu Lys Thr Gly  
 1055 1060 1065

His Arg Met Glu Arg Pro Asp Asn Cys Ser Glu Glu Met Tyr Arg  
 1070 1075 1080

Leu Met Leu Gln Cys Trp Lys Gln Glu Pro Asp Lys Arg Pro Val  
 1085 1090 1095

Phe Ala Asp Ile Ser Lys Asp Leu Glu Lys Met Met Val Lys Arg  
 1100 1105 1110

Arg Asp Tyr Leu Asp Leu Ala Ala Ser Thr Pro Ser Asp Ser Leu  
 1115 1120 1125

Ile Tyr Asp Asp Gly Leu Ser Glu Glu Glu Thr Pro Leu Val Asp  
 1130 1135 1140

Cys Asn Asn Ala Pro Leu Pro Arg Ala Leu Pro Ser Thr Trp Ile  
 1145 1150 1155

Glu Asn Lys Leu Tyr Gly Arg Ile Ser His Ala Phe Thr Arg Phe  
 1160 1165 1170

<210> 18  
 <211> 1208  
 <212> PRT  
 5 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> característica\_nueva  
 <223> KIF5B-RET (variante 4 de K23;R12)

<400> 18

10 Met Ala Asp Leu Ala Glu Cys Asn Ile Lys Val Met Cys Arg Phe Arg

ES 2 692 664 T3

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

ES 2 692 664 T3

Ser Leu Ser Ala Leu Gly Asn Val Ile Ser Ala Leu Ala Glu Gly Ser  
260 265 270

Thr Tyr Val Pro Tyr Arg Asp Ser Lys Met Thr Arg Ile Leu Gln Asp  
275 280 285

Ser Leu Gly Gly Asn Cys Arg Thr Thr Ile Val Ile Cys Cys Ser Pro  
290 295 300

Ser Ser Tyr Asn Glu Ser Glu Thr Lys Ser Thr Leu Leu Phe Gly Gln  
305 310 315 320

Arg Ala Lys Thr Ile Lys Asn Thr Val Cys Val Asn Val Glu Leu Thr  
325 330 335

Ala Glu Gln Trp Lys Lys Lys Tyr Glu Lys Glu Lys Glu Lys Asn Lys  
340 345 350

Ile Leu Arg Asn Thr Ile Gln Trp Leu Glu Asn Glu Leu Asn Arg Trp  
355 360 365

Arg Asn Gly Glu Thr Val Pro Ile Asp Glu Gln Phe Asp Lys Glu Lys  
370 375 380

Ala Asn Leu Glu Ala Phe Thr Val Asp Lys Asp Ile Thr Leu Thr Asn  
385 390 395 400

Asp Lys Pro Ala Thr Ala Ile Gly Val Ile Gly Asn Phe Thr Asp Ala  
405 410 415

Glu Arg Arg Lys Cys Glu Glu Glu Ile Ala Lys Leu Tyr Lys Gln Leu  
420 425 430

Asp Asp Lys Asp Glu Glu Ile Asn Gln Gln Ser Gln Leu Val Glu Lys  
435 440 445

Leu Lys Thr Gln Met Leu Asp Gln Glu Glu Leu Leu Ala Ser Thr Arg  
450 455 460

Arg Asp Gln Asp Asn Met Gln Ala Glu Leu Asn Arg Leu Gln Ala Glu  
465 470 475 480

Asn Asp Ala Ser Lys Glu Glu Val Lys Glu Val Leu Gln Ala Leu Glu  
485 490 495

Glu Leu Ala Val Asn Tyr Asp Gln Lys Ser Gln Glu Val Glu Asp Lys  
500 505 510

ES 2 692 664 T3

Thr Lys Glu Tyr Glu Leu Leu Ser Asp Glu Leu Asn Gln Lys Ser Ala  
515 520 525

Thr Leu Ala Ser Ile Asp Ala Glu Leu Gln Lys Leu Lys Glu Met Thr  
530 535 540

Asn His Gln Lys Lys Arg Ala Ala Glu Met Met Ala Ser Leu Leu Lys  
545 550 555 560

Asp Leu Ala Glu Ile Gly Ile Ala Val Gly Asn Asn Asp Val Lys Gln  
565 570 575

Pro Glu Gly Thr Gly Met Ile Asp Glu Glu Phe Thr Val Ala Arg Leu  
580 585 590

Tyr Ile Ser Lys Met Lys Ser Glu Val Lys Thr Met Val Lys Arg Cys  
595 600 605

Lys Gln Leu Glu Ser Thr Gln Thr Glu Ser Asn Lys Lys Met Glu Glu  
610 615 620

Asn Glu Lys Glu Leu Ala Ala Cys Gln Leu Arg Ile Ser Gln His Glu  
625 630 635 640

Ala Lys Ile Lys Ser Leu Thr Glu Tyr Leu Gln Asn Val Glu Gln Lys  
645 650 655

Lys Arg Gln Leu Glu Glu Ser Val Asp Ala Leu Ser Glu Glu Leu Val  
660 665 670

Gln Leu Arg Ala Gln Glu Lys Val His Glu Met Glu Lys Glu His Leu  
675 680 685

Asn Lys Val Gln Thr Ala Asn Glu Val Lys Gln Ala Val Glu Gln Gln  
690 695 700

Ile Gln Ser His Arg Glu Thr His Gln Lys Gln Ile Ser Ser Leu Arg  
705 710 715 720

Asp Glu Val Glu Ala Lys Ala Lys Leu Ile Thr Asp Leu Gln Asp Gln  
725 730 735

Asn Gln Lys Met Met Leu Glu Gln Glu Arg Leu Arg Val Glu His Glu  
740 745 750

Lys Leu Lys Ala Thr Asp Gln Glu Lys Ser Arg Lys Leu His Glu Leu  
755 760 765

ES 2 692 664 T3

Thr Val Met Gln Asp Arg Arg Glu Gln Ala Arg Gln Asp Leu Lys Gly  
 770 775 780  
 Leu Glu Glu Thr Val Ala Lys Glu Leu Gln Thr Leu His Asn Leu Arg  
 785 790 795 800  
 Lys Leu Phe Val Gln Asp Leu Ala Thr Arg Val Lys Lys Ser Ala Glu  
 805 810 815  
 Ile Asp Ser Asp Asp Thr Gly Gly Ser Ala Ala Gln Lys Gln Lys Ile  
 820 825 830  
 Ser Phe Leu Glu Asn Asn Leu Glu Gln Leu Thr Lys Val His Lys Gln  
 835 840 845  
 Glu Asp Pro Lys Trp Glu Phe Pro Arg Lys Asn Leu Val Leu Gly Lys  
 850 855 860  
 Thr Leu Gly Glu Gly Glu Phe Gly Lys Val Val Lys Ala Thr Ala Phe  
 865 870 875 880  
 His Leu Lys Gly Arg Ala Gly Tyr Thr Thr Val Ala Val Lys Met Leu  
 885 890 895  
 Lys Glu Asn Ala Ser Pro Ser Glu Leu Arg Asp Leu Leu Ser Glu Phe  
 900 905 910  
 Asn Val Leu Lys Gln Val Asn His Pro His Val Ile Lys Leu Tyr Gly  
 915 920 925  
 Ala Cys Ser Gln Asp Gly Pro Leu Leu Leu Ile Val Glu Tyr Ala Lys  
 930 935 940  
 Tyr Gly Ser Leu Arg Gly Phe Leu Arg Glu Ser Arg Lys Val Gly Pro  
 945 950 955 960  
 Gly Tyr Leu Gly Ser Gly Gly Ser Arg Asn Ser Ser Ser Leu Asp His  
 965 970 975  
 Pro Asp Glu Arg Ala Leu Thr Met Gly Asp Leu Ile Ser Phe Ala Trp  
 980 985 990  
 Gln Ile Ser Gln Gly Met Gln Tyr Leu Ala Glu Met Lys Leu Val His  
 995 1000 1005  
 Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile Leu Val Ala Glu Gly Arg Lys

ES 2 692 664 T3

1010							1015							1020
Met	Lys	Ile	Ser	Asp	Phe	Gly	Leu	Ser	Arg	Asp	Val	Tyr	Glu	Glu
	1025					1030					1035			
Asp	Ser	Tyr	Val	Lys	Arg	Ser	Gln	Gly	Arg	Ile	Pro	Val	Lys	Trp
	1040					1045					1050			
Met	Ala	Ile	Glu	Ser	Leu	Phe	Asp	His	Ile	Tyr	Thr	Thr	Gln	Ser
	1055					1060					1065			
Asp	Val	Trp	Ser	Phe	Gly	Val	Leu	Leu	Trp	Glu	Ile	Val	Thr	Leu
	1070					1075					1080			
Gly	Gly	Asn	Pro	Tyr	Pro	Gly	Ile	Pro	Pro	Glu	Arg	Leu	Phe	Asn
	1085					1090					1095			
Leu	Leu	Lys	Thr	Gly	His	Arg	Met	Glu	Arg	Pro	Asp	Asn	Cys	Ser
	1100					1105					1110			
Glu	Glu	Met	Tyr	Arg	Leu	Met	Leu	Gln	Cys	Trp	Lys	Gln	Glu	Pro
	1115					1120					1125			
Asp	Lys	Arg	Pro	Val	Phe	Ala	Asp	Ile	Ser	Lys	Asp	Leu	Glu	Lys
	1130					1135					1140			
Met	Met	Val	Lys	Arg	Arg	Asp	Tyr	Leu	Asp	Leu	Ala	Ala	Ser	Thr
	1145					1150					1155			
Pro	Ser	Asp	Ser	Leu	Ile	Tyr	Asp	Asp	Gly	Leu	Ser	Glu	Glu	Glu
	1160					1165					1170			
Thr	Pro	Leu	Val	Asp	Cys	Asn	Asn	Ala	Pro	Leu	Pro	Arg	Ala	Leu
	1175					1180					1185			
Pro	Ser	Thr	Trp	Ile	Glu	Asn	Lys	Leu	Tyr	Gly	Arg	Ile	Ser	His
	1190					1195					1200			
Ala	Phe	Thr	Arg	Phe										
	1205													

<210> 19  
 <211> 1366  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5

<220>  
 <221> característica\_nueva

ES 2 692 664 T3

<223> KIF5B-RET (variante 4 de K24;R11)

<400> 19

Met Ala Asp Leu Ala Glu Cys Asn Ile Lys Val Met Cys Arg Phe Arg  
1 5 10 15

Pro Leu Asn Glu Ser Glu Val Asn Arg Gly Asp Lys Tyr Ile Ala Lys  
20 25 30

Phe Gln Gly Glu Asp Thr Val Val Ile Ala Ser Lys Pro Tyr Ala Phe  
35 40 45

Asp Arg Val Phe Gln Ser Ser Thr Ser Gln Glu Gln Val Tyr Asn Asp  
50 55 60

Cys Ala Lys Lys Ile Val Lys Asp Val Leu Glu Gly Tyr Asn Gly Thr  
65 70 75 80

Ile Phe Ala Tyr Gly Gln Thr Ser Ser Gly Lys Thr His Thr Met Glu  
85 90 95

Gly Lys Leu His Asp Pro Glu Gly Met Gly Ile Ile Pro Arg Ile Val  
100 105 110

Gln Asp Ile Phe Asn Tyr Ile Tyr Ser Met Asp Glu Asn Leu Glu Phe  
115 120 125

His Ile Lys Val Ser Tyr Phe Glu Ile Tyr Leu Asp Lys Ile Arg Asp  
130 135 140

Leu Leu Asp Val Ser Lys Thr Asn Leu Ser Val His Glu Asp Lys Asn  
145 150 155 160

Arg Val Pro Tyr Val Lys Gly Cys Thr Glu Arg Phe Val Cys Ser Pro  
165 170 175

Asp Glu Val Met Asp Thr Ile Asp Glu Gly Lys Ser Asn Arg His Val  
180 185 190

Ala Val Thr Asn Met Asn Glu His Ser Ser Arg Ser His Ser Ile Phe  
195 200 205

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

Gly Lys Leu Tyr Leu Val Asp Leu Ala Gly Ser Glu Lys Val Ser Lys  
225 230 235 240

ES 2 692 664 T3

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



ES 2 692 664 T3

Glu Leu Ala Val Asn Tyr Asp Gln Lys Ser Gln Glu Val Glu Asp Lys  
 500 505 510

Thr Lys Glu Tyr Glu Leu Leu Ser Asp Glu Leu Asn Gln Lys Ser Ala  
 515 520 525

Thr Leu Ala Ser Ile Asp Ala Glu Leu Gln Lys Leu Lys Glu Met Thr  
 530 535 540

Asn His Gln Lys Lys Arg Ala Ala Glu Met Met Ala Ser Leu Leu Lys  
 545 550 555 560

Asp Leu Ala Glu Ile Gly Ile Ala Val Gly Asn Asn Asp Val Lys Gln  
 565 570 575

Pro Glu Gly Thr Gly Met Ile Asp Glu Glu Phe Thr Val Ala Arg Leu  
 580 585 590

Tyr Ile Ser Lys Met Lys Ser Glu Val Lys Thr Met Val Lys Arg Cys  
 595 600 605

Lys Gln Leu Glu Ser Thr Gln Thr Glu Ser Asn Lys Lys Met Glu Glu  
 610 615 620

Asn Glu Lys Glu Leu Ala Ala Cys Gln Leu Arg Ile Ser Gln His Glu  
 625 630 635 640

Ala Lys Ile Lys Ser Leu Thr Glu Tyr Leu Gln Asn Val Glu Gln Lys  
 645 650 655

Lys Arg Gln Leu Glu Glu Ser Val Asp Ala Leu Ser Glu Glu Leu Val  
 660 665 670

Gln Leu Arg Ala Gln Glu Lys Val His Glu Met Glu Lys Glu His Leu  
 675 680 685

Asn Lys Val Gln Thr Ala Asn Glu Val Lys Gln Ala Val Glu Gln Gln  
 690 695 700

Ile Gln Ser His Arg Glu Thr His Gln Lys Gln Ile Ser Ser Leu Arg  
 705 710 715 720

Asp Glu Val Glu Ala Lys Ala Lys Leu Ile Thr Asp Leu Gln Asp Gln  
 725 730 735

Asn Gln Lys Met Met Leu Glu Gln Glu Arg Leu Arg Val Glu His Glu

ES 2 692 664 T3

740 745 750

Lys Leu Lys Ala Thr Asp Gln Glu Lys Ser Arg Lys Leu His Glu Leu  
755 760 765

Thr Val Met Gln Asp Arg Arg Glu Gln Ala Arg Gln Asp Leu Lys Gly  
770 775 780

Leu Glu Glu Thr Val Ala Lys Glu Leu Gln Thr Leu His Asn Leu Arg  
785 790 795 800

Lys Leu Phe Val Gln Asp Leu Ala Thr Arg Val Lys Lys Ser Ala Glu  
805 810 815

Ile Asp Ser Asp Asp Thr Gly Gly Ser Ala Ala Gln Lys Gln Lys Ile  
820 825 830

Ser Phe Leu Glu Asn Asn Leu Glu Gln Leu Thr Lys Val His Lys Gln  
835 840 845

Leu Val Arg Asp Asn Ala Asp Leu Arg Cys Glu Leu Pro Lys Leu Glu  
850 855 860

Lys Arg Leu Arg Ala Thr Ala Glu Arg Val Lys Ala Leu Glu Ser Ala  
865 870 875 880

Leu Lys Glu Ala Lys Glu Asn Ala Ser Arg Asp Arg Lys Arg Tyr Gln  
885 890 895

Gln Glu Val Asp Arg Ile Lys Glu Ala Val Arg Ser Lys Asn Met Ala  
900 905 910

Arg Arg Gly His Ser Ala Gln Ile Asp Pro Leu Cys Asp Glu Leu Cys  
915 920 925

Arg Thr Val Ile Ala Ala Ala Val Leu Phe Ser Phe Ile Val Ser Val  
930 935 940

Leu Leu Ser Ala Phe Cys Ile His Cys Tyr His Lys Phe Ala His Lys  
945 950 955 960

Pro Pro Ile Ser Ser Ala Glu Met Thr Phe Arg Arg Pro Ala Gln Ala  
965 970 975

Phe Pro Val Ser Tyr Ser Ser Ser Gly Ala Arg Arg Pro Ser Leu Asp  
980 985 990

ES 2 692 664 T3

Ser Met Glu Asn Gln Val Ser Val Asp Ala Phe Lys Ile Leu Glu Asp  
 995 1000 1005

Pro Lys Trp Glu Phe Pro Arg Lys Asn Leu Val Leu Gly Lys Thr  
 1010 1015 1020

Leu Gly Glu Gly Glu Phe Gly Lys Val Val Lys Ala Thr Ala Phe  
 1025 1030 1035

His Leu Lys Gly Arg Ala Gly Tyr Thr Thr Val Ala Val Lys Met  
 1040 1045 1050

Leu Lys Glu Asn Ala Ser Pro Ser Glu Leu Arg Asp Leu Leu Ser  
 1055 1060 1065

Glu Phe Asn Val Leu Lys Gln Val Asn His Pro His Val Ile Lys  
 1070 1075 1080

Leu Tyr Gly Ala Cys Ser Gln Asp Gly Pro Leu Leu Leu Ile Val  
 1085 1090 1095

Glu Tyr Ala Lys Tyr Gly Ser Leu Arg Gly Phe Leu Arg Glu Ser  
 1100 1105 1110

Arg Lys Val Gly Pro Gly Tyr Leu Gly Ser Gly Gly Ser Arg Asn  
 1115 1120 1125

Ser Ser Ser Leu Asp His Pro Asp Glu Arg Ala Leu Thr Met Gly  
 1130 1135 1140

Asp Leu Ile Ser Phe Ala Trp Gln Ile Ser Gln Gly Met Gln Tyr  
 1145 1150 1155

Leu Ala Glu Met Lys Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn  
 1160 1165 1170

Ile Leu Val Ala Glu Gly Arg Lys Met Lys Ile Ser Asp Phe Gly  
 1175 1180 1185

Leu Ser Arg Asp Val Tyr Glu Glu Asp Ser Tyr Val Lys Arg Ser  
 1190 1195 1200

Gln Gly Arg Ile Pro Val Lys Trp Met Ala Ile Glu Ser Leu Phe  
 1205 1210 1215

Asp His Ile Tyr Thr Thr Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val  
 1220 1225 1230

ES 2 692 664 T3

Leu Leu Trp Glu Ile Val Thr Leu Gly Gly Asn Pro Tyr Pro Gly  
 1235 1240 1245

Ile Pro Pro Glu Arg Leu Phe Asn Leu Leu Lys Thr Gly His Arg  
 1250 1255 1260

Met Glu Arg Pro Asp Asn Cys Ser Glu Glu Met Tyr Arg Leu Met  
 1265 1270 1275

Leu Gln Cys Trp Lys Gln Glu Pro Asp Lys Arg Pro Val Phe Ala  
 1280 1285 1290

Asp Ile Ser Lys Asp Leu Glu Lys Met Met Val Lys Arg Arg Asp  
 1295 1300 1305

Tyr Leu Asp Leu Ala Ala Ser Thr Pro Ser Asp Ser Leu Ile Tyr  
 1310 1315 1320

Asp Asp Gly Leu Ser Glu Glu Glu Thr Pro Leu Val Asp Cys Asn  
 1325 1330 1335

Asn Ala Pro Leu Pro Arg Ala Leu Pro Ser Thr Trp Ile Glu Asn  
 1340 1345 1350

Lys Leu Tyr Gly Arg Ile Ser His Ala Phe Thr Arg Phe  
 1355 1360 1365

- <210> 20
- <211> 977
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens

5

- <220>
- <221> característica\_nueva
- <223> KIF5B-RET (variante 2 de K15;R12)

<400> 20

Met Ala Asp Leu Ala Glu Cys Asn Ile Lys Val Met Cys Arg Phe Arg  
 1 5 10 15

Pro Leu Asn Glu Ser Glu Val Asn Arg Gly Asp Lys Tyr Ile Ala Lys  
 20 25 30

Phe Gln Gly Glu Asp Thr Val Val Ile Ala Ser Lys Pro Tyr Ala Phe  
 35 40 45

Asp Arg Val Phe Gln Ser Ser Thr Ser Gln Glu Gln Val Tyr Asn Asp  
 50 55 60

10

ES 2 692 664 T3

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

ES 2 692 664 T3

305 310 315 320

Arg Ala Lys Thr Ile Lys Asn Thr Val Cys Val Asn Val Glu Leu Thr  
325 330 335

Ala Glu Gln Trp Lys Lys Lys Tyr Glu Lys Glu Lys Glu Lys Asn Lys  
340 345 350

Ile Leu Arg Asn Thr Ile Gln Trp Leu Glu Asn Glu Leu Asn Arg Trp  
355 360 365

Arg Asn Gly Glu Thr Val Pro Ile Asp Glu Gln Phe Asp Lys Glu Lys  
370 375 380

Ala Asn Leu Glu Ala Phe Thr Val Asp Lys Asp Ile Thr Leu Thr Asn  
385 390 395 400

Asp Lys Pro Ala Thr Ala Ile Gly Val Ile Gly Asn Phe Thr Asp Ala  
405 410 415

Glu Arg Arg Lys Cys Glu Glu Glu Ile Ala Lys Leu Tyr Lys Gln Leu  
420 425 430

Asp Asp Lys Asp Glu Glu Ile Asn Gln Gln Ser Gln Leu Val Glu Lys  
435 440 445

Leu Lys Thr Gln Met Leu Asp Gln Glu Glu Leu Leu Ala Ser Thr Arg  
450 455 460

Arg Asp Gln Asp Asn Met Gln Ala Glu Leu Asn Arg Leu Gln Ala Glu  
465 470 475 480

Asn Asp Ala Ser Lys Glu Glu Val Lys Glu Val Leu Gln Ala Leu Glu  
485 490 495

Glu Leu Ala Val Asn Tyr Asp Gln Lys Ser Gln Glu Val Glu Asp Lys  
500 505 510

Thr Lys Glu Tyr Glu Leu Leu Ser Asp Glu Leu Asn Gln Lys Ser Ala  
515 520 525

Thr Leu Ala Ser Ile Asp Ala Glu Leu Gln Lys Leu Lys Glu Met Thr  
530 535 540

Asn His Gln Lys Lys Arg Ala Ala Glu Met Met Ala Ser Leu Leu Lys  
545 550 555 560

ES 2 692 664 T3

Asp Leu Ala Glu Ile Gly Ile Ala Val Gly Asn Asn Asp Val Lys Glu  
 565 570 575  
 Asp Pro Lys Trp Glu Phe Pro Arg Lys Asn Leu Val Leu Gly Lys Thr  
 580 585 590  
 Leu Gly Glu Gly Glu Phe Gly Lys Val Val Lys Ala Thr Ala Phe His  
 595 600 605  
 Leu Lys Gly Arg Ala Gly Tyr Thr Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys  
 610 615 620  
 Glu Asn Ala Ser Pro Ser Glu Leu Arg Asp Leu Leu Ser Glu Phe Asn  
 625 630 635 640  
 Val Leu Lys Gln Val Asn His Pro His Val Ile Lys Leu Tyr Gly Ala  
 645 650 655  
 Cys Ser Gln Asp Gly Pro Leu Leu Leu Ile Val Glu Tyr Ala Lys Tyr  
 660 665 670  
 Gly Ser Leu Arg Gly Phe Leu Arg Glu Ser Arg Lys Val Gly Pro Gly  
 675 680 685  
 Tyr Leu Gly Ser Gly Gly Ser Arg Asn Ser Ser Ser Leu Asp His Pro  
 690 695 700  
 Asp Glu Arg Ala Leu Thr Met Gly Asp Leu Ile Ser Phe Ala Trp Gln  
 705 710 715 720  
 Ile Ser Gln Gly Met Gln Tyr Leu Ala Glu Met Lys Leu Val His Arg  
 725 730 735  
 Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile Leu Val Ala Glu Gly Arg Lys Met Lys  
 740 745 750  
 Ile Ser Asp Phe Gly Leu Ser Arg Asp Val Tyr Glu Glu Asp Ser Tyr  
 755 760 765  
 Val Lys Arg Ser Gln Gly Arg Ile Pro Val Lys Trp Met Ala Ile Glu  
 770 775 780  
 Ser Leu Phe Asp His Ile Tyr Thr Thr Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe  
 785 790 795 800  
 Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Val Thr Leu Gly Gly Asn Pro Tyr Pro  
 805 810 815

ES 2 692 664 T3

Gly Ile Pro Pro Glu Arg Leu Phe Asn Leu Leu Lys Thr Gly His Arg  
820 825 830

Met Glu Arg Pro Asp Asn Cys Ser Glu Glu Met Tyr Arg Leu Met Leu  
835 840 845

Gln Cys Trp Lys Gln Glu Pro Asp Lys Arg Pro Val Phe Ala Asp Ile  
850 855 860

Ser Lys Asp Leu Glu Lys Met Met Val Lys Arg Arg Asp Tyr Leu Asp  
865 870 875 880

Leu Ala Ala Ser Thr Pro Ser Asp Ser Leu Ile Tyr Asp Asp Gly Leu  
885 890 895

Ser Glu Glu Glu Thr Pro Leu Val Asp Cys Asn Asn Ala Pro Leu Pro  
900 905 910

Arg Ala Leu Pro Ser Thr Trp Ile Glu Asn Lys Leu Tyr Gly Met Ser  
915 920 925

Asp Pro Asn Trp Pro Gly Glu Ser Pro Val Pro Leu Thr Arg Ala Asp  
930 935 940

Gly Thr Asn Thr Gly Phe Pro Arg Tyr Pro Asn Asp Ser Val Tyr Ala  
945 950 955 960

Asn Trp Met Leu Ser Pro Ser Ala Ala Lys Leu Met Asp Thr Phe Asp  
965 970 975

Ser

<210> 21  
<211> 1040  
<212> PRT  
5 <213> Homo sapiens

<220>  
<221> característica\_nueva  
<223> KIF5B-RET (variante 2 de K16;R12)

<400> 21

Met Ala Asp Leu Ala Glu Cys Asn Ile Lys Val Met Cys Arg Phe Arg  
1 5 10 15

Pro Leu Asn Glu Ser Glu Val Asn Arg Gly Asp Lys Tyr Ile Ala Lys  
20 25 30

10



ES 2 692 664 T3

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

ES 2 692 664 T3

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

ES 2 692 664 T3

Thr Leu Ala Ser Ile Asp Ala Glu Leu Gln Lys Leu Lys Glu Met Thr  
 530 535 540

Asn His Gln Lys Lys Arg Ala Ala Glu Met Met Ala Ser Leu Leu Lys  
 545 550 555 560

Asp Leu Ala Glu Ile Gly Ile Ala Val Gly Asn Asn Asp Val Lys Gln  
 565 570 575

Pro Glu Gly Thr Gly Met Ile Asp Glu Glu Phe Thr Val Ala Arg Leu  
 580 585 590

Tyr Ile Ser Lys Met Lys Ser Glu Val Lys Thr Met Val Lys Arg Cys  
 595 600 605

Lys Gln Leu Glu Ser Thr Gln Thr Glu Ser Asn Lys Lys Met Glu Glu  
 610 615 620

Asn Glu Lys Glu Leu Ala Ala Cys Gln Leu Arg Ile Ser Gln Glu Asp  
 625 630 635 640

Pro Lys Trp Glu Phe Pro Arg Lys Asn Leu Val Leu Gly Lys Thr Leu  
 645 650 655

Gly Glu Gly Glu Phe Gly Lys Val Val Lys Ala Thr Ala Phe His Leu  
 660 665 670

Lys Gly Arg Ala Gly Tyr Thr Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Glu  
 675 680 685

Asn Ala Ser Pro Ser Glu Leu Arg Asp Leu Leu Ser Glu Phe Asn Val  
 690 695 700

Leu Lys Gln Val Asn His Pro His Val Ile Lys Leu Tyr Gly Ala Cys  
 705 710 715 720

Ser Gln Asp Gly Pro Leu Leu Leu Ile Val Glu Tyr Ala Lys Tyr Gly  
 725 730 735

Ser Leu Arg Gly Phe Leu Arg Glu Ser Arg Lys Val Gly Pro Gly Tyr  
 740 745 750

Leu Gly Ser Gly Gly Ser Arg Asn Ser Ser Ser Leu Asp His Pro Asp  
 755 760 765

Glu Arg Ala Leu Thr Met Gly Asp Leu Ile Ser Phe Ala Trp Gln Ile  
 770 775 780

ES 2 692 664 T3

Ser Gln Gly Met Gln Tyr Leu Ala Glu Met Lys Leu Val His Arg Asp  
785 790 795 800

Leu Ala Ala Arg Asn Ile Leu Val Ala Glu Gly Arg Lys Met Lys Ile  
805 810 815

Ser Asp Phe Gly Leu Ser Arg Asp Val Tyr Glu Glu Asp Ser Tyr Val  
820 825 830

Lys Arg Ser Gln Gly Arg Ile Pro Val Lys Trp Met Ala Ile Glu Ser  
835 840 845

Leu Phe Asp His Ile Tyr Thr Thr Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly  
850 855 860

Val Leu Leu Trp Glu Ile Val Thr Leu Gly Gly Asn Pro Tyr Pro Gly  
865 870 875 880

Ile Pro Pro Glu Arg Leu Phe Asn Leu Leu Lys Thr Gly His Arg Met  
885 890 895

Glu Arg Pro Asp Asn Cys Ser Glu Glu Met Tyr Arg Leu Met Leu Gln  
900 905 910

Cys Trp Lys Gln Glu Pro Asp Lys Arg Pro Val Phe Ala Asp Ile Ser  
915 920 925

Lys Asp Leu Glu Lys Met Met Val Lys Arg Arg Asp Tyr Leu Asp Leu  
930 935 940

Ala Ala Ser Thr Pro Ser Asp Ser Leu Ile Tyr Asp Asp Gly Leu Ser  
945 950 955 960

Glu Glu Glu Thr Pro Leu Val Asp Cys Asn Asn Ala Pro Leu Pro Arg  
965 970 975

Ala Leu Pro Ser Thr Trp Ile Glu Asn Lys Leu Tyr Gly Met Ser Asp  
980 985 990

Pro Asn Trp Pro Gly Glu Ser Pro Val Pro Leu Thr Arg Ala Asp Gly  
995 1000 1005

Thr Asn Thr Gly Phe Pro Arg Tyr Pro Asn Asp Ser Val Tyr Ala  
1010 1015 1020

Asn Trp Met Leu Ser Pro Ser Ala Ala Lys Leu Met Asp Thr Phe  
1025 1030 1035

ES 2 692 664 T3

Asp Ser  
1040

<210> 22  
<211> 1215  
<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<220>  
<221> característica\_nueva  
<223> KIF5B-RET (variante 2 de K22;R12)

<400> 22

Met Ala Asp Leu Ala Glu Cys Asn Ile Lys Val Met Cys Arg Phe Arg  
1 5 10 15

Pro Leu Asn Glu Ser Glu Val Asn Arg Gly Asp Lys Tyr Ile Ala Lys  
20 25 30

Phe Gln Gly Glu Asp Thr Val Val Ile Ala Ser Lys Pro Tyr Ala Phe  
35 40 45

Asp Arg Val Phe Gln Ser Ser Thr Ser Gln Glu Gln Val Tyr Asn Asp  
50 55 60

Cys Ala Lys Lys Ile Val Lys Asp Val Leu Glu Gly Tyr Asn Gly Thr  
65 70 75 80

Ile Phe Ala Tyr Gly Gln Thr Ser Ser Gly Lys Thr His Thr Met Glu  
85 90 95

Gly Lys Leu His Asp Pro Glu Gly Met Gly Ile Ile Pro Arg Ile Val  
100 105 110

Gln Asp Ile Phe Asn Tyr Ile Tyr Ser Met Asp Glu Asn Leu Glu Phe  
115 120 125

His Ile Lys Val Ser Tyr Phe Glu Ile Tyr Leu Asp Lys Ile Arg Asp  
130 135 140

Leu Leu Asp Val Ser Lys Thr Asn Leu Ser Val His Glu Asp Lys Asn  
145 150 155 160

Arg Val Pro Tyr Val Lys Gly Cys Thr Glu Arg Phe Val Cys Ser Pro  
165 170 175

10 Asp Glu Val Met Asp Thr Ile Asp Glu Gly Lys Ser Asn Arg His Val

ES 2 692 664 T3

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

ES 2 692 664 T3

Asp Asp Lys Asp Glu Glu Ile Asn Gln Gln Ser Gln Leu Val Glu Lys  
 435 440 445

Leu Lys Thr Gln Met Leu Asp Gln Glu Glu Leu Leu Ala Ser Thr Arg  
 450 455 460

Arg Asp Gln Asp Asn Met Gln Ala Glu Leu Asn Arg Leu Gln Ala Glu  
 465 470 475 480

Asn Asp Ala Ser Lys Glu Glu Val Lys Glu Val Leu Gln Ala Leu Glu  
 485 490 495

Glu Leu Ala Val Asn Tyr Asp Gln Lys Ser Gln Glu Val Glu Asp Lys  
 500 505 510

Thr Lys Glu Tyr Glu Leu Leu Ser Asp Glu Leu Asn Gln Lys Ser Ala  
 515 520 525

Thr Leu Ala Ser Ile Asp Ala Glu Leu Gln Lys Leu Lys Glu Met Thr  
 530 535 540

Asn His Gln Lys Lys Arg Ala Ala Glu Met Met Ala Ser Leu Leu Lys  
 545 550 555 560

Asp Leu Ala Glu Ile Gly Ile Ala Val Gly Asn Asn Asp Val Lys Gln  
 565 570 575

Pro Glu Gly Thr Gly Met Ile Asp Glu Glu Phe Thr Val Ala Arg Leu  
 580 585 590

Tyr Ile Ser Lys Met Lys Ser Glu Val Lys Thr Met Val Lys Arg Cys  
 595 600 605

Lys Gln Leu Glu Ser Thr Gln Thr Glu Ser Asn Lys Lys Met Glu Glu  
 610 615 620

Asn Glu Lys Glu Leu Ala Ala Cys Gln Leu Arg Ile Ser Gln His Glu  
 625 630 635 640

Ala Lys Ile Lys Ser Leu Thr Glu Tyr Leu Gln Asn Val Glu Gln Lys  
 645 650 655

Lys Arg Gln Leu Glu Glu Ser Val Asp Ala Leu Ser Glu Glu Leu Val  
 660 665 670

Gln Leu Arg Ala Gln Glu Lys Val His Glu Met Glu Lys Glu His Leu  
 675 680 685

ES 2 692 664 T3

Asn Lys Val Gln Thr Ala Asn Glu Val Lys Gln Ala Val Glu Gln Gln  
 690 695 700  
 Ile Gln Ser His Arg Glu Thr His Gln Lys Gln Ile Ser Ser Leu Arg  
 705 710 715 720  
 Asp Glu Val Glu Ala Lys Ala Lys Leu Ile Thr Asp Leu Gln Asp Gln  
 725 730 735  
 Asn Gln Lys Met Met Leu Glu Gln Glu Arg Leu Arg Val Glu His Glu  
 740 745 750  
 Lys Leu Lys Ala Thr Asp Gln Glu Lys Ser Arg Lys Leu His Glu Leu  
 755 760 765  
 Thr Val Met Gln Asp Arg Arg Glu Gln Ala Arg Gln Asp Leu Lys Gly  
 770 775 780  
 Leu Glu Glu Thr Val Ala Lys Glu Leu Gln Thr Leu His Asn Leu Arg  
 785 790 795 800  
 Lys Leu Phe Val Gln Asp Leu Ala Thr Arg Val Lys Lys Glu Asp Pro  
 805 810 815  
 Lys Trp Glu Phe Pro Arg Lys Asn Leu Val Leu Gly Lys Thr Leu Gly  
 820 825 830  
 Glu Gly Glu Phe Gly Lys Val Val Lys Ala Thr Ala Phe His Leu Lys  
 835 840 845  
 Gly Arg Ala Gly Tyr Thr Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Glu Asn  
 850 855 860  
 Ala Ser Pro Ser Glu Leu Arg Asp Leu Leu Ser Glu Phe Asn Val Leu  
 865 870 875 880  
 Lys Gln Val Asn His Pro His Val Ile Lys Leu Tyr Gly Ala Cys Ser  
 885 890 895  
 Gln Asp Gly Pro Leu Leu Leu Ile Val Glu Tyr Ala Lys Tyr Gly Ser  
 900 905 910  
 Leu Arg Gly Phe Leu Arg Glu Ser Arg Lys Val Gly Pro Gly Tyr Leu  
 915 920 925  
 Gly Ser Gly Gly Ser Arg Asn Ser Ser Ser Leu Asp His Pro Asp Glu  
 930 935 940



ES 2 692 664 T3

Arg Ala Leu Thr Met Gly Asp Leu Ile Ser Phe Ala Trp Gln Ile Ser  
 945 950 955 960

Gln Gly Met Gln Tyr Leu Ala Glu Met Lys Leu Val His Arg Asp Leu  
 965 970 975

Ala Ala Arg Asn Ile Leu Val Ala Glu Gly Arg Lys Met Lys Ile Ser  
 980 985 990

Asp Phe Gly Leu Ser Arg Asp Val Tyr Glu Glu Asp Ser Tyr Val Lys  
 995 1000 1005

Arg Ser Gln Gly Arg Ile Pro Val Lys Trp Met Ala Ile Glu Ser  
 1010 1015 1020

Leu Phe Asp His Ile Tyr Thr Thr Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe  
 1025 1030 1035

Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Val Thr Leu Gly Gly Asn Pro Tyr  
 1040 1045 1050

Pro Gly Ile Pro Pro Glu Arg Leu Phe Asn Leu Leu Lys Thr Gly  
 1055 1060 1065

His Arg Met Glu Arg Pro Asp Asn Cys Ser Glu Glu Met Tyr Arg  
 1070 1075 1080

Leu Met Leu Gln Cys Trp Lys Gln Glu Pro Asp Lys Arg Pro Val  
 1085 1090 1095

Phe Ala Asp Ile Ser Lys Asp Leu Glu Lys Met Met Val Lys Arg  
 1100 1105 1110

Arg Asp Tyr Leu Asp Leu Ala Ala Ser Thr Pro Ser Asp Ser Leu  
 1115 1120 1125

Ile Tyr Asp Asp Gly Leu Ser Glu Glu Glu Thr Pro Leu Val Asp  
 1130 1135 1140

Cys Asn Asn Ala Pro Leu Pro Arg Ala Leu Pro Ser Thr Trp Ile  
 1145 1150 1155

Glu Asn Lys Leu Tyr Gly Met Ser Asp Pro Asn Trp Pro Gly Glu  
 1160 1165 1170

Ser Pro Val Pro Leu Thr Arg Ala Asp Gly Thr Asn Thr Gly Phe

ES 2 692 664 T3

1175 1180 1185

Pro Arg Tyr Pro Asn Asp Ser Val Tyr Ala Asn Trp Met Leu Ser  
 1190 1195 1200

Pro Ser Ala Ala Lys Leu Met Asp Thr Phe Asp Ser  
 1205 1210 1215

<210> 23  
 <211> 1250  
 <212> PRT  
 5 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> característica\_nueva  
 <223> KIF5B-RET (variante 2 de K23;R12)

<400> 23

Met Ala Asp Leu Ala Glu Cys Asn Ile Lys Val Met Cys Arg Phe Arg  
 1 5 10 15

Pro Leu Asn Glu Ser Glu Val Asn Arg Gly Asp Lys Tyr Ile Ala Lys  
 20 25 30

Phe Gln Gly Glu Asp Thr Val Val Ile Ala Ser Lys Pro Tyr Ala Phe  
 35 40 45

Asp Arg Val Phe Gln Ser Ser Thr Ser Gln Glu Gln Val Tyr Asn Asp  
 50 55 60

Cys Ala Lys Lys Ile Val Lys Asp Val Leu Glu Gly Tyr Asn Gly Thr  
 65 70 75 80

Ile Phe Ala Tyr Gly Gln Thr Ser Ser Gly Lys Thr His Thr Met Glu  
 85 90 95

Gly Lys Leu His Asp Pro Glu Gly Met Gly Ile Ile Pro Arg Ile Val  
 100 105 110

Gln Asp Ile Phe Asn Tyr Ile Tyr Ser Met Asp Glu Asn Leu Glu Phe  
 115 120 125

His Ile Lys Val Ser Tyr Phe Glu Ile Tyr Leu Asp Lys Ile Arg Asp  
 130 135 140

10 Leu Leu Asp Val Ser Lys Thr Asn Leu Ser Val His Glu Asp Lys Asn  
 145 150 155 160

ES 2 692 664 T3

Arg Val Pro Tyr Val Lys Gly Cys Thr Glu Arg Phe Val Cys Ser Pro  
 165 170 175

Asp Glu Val Met Asp Thr Ile Asp Glu Gly Lys Ser Asn Arg His Val  
 180 185 190

Ala Val Thr Asn Met Asn Glu His Ser Ser Arg Ser His Ser Ile Phe  
 195 200 205

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

Gly Lys Leu Tyr Leu Val Asp Leu Ala Gly Ser Glu Lys Val Ser Lys  
 225 230 235 240

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

Ser Leu Ser Ala Leu Gly Asn Val Ile Ser Ala Leu Ala Glu Gly Ser  
 260 265 270

Thr Tyr Val Pro Tyr Arg Asp Ser Lys Met Thr Arg Ile Leu Gln Asp  
 275 280 285

Ser Leu Gly Gly Asn Cys Arg Thr Thr Ile Val Ile Cys Cys Ser Pro  
 290 295 300

Ser Ser Tyr Asn Glu Ser Glu Thr Lys Ser Thr Leu Leu Phe Gly Gln  
 305 310 315 320

Arg Ala Lys Thr Ile Lys Asn Thr Val Cys Val Asn Val Glu Leu Thr  
 325 330 335

Ala Glu Gln Trp Lys Lys Lys Tyr Glu Lys Glu Lys Glu Lys Asn Lys  
 340 345 350

Ile Leu Arg Asn Thr Ile Gln Trp Leu Glu Asn Glu Leu Asn Arg Trp  
 355 360 365

Arg Asn Gly Glu Thr Val Pro Ile Asp Glu Gln Phe Asp Lys Glu Lys  
 370 375 380

Ala Asn Leu Glu Ala Phe Thr Val Asp Lys Asp Ile Thr Leu Thr Asn  
 385 390 395 400

Asp Lys Pro Ala Thr Ala Ile Gly Val Ile Gly Asn Phe Thr Asp Ala  
 405 410 415

ES 2 692 664 T3

Glu Arg Arg Lys Cys Glu Glu Glu Ile Ala Lys Leu Tyr Lys Gln Leu  
 420 425 430

Asp Asp Lys Asp Glu Glu Ile Asn Gln Gln Ser Gln Leu Val Glu Lys  
 435 440 445

Leu Lys Thr Gln Met Leu Asp Gln Glu Glu Leu Leu Ala Ser Thr Arg  
 450 455 460

Arg Asp Gln Asp Asn Met Gln Ala Glu Leu Asn Arg Leu Gln Ala Glu  
 465 470 475 480

Asn Asp Ala Ser Lys Glu Glu Val Lys Glu Val Leu Gln Ala Leu Glu  
 485 490 495

Glu Leu Ala Val Asn Tyr Asp Gln Lys Ser Gln Glu Val Glu Asp Lys  
 500 505 510

Thr Lys Glu Tyr Glu Leu Leu Ser Asp Glu Leu Asn Gln Lys Ser Ala  
 515 520 525

Thr Leu Ala Ser Ile Asp Ala Glu Leu Gln Lys Leu Lys Glu Met Thr  
 530 535 540

Asn His Gln Lys Lys Arg Ala Ala Glu Met Met Ala Ser Leu Leu Lys  
 545 550 555 560

Asp Leu Ala Glu Ile Gly Ile Ala Val Gly Asn Asn Asp Val Lys Gln  
 565 570 575

Pro Glu Gly Thr Gly Met Ile Asp Glu Glu Phe Thr Val Ala Arg Leu  
 580 585 590

Tyr Ile Ser Lys Met Lys Ser Glu Val Lys Thr Met Val Lys Arg Cys  
 595 600 605

Lys Gln Leu Glu Ser Thr Gln Thr Glu Ser Asn Lys Lys Met Glu Glu  
 610 615 620

Asn Glu Lys Glu Leu Ala Ala Cys Gln Leu Arg Ile Ser Gln His Glu  
 625 630 635 640

Ala Lys Ile Lys Ser Leu Thr Glu Tyr Leu Gln Asn Val Glu Gln Lys  
 645 650 655

Lys Arg Gln Leu Glu Glu Ser Val Asp Ala Leu Ser Glu Glu Leu Val  
 660 665 670

ES 2 692 664 T3

Gln Leu Arg Ala Gln Glu Lys Val His Glu Met Glu Lys Glu His Leu  
675 680 685

Asn Lys Val Gln Thr Ala Asn Glu Val Lys Gln Ala Val Glu Gln Gln  
690 695 700

Ile Gln Ser His Arg Glu Thr His Gln Lys Gln Ile Ser Ser Leu Arg  
705 710 715 720

Asp Glu Val Glu Ala Lys Ala Lys Leu Ile Thr Asp Leu Gln Asp Gln  
725 730 735

Asn Gln Lys Met Met Leu Glu Gln Glu Arg Leu Arg Val Glu His Glu  
740 745 750

Lys Leu Lys Ala Thr Asp Gln Glu Lys Ser Arg Lys Leu His Glu Leu  
755 760 765

Thr Val Met Gln Asp Arg Arg Glu Gln Ala Arg Gln Asp Leu Lys Gly  
770 775 780

Leu Glu Glu Thr Val Ala Lys Glu Leu Gln Thr Leu His Asn Leu Arg  
785 790 795 800

Lys Leu Phe Val Gln Asp Leu Ala Thr Arg Val Lys Lys Ser Ala Glu  
805 810 815

Ile Asp Ser Asp Asp Thr Gly Gly Ser Ala Ala Gln Lys Gln Lys Ile  
820 825 830

Ser Phe Leu Glu Asn Asn Leu Glu Gln Leu Thr Lys Val His Lys Gln  
835 840 845

Glu Asp Pro Lys Trp Glu Phe Pro Arg Lys Asn Leu Val Leu Gly Lys  
850 855 860

Thr Leu Gly Glu Gly Glu Phe Gly Lys Val Val Lys Ala Thr Ala Phe  
865 870 875 880

His Leu Lys Gly Arg Ala Gly Tyr Thr Thr Val Ala Val Lys Met Leu  
885 890 895

Lys Glu Asn Ala Ser Pro Ser Glu Leu Arg Asp Leu Leu Ser Glu Phe  
900 905 910

Asn Val Leu Lys Gln Val Asn His Pro His Val Ile Lys Leu Tyr Gly

ES 2 692 664 T3

915	920	925	
Ala Cys Ser Gln Asp Gly Pro Leu Leu Leu Ile Val Glu Tyr Ala Lys			
930	935	940	
Tyr Gly Ser Leu Arg Gly Phe Leu Arg Glu Ser Arg Lys Val Gly Pro			
945	950	955	960
Gly Tyr Leu Gly Ser Gly Gly Ser Arg Asn Ser Ser Ser Leu Asp His			
	965	970	975
Pro Asp Glu Arg Ala Leu Thr Met Gly Asp Leu Ile Ser Phe Ala Trp			
	980	985	990
Gln Ile Ser Gln Gly Met Gln Tyr Leu Ala Glu Met Lys Leu Val His			
	995	1000	1005
Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile Leu Val Ala Glu Gly Arg Lys			
1010	1015	1020	
Met Lys Ile Ser Asp Phe Gly Leu Ser Arg Asp Val Tyr Glu Glu			
1025	1030	1035	
Asp Ser Tyr Val Lys Arg Ser Gln Gly Arg Ile Pro Val Lys Trp			
1040	1045	1050	
Met Ala Ile Glu Ser Leu Phe Asp His Ile Tyr Thr Thr Gln Ser			
1055	1060	1065	
Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Val Thr Leu			
1070	1075	1080	
Gly Gly Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Pro Pro Glu Arg Leu Phe Asn			
1085	1090	1095	
Leu Leu Lys Thr Gly His Arg Met Glu Arg Pro Asp Asn Cys Ser			
1100	1105	1110	
Glu Glu Met Tyr Arg Leu Met Leu Gln Cys Trp Lys Gln Glu Pro			
1115	1120	1125	
Asp Lys Arg Pro Val Phe Ala Asp Ile Ser Lys Asp Leu Glu Lys			
1130	1135	1140	
Met Met Val Lys Arg Arg Asp Tyr Leu Asp Leu Ala Ala Ser Thr			
1145	1150	1155	

ES 2 692 664 T3

Pro Ser Asp Ser Leu Ile Tyr Asp Asp Gly Leu Ser Glu Glu Glu  
1160 1165 1170

Thr Pro Leu Val Asp Cys Asn Asn Ala Pro Leu Pro Arg Ala Leu  
1175 1180 1185

Pro Ser Thr Trp Ile Glu Asn Lys Leu Tyr Gly Met Ser Asp Pro  
1190 1195 1200

Asn Trp Pro Gly Glu Ser Pro Val Pro Leu Thr Arg Ala Asp Gly  
1205 1210 1215

Thr Asn Thr Gly Phe Pro Arg Tyr Pro Asn Asp Ser Val Tyr Ala  
1220 1225 1230

Asn Trp Met Leu Ser Pro Ser Ala Ala Lys Leu Met Asp Thr Phe  
1235 1240 1245

Asp Ser  
1250

- <210> 24
- <211> 985
- <212> PRT
- 5 <213> Homo sapiens

- <220>
- <221> característica\_nueva
- <223> KIF5B-RET (variante 4 de K15;R11)
- <400> 24

Met Ala Asp Leu Ala Glu Cys Asn Ile Lys Val Met Cys Arg Phe Arg  
1 5 10 15

Pro Leu Asn Glu Ser Glu Val Asn Arg Gly Asp Lys Tyr Ile Ala Lys  
20 25 30

Phe Gln Gly Glu Asp Thr Val Val Ile Ala Ser Lys Pro Tyr Ala Phe  
35 40 45

Asp Arg Val Phe Gln Ser Ser Thr Ser Gln Glu Gln Val Tyr Asn Asp  
50 55 60

Cys Ala Lys Lys Ile Val Lys Asp Val Leu Glu Gly Tyr Asn Gly Thr  
65 70 75 80

Ile Phe Ala Tyr Gly Gln Thr Ser Ser Gly Lys Thr His Thr Met Glu  
85 90 95

10

ES 2 692 664 T3

Gly Lys Leu His Asp Pro Glu Gly Met Gly Ile Ile Pro Arg Ile Val  
 100 105 110

Gln Asp Ile Phe Asn Tyr Ile Tyr Ser Met Asp Glu Asn Leu Glu Phe  
 115 120 125

His Ile Lys Val Ser Tyr Phe Glu Ile Tyr Leu Asp Lys Ile Arg Asp  
 130 135 140

Leu Leu Asp Val Ser Lys Thr Asn Leu Ser Val His Glu Asp Lys Asn  
 145 150 155 160

Arg Val Pro Tyr Val Lys Gly Cys Thr Glu Arg Phe Val Cys Ser Pro  
 165 170 175

Asp Glu Val Met Asp Thr Ile Asp Glu Gly Lys Ser Asn Arg His Val  
 180 185 190

Ala Val Thr Asn Met Asn Glu His Ser Ser Arg Ser His Ser Ile Phe  
 195 200 205

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

Gly Lys Leu Tyr Leu Val Asp Leu Ala Gly Ser Glu Lys Val Ser Lys  
 225 230 235 240

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

Ser Leu Ser Ala Leu Gly Asn Val Ile Ser Ala Leu Ala Glu Gly Ser  
 260 265 270

Thr Tyr Val Pro Tyr Arg Asp Ser Lys Met Thr Arg Ile Leu Gln Asp  
 275 280 285

Ser Leu Gly Gly Asn Cys Arg Thr Thr Ile Val Ile Cys Cys Ser Pro  
 290 295 300

Ser Ser Tyr Asn Glu Ser Glu Thr Lys Ser Thr Leu Leu Phe Gly Gln  
 305 310 315 320

Arg Ala Lys Thr Ile Lys Asn Thr Val Cys Val Asn Val Glu Leu Thr  
 325 330 335

Ala Glu Gln Trp Lys Lys Lys Tyr Glu Lys Glu Lys Glu Lys Asn Lys  
 340 345 350



ES 2 692 664 T3

Ile Leu Arg Asn Thr Ile Gln Trp Leu Glu Asn Glu Leu Asn Arg Trp  
 355 360 365

Arg Asn Gly Glu Thr Val Pro Ile Asp Glu Gln Phe Asp Lys Glu Lys  
 370 375 380

Ala Asn Leu Glu Ala Phe Thr Val Asp Lys Asp Ile Thr Leu Thr Asn  
 385 390 395 400

Asp Lys Pro Ala Thr Ala Ile Gly Val Ile Gly Asn Phe Thr Asp Ala  
 405 410 415

Glu Arg Arg Lys Cys Glu Glu Glu Ile Ala Lys Leu Tyr Lys Gln Leu  
 420 425 430

Asp Asp Lys Asp Glu Glu Ile Asn Gln Gln Ser Gln Leu Val Glu Lys  
 435 440 445

Leu Lys Thr Gln Met Leu Asp Gln Glu Glu Leu Leu Ala Ser Thr Arg  
 450 455 460

Arg Asp Gln Asp Asn Met Gln Ala Glu Leu Asn Arg Leu Gln Ala Glu  
 465 470 475 480

Asn Asp Ala Ser Lys Glu Glu Val Lys Glu Val Leu Gln Ala Leu Glu  
 485 490 495

Glu Leu Ala Val Asn Tyr Asp Gln Lys Ser Gln Glu Val Glu Asp Lys  
 500 505 510

Thr Lys Glu Tyr Glu Leu Leu Ser Asp Glu Leu Asn Gln Lys Ser Ala  
 515 520 525

Thr Leu Ala Ser Ile Asp Ala Glu Leu Gln Lys Leu Lys Glu Met Thr  
 530 535 540

Asn His Gln Lys Lys Arg Ala Ala Glu Met Met Ala Ser Leu Leu Lys  
 545 550 555 560

Asp Leu Ala Glu Ile Gly Ile Ala Val Gly Asn Asn Asp Val Lys Phe  
 565 570 575

Ala His Lys Pro Pro Ile Ser Ser Ala Glu Met Thr Phe Arg Arg Pro  
 580 585 590

Ala Gln Ala Phe Pro Val Ser Tyr Ser Ser Ser Gly Ala Arg Arg Pro

ES 2 692 664 T3

	595					600										605
Ser	Leu	Asp	Ser	Met	Glu	Asn	Gln	Val	Ser	Val	Asp	Ala	Phe	Lys	Ile	
	610					615					620					
Leu	Glu	Asp	Pro	Lys	Trp	Glu	Phe	Pro	Arg	Lys	Asn	Leu	Val	Leu	Gly	
	625				630					635					640	
Lys	Thr	Leu	Gly	Glu	Gly	Glu	Phe	Gly	Lys	Val	Val	Lys	Ala	Thr	Ala	
				645					650					655		
Phe	His	Leu	Lys	Gly	Arg	Ala	Gly	Tyr	Thr	Thr	Val	Ala	Val	Lys	Met	
			660					665						670		
Leu	Lys	Glu	Asn	Ala	Ser	Pro	Ser	Glu	Leu	Arg	Asp	Leu	Leu	Ser	Glu	
		675					680					685				
Phe	Asn	Val	Leu	Lys	Gln	Val	Asn	His	Pro	His	Val	Ile	Lys	Leu	Tyr	
	690					695					700					
Gly	Ala	Cys	Ser	Gln	Asp	Gly	Pro	Leu	Leu	Leu	Ile	Val	Glu	Tyr	Ala	
	705				710					715					720	
Lys	Tyr	Gly	Ser	Leu	Arg	Gly	Phe	Leu	Arg	Glu	Ser	Arg	Lys	Val	Gly	
				725					730					735		
Pro	Gly	Tyr	Leu	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Arg	Asn	Ser	Ser	Ser	Leu	Asp	
			740					745						750		
His	Pro	Asp	Glu	Arg	Ala	Leu	Thr	Met	Gly	Asp	Leu	Ile	Ser	Phe	Ala	
		755					760					765				
Trp	Gln	Ile	Ser	Gln	Gly	Met	Gln	Tyr	Leu	Ala	Glu	Met	Lys	Leu	Val	
	770					775					780					
His	Arg	Asp	Leu	Ala	Ala	Arg	Asn	Ile	Leu	Val	Ala	Glu	Gly	Arg	Lys	
	785				790					795					800	
Met	Lys	Ile	Ser	Asp	Phe	Gly	Leu	Ser	Arg	Asp	Val	Tyr	Glu	Glu	Asp	
				805					810					815		
Ser	Tyr	Val	Lys	Arg	Ser	Gln	Gly	Arg	Ile	Pro	Val	Lys	Trp	Met	Ala	
			820					825					830			
Ile	Glu	Ser	Leu	Phe	Asp	His	Ile	Tyr	Thr	Thr	Gln	Ser	Asp	Val	Trp	
		835					840					845				

ES 2 692 664 T3

Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Val Thr Leu Gly Gly Asn Pro  
850 855 860

Tyr Pro Gly Ile Pro Pro Glu Arg Leu Phe Asn Leu Leu Lys Thr Gly  
865 870 875 880

His Arg Met Glu Arg Pro Asp Asn Cys Ser Glu Glu Met Tyr Arg Leu  
885 890 895

Met Leu Gln Cys Trp Lys Gln Glu Pro Asp Lys Arg Pro Val Phe Ala  
900 905 910

Asp Ile Ser Lys Asp Leu Glu Lys Met Met Val Lys Arg Arg Asp Tyr  
915 920 925

Leu Asp Leu Ala Ala Ser Thr Pro Ser Asp Ser Leu Ile Tyr Asp Asp  
930 935 940

Gly Leu Ser Glu Glu Glu Thr Pro Leu Val Asp Cys Asn Asn Ala Pro  
945 950 955 960

Leu Pro Arg Ala Leu Pro Ser Thr Trp Ile Glu Asn Lys Leu Tyr Gly  
965 970 975

Arg Ile Ser His Ala Phe Thr Arg Phe  
980 985

- <210> 25
- <211> 1512
- <212> ADN
- <213> Homo sapiens

5

- <220>
- <221> característica\_nueva
- <223> Variante a de CCDC6-RET (AB698668.1)

<400> 25

atggcgggaca gcgccagcga gagcgacacg gacggggcgg ggggcaacag cagcagctcg 60

gccgccatgc agtcgtcctg ctcgtcgacc tcgggcggcg gcggtggcgg cgggggaggc 120

ggcggcgggtg ggaagtcggg gggcattgtc atctcgccgt tccgcctgga ggagctcacc 180

aaccgcctgg cctcgctgca gcaagagaac aaggtgctga agatagagct ggagacctac 240

aaactgaagt gcaaggcact gcaggaggag aaccgcgacc tgcgcaaagc cagcgttacc 300

atcgaggatc caaagtggga attccctcgg aagaacttgg ttcttgaaa aactctagga 360

gaaggcgaat ttggaaaagt ggtcaaggca acggccttcc atctgaaagg cagagcaggg 420

10 tacaccacgg tggccgtgaa gatgctgaaa gagaacgcct ccccgagtga gctgcgagac 480

ES 2 692 664 T3

ctgctgtcag agttcaacgt cctgaagcag gtcaaccacc cacatgtcat caaattgtat 540  
 ggggctgca gccaggatgg cccgctcctc ctcatcgtgg agtacgcaa atacggctcc 600  
 ctgcggggct tcctccgca gagccgcaa gtggggcctg gctacctggg cagtggaggc 660  
 agccgcaact ccagctccct ggaccacccg gatgagcggg ccctcacat gggcgacctc 720  
 atctcatttg cctggcagat ctcacagggg atgcagtatc tggccgagat gaagctcgtt 780  
 catcgggact tggcagccag aaacatcctg gtagctgagg ggcggaagat gaagatttcg 840  
 gatttcggct tgtcccgaga tgtttatgaa gaggattcct acgtgaagag gagccagggt 900  
 cggattccag ttaaattggat ggcaattgaa tccctttttg atcatatcta caccacgcaa 960  
 agtgatgtat ggtcttttgg tgtcctgctg tgggagatcg tgaccctagg gggaaacccc 1020  
 taccctggga tcctcctga gcggtcctc aaccttctga agaccggcca ccggatggag 1080  
 agccagaca actgcagcga ggagatgtac cgcctgatgc tgcaatgctg gaagcaggag 1140  
 ccggacaaaa ggccggtggt tgcggacatc agcaaagacc tggagaagat gatggttaag 1200  
 aggagagact acttgacctc tgcggcgtcc actccatctg actccctgat ttatgacgac 1260  
 ggctctcag aggaggagac accgctggtg gactgtaata atgccccct ccctcgagcc 1320  
 ctcccttcca catggattga aaacaaactc tatggcatgt cagaccgaa ctggcctgga 1380  
 gagagtctg taccactcac gagagctgat ggcactaaca ctgggtttcc aagatatcca 1440  
 aatgatagtg tatatgctaa ctggatgctt tcaccctcag cggcaaaatt aatggacacg 1500  
 tttgatagtt aa 1512

<210> 26  
 <211> 1386  
 <212> ADN  
 5 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> característica\_nueva  
 <223> Variante c CCDC6-RET (AB698669.1)

<400> 26

atggcggaca gcgccagcga gagcgacacg gacggggcgg ggggcaacag cagcagctcg 60  
 gccgccatgc agtcgtcctg ctctcgcacc tcgggcggcg gcggtggcgg cgggggaggc 120  
 ggcggcgggtg ggaagtcggg gggcattgtc atctcgccgt tccgcctgga ggagctcacc 180  
 aaccgcctgg cctcgtcgtc gcaagagaac aagggtctga agatagagct ggagacctac 240  
 aaactgaagt gcaaggcact gcaggaggag aaccgcgacc tgcgcaaagc cagcgttacc 300  
 atcgaggatc caaagtggga attccctcgg aagaacttgg ttcttgga aaactctagga 360  
 gaaggcgaat ttggaaaagt ggtcaaggca acggccttcc atctgaaagg cagagcaggg 420  
 10 tacaccacgg tggccgtgaa gatgctgaaa gagaacgcct ccccgagtga gctgcgagac 480

ES 2 692 664 T3

ctgctgtcag agttcaacgt cctgaagcag gtcaaccacc cacatgtcat caaattgtat 540  
 ggggctgca gccaggatgg cccgctcctc ctcatcgtgg agtacgcaa atacggctcc 600  
 ctgcggggct tcctccgca gagccgcaa gtggggcctg gctacctggg cagtggaggc 660  
 agccgcaact ccagctccct ggaccacccg gatgagcggg ccctcacat gggcgacctc 720  
 atctcatttg cctggcagat ctcacagggg atgcagtatc tggccgagat gaagctcgtt 780  
 catcgggact tggcagccag aaacatcctg gtagctgagg ggcggaagat gaagatttcg 840  
 gatttcggct tgtcccgaga tgtttatgaa gaggattcct acgtgaagag gagccagggt 900  
 cggattccag ttaaattggat ggcaattgaa tccctttttg atcatatcta caccacgcaa 960  
 agtgatgtat ggtcttttgg tgtcctgctg tgggagatcg tgaccctagg gggaaacccc 1020  
 tatcctggga ttctcctga gcggtctctc aaccttctga agaccggcca ccgatggag 1080  
 agccagaca actgcagcga ggagatgtac cgcctgatgc tgcaatgctg gaagcaggag 1140  
 ccggacaaaa ggccggtggt tgcggacatc agcaaagacc tggagaagat gatggttaag 1200  
 aggagagact acttgacct tgcggcgtcc actccatctg actccctgat ttatgacgac 1260  
 ggctctcag aggaggagac accgctggtg gactgtaata atgccccct ccctcgagcc 1320  
 ctccctcca catggattga aaacaaactc tatggtagaa tttcccatgc atttactaga 1380  
 ttctag 1386

<210> 27  
 <211> 503  
 <212> PRT  
 5 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> característica\_nueva  
 <223> Variante a de CCDC6-RET (BAM36435.1)  
 <400> 27

Met Ala Asp Ser Ala Ser Glu Ser Asp Thr Asp Gly Ala Gly Gly Asn  
 1 5 10 15

Ser Ser Ser Ser Ala Ala Met Gln Ser Ser Cys Ser Ser Thr Ser Gly  
 20 25 30

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Lys Ser Gly Gly  
 35 40 45

Ile Val Ile Ser Pro Phe Arg Leu Glu Glu Leu Thr Asn Arg Leu Ala  
 50 55 60

10 Ser Leu Gln Gln Glu Asn Lys Val Leu Lys Ile Glu Leu Glu Thr Tyr

ES 2 692 664 T3

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

ES 2 692 664 T3

Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Val Thr Leu  
325 330 335

Gly Gly Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Pro Pro Glu Arg Leu Phe Asn Leu  
340 345 350

Leu Lys Thr Gly His Arg Met Glu Arg Pro Asp Asn Cys Ser Glu Glu  
355 360 365

Met Tyr Arg Leu Met Leu Gln Cys Trp Lys Gln Glu Pro Asp Lys Arg  
370 375 380

Pro Val Phe Ala Asp Ile Ser Lys Asp Leu Glu Lys Met Met Val Lys  
385 390 395 400

Arg Arg Asp Tyr Leu Asp Leu Ala Ala Ser Thr Pro Ser Asp Ser Leu  
405 410 415

Ile Tyr Asp Asp Gly Leu Ser Glu Glu Glu Thr Pro Leu Val Asp Cys  
420 425 430

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

Lys Leu Tyr Gly Met Ser Asp Pro Asn Trp Pro Gly Glu Ser Pro Val  
450 455 460

Pro Leu Thr Arg Ala Asp Gly Thr Asn Thr Gly Phe Pro Arg Tyr Pro  
465 470 475 480

Asn Asp Ser Val Tyr Ala Asn Trp Met Leu Ser Pro Ser Ala Ala Lys  
485 490 495

Leu Met Asp Thr Phe Asp Ser  
500

<210> 28  
<211> 461  
<212> PRT  
5 <213> Homo sapiens

<220>  
<221> característica\_nueva  
<223> Variante c de CCDC6-RET (BAM36436.1)

<400> 28

10 Met Ala Asp Ser Ala Ser Glu Ser Asp Thr Asp Gly Ala Gly Gly Asn  
1 5 10 15

ES 2 692 664 T3

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



ES 2 692 664 T3

Glu Gly Arg Lys Met Lys Ile Ser Asp Phe Gly Leu Ser Arg Asp Val  
 275 280 285

Tyr Glu Glu Asp Ser Tyr Val Lys Arg Ser Gln Gly Arg Ile Pro Val  
 290 300

Lys Trp Met Ala Ile Glu Ser Leu Phe Asp His Ile Tyr Thr Thr Gln  
 305 310 315 320

Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Val Thr Leu  
 325 330 335

Gly Gly Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Pro Pro Glu Arg Leu Phe Asn Leu  
 340 345 350

Leu Lys Thr Gly His Arg Met Glu Arg Pro Asp Asn Cys Ser Glu Glu  
 355 360 365

Met Tyr Arg Leu Met Leu Gln Cys Trp Lys Gln Glu Pro Asp Lys Arg  
 370 375 380

Pro Val Phe Ala Asp Ile Ser Lys Asp Leu Glu Lys Met Met Val Lys  
 385 390 395 400

Arg Arg Asp Tyr Leu Asp Leu Ala Ala Ser Thr Pro Ser Asp Ser Leu  
 405 410 415

Ile Tyr Asp Asp Gly Leu Ser Glu Glu Glu Thr Pro Leu Val Asp Cys  
 420 425 430

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

Lys Leu Tyr Gly Arg Ile Ser His Ala Phe Thr Arg Phe  
 450 455 460

<210> 29  
 <211> 5905  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> característica\_nueva  
 <223> KIF5B (NM\_004521.2)

<400> 29

10 ctctctccgc accgccctgt cgcccaacgg cggcctcagg agtgatcggg cagcagtcgg 60

ES 2 692 664 T3

cgggccagcg gacggcagag cgggcggacg ggtaggcccg gcctgctctt cgcgaggagg 120  
 aagaaggtgg cactctccc ggtccccaga acctccccag cccccgcagt cggcccagac 180  
 cgtaaagggg gacgctgagg agccgcggac gctctccccg gtgccgccgc cgctgccgcc 240  
 gccatggctg ccatgatgga tcggaagtga gcattagggg taacggctgc cggcgccggc 300  
 tcttcaagtc ccggctcccc ggccgcctcc acccggggaa gcgcagcgcg gcgcagctga 360  
 ctgctgcctc tcacggccct cgcgaccaca agccctcagg tccggcgctt tccctgcaag 420  
 actgagcggc ggggagtggc tcccggccgc cggccccggc tgcgagaaag atggcggacc 480  
 tggccgagtg caacatcaaa gtgatgtgtc gcttcagacc tctcaacgag tctgaagtga 540  
 accgcggcga caagtacatc gccaaagttc agggagaaga cacggtcgtg atcgcgtcca 600  
 agccttatgc atttgatcgg gtgttccagt caagcacatc tcaagagcaa gtgtataatg 660  
 actgtgcaaa gaagattggt aaagatgtac ttgaaggata taatggaaca atatttgcac 720  
 atggacaaac atcctctggg aagacacaca caatggaggg taaacttcat gatccagaag 780  
 gcatgggaat tattccaaga atagtgaag atatttttaa ttatatttac tccatggatg 840  
 aaaatttggg atttcatatt aaggtttcat attttgaaat atatttggat aagataaggg 900  
 acctgttaga tgtttcaaag accaaccttt cagttcatga agacaaaaac cgagttccct 960  
 atgtaaaggg gtgcacagag cgttttgtat gtagtccaga tgaagttatg gataccatag 1020  
 atgaaggaaa atccaacaga catgtagcag ttacaaatat gaatgaacat agctctagga 1080  
 gtcacagtat atttcttatt aatgtcaaac aagagaacac acaaacggaa caaaagctga 1140  
 gtggaaaact ttatctgggt gatttagctg gtagtgaaaa ggtagtaaa actggagctg 1200  
 aaggtgctgt gctggatgaa gctaaaaaca tcaacaagtc actttctgct cttggaaatg 1260  
 ttatttctgc tttggctgag ggtagtacat atgttccata tcgagatagt aaaatgacaa 1320  
 gaatccttca agattcatta ggtggcaact gtagaacacac tattgtaatt tgctgctctc 1380  
 catcatcata caatgagtct gaacaaaat ctacactctt atttggccaa agggccaaaa 1440  
 caattaagaa cacagtttgt gtcaatgtgg agttaactgc agaacagtgg aaaaagaagt 1500  
 atgaaaaaga aaaagaaaa aataagatcc tgcggaacac tattcagtgg cttgaaaatg 1560  
 agctcaacag atggcgtaat ggggagacgg tgcctattga tgaacagttt gacaaagaga 1620  
 aagccaactt ggaagctttc acagtggata aagatattac tcttaccaat gataaccag 1680  
 caaccgcaat tggagttata ggaaatttta ctgatgctga aagaagaaag tgtgaagaag 1740  
 aaattgctaa attatacaaa cagcttgatg acaaggatga agaaattaac cagcaaagtc 1800  
 aactggtaga gaaactgaag acgcaaatgt tggatcagga ggagcttttg gcatctacca 1860  
 gaagggatca agacaatatg caagctgagc tgaatgcct tcaagcagaa aatgatgcct 1920  
 ctaaagaaga agtgaagaa gttttacagc ccctagaaga acttgctgtc aattatgatc 1980

ES 2 692 664 T3

agaagtctca ggaagttgaa gacaaaacta aggaatatga attgcttagt gatgaattga 2040  
 atcagaaatc ggcaacttta gcgagtatag atgctgagct tcagaaactt aaggaaatga 2100  
 ccaaccacca gaaaaaacga gcagctgaga tgatggcatc ttactaaaa gaccttgacg 2160  
 aaataggaat tgctgtggga aataatgatg taaagcagcc tgagggaact ggcatgatag 2220  
 atgaagagtt cactgttgca agactctaca ttagcaaaat gaagtcagaa gtaaaaacca 2280  
 tggtgaaaacg ttgcaagcag ttagaaagca cacaaactga gagcaacaaa aaaatggaag 2340  
 aaaatgaaaa ggagtttagca gcatgtcagc ttcgtatctc tcaacatgaa gccaaaatca 2400  
 agtcattgac tgaatacctt caaatgtgg aacaaaagaa aagacagttg gaggaatctg 2460  
 tcgatgcctt cagtgaagaa ctagtccagc ttcgagcaca agagaaagtc catgaaatgg 2520  
 aaaaggagca cttaaataag gttcagactg caaatgaagt taagcaagct gttgaacagc 2580  
 agatccagag ccatagagaa actcatcaaa aacagatcag tagtttgaga gatgaagtag 2640  
 aagcaaaagc aaaacttatt actgatcttc aagacaaaa ccagaaaatg atgtagagc 2700  
 aggaacgtct aagagtagaa catgagaagt tgaaagccac agatcaggaa aagagcagaa 2760  
 aactacatga acttacgggt atgcaagata gacgagaaca agcaagacaa gacttgaagg 2820  
 gtttggaaga gacagtggca aaagaacttc agactttaca caacctgccc aaactctttg 2880  
 ttcaggacct ggctacaaga gttaaaaaga gtgctgagat tgattctgat gacaccggag 2940  
 gcagcgctgc tcagaagcaa aaaatctcct ttcttgaaaa taatcttgaa cagctcacta 3000  
 aagtgcacaa acagttggta cgtgataatg cagatctccg ctgtgaactt cctaagttgg 3060  
 aaaagcgact tcgagctaca gctgagagag tgaaagcttt ggaatcagca ctgaaagaag 3120  
 ctaaagaaaa tgcattctgt gatcgcaaac gctatcagca agaagtagat cgcataaagg 3180  
 aagcagtcag gtcaaagaat atggccagaa gagggcattc tgcacagatt gctaaaccta 3240  
 ttcgtccggg gcaacatcca gcagcttctc caactcacc aagtgcaatt cgtggaggag 3300  
 gtgcatttgt tcagaacagc cagccagtgg cagtgcgagg tggaggaggc aaacaagtgt 3360  
 aatcgtttat acataccac aggtgttaa aagtaatcga agtacgaaga ggacatggta 3420  
 tcaagcagtc attcaatgac tataacctct actccctgg gattgtagaa ttataacttt 3480  
 taaaaaaaat gtataaatta tacctggcct gtacagctgt ttcctaccta ctcttcttgt 3540  
 aaactctgct gcttcccaac acaactagag tgcaattttg gcatcttagg agggaaaaag 3600  
 gacagtttac aactgtggcc ctatttatta cacagtttgt ctatcgtgtc ttaaatttag 3660  
 tctttactgt gccaaagctaa ctgtacctta taggactgta ctttttgtat tttttgtgta 3720  
 tgtttatfff ttaatctcag tttaaattac cttagctgcta ctgcttcttg tttttctttt 3780  
 cctattaataa cgtcttcctt ttttttctt aagagaaaat ggaacattta ggttaaagt 3840

ES 2 692 664 T3

ctttaaattt taccacttaa caacactaca tgcccataaa atatatccag tcagtactgt 3900  
 attttaaaat cccttgaaat gatgatatca gggttaaaat tacttgtatt gtttctgaag 3960  
 tttgctcctg aaaactactg tttgagcact gaaacgttac aaatgcctaa taggcatttg 4020  
 agactgagca aggctacttg ttatctcatg aaatgcctgt tgccgagtta ttttgaatag 4080  
 aaatatttta aagtatcaaa agcagatcct agtttaaggg agtttgaaa aggaattata 4140  
 tttctctttt tcctgattct gtactcaaca agtcttgatg gaattaaaat actctgcttt 4200  
 attctgggtga gcctgctagc taatataagt attggacagg taataatttg tcatctttaa 4260  
 tattagtaaa atgaattaag atattatagg attaaacata attttatacg gttagtactt 4320  
 tattggccga cctaaattta tagcgtgtgg aaattgagaa aaatgaagaa acaggacaga 4380  
 tatatgatga attaaaaata tatataggtc aattttggtc tgaaatccct gaggtgtttt 4440  
 taacctgcta cactaatttg tacactaatt tatttcttta gtctagaaat agtaaattgt 4500  
 ttgcaagtca ctaataatca ttagataaat tattttcttg gccatagccg ataattttgt 4560  
 aatcagtact aagtgtatac gtatttttgc cactttttcc tcagatgatt aaagtaagtc 4620  
 aacagcttat ttaggaaac tgtaaaagta atagggaaag agatttcact atttgcttca 4680  
 tcagtggtag gggggcggtg actgcaactg tgttagcaga aattcacaga gaatggggat 4740  
 ttaaggttag cagagaaact tggaaagttc tgtgttagga tcttgctggc agaattaact 4800  
 ttttgcaaaa gttttataca cagatatttg tattaattt ggagccatag tcagaagact 4860  
 cagatcataa ttggcttatt tttctatttc cgtaactatt gtaatttcca cttttgtaat 4920  
 aattttgatt taaaatataa atttatttat ttattttttt aatagtcaa aatctttgct 4980  
 gttgtagtct gcaacctcta aaatgattgt gttgctttta ggattgatca gaagaaacac 5040  
 tccaaaaatt gagatgaaat gttggtgcag ccagttataa gtaatatagt taacaagcaa 5100  
 aaaaagtgct gccacctttt atgatgattt tctaaatgga gaaacatttg gctgcatcca 5160  
 catagacctt tatgttttgt tttcagttga aaactgcct cctttggcaa cattcgtaaa 5220  
 tgaagcagaa ttttttttc tcttttttcc aaatatgtta gttttgttct tgtaagatgt 5280  
 atcatgggta ttggtgctgt gtaatgaaca acgaatttta attagcatgt ggttcagaat 5340  
 atacaatggt aggtttttta aaagtatcct gatggttctt ttctatttat aatttcagac 5400  
 tttcataaag tgtaccaaga atttcataaa tttgttttca gtgaactgct ttttgctatg 5460  
 gtaggtcatt aaacacagca cttactotta aaaatgaaaa tttctgatca tctaggatat 5520  
 tgacacattt caatttgca gtcctttttg actggatata ttaacgttcc tctgaatggc 5580  
 attgatagat ggttcagaag agaaactcaa tgaaataaag agaatttta ttcattggcga 5640  
 ttaattaaat tatttgctta acttaagaaa actactgtgc gtaactctca gtttgtgctt 5700  
 aactccattt gacatgaggt gacagaagag agtctgagtc tacctgtgga atatgttgg 5760

ES 2 692 664 T3

ttattttcag tgcttgaaga tacattcaca aatacttggg ttgggaagac accgtttaat 5820

tttaagttaa cttgcatggt gtaaagcgt tttatgttta aataaagagg aaaatttttt 5880

gaaatgtaaa aaaaaaaaaa aaaaa 5905

<210> 30  
 <211> 963  
 <212> PRT  
 5 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> característica\_nueva  
 <223> cadena pesada de la kinesina-1 (NP\_004512.1)

<400> 30

Met Ala Asp Leu Ala Glu Cys Asn Ile Lys Val Met Cys Arg Phe Arg  
 1 5 10 15

Pro Leu Asn Glu Ser Glu Val Asn Arg Gly Asp Lys Tyr Ile Ala Lys  
 20 25 30

Phe Gln Gly Glu Asp Thr Val Val Ile Ala Ser Lys Pro Tyr Ala Phe  
 35 40 45

Asp Arg Val Phe Gln Ser Ser Thr Ser Gln Glu Gln Val Tyr Asn Asp  
 50 55 60

Cys Ala Lys Lys Ile Val Lys Asp Val Leu Glu Gly Tyr Asn Gly Thr  
 65 70 75 80

Ile Phe Ala Tyr Gly Gln Thr Ser Ser Gly Lys Thr His Thr Met Glu  
 85 90 95

Gly Lys Leu His Asp Pro Glu Gly Met Gly Ile Ile Pro Arg Ile Val  
 100 105 110

Gln Asp Ile Phe Asn Tyr Ile Tyr Ser Met Asp Glu Asn Leu Glu Phe  
 115 120 125

His Ile Lys Val Ser Tyr Phe Glu Ile Tyr Leu Asp Lys Ile Arg Asp  
 130 135 140

Leu Leu Asp Val Ser Lys Thr Asn Leu Ser Val His Glu Asp Lys Asn  
 145 150 155 160

Arg Val Pro Tyr Val Lys Gly Cys Thr Glu Arg Phe Val Cys Ser Pro  
 165 170 175

10

ES 2 692 664 T3

Asp Glu Val Met Asp Thr Ile Asp Glu Gly Lys Ser Asn Arg His Val  
 180 185 190

Ala Val Thr Asn Met Asn Glu His Ser Ser Arg Ser His Ser Ile Phe  
 195 200 205

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

Gly Lys Leu Tyr Leu Val Asp Leu Ala Gly Ser Glu Lys Val Ser Lys  
 225 230 235 240

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

Ser Leu Ser Ala Leu Gly Asn Val Ile Ser Ala Leu Ala Glu Gly Ser  
 260 265 270

Thr Tyr Val Pro Tyr Arg Asp Ser Lys Met Thr Arg Ile Leu Gln Asp  
 275 280 285

Ser Leu Gly Gly Asn Cys Arg Thr Thr Ile Val Ile Cys Cys Ser Pro  
 290 295 300

Ser Ser Tyr Asn Glu Ser Glu Thr Lys Ser Thr Leu Leu Phe Gly Gln  
 305 310 315 320

Arg Ala Lys Thr Ile Lys Asn Thr Val Cys Val Asn Val Glu Leu Thr  
 325 330 335

Ala Glu Gln Trp Lys Lys Lys Tyr Glu Lys Glu Lys Glu Lys Asn Lys  
 340 345 350

Ile Leu Arg Asn Thr Ile Gln Trp Leu Glu Asn Glu Leu Asn Arg Trp  
 355 360 365

Arg Asn Gly Glu Thr Val Pro Ile Asp Glu Gln Phe Asp Lys Glu Lys  
 370 375 380

Ala Asn Leu Glu Ala Phe Thr Val Asp Lys Asp Ile Thr Leu Thr Asn  
 385 390 395 400

Asp Lys Pro Ala Thr Ala Ile Gly Val Ile Gly Asn Phe Thr Asp Ala  
 405 410 415

Glu Arg Arg Lys Cys Glu Glu Glu Ile Ala Lys Leu Tyr Lys Gln Leu  
 420 425 430

ES 2 692 664 T3

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

ES 2 692 664 T3

675					680					685					
Asn	Lys	Val	Gln	Thr	Ala	Asn	Glu	Val	Lys	Gln	Ala	Val	Glu	Gln	Gln
690						695					700				
Ile	Gln	Ser	His	Arg	Glu	Thr	His	Gln	Lys	Gln	Ile	Ser	Ser	Leu	Arg
705					710					715					720
Asp	Glu	Val	Glu	Ala	Lys	Ala	Lys	Leu	Ile	Thr	Asp	Leu	Gln	Asp	Gln
				725					730					735	
Asn	Gln	Lys	Met	Met	Leu	Glu	Gln	Glu	Arg	Leu	Arg	Val	Glu	His	Glu
			740					745					750		
Lys	Leu	Lys	Ala	Thr	Asp	Gln	Glu	Lys	Ser	Arg	Lys	Leu	His	Glu	Leu
		755						760				765			
Thr	Val	Met	Gln	Asp	Arg	Arg	Glu	Gln	Ala	Arg	Gln	Asp	Leu	Lys	Gly
	770					775					780				
Leu	Glu	Glu	Thr	Val	Ala	Lys	Glu	Leu	Gln	Thr	Leu	His	Asn	Leu	Arg
785					790					795					800
Lys	Leu	Phe	Val	Gln	Asp	Leu	Ala	Thr	Arg	Val	Lys	Lys	Ser	Ala	Glu
				805					810					815	
Ile	Asp	Ser	Asp	Asp	Thr	Gly	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Lys	Gln	Lys	Ile
			820					825					830		
Ser	Phe	Leu	Glu	Asn	Asn	Leu	Glu	Gln	Leu	Thr	Lys	Val	His	Lys	Gln
		835					840					845			
Leu	Val	Arg	Asp	Asn	Ala	Asp	Leu	Arg	Cys	Glu	Leu	Pro	Lys	Leu	Glu
	850					855					860				
Lys	Arg	Leu	Arg	Ala	Thr	Ala	Glu	Arg	Val	Lys	Ala	Leu	Glu	Ser	Ala
865					870					875					880
Leu	Lys	Glu	Ala	Lys	Glu	Asn	Ala	Ser	Arg	Asp	Arg	Lys	Arg	Tyr	Gln
				885					890					895	
Gln	Glu	Val	Asp	Arg	Ile	Lys	Glu	Ala	Val	Arg	Ser	Lys	Asn	Met	Ala
			900					905					910		
Arg	Arg	Gly	His	Ser	Ala	Gln	Ile	Ala	Lys	Pro	Ile	Arg	Pro	Gly	Gln
		915					920					925			



ES 2 692 664 T3

His Pro Ala Ala Ser Pro Thr His Pro Ser Ala Ile Arg Gly Gly Gly  
 930 935 940

Ala Phe Val Gln Asn Ser Gln Pro Val Ala Val Arg Gly Gly Gly Gly  
 945 950 955 960

Lys Gln Val

<210> 31  
 <211> 5842  
 <212> ADN  
 5 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> característica\_nueva  
 <223> CCDC6 (NM\_005436.4)

<400> 31  
 agtgcaatac tgcccaagcc cgggcgggggt ctctgttctc tggcagagga ggtcccttgg 60  
 cagcgggaag cgccctctct ttctctcgcc gccgctccga gtctgcgccc tggtgccagg 120  
 cgctcagctc ggcgctcccc tgtgctcgcc cggcgcccaac tcattgcag cccggccttc 180  
 gtgcgcgccc cctccctgct gtcctcctc ctttccccag cccgcccgg ccatggcgga 240  
 cagcggcagc gagagcgaca cggacggggc ggggggcaac agcagcagct cggccgcat 300  
 gcagtcgtcc tgctcgtcga cctcgggcgg cggcgggtggc ggcgggggag gcggcggcgg 360  
 tgggaagtgc gggggcattg tcctctcgcc gttccgcctg gaggagctca ccaaccgcct 420  
 ggctcgcctg cagcaagaga acaaggtgct gaagatagag ctggagacct acaaactgaa 480  
 gtgcaaggca ctgcaggagg agaaccgca cctgcgcaaa gccagcgtga ccatccaagc 540  
 cagggtgag caggaagaag aattcattag taacacttta ttcaagaaaa ttcaggcttt 600  
 gcagaaggag aaagaaacc ttgctgtaaa ttatgagaaa gaagaagaat tcctcactaa 660  
 tgagctctcc agaaaattga tgcagttgca gcatgagaaa gccgaactag aacagcatct 720  
 tgaacaagag caggaatttc aggtcaacaa actgatgaag aaaattaaaa aactggagaa 780  
 tgacaccatt tctaagcaac ttacattaga acagttgaga cgggagaaga ttgacctga 840  
 aaatacattg gaacaagaac aagaagcact agttaatcgc ctctggaaaa ggatggataa 900  
 gcttgaagct gaaaagcgaa tcctgcagga aaaattagac cagcccgtct ctgctccacc 960  
 atgcctaga gatatctcca tggagattga ttctccagaa aatatgatgc gtcacatcag 1020  
 gtttttaaaag aatgaagtgg aacggctgaa gaagcaactg agagctgctc agttacagca 1080  
 ttcagagaaa atggcacagt atctggagga ggaacgtcac atgagagaag agaacttgag 1140  
 10 gctccagagg aagctgcaga gggagatgga gagaagagaa gccctctgtc gacagctctc 1200

ES 2 692 664 T3

cgagagtgag tccagcttag aaatggacga cgaaaggat tttaatgaga tgtctgcaca 1260  
 aggattaaga cctcgcaactg tgtccagccc gatcccttac acaccttctc cgagttcaag 1320  
 caggcctata tcacctggtc tatcatatgc aagtcacacg gttggtttca cgccaccaac 1380  
 ttcactgact agagctggaa tgtcttatta caattccccg ggtcttcacg tgcagcacat 1440  
 gggaaacatcc catgggatca caaggccttc accacggaga agcaacagtc ctgacaaaatt 1500  
 caaacggccc acgccgcctc catctcccaa cacacagacc ccagtccagc cacctccgcc 1560  
 tccacctccg ccacctatgc agcccacggt cccctcagca gccacctcgc agcctactcc 1620  
 ttogcaacat tcggcgcacc cctcctcca gccttaatgc atgagcttag tctgaatttc 1680  
 aagttgggac tcatccaatg gagccgtcta ctcaacgcca aaggcttcct tctctggcat 1740  
 atttggatat gacttatttg cactgaggtt atctaggctt cactatccat tgtgttghaa 1800  
 atgtttgtca gaaatgcagc cagtgtgtg ggtctacaac actaaccaga cgactttttc 1860  
 catcagtgtt ttacttgaat cttcatgtac gtccattccc tggctggaac cttcgtgtt 1920  
 tggatattgg tatttcagca gcagtgtgca atttttgctt ggcccagagc ttcattctcc 1980  
 tggcttttag gtttgtaaaa gaaaaagggg tatctttttt atattttttt ccatgaatct 2040  
 gcagaaaatt actgagctgt tgttaccctc ctctcattat aatagtgttt accaaacata 2100  
 ccaataattc agcactacaa ttcagacctt tgaaaatctg gctttcagtg tagaacagaa 2160  
 agttagatga atcagtgccc aagacatatt ttctgtttaa cagaactttc tacagataca 2220  
 ttttttacag gttattttca ttgtgttatt gacatccatg tctctcgtaa aacagatggc 2280  
 ccaaagtaat gaatcatgtg gctgtacctt ctccacataa atgggatgga taattatcgt 2340  
 atattaagat gtgattctct tttttatcct taatgttaat ctacttaacc tggccccctc 2400  
 taacatgagt cgataaatgt tgtcctactc accgggtggt tcaatggcta attagaatgt 2460  
 gttatttgat ttctgctgca gaaggcagtg tgattgtaac aaaaacaatg cggttcccc 2520  
 cttcgtact tcatttgtgt tctcttaaaa tagagtttga acaaatattt taaaggtgca 2580  
 aaataaccatt agaaaatact atttgaaatg gacattatcg cattatcttg gcataatggc 2640  
 cagaaaatat tgtattgctt ggagaaaag aaaataaggt ctaaaggaaa gtagcacatt 2700  
 agcattgatg gctgttcatt tcacccagta taagcaagtg cagtgtacaa agaagtatat 2760  
 tctgaataca ttatttccat tcatttagca caaataaatc atttggtttc actttgcagt 2820  
 ggaacactga gtcactcttt tcttaacacg tgcaacatct taatttttgt ttttcagcag 2880  
 ttgctgtttt gtactttggg agtaaagtga tttttaccac ctgtgtttgc atatttatat 2940  
 atgctgtgga tgaaaataac ttactagaga atgtatattt tatgacaaga atgtgtatct 3000  
 gttggatata atcagagaac tgaaaagtaa tttatcagta atttttaaga gtccatgttt 3060  
 tgtgacaacc atctctaata gccaaactctt tattaaacac actcctaaaa ataaggaacc 3120

ES 2 692 664 T3

atgacattgt agatatttaa tattgtacag tatagaaacc tccatTTTTg ccttcgaatg 3180  
 catatttaag agttaacaga atgaaaaaaaa aaagtcttgt tggataatag tgtttgacta 3240  
 gcgTTTTaag aacttgagag taaaagcaac aataagattt tttcacctct tcttgcttcc 3300  
 acccccaaac tgagaacatc actcaattgt ttggaagaaa ctgtaggtct atataaattt 3360  
 tatttataat gtatgtgtaa tatacataat cataatacag ttctcagatg caggaagaa 3420  
 gtttggcatt taatcattga ggcttttaggt ttttgatgtg atcagactgg gccatgtcaa 3480  
 acccggatt ttcaccaaca gttcactcac cctcctggta cattgccatt ccaaggaatt 3540  
 ctgagagtag gcaaacaat tttgccttca tggtagagtt ctgagTTTT cttataggag 3600  
 aaatatggta tatgTTTTata agaatctttt atgagattat agatttcaat gctgtggata 3660  
 gtgtcttgca cccaacaag aaagtccata atggaatgat cttccctcag cttcctatcg 3720  
 attagttac ctcttgaaag cacaaaaatt aaaacattgc catatgttga atTTTTaaaa 3780  
 agcacttggg gtgagcgaac atttcctgat aaatgccttt tagagatagg ttcttgatat 3840  
 tcagacatct gcagaaatgt tctggttccc aaagtcattt cacttcgaaa taaaacacag 3900  
 ctcttcaaaa cagcactttt tccacataaa tctagttgcc tctccctgtg gacattcaga 3960  
 actgatagaa caaacactac tcttttgaat ttgatggttc gtgtccttta aagtgttga 4020  
 ggacctatgc agagcctgta aacttgggt agtacctgct aggacaattt cttggcaatt 4080  
 gtcttactac tagggatcag taagatttag attctgagcc cataatggca acagccccct 4140  
 cacctatggg aagctgactt ccctcagtcg ggcacttctc atgggggctg aacatggttc 4200  
 ctgccattct gttaccact ctcccaggtg agccctggat tggctcccag aaggcctttg 4260  
 taaaatcagt agccgtcctg caggcaggtg ggagcaacag gggcttcagt agcttcattt 4320  
 tctgtcttg cagacagaga cccttggtc cactgtgct gctaatagga taagtactct 4380  
 gttgccagat taccatgcct tttatacaaa accaaattaa cttaccta acctgacacc 4440  
 tctttgggct ctgaactgct ttctctcatc aagcatgcta gcactctaga cagaattcta 4500  
 gaaatttggc agatagtggg agcctttaat tgaacttact ccttcgttga ctgaaaggag 4560  
 ttttaaattc tgagctcctg agatactgac tagcaacat ggaatgaatg tgtgaccaga 4620  
 aagtggcttt gacaccaagt gctactgtcc ctttgtaatt ggcttcta acgaattcaac 4680  
 cagaaataat tgataatgtg aatttttgtt aattgttcac ttgtaggaaa atagaacatg 4740  
 tatcaccctt tgttaggtag acatgaactt ttcctgcaca aagccttgct tttagagaat 4800  
 gcccaataag gcaagaaaa gcatagtaac ttgtgctttg agagctcaat atttgtatct 4860  
 tatcagtaca gaagaaatat ttctgtgtaa cttgatcttc tgtctagtag ttgtcttata 4920  
 ggtaaccaac actgaaaact ttgtagtgat gactaccaa gaaatacata gtaaaacaac 4980

ES 2 692 664 T3

cttttatttc caaattgtta aagagccagc cattgatgct gctacatgag ttccatgctc 5040  
aagagccatt gtaagagatt aaggggtttc taggtttttg gtgatttttt gtttgttttt 5100  
ttctttgttt tttagggttt ttttttcttc ttttaatttt tgattaaaac atacacacag 5160  
ctgttagcat aaagtctgtg ggggcatttt ctggaatgct cagcagttct gattaactgc 5220  
caagcccagg ttgcctctca tgaggcaact gaaaaaatcc tgtgtcttga tagcatgggt 5280  
gctgtgtgtg tgcattgtgt tgtctgcatt catgccttaa ctcggttac tgcacaactt 5340  
tagttcttga cttagtctgc accgtcatct agattgtatt gtacatctcg gtctgaactt 5400  
catcctggca aaaacaaagt tgcaggcaca acagtttaag aatgcattcc tccagaagag 5460  
tatctgggtc ggttgacccc tgagccttct ttggacttga tttggaactt agcctggaaa 5520  
gcgaaagtgg actgtccaac agaaagatgt caacaaggaa aagaggagag ccaagcgcta 5580  
gcatgccttt tgcctctgca tatctgtgca cactgtatgt tgttcatgat agcttgtcta 5640  
caacttgact aggttggagt tctggtaata gtggcaatct tgacattctt ggtcagagtt 5700  
tagagagatg taagactttc aattaatgtc ttatttactc ctttatgttg attagtcttt 5760  
gatacatgtg ctgaatcaga aacctaaata aagataatth tttaaaatgt acctcttgag 5820  
ccttaaaaaa aaaaaaaaaa aa 5842

<210> 32  
<211> 474  
<212> PRT  
5 <213> Homo sapiens

<220>  
<221> característica\_nueva  
<223> CCDC6 (NP\_005427.2)  
<400> 32

Met Ala Asp Ser Ala Ser Glu Ser Asp Thr Asp Gly Ala Gly Gly Asn  
1 5 10 15

Ser Ser Ser Ser Ala Ala Met Gln Ser Ser Cys Ser Ser Thr Ser Gly  
20 25 30

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Lys Ser Gly Gly  
35 40 45

Ile Val Ile Ser Pro Phe Arg Leu Glu Glu Leu Thr Asn Arg Leu Ala  
50 55 60

Ser Leu Gln Gln Glu Asn Lys Val Leu Lys Ile Glu Leu Glu Thr Tyr  
65 70 75 80

10

ES 2 692 664 T3

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

ES 2 692 664 T3

Phe Asn Glu Met Ser Ala Gln Gly Leu Arg Pro Arg Thr Val Ser Ser  
 340 345 350

Pro Ile Pro Tyr Thr Pro Ser Pro Ser Ser Ser Arg Pro Ile Ser Pro  
 355 360 365

Gly Leu Ser Tyr Ala Ser His Thr Val Gly Phe Thr Pro Pro Thr Ser  
 370 375 380

Leu Thr Arg Ala Gly Met Ser Tyr Tyr Asn Ser Pro Gly Leu His Val  
 385 390 395 400

Gln His Met Gly Thr Ser His Gly Ile Thr Arg Pro Ser Pro Arg Arg  
 405 410 415

Ser Asn Ser Pro Asp Lys Phe Lys Arg Pro Thr Pro Pro Pro Ser Pro  
 420 425 430

Asn Thr Gln Thr Pro Val Gln Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro  
 435 440 445

Met Gln Pro Thr Val Pro Ser Ala Ala Thr Ser Gln Pro Thr Pro Ser  
 450 455 460

Gln His Ser Ala His Pro Ser Ser Gln Pro  
 465 470

- <210> 33
- <211> 3748
- <212> ADN
- <213> Homo sapiens

5

- <220>
- <221> característica\_nueva
- <223> NCOA4 variante 1 (NM\_001145260.1)
- <400> 33

```

agagggcagt caagggcttc tggctgacct gagcggagat ctgcgcgagac tgtcagacgt      60
atggcgagag gtgtgggagg aagattgtgt tgtcgcgaga actctgcctt tgggccgtag      120
gttagtgtgg ggccgtgtct cagtccacct aaggtctcct cggatcgcct ggagaggcac      180
tcggacctgt tatgtctgga cacattgctt caacatagaa cgcacatgaa caatgtggag      240
gtctaggctg gaatgggggc ccagttgacc acttttgctc tagctggagc agtgaggaga      300
atgaatacct tccaagacca gagtggcagc tccagtaata gagaaccctt tttgaggtgt      360
agtgatgcac ggagggactt ggagcttgct attggtggag ttctccgggc tgaacagcaa      420
attaaagata acttgcgaga ggtcaaagct cagattcaca gttgcataag ccgtcacctg      480
    
```

10

ES 2 692 664 T3

gaatgtctta gaagccgtga ggtatggctg tatgaacagg tggaccttat ttatcagctt 540  
 aaagaggaga cacttcaaca gcaggctcag cagctctact cgttattggg ccagttcaat 600  
 tgtcttactc atcaactgga gtgtacccaa aacaaagatc tagccaatca agtctctgtg 660  
 tgcoctggaga gactgggcag tttgaccctt aagcctgaag attcaactgt cctgctcttt 720  
 gaagctgaca caattactct gcgccagacc atcaccacat ttgggtctct caaaaccatt 780  
 caaattcctg agcacttgat ggctcatgct agttcagcaa atattgggcc cttcctggag 840  
 aagagaggct gtatctccat gccagagcag aagtcagcat ccggtattgt agctgtccct 900  
 ttcagcgaat ggctccttgg aagcaaacct gccagtggtt atcaagctcc ttacataccc 960  
 agcaccgacc cccaggactg gcttaccxaa aagcagacct tggagaacag tcagacttct 1020  
 tccagagcct gcaatttctt caataatgtc gggggaaacc taaagggtt agaaaactgg 1080  
 ctctcaaga gtgaaaaatc aagttatcaa aagtgtaaaca gccattccac tactagttct 1140  
 ttctccattg aaatggaaaa ggttgagat caagagcttc ctgatcaaga tgagatggac 1200  
 ctatcagatt ggctagtgc tccccaggaa tcccataagc tgcggaagcc tgagaatggc 1260  
 agtcgtgaaa ccagtgagaa gtttaagctc ttattccagt cctataatgt gaatgattgg 1320  
 cttgtcaaga ctgactcctg taccaactgt cagggaaacc agcccaaagg tgtggagatt 1380  
 gaaaacctgg gcaatctgaa gtgcctgaat gaccacttgg aggccaagaa accattgtcc 1440  
 acccccagca tggttacaga ggattggctt gtccagaacc atcaggacc atgtaaggta 1500  
 gaggaggtgt gcagagccaa tgagccctgc acaagcttgg cagagtgtgt gtgtgatgag 1560  
 aattgtgaga aggaggctct gtataagtgg cttctgaaga aagaaggaaa ggataaaaat 1620  
 gggatgctg tggaaaccxaa acctgagcct gagaagcata aagattccct gaatatgtgg 1680  
 ctctgtccta gaaaagaagt aatagaaxaa actaaagcac caaaggcaat gactccttct 1740  
 agaattgctg attccttcca agtcataaag aacagcccct tgtcggagtg gcttatcagg 1800  
 ccccatata aagaaggaag tcccaggaa gtgcctggta ctgaagacag agctggcaaa 1860  
 cagaagttta aaagcccat gaatacttcc tgggtttcct ttaacacagc tgactgggtc 1920  
 ctgccaggaa agaagatggg caacctcagc cagttatctt ctggagaaga caagtggctg 1980  
 cttogaaaga aggcccagga agtattactt aattcacctc tacaggagga acataacttc 2040  
 ccccagacc attatggcct ccctgcagtt tgtgatctct ttgcctgat gcagcttaa 2100  
 gttgataaag agaagtgggt atatcgaact cctctacagg catacttcaa aatgaacttt 2160  
 caagatgtaa ccgttgggaa ttttcagatc ccatgtggat tctagtagtt tatataccta 2220  
 cctcgaagat gtgaaggaat ggacaagagt tgagcagcct ttctgctgat tatcacacat 2280  
 catgagctga gtgactgcag cttgccaaat ctttgtgttt ctgggtctga ccaattagct 2340

ES 2 692 664 T3

tagttcttct cctgcctaataa tttgaactag taaagcaaag tgagtcacatca gattatgagtt 2400  
 tactgttttaa aagaaaaatg ctgtttattc atgctgaggt gattcagttc cctccttctt 2460  
 acagaagtat ttttaattcac cccacactag aaatgcagca tctttgtgga cgtctttttc 2520  
 acaagcctcc aaggctcctt agattgggtc gttactaaaa gtacattaaa aactccttgt 2580  
 ttatcgaagt atattgatgt attctaaagc tagtaaactt ccctaacgtt taattgcctt 2640  
 acagatgctt ctcttgctgt gggttttctt ttgttagtgg tctgaaataa ttattttcct 2700  
 gttctattaa tacatagtgt attttgcaca aaaaaattaa cctgggtcaat agtgattacc 2760  
 aaaatatata ttaataatct tggcaatfff tgacattaat tatgaaacat ttagcccac 2820  
 gttagttcta cattattctt cacttaaact cagctactgc aaatfffgtc tttctgtaaa 2880  
 tgttattaaa atatccagtg agctctttag aaggactcag tattatttca agactatfff 2940  
 tgaggtaatt ctagcctfff aaaatattct acagacctac ggggcttaaa agaaccctag 3000  
 taccgactaa gcaaataggc aaaagacatg ttggaaatgt agtatagtac ttgaaacagt 3060  
 cactatcata gggataattg gtgcatcctg tgtaaattga agctgagctt gacacctggt 3120  
 gcttttaagt agggataaag tcatcctctc actgcaagca cagcatacct gtacctcaa 3180  
 aagtgacgtt ttagtgaaca ggccgtfff aacacttgtg ccttgggggtg ttcattgaag 3240  
 ctttgtgaaa actactgatg ttttctcagt ctcttaaag ttacgtccat gctttaaact 3300  
 gtctgtgtag gagagaagtg gggtttataa tgttttctct aagatatctt tgctgctttc 3360  
 cagactttga aactattaag cttcttaact gcctcttacc ggaaataact ctggggaaac 3420  
 ttcattggtcc caaaatgtca ttgccataca gcttcactag agttctttga accacagctg 3480  
 aaaagagctt tgtattatff ttttaattccc tcccagata tcatttagga gtattatata 3540  
 aagggtggtg gcaaaaacaa tgtaaggagc ctttccagtt atcttgagtt gcagctctgt 3600  
 agtttcttga ggccaaacac actgtatfff acaagtcaaa atataattta cattaatcac 3660  
 tatgttaatg agtatgtaaa acattctfff gcattgatga attttgtatc tgcttccatt 3720  
 aaaagcataa cagccataaa aaaaaaaa 3748

<210> 34  
 <211> 3659  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

5

<220>  
 <221> característica\_nueva  
 <223> Variante 2 de NCOA4 (NM\_001145261.1)

<400> 34

agagggcagtt caagggcttc tggctgacct gagcggagat ctgcgcgagac tgtcagacct 60

10

atggcgagag gtgtgggagg aagattgtgt tgtcgcgaga actctgcctt tgggcccgtag 120



ES 2 692 664 T3

gttagtgtgg ggccgtgtct cagtccaccc aaggctctcct cggatcgcct ggagaggcac 180  
 tcggacctgt tatgtctgga cacattgctt caacatagaa cgcacatgaa caatgtggag 240  
 gtctaggctg gaatgggggc ccagttgacc acttttgctc tagctggagc agtgaggaga 300  
 atgaatacct tccaagacca gagtggcagc tccagtaata gagaaccctt tttgaggtgt 360  
 agtgatgcac ggagggactt ggagcttgct attggtggag ttctccgggc tgaacagcaa 420  
 attaaagata acttgcgaga ggtcaaagct cagattcaca gttgcataag ccgtcacctg 480  
 gaatgtctta gaagccgtga ggtatggctg tatgaacagg tggaccttat ttatcagctt 540  
 aaagaggaga cacttcaaca gcaggctcag cagctctact cgttattggg ccagttcaat 600  
 tgtcttactc atcaactgga gtgtacccaa aacaaagatc tagccaatca agtctctgtg 660  
 tgcctggaga gactgggcag tttgaccctt aagcctgaag attcaactgt cctgctcttt 720  
 gaagctgaca caattactct gcgccagacc atcaccacat ttgggtctct caaaaccatt 780  
 caaattcctg agcacttgat ggctcatgct agttcagcaa atattggggc cttcctggag 840  
 aagagaggct gtatctccat gccagagcag aagtcagcat ccggtattgt agctgtccct 900  
 ttcagcgaat ggctccttgg aagcaaacct gccagtggtt atcaagctcc ttacataccc 960  
 agcaccgacc cccaggactg gcttaccocaa aagcagacct tggagaacag tcagacttct 1020  
 tccagagcct gcaatttctt caataatgtc gggggaaacc taaagggtt agaaaactgg 1080  
 ctctcaaga gtgaaaaatc aagttatcaa aagtgtaca gccattccac tactagttct 1140  
 ttctccattg aaatggaaaa ggttggagat caagagcttc ctgatcaaga tgagatggac 1200  
 ctatcagatt ggctagtgac tccccaggaa tcccataagc tgcggaagcc tgagaatggc 1260  
 agtcgtgaaa ccagtgagaa gtttaagctc ttattccagt cctataatgt gaatgattgg 1320  
 cttgtcaaga ctgactcctg taccaactgt cagggaaacc agcccaaagg tgtggagatt 1380  
 gaaaacctgg gcaatctgaa gtgcctgaat gaccacttgg aggccaagaa accattgtcc 1440  
 acccccagca tggttacaga ggattggctt gtccagaacc atcaggacct atgtaaggta 1500  
 gaggaggtgt gcagagccaa tgagccctgc acaagctttg cagagtgtgt gtgtgatgag 1560  
 aattgtgaga aggaggctct gtataagtgg cttctgaaga aagaaggaaa ggataaaaat 1620  
 gggatgcctg tggaaaccaa acctgagcct gagaagcata aagattccct gaatatgtgg 1680  
 ctctgtccta gaaaagaagt aatagaacaa actaaagcac caaaggcaat gactccttct 1740  
 agaattgctg attccttcca agtcataaag aacagccctt tgtcggagtg gcttatcagg 1800  
 cccccatata aagaaggaag tcccaggaa gtgcctggta ctgaagacag agctggcaaa 1860  
 cagaagttta aaagcccat gaatacttcc tgggtttcct ttaacacagc tgactgggtc 1920  
 ctgccaggaa agaagatggg caacctcagc cagttatctt ctggagaaga caagtggctg 1980

ES 2 692 664 T3

cttogaaaga aggccagga agtattactt aattcacctc tacaggagga acataacttc 2040  
 cccccagacc attatggcct ccctgcagtt tgtgatctct ttgcctgat gcagcttaaa 2100  
 gttgataaag agaagtgggt atatcgaact cctctacaga tgtgaaggaa tggacaagag 2160  
 ttgagcagcc tttctgctga ttatcacaca tcatgagctg agtgactgca gcttgccaaa 2220  
 tctttgtggt tctgggtctg accaattagc ttagttcttc tcctgcctaa ttttgaacta 2280  
 gtaaagcaaa gtgagtcac agattatgag ttactgttta aaagaaaaat gctgtttatt 2340  
 catgctgagg tgattcagtt ccctccttct tacagaagta ttttaattca cccacacta 2400  
 gaaatgcagc atctttgtgg acgtctttt cacaagcctc caaggctcct tagattgggt 2460  
 cgttactaaa agtacattaa aacactcttg tttatcgaag tatattgatg tattctaaag 2520  
 ctagtaaaact tccctaacgt ttaattgcc tacagatgct tctcttgctg tgggttttct 2580  
 tttgttagtg gtctgaaata attattttcc tgttctatta atacatagtg tattttgcac 2640  
 aaaaaatta acctgggtcaa tagtgattac caaaatatat attaataatc ttggcaattt 2700  
 ttgacattaa ttatgaaaca ttttagcca cgttagttct acattattct tcaactaaac 2760  
 tcagctactg caaattttgt ctttctgtaa atgttattaa aatatccagt gagctcttta 2820  
 gaaggactca gtattatttc aagactattt ttgaggtaat tctagccttt taaaatattc 2880  
 tacagacctc cggggcttaa aagaaccca gtaccgacta agcaaatagg caaaagacat 2940  
 gttggaaatg tagtatagta cttgaaacag tcactatcat agggataatt ggtgcatcct 3000  
 gtgtaaatgg aagctgagct tgacacctgg tgcttttaag tagggataaa gtcacctct 3060  
 cactgcaagc acagcatacc tgtacctca aaagtgacgt tttagtgaac aggccgtttt 3120  
 caacacttgt gccttgggggt gttcattgaa gctttgtgaa aactactgat gttttctcag 3180  
 tctcctaaa gttacgtcca tgctttaaa tgtctgtgta ggagagaagt ggggtttata 3240  
 atgttttctc taagatatct ttgctgcttt ccagactttg aaactattaa gcttcttaac 3300  
 tgctcttac cggaaatact tctggggaaa cttcatggtc ccaaatgtc attgccatac 3360  
 agcttacta gagttctttg aaccacagct gaaaagagct ttgtattatt ttttaattcc 3420  
 ctccccagat atcatttagg agtattatat aaaggtgggt ggcaaaaaca atgtaaggag 3480  
 cctttccagt tatcttgagt tgcagctctg tagtttcttg aggccaaaca cactgtattt 3540  
 tacaagtcaa aatataattt acattaatca ctatgttaat gagtatgtaa aacattcttt 3600  
 tgcattgatg aattttgtat ctgcttccat taaaagcata acagccataa aaaaaaaaa 3659

<210> 35  
 <211> 3588  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

5

<220>  
 <221> característica\_nueva  
 <223> NCOA4 variante 3 (NM\_001145262.1)

ES 2 692 664 T3

<400> 35

attgattcaa ttttactg tgccaggcat tgtggcattc cacacaaatg gtgagaagct	60
aaaagtgaga aatttggcac aggtgaagaa ggctgggtaa cacatttgaa agactgctaa	120
acaggtcttg catgactggc ctaagtgcaa agtgaagcag cccatcaogc tccagctctc	180
caaatcggag cgggcatttc acccatgtga tacaggagca gtgaggagaa tgaatacctt	240
ccaagaccag agtggcagct ccagtaatag agaaccctt ttgaggtgta gtgatgcacg	300
gagggacttg gagcttgcta ttggtggagt tctccgggct gaacagcaaa ttaaagataa	360
cttgcgagag gtcaaagctc agattcacag ttgcataagc cgtcacctgg aatgtcttag	420
aagccgtgag gtatggctgt atgaacaggt ggaccttatt tatcagctta aagaggagac	480
acttcaacag caggctcagc agctctactc gttattgggc cagttcaatt gtcttactca	540
tcaactggag tgtaccctaa acaaagatct agccaatcaa gtctctgtgt gcctggagag	600
actgggcagt ttgaccctta agcctgaaga ttcaactgtc ctgctctttg aagctgacac	660
aattactctg cgccagacca tcaccacatt tgggtctctc aaaaccattc aaattcctga	720
gcacttgatg gctcatgcta gttcagcaaa tattgggcc ttctctggaga agagaggctg	780
tatctccatg ccagagcaga agtcagcatc cggatttgta gctgtccctt tcagcgaatg	840
gctccttgga agcaaacctg ccagtggta tcaagctcct tacataccca gcaccgacc	900
ccaggactgg cttaccctaa agcagacctt ggagaacagt cagacttctt ccagagcctg	960
caatttcttc aataatgtcg ggggaaacct aaagggtta gaaaactggc tcctcaagag	1020
tgaaaaatca agttatcaaa agtgtaacag ccattccact actagttctt tctccattga	1080
aatggaaaag gttggagatc aagagcttcc tgatcaagat gagatggacc tatcagattg	1140
gctagtgact cccaggaat ccataagct gcggaagcct gagaatggca gtcgtgaaac	1200
cagtgagaag ttttaagctct tattccagtc ctataatgtg aatgattggc ttgtcaagac	1260
tgactcctgt accaactgtc agggaaacca gcccaaaggt gtggagattg aaaacctggg	1320
caatctgaag tgcctgaatg accacttggg ggccaagaaa ccattgtcca cccccagcat	1380
ggttacagag gattggcttg tccagaacca tcaggaccca tgtaaggtag aggaggtgtg	1440
cagagccaat gagccctgca caagctttgc agagtgtgtg tgtgatgaga attgtgagaa	1500
ggaggctctg tataagtggc ttctgaagaa agaaggaaag gataaaaatg ggatgcctgt	1560
ggaacccaaa cctgagcctg agaagcataa agattccctg aatatgtggc tctgtcctag	1620
aaaagaagta atagaacaaa ctaaagcacc aaaggcaatg actccttcta gaattgctga	1680
ttccttccaa gtcataaaga acagcccctt gtcggagtgg cttatcaggc cccatacaa	1740

ES 2 692 664 T3

agaaggaagt cccaaggaag tgcctggtac tgaagacaga gctggcaaac agaagtttaa 1800  
 aagccccatg aatacttctt ggtgttcctt taacacagct gactgggtcc tgccaggaaa 1860  
 gaagatgggc aacctcagcc agttatcttc tggagaagac aagtggctgc ttcgaaagaa 1920  
 ggcccaggaa gtattactta attcacctct acaggaggaa cataacttcc ccccagacca 1980  
 ttatggcctc cctgcagttt gtgatctctt tgcctgtatg cagcttaaag ttgataaaga 2040  
 gaagtggtta tatcgaactc ctctacagat gtgaaggaat ggacaagagt tgagcagcct 2100  
 ttctgctgat tatcacacat catgagctga gtgactgcag cttgccaaat ctttgtgttt 2160  
 ctgggtctga ccaattagct tagttcttct cctgcctaata tttgaactag taaagcaaag 2220  
 tgagtcatca gattatgagt tactgtttta aagaaaaatg ctgtttattc atgctgaggt 2280  
 gattcagttc cctccttctt acagaagtat ttaattcac cccacactag aaatgcagca 2340  
 tctttgtgga cgtctttttc acaagcctcc aaggctcctt agattgggtc gttactaaaa 2400  
 gtacattaaa acactcttgt ttatcgaagt atattgatgt attctaaagc tagtaaactt 2460  
 ccctaacggt taattgcctt acagatgctt ctcttctgtt gggttttctt ttgttagtgg 2520  
 tctgaaataa ttatcttctt gttctattaa tacatagtgt attttgaca aaaaaattaa 2580  
 cctggccaat agtgattacc aaaatatata ttaataatct tggcaatttt tgacattaat 2640  
 tatgaaacat ttagccccc gttagttcta cattattctt cacttaaact cagctactgc 2700  
 aaatcttgct tttctgtaa tgttattaaa atatccagtg agctcttag aaggactcag 2760  
 tattatttca agactatttt tgaggtaatt ctagcctttt aaaatattct acagacctac 2820  
 ggggcttaaa agaaccccag taccgactaa gcaaataggc aaaagacatg ttggaaatgt 2880  
 agtatagtac ttgaaacagt cactatcata gggataattg gtgcatcctg tgtaaatgga 2940  
 agctgagctt gacacctggt gcttttaagt agggataaag tcatcctctc actgcaagca 3000  
 cagcatacct gtacctcaa aagtgcgctt ttagtgaaca ggccgtttc aacacttgtg 3060  
 ccttgggggtg ttcattgaag ctttgtgaaa actactgatg ttttctcagt ctccttaaag 3120  
 ttacgtccat gctttaaaat gtctgtgtag gagagaagtg gggtttataa tgttttctct 3180  
 aagatatctt tgctgctttc cagactttga aactattaag cttcttaact gcctcttacc 3240  
 ggaaataactt ctggggaaac ttcattggtcc caaatgtca ttgccataca gcttcaactag 3300  
 agttctttga accacagctg aaaagagctt tgtattattt ttaattccc tccccagata 3360  
 tcatttagga gtattatata aaggtggtgg gcaaaaacaa tgtaaggagc ctttccagtt 3420  
 atcttgagtt gcagctctgt agtttcttga ggccaaacac actgtatttt acaagtcaaa 3480  
 atataattta cattaatcac tatgttaatg agtatgtaaa acattctttt gcattgatga 3540  
 attttgtatc tgcttccatt aaaagcataa cagccataaa aaaaaaaaa 3588

<210> 36  
 <211> 3562

ES 2 692 664 T3

<212> ADN  
 <213> Homo sapiens

<220>

<221> característica\_nueva

5 <223> Variante 4 de NCOA4 (NM\_001145263.1)

<400> 36

```

agagggcagt caagggcttc tggctgacct gagcggagat ctcgcgagac tgtcagacgt      60
atggcgagag gtgtgggagg aagattgtgt tgtcgcgaga actctgcctt tgggccgtag      120
gttagtgtgg ggccgtgtct cagtccacct aaggtctcct cggatcgctt ggagaggcac      180
tcggacctgg agcagtgagg agaatgaata cttccaaga ccagagtggc agctccagta      240
atagagaacc cttttgagg tgtagtgatg cacggagga cttggagctt gctattggtg      300
gagttctccg ggctgaacag caaattaaag ataacttgcg agaggtcaaa gctcagattc      360
acagttgcat aagccgtcac ctggaatgtc ttagaagccg tgaggtatgg ctgtatgaac      420
aggtggacct tatttatcag cttaaagagg agacacttca acagcaggct cagcagctct      480
actcgttatt gggccagttc aattgtctta ctcatcaact ggagtgtacc caaaacaaag      540
atctagccaa tcaagtctct gtgtgcctgg agagactggg cagtttgacc cttaaagcctg      600
aagattcaac tgtcctgctc tttgaagctg acacaattac tctgcgccag accatcacca      660
catttgggtc tctcaaaacc attcaaattc ctgagcactt gatggctcat gctagttcag      720
caaatattgg gcccttcctg gagaagagag gctgtatctc catgccagag cagaagtcag      780
catccggtat tgtagctgtc cttttcagcg aatggctcct tgggaagcaaa cctgccagtg      840
gttatcaagc tccttacata cccagcaccg acccccagga ctggcttacc caaaagcaga      900
ccttgagaaa cagtcagact tcttcagag cctgcaattt cttcaataat gtcgggggaa      960
acctaaaggg cttagaaaac tggctcctca agagtgaaaa atcaagttat caaaagtgta     1020
acagccattc cactactagt tctttctcca ttgaaatgga aaaggttga gatcaagagc     1080
ttcctgatca agatgagatg gacctatcag attggctagt gactccccag gaatcccata     1140
agctcgggaa gcctgagaat ggcagtcgtg aaaccagtga gaagtttaag ctcttattcc     1200
agtactataa tgtgaatgat tggcttgtca agactgactc ctgtaccaac tgtcagggaa     1260
accagcccaa aggtgtggag attgaaaacc tgggcaatct gaagtgcctg aatgaccact     1320
tggaggccaa gaaaccattg tccaccccca gcatggttac agaggattgg cttgtccaga     1380
accatcagga cccatgtaag gtagaggagg tgtgcagagc caatgagccc tgcacaagct     1440
ttgcagagtg tgtgtgtgat gagaattgtg agaaggaggc tctgtataag tggcttctga     1500
agaaagaagg aaaggataaa aatgggatgc ctgtggaacc caaacctgag cctgagaagc     1560
    
```

ES 2 692 664 T3

ataaagattc cctgaatatg tggctctgtc ctagaaaaga agtaatagaa caaactaaag 1620  
 caccaaaggc aatgactcct tctagaattg ctgattcctt ccaagtcata aagaacagcc 1680  
 ccttgctcgga gtggcttatac aggcccccat acaaagaagc aagtcaccaag gaagtgcctg 1740  
 gtactgaaga cagagctggc aacagaagt ttaaaagccc catgaatact tcctgggtgtt 1800  
 cctttaacac agctgactgg gtccctgccag gaaagaagat gggcaacctc agccagttat 1860  
 cttctggaga agacaagtgg ctgcttcgaa agaaggccca ggaagtatta ctttaattcac 1920  
 ctctacagga ggaacataac ttccccccag accattatgg cctccctgca gtttgtgatc 1980  
 tctttgcoctg tatgcagctt aaagttgata aagagaagtg gttatatoga actcctctac 2040  
 agatgtgaag gaatggacaa gagttgagca gcctttctgc tgattatcac acatcatgag 2100  
 ctgagtgact gcagcttgcc aatcctttgt gtttctgggt ctgaccaatt agcttagttc 2160  
 ttctcctgcc taatthttgaa ctagtaaagc aaagtgagtc atcagattat gagttactgt 2220  
 ttaaaagaaa aatgctgttt attcatgctg aggtgattca gttccctcct tcttacagaa 2280  
 gtattthtaat tcaccccaca ctagaaatgc agcatctttg tggacgtcct tttcacaagc 2340  
 ctccaaggct ccttagattg ggtcgttact aaaagtacat taaaacactc ttgtttatcg 2400  
 aagtatattg atgtattcta aagctagtaa acttccctaa cgtthtaattg ccctacagat 2460  
 gcttctcttg ctgtgggtht tctthttgta gtggtctgaa ataattattht tcctgttcta 2520  
 ttaatacata gtgtatthttg cacaaaaaaa ttaacctggt caatagtgat taccaaaata 2580  
 tatattaata atcttggtcaa thtttgacat taattatgaa acatthttagc ccacgttagt 2640  
 tctacattat tcttcaacta aactcagcta ctgcaaatht tgtctthctg taaatgttat 2700  
 taaaatatcc agtgagctct ttagaaggac tcagtattat ttcaagacta thtttgaggt 2760  
 aattctagcc thttaaaata ttctacagac ctacggggct taaaagaacc ccagtaccga 2820  
 ctaagcaaat aggcaaaaga catgthtgaa atgtagtata gtacttgaaa cagtcactat 2880  
 cataggggata atthgtgcat cctgtgtaaa tggaagctga gcttgacacc tgggtgcttht 2940  
 aagtagggat aaagtcattc tctcaactgca agcacagcat acctgtacct ccaaaagtga 3000  
 cgtthttagtg aacaggccgt thtcaacact tgtgccttg ggtgttcatt gaagctthtg 3060  
 gaaaactact gatgtthtct cagtctcctt aaagttacgt ccatgcttht aatgtctgt 3120  
 gtaggagaga agtggggtht ataaththt ctctaagata tctthgtgc thtccagact 3180  
 ttgaaactat taagcttctt aactgcctct taccggaaat acttctgggg aacttcatg 3240  
 gtcccaaat gtcattgcca tacagcttca ctagagthct ttgaaccaca gctgaaaaga 3300  
 gctthgtatt atththtaat thcctccca gatathctt aggagthata tataaagtg 3360  
 gtgggcaaaa acaathgaag gagcctthc agthathctg agthgcagct ctgtagtht 3420  
 ttgaggccaa acacactgta thttacaagt caaaatataa thtacathaa tcactatgtt 3480

ES 2 692 664 T3

aatgagtatg taaaacattc ttttgcattg atgaatthttg tatctgcttc cattaanaagc 3540

ataacagcca taaaaaaaaa aa 3562

<210> 37  
 <211> 3502  
 <212> ADN  
 5 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> característica\_nueva  
 <223> NCOA4 variante 5 (NM\_005437.3)

<400> 37

gaactggagt tgccgtgtga cgcgtgggag ggacgaggcc cgggctcggg gacctttcgc 60

actcgggtca ggggtaaagc agcctgtcgc ttgccgggca gctggtgagt cggtgacctg 120

gcctgtgagg agcagtgagg agaatgaata ccttccaaga ccagagtggc agctccagta 180

atagagaacc ctttttgagg tgtagtgatg cacggaggga cttggagctt gctattggtg 240

gagttctccg ggctgaacag caaattaaag ataacttgag agaggtaaaa gctcagattc 300

acagttgcat aagccgtcac ctggaatgtc ttagaagccg tgaggatagg ctgtatgaac 360

aggtggacct tatttatcag cttaaagagg agacacttca acagcaggct cagcagctct 420

actcgttatt gggccagttc aattgtctta ctcatcaact ggagtgtacc caaaacaaag 480

atctagccaa tcaagtctct gtgtgcctgg agagactggg cagtttgacc cttaaagcctg 540

aagattcaac tgtcctgctc tttgaagctg acacaattac tctgcgccag accatcacca 600

catttgggtc tctcaaaaacc attcaaattc ctgagcactt gatggctcat gctagttag 660

caaatattgg gcccttcctg gagaagagag gctgtatctc catgccagag cagaagttag 720

catccggtat tgtagctgtc ctttcagagc aatggctcct tggaagcaaa cctgccagtg 780

gttatcaagc tccttacata ccagcaccg acccccagga ctggcttacc caaaagcaga 840

ccttggagaa cagttagact tcttccagag cctgcaattt cttcaataat gtcgggggaa 900

acctaaaggg cttagaaaac tggctcctca agagtgaaaa atcaagttat caaaagttag 960

acagccattc cactactagt tctttctcca ttgaaatgga aaaggttgga gatcaagagc 1020

ttcctgatca agatgagatg gacctatcag attggctagt gactccccag gaatcccata 1080

agctgcggaa gcctgagaat ggtagtcgtg aaaccagtga gaagtttaag ctcttattcc 1140

agtcctataa tgtgaatgat tggcttgtca agactgactc ctgtaccaac tgtcagggaa 1200

accagcccaa aggtgtggag attgaaaacc tgggcaatct gaagtgcctg aatgaccact 1260

tggaggccaa gaaaccattg tccaccccca gcatggttac agaggattgg cttgtccaga 1320

10 accatcagga cccatgtaag gtagaggagg tgtgcagagc caatgagccc tgcacaagct 1380

ES 2 692 664 T3

ttgcagagtg tgtgtgtgat gagaattgtg agaaggaggc tctgtataag tggcttctga 1440  
 agaaagaagg aaaggataaa aatgggatgc ctgtggaacc caaacctgag cctgagaagc 1500  
 ataaagattc cctgaatatg tggctctgtc ctagaaaaga agtaatagaa caaactaaag 1560  
 caccaaaggc aatgactcct tctagaattg ctgattcctt ccaagtcata aagaacagcc 1620  
 ccttgtcgga gtggcttatac aggccccat acaaagaagg aagtcccaag gaagtgcctg 1680  
 gtactgaaga cagagctggc aaacagaagt ttaaaagccc catgaatact tcctggtgtt 1740  
 cctttaacac agctgactgg gtccctgccag gaaagaagat gggcaacctc agccagttat 1800  
 cttctggaga agacaagtgg ctgcttcgaa agaaggccca ggaagtatta cttaattcac 1860  
 ctctacagga ggaacataac ttccccccag accattatgg cctccctgca gtttgtgatc 1920  
 tctttgcctg tatgcagctt aaagttgata aagagaagtg gttatatcga actcctctac 1980  
 agatgtgaag gaatggacaa gagttgagca gcctttctgc tgattatcac acatcatgag 2040  
 ctgagtgact gcagcttgcc aatcctttgt gtttctgggt ctgaccaatt agcttagttc 2100  
 ttctcctgcc taatthtgaa ctagtaaagc aaagtgagtc atcagattat gagttactgt 2160  
 ttaaagaaa aatgctgttt attcatgctg aggtgattca gttccctcct tcttacagaa 2220  
 gtattthaat tccccaca ctagaaatgc agcatctttg tggacgtctt tttcacaagc 2280  
 ctccaaggct ccttagattg ggtcgttact aaaagtacat taaaacactc ttgtttatcg 2340  
 aagtatattg atgtattcta aagctagtaa acttcctaa cgtttaattg ccctacagat 2400  
 gcttctcttg ctgtggggtt tcttttgta gtggtctgaa ataattattt tcctgttcta 2460  
 ttaatacata gtgtatthtg cacaaaaaaa ttaacctggt caatagtgat taccaaaata 2520  
 tatattaata atcttggcaa tttttgacat taattatgaa acatthtagc ccacgttagt 2580  
 tctacattat tcttactta aactcagcta ctgcaaattt tgtctttctg taaatgttat 2640  
 taaaatatcc agtgagctct ttagaaggac tcagtattat ttcaagacta tttttgaggt 2700  
 aattctagcc tthtaaaata ttctacagac ctacggggct taaaagaacc ccagtaccga 2760  
 ctaagcaaat aggcaaaaga catgttggaa atgtagtata gtacttgaaa cagtactat 2820  
 catagggata attggtgcat cctgtgtaaa tggaagctga gcttgacacc tgggtccttt 2880  
 aagtagggat aaagtcattc tctcactgca agcacagcat acctgtacct ccaaaagtga 2940  
 cgtthtagtg aacaggccgt tttcaacact tgtgccttgg ggtgttcatt gaagctthgt 3000  
 gaaaactact gatgtthtct cagtctcctt aaagttacgt ccatgctthta aatgtctgt 3060  
 gtaggagaga agtgggggtt ataatgttht ctctaagata tctthgtctg tthccagact 3120  
 ttgaaactat taagcttctt aactgcctct taccggaaat acttctgggg aaacttcatg 3180  
 gtcccaaat gtcattgcca tacagcttca ctagagttct ttgaaccaca gctgaaaaga 3240  
 gctthgtatt atththtaat tccctccca gatatcattt aggagtatta tataaagggtg 3300



ES 2 692 664 T3

gtgggcaaaa acaatgtaag gaggcctttcc agttatcttg agttgcagct ctgtagtttc 3360  
 ttgaggccaa acacactgta ttttacaagt caaaatataa tttacattaa tcactatggt 3420  
 aatgagtatg taaaacattc ttttgcatgg atgaattttg tatctgcttc cattaagaagc 3480  
 ataacagcca taaaaaaaaa aa 3502

<210> 38  
 <211> 650  
 <212> PRT  
 5 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> característica\_nueva  
 <223> Isoforma 1 de NCOA4 (NP\_001138732.1)  
 <400> 38

Met Gly Ala Gln Leu Thr Thr Phe Ala Leu Ala Gly Ala Val Arg Arg  
 1 5 10 15

Met Asn Thr Phe Gln Asp Gln Ser Gly Ser Ser Ser Asn Arg Glu Pro  
 20 25 30

Leu Leu Arg Cys Ser Asp Ala Arg Arg Asp Leu Glu Leu Ala Ile Gly  
 35 40 45

Gly Val Leu Arg Ala Glu Gln Gln Ile Lys Asp Asn Leu Arg Glu Val  
 50 55 60

Lys Ala Gln Ile His Ser Cys Ile Ser Arg His Leu Glu Cys Leu Arg  
 65 70 75 80

Ser Arg Glu Val Trp Leu Tyr Glu Gln Val Asp Leu Ile Tyr Gln Leu  
 85 90 95

Lys Glu Glu Thr Leu Gln Gln Gln Ala Gln Gln Leu Tyr Ser Leu Leu  
 100 105 110

Gly Gln Phe Asn Cys Leu Thr His Gln Leu Glu Cys Thr Gln Asn Lys  
 115 120 125

Asp Leu Ala Asn Gln Val Ser Val Cys Leu Glu Arg Leu Gly Ser Leu  
 130 135 140

Thr Leu Lys Pro Glu Asp Ser Thr Val Leu Leu Phe Glu Ala Asp Thr  
 145 150 155 160

10 Ile Thr Leu Arg Gln Thr Ile Thr Thr Phe Gly Ser Leu Lys Thr Ile

## ES 2 692 664 T3

165                                   170                                   175

Gln Ile Pro Glu His Leu Met Ala His Ala Ser Ser Ala Asn Ile Gly  
180                                   185                                   190

Pro Phe Leu Glu Lys Arg Gly Cys Ile Ser Met Pro Glu Gln Lys Ser  
195                                   200                                   205

Ala Ser Gly Ile Val Ala Val Pro Phe Ser Glu Trp Leu Leu Gly Ser  
210                                   215                                   220

Lys Pro Ala Ser Gly Tyr Gln Ala Pro Tyr Ile Pro Ser Thr Asp Pro  
225                                   230                                   235                                   240

Gln Asp Trp Leu Thr Gln Lys Gln Thr Leu Glu Asn Ser Gln Thr Ser  
245                                   250                                   255

Ser Arg Ala Cys Asn Phe Phe Asn Asn Val Gly Gly Asn Leu Lys Gly  
260                                   265                                   270

Leu Glu Asn Trp Leu Leu Lys Ser Glu Lys Ser Ser Tyr Gln Lys Cys  
275                                   280                                   285

Asn Ser His Ser Thr Thr Ser Ser Phe Ser Ile Glu Met Glu Lys Val  
290                                   295                                   300

Gly Asp Gln Glu Leu Pro Asp Gln Asp Glu Met Asp Leu Ser Asp Trp  
305                                   310                                   315                                   320

Leu Val Thr Pro Gln Glu Ser His Lys Leu Arg Lys Pro Glu Asn Gly  
325                                   330                                   335

Ser Arg Glu Thr Ser Glu Lys Phe Lys Leu Leu Phe Gln Ser Tyr Asn  
340                                   345                                   350

Val Asn Asp Trp Leu Val Lys Thr Asp Ser Cys Thr Asn Cys Gln Gly  
355                                   360                                   365

Asn Gln Pro Lys Gly Val Glu Ile Glu Asn Leu Gly Asn Leu Lys Cys  
370                                   375                                   380

Leu Asn Asp His Leu Glu Ala Lys Lys Pro Leu Ser Thr Pro Ser Met  
385                                   390                                   395                                   400

Val Thr Glu Asp Trp Leu Val Gln Asn His Gln Asp Pro Cys Lys Val  
405                                   410                                   415

ES 2 692 664 T3

Glu Glu Val Cys Arg Ala Asn Glu Pro Cys Thr Ser Phe Ala Glu Cys  
 420 425 430

Val Cys Asp Glu Asn Cys Glu Lys Glu Ala Leu Tyr Lys Trp Leu Leu  
 435 440 445

Lys Lys Glu Gly Lys Asp Lys Asn Gly Met Pro Val Glu Pro Lys Pro  
 450 455 460

Glu Pro Glu Lys His Lys Asp Ser Leu Asn Met Trp Leu Cys Pro Arg  
 465 470 475 480

Lys Glu Val Ile Glu Gln Thr Lys Ala Pro Lys Ala Met Thr Pro Ser  
 485 490 495

Arg Ile Ala Asp Ser Phe Gln Val Ile Lys Asn Ser Pro Leu Ser Glu  
 500 505 510

Trp Leu Ile Arg Pro Pro Tyr Lys Glu Gly Ser Pro Lys Glu Val Pro  
 515 520 525

Gly Thr Glu Asp Arg Ala Gly Lys Gln Lys Phe Lys Ser Pro Met Asn  
 530 535 540

Thr Ser Trp Cys Ser Phe Asn Thr Ala Asp Trp Val Leu Pro Gly Lys  
 545 550 555 560

Lys Met Gly Asn Leu Ser Gln Leu Ser Ser Gly Glu Asp Lys Trp Leu  
 565 570 575

Leu Arg Lys Lys Ala Gln Glu Val Leu Leu Asn Ser Pro Leu Gln Glu  
 580 585 590

Glu His Asn Phe Pro Pro Asp His Tyr Gly Leu Pro Ala Val Cys Asp  
 595 600 605

Leu Phe Ala Cys Met Gln Leu Lys Val Asp Lys Glu Lys Trp Leu Tyr  
 610 615 620

Arg Thr Pro Leu Gln Ala Tyr Phe Lys Met Asn Phe Gln Asp Val Thr  
 625 630 635 640

Val Gly Asn Phe Gln Ile Pro Cys Gly Phe  
 645 650

- <210> 39
- <211> 630
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens

ES 2 692 664 T3

<220>

<221> característica\_nueva

<223> Isoforma 2 de NCOA4 (NP\_001138733.1)

<400> 39

Met Gly Ala Gln Leu Thr Thr Phe Ala Leu Ala Gly Ala Val Arg Arg  
1 5 10 15

Met Asn Thr Phe Gln Asp Gln Ser Gly Ser Ser Ser Asn Arg Glu Pro  
20 25 30

Leu Leu Arg Cys Ser Asp Ala Arg Arg Asp Leu Glu Leu Ala Ile Gly  
35 40 45

Gly Val Leu Arg Ala Glu Gln Gln Ile Lys Asp Asn Leu Arg Glu Val  
50 55 60

Lys Ala Gln Ile His Ser Cys Ile Ser Arg His Leu Glu Cys Leu Arg  
65 70 75 80

Ser Arg Glu Val Trp Leu Tyr Glu Gln Val Asp Leu Ile Tyr Gln Leu  
85 90 95

Lys Glu Glu Thr Leu Gln Gln Gln Ala Gln Gln Leu Tyr Ser Leu Leu  
100 105 110

Gly Gln Phe Asn Cys Leu Thr His Gln Leu Glu Cys Thr Gln Asn Lys  
115 120 125

Asp Leu Ala Asn Gln Val Ser Val Cys Leu Glu Arg Leu Gly Ser Leu  
130 135 140

Thr Leu Lys Pro Glu Asp Ser Thr Val Leu Leu Phe Glu Ala Asp Thr  
145 150 155 160

Ile Thr Leu Arg Gln Thr Ile Thr Thr Phe Gly Ser Leu Lys Thr Ile  
165 170 175

Gln Ile Pro Glu His Leu Met Ala His Ala Ser Ser Ala Asn Ile Gly  
180 185 190

Pro Phe Leu Glu Lys Arg Gly Cys Ile Ser Met Pro Glu Gln Lys Ser  
195 200 205

Ala Ser Gly Ile Val Ala Val Pro Phe Ser Glu Trp Leu Leu Gly Ser  
210 215 220

5

ES 2 692 664 T3

Lys Pro Ala Ser Gly Tyr Gln Ala Pro Tyr Ile Pro Ser Thr Asp Pro  
225 230 235 240

Gln Asp Trp Leu Thr Gln Lys Gln Thr Leu Glu Asn Ser Gln Thr Ser  
245 250 255

Ser Arg Ala Cys Asn Phe Phe Asn Asn Val Gly Gly Asn Leu Lys Gly  
260 265 270

Leu Glu Asn Trp Leu Leu Lys Ser Glu Lys Ser Ser Tyr Gln Lys Cys  
275 280 285

Asn Ser His Ser Thr Thr Ser Ser Phe Ser Ile Glu Met Glu Lys Val  
290 295 300

Gly Asp Gln Glu Leu Pro Asp Gln Asp Glu Met Asp Leu Ser Asp Trp  
305 310 315 320

Leu Val Thr Pro Gln Glu Ser His Lys Leu Arg Lys Pro Glu Asn Gly  
325 330 335

Ser Arg Glu Thr Ser Glu Lys Phe Lys Leu Leu Phe Gln Ser Tyr Asn  
340 345 350

Val Asn Asp Trp Leu Val Lys Thr Asp Ser Cys Thr Asn Cys Gln Gly  
355 360 365

Asn Gln Pro Lys Gly Val Glu Ile Glu Asn Leu Gly Asn Leu Lys Cys  
370 375 380

Leu Asn Asp His Leu Glu Ala Lys Lys Pro Leu Ser Thr Pro Ser Met  
385 390 395 400

Val Thr Glu Asp Trp Leu Val Gln Asn His Gln Asp Pro Cys Lys Val  
405 410 415

Glu Glu Val Cys Arg Ala Asn Glu Pro Cys Thr Ser Phe Ala Glu Cys  
420 425 430

Val Cys Asp Glu Asn Cys Glu Lys Glu Ala Leu Tyr Lys Trp Leu Leu  
435 440 445

Lys Lys Glu Gly Lys Asp Lys Asn Gly Met Pro Val Glu Pro Lys Pro  
450 455 460

Glu Pro Glu Lys His Lys Asp Ser Leu Asn Met Trp Leu Cys Pro Arg

ES 2 692 664 T3

465                      470                      475                      480  
 Lys Glu Val Ile Glu Gln Thr Lys Ala Pro Lys Ala Met Thr Pro Ser  
                                  485                      490                      495  
 Arg Ile Ala Asp Ser Phe Gln Val Ile Lys Asn Ser Pro Leu Ser Glu  
                                  500                      505                      510  
 Trp Leu Ile Arg Pro Pro Tyr Lys Glu Gly Ser Pro Lys Glu Val Pro  
                                  515                      520                      525  
 Gly Thr Glu Asp Arg Ala Gly Lys Gln Lys Phe Lys Ser Pro Met Asn  
                                  530                      535                      540  
 Thr Ser Trp Cys Ser Phe Asn Thr Ala Asp Trp Val Leu Pro Gly Lys  
                                  545                      550                      555                      560  
 Lys Met Gly Asn Leu Ser Gln Leu Ser Ser Gly Glu Asp Lys Trp Leu  
                                  565                      570                      575  
 Leu Arg Lys Lys Ala Gln Glu Val Leu Leu Asn Ser Pro Leu Gln Glu  
                                  580                      585                      590  
 Glu His Asn Phe Pro Pro Asp His Tyr Gly Leu Pro Ala Val Cys Asp  
                                  595                      600                      605  
 Leu Phe Ala Cys Met Gln Leu Lys Val Asp Lys Glu Lys Trp Leu Tyr  
                                  610                      615                      620  
 Arg Thr Pro Leu Gln Met  
                                  625                      630  
 <210> 40  
 <211> 614  
 <212> PRT  
 5 <213> Homo sapiens  
 <220>  
 <221> característica\_nueva  
 <223> Isoforma 3 de NCOA4 (NP\_001138734.1)  
 <400> 40  
 Met Asn Thr Phe Gln Asp Gln Ser Gly Ser Ser Ser Asn Arg Glu Pro  
                                  1                      5                      10                      15  
 Leu Leu Arg Cys Ser Asp Ala Arg Arg Asp Leu Glu Leu Ala Ile Gly  
                                  20                      25                      30  
 10

ES 2 692 664 T3

Gly Val Leu Arg Ala Glu Gln Gln Ile Lys Asp Asn Leu Arg Glu Val  
35 40 45

Lys Ala Gln Ile His Ser Cys Ile Ser Arg His Leu Glu Cys Leu Arg  
50 55 60

Ser Arg Glu Val Trp Leu Tyr Glu Gln Val Asp Leu Ile Tyr Gln Leu  
65 70 75 80

Lys Glu Glu Thr Leu Gln Gln Gln Ala Gln Gln Leu Tyr Ser Leu Leu  
85 90 95

Gly Gln Phe Asn Cys Leu Thr His Gln Leu Glu Cys Thr Gln Asn Lys  
100 105 110

Asp Leu Ala Asn Gln Val Ser Val Cys Leu Glu Arg Leu Gly Ser Leu  
115 120 125

Thr Leu Lys Pro Glu Asp Ser Thr Val Leu Leu Phe Glu Ala Asp Thr  
130 135 140

Ile Thr Leu Arg Gln Thr Ile Thr Thr Phe Gly Ser Leu Lys Thr Ile  
145 150 155 160

Gln Ile Pro Glu His Leu Met Ala His Ala Ser Ser Ala Asn Ile Gly  
165 170 175

Pro Phe Leu Glu Lys Arg Gly Cys Ile Ser Met Pro Glu Gln Lys Ser  
180 185 190

Ala Ser Gly Ile Val Ala Val Pro Phe Ser Glu Trp Leu Leu Gly Ser  
195 200 205

Lys Pro Ala Ser Gly Tyr Gln Ala Pro Tyr Ile Pro Ser Thr Asp Pro  
210 215 220

Gln Asp Trp Leu Thr Gln Lys Gln Thr Leu Glu Asn Ser Gln Thr Ser  
225 230 235 240

Ser Arg Ala Cys Asn Phe Phe Asn Asn Val Gly Gly Asn Leu Lys Gly  
245 250 255

Leu Glu Asn Trp Leu Leu Lys Ser Glu Lys Ser Ser Tyr Gln Lys Cys  
260 265 270

Asn Ser His Ser Thr Thr Ser Ser Phe Ser Ile Glu Met Glu Lys Val  
275 280 285

ES 2 692 664 T3

Gly Asp Gln Glu Leu Pro Asp Gln Asp Glu Met Asp Leu Ser Asp Trp  
 290 295 300

Leu Val Thr Pro Gln Glu Ser His Lys Leu Arg Lys Pro Glu Asn Gly  
 305 310 315 320

Ser Arg Glu Thr Ser Glu Lys Phe Lys Leu Leu Phe Gln Ser Tyr Asn  
 325 330 335

Val Asn Asp Trp Leu Val Lys Thr Asp Ser Cys Thr Asn Cys Gln Gly  
 340 345 350

Asn Gln Pro Lys Gly Val Glu Ile Glu Asn Leu Gly Asn Leu Lys Cys  
 355 360 365

Leu Asn Asp His Leu Glu Ala Lys Lys Pro Leu Ser Thr Pro Ser Met  
 370 375 380

Val Thr Glu Asp Trp Leu Val Gln Asn His Gln Asp Pro Cys Lys Val  
 385 390 395 400

Glu Glu Val Cys Arg Ala Asn Glu Pro Cys Thr Ser Phe Ala Glu Cys  
 405 410 415

Val Cys Asp Glu Asn Cys Glu Lys Glu Ala Leu Tyr Lys Trp Leu Leu  
 420 425 430

Lys Lys Glu Gly Lys Asp Lys Asn Gly Met Pro Val Glu Pro Lys Pro  
 435 440 445

Glu Pro Glu Lys His Lys Asp Ser Leu Asn Met Trp Leu Cys Pro Arg  
 450 455 460

Lys Glu Val Ile Glu Gln Thr Lys Ala Pro Lys Ala Met Thr Pro Ser  
 465 470 475 480

Arg Ile Ala Asp Ser Phe Gln Val Ile Lys Asn Ser Pro Leu Ser Glu  
 485 490 495

Trp Leu Ile Arg Pro Pro Tyr Lys Glu Gly Ser Pro Lys Glu Val Pro  
 500 505 510

Gly Thr Glu Asp Arg Ala Gly Lys Gln Lys Phe Lys Ser Pro Met Asn  
 515 520 525

Thr Ser Trp Cys Ser Phe Asn Thr Ala Asp Trp Val Leu Pro Gly Lys  
 530 535 540



ES 2 692 664 T3

Lys Met Gly Asn Leu Ser Gln Leu Ser Ser Gly Glu Asp Lys Trp Leu  
545 550 555 560

Leu Arg Lys Lys Ala Gln Glu Val Leu Leu Asn Ser Pro Leu Gln Glu  
565 570 575

Glu His Asn Phe Pro Pro Asp His Tyr Gly Leu Pro Ala Val Cys Asp  
580 585 590

Leu Phe Ala Cys Met Gln Leu Lys Val Asp Lys Glu Lys Trp Leu Tyr  
595 600 605

Arg Thr Pro Leu Gln Met  
610

<210> 41  
<211> 614  
<212> PRT  
5 <213> Homo sapiens

<220>  
<221> característica\_nueva  
<223> Isoforma 3 de NCOA4 (NP\_001138735.1)  
<400> 41

Met Asn Thr Phe Gln Asp Gln Ser Gly Ser Ser Ser Asn Arg Glu Pro  
1 5 10 15

Leu Leu Arg Cys Ser Asp Ala Arg Arg Asp Leu Glu Leu Ala Ile Gly  
20 25 30

Gly Val Leu Arg Ala Glu Gln Gln Ile Lys Asp Asn Leu Arg Glu Val  
35 40 45

Lys Ala Gln Ile His Ser Cys Ile Ser Arg His Leu Glu Cys Leu Arg  
50 55 60

Ser Arg Glu Val Trp Leu Tyr Glu Gln Val Asp Leu Ile Tyr Gln Leu  
65 70 75 80

Lys Glu Glu Thr Leu Gln Gln Gln Ala Gln Gln Leu Tyr Ser Leu Leu  
85 90 95

Gly Gln Phe Asn Cys Leu Thr His Gln Leu Glu Cys Thr Gln Asn Lys  
100 105 110

10 Asp Leu Ala Asn Gln Val Ser Val Cys Leu Glu Arg Leu Gly Ser Leu

ES 2 692 664 T3

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

ES 2 692 664 T3

Leu Asn Asp His Leu Glu Ala Lys Lys Pro Leu Ser Thr Pro Ser Met  
 370 375 380

Val Thr Glu Asp Trp Leu Val Gln Asn His Gln Asp Pro Cys Lys Val  
 385 390 395 400

Glu Glu Val Cys Arg Ala Asn Glu Pro Cys Thr Ser Phe Ala Glu Cys  
 405 410 415

Val Cys Asp Glu Asn Cys Glu Lys Glu Ala Leu Tyr Lys Trp Leu Leu  
 420 425 430

Lys Lys Glu Gly Lys Asp Lys Asn Gly Met Pro Val Glu Pro Lys Pro  
 435 440 445

Glu Pro Glu Lys His Lys Asp Ser Leu Asn Met Trp Leu Cys Pro Arg  
 450 455 460

Lys Glu Val Ile Glu Gln Thr Lys Ala Pro Lys Ala Met Thr Pro Ser  
 465 470 475 480

Arg Ile Ala Asp Ser Phe Gln Val Ile Lys Asn Ser Pro Leu Ser Glu  
 485 490 495

Trp Leu Ile Arg Pro Pro Tyr Lys Glu Gly Ser Pro Lys Glu Val Pro  
 500 505 510

Gly Thr Glu Asp Arg Ala Gly Lys Gln Lys Phe Lys Ser Pro Met Asn  
 515 520 525

Thr Ser Trp Cys Ser Phe Asn Thr Ala Asp Trp Val Leu Pro Gly Lys  
 530 535 540

Lys Met Gly Asn Leu Ser Gln Leu Ser Ser Gly Glu Asp Lys Trp Leu  
 545 550 555 560

Leu Arg Lys Lys Ala Gln Glu Val Leu Leu Asn Ser Pro Leu Gln Glu  
 565 570 575

Glu His Asn Phe Pro Pro Asp His Tyr Gly Leu Pro Ala Val Cys Asp  
 580 585 590

Leu Phe Ala Cys Met Gln Leu Lys Val Asp Lys Glu Lys Trp Leu Tyr  
 595 600 605

Arg Thr Pro Leu Gln Met  
 610

ES 2 692 664 T3

<210> 42  
 <211> 614  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

5 <220>  
 <221> característica\_nueva  
 <223> Isoforma 3 de NCOA4 (NP\_005428.1)

<400> 42  
 Met Asn Thr Phe Gln Asp Gln Ser Gly Ser Ser Ser Asn Arg Glu Pro  
 1 5 10 15  
 Leu Leu Arg Cys Ser Asp Ala Arg Arg Asp Leu Glu Leu Ala Ile Gly  
 20 25 30  
 Gly Val Leu Arg Ala Glu Gln Gln Ile Lys Asp Asn Leu Arg Glu Val  
 35 40 45  
 Lys Ala Gln Ile His Ser Cys Ile Ser Arg His Leu Glu Cys Leu Arg  
 50 55 60  
 Ser Arg Glu Val Trp Leu Tyr Glu Gln Val Asp Leu Ile Tyr Gln Leu  
 65 70 75 80  
 Lys Glu Glu Thr Leu Gln Gln Gln Ala Gln Gln Leu Tyr Ser Leu Leu  
 85 90 95  
 Gly Gln Phe Asn Cys Leu Thr His Gln Leu Glu Cys Thr Gln Asn Lys  
 100 105 110  
 Asp Leu Ala Asn Gln Val Ser Val Cys Leu Glu Arg Leu Gly Ser Leu  
 115 120 125  
 Thr Leu Lys Pro Glu Asp Ser Thr Val Leu Leu Phe Glu Ala Asp Thr  
 130 135 140  
 Ile Thr Leu Arg Gln Thr Ile Thr Thr Phe Gly Ser Leu Lys Thr Ile  
 145 150 155 160  
 Gln Ile Pro Glu His Leu Met Ala His Ala Ser Ser Ala Asn Ile Gly  
 165 170 175  
 Pro Phe Leu Glu Lys Arg Gly Cys Ile Ser Met Pro Glu Gln Lys Ser  
 180 185 190  
 Ala Ser Gly Ile Val Ala Val Pro Phe Ser Glu Trp Leu Leu Gly Ser  
 195 200 205

ES 2 692 664 T3

Lys Pro Ala Ser Gly Tyr Gln Ala Pro Tyr Ile Pro Ser Thr Asp Pro  
 210 215 220

Gln Asp Trp Leu Thr Gln Lys Gln Thr Leu Glu Asn Ser Gln Thr Ser  
 225 230 235 240

Ser Arg Ala Cys Asn Phe Phe Asn Asn Val Gly Gly Asn Leu Lys Gly  
 245 250 255

Leu Glu Asn Trp Leu Leu Lys Ser Glu Lys Ser Ser Tyr Gln Lys Cys  
 260 265 270

Asn Ser His Ser Thr Thr Ser Ser Phe Ser Ile Glu Met Glu Lys Val  
 275 280 285

Gly Asp Gln Glu Leu Pro Asp Gln Asp Glu Met Asp Leu Ser Asp Trp  
 290 295 300

Leu Val Thr Pro Gln Glu Ser His Lys Leu Arg Lys Pro Glu Asn Gly  
 305 310 315 320

Ser Arg Glu Thr Ser Glu Lys Phe Lys Leu Leu Phe Gln Ser Tyr Asn  
 325 330 335

Val Asn Asp Trp Leu Val Lys Thr Asp Ser Cys Thr Asn Cys Gln Gly  
 340 345 350

Asn Gln Pro Lys Gly Val Glu Ile Glu Asn Leu Gly Asn Leu Lys Cys  
 355 360 365

Leu Asn Asp His Leu Glu Ala Lys Lys Pro Leu Ser Thr Pro Ser Met  
 370 375 380

Val Thr Glu Asp Trp Leu Val Gln Asn His Gln Asp Pro Cys Lys Val  
 385 390 395 400

Glu Glu Val Cys Arg Ala Asn Glu Pro Cys Thr Ser Phe Ala Glu Cys  
 405 410 415

Val Cys Asp Glu Asn Cys Glu Lys Glu Ala Leu Tyr Lys Trp Leu Leu  
 420 425 430

Lys Lys Glu Gly Lys Asp Lys Asn Gly Met Pro Val Glu Pro Lys Pro  
 435 440 445

Glu Pro Glu Lys His Lys Asp Ser Leu Asn Met Trp Leu Cys Pro Arg

# ES 2 692 664 T3

450

455

460

Lys Glu Val Ile Glu Gln Thr Lys Ala Pro Lys Ala Met Thr Pro Ser  
465 470 475 480

Arg Ile Ala Asp Ser Phe Gln Val Ile Lys Asn Ser Pro Leu Ser Glu  
485 490 495

Trp Leu Ile Arg Pro Pro Tyr Lys Glu Gly Ser Pro Lys Glu Val Pro  
500 505 510

Gly Thr Glu Asp Arg Ala Gly Lys Gln Lys Phe Lys Ser Pro Met Asn  
515 520 525

Thr Ser Trp Cys Ser Phe Asn Thr Ala Asp Trp Val Leu Pro Gly Lys  
530 535 540

Lys Met Gly Asn Leu Ser Gln Leu Ser Ser Gly Glu Asp Lys Trp Leu  
545 550 555 560

Leu Arg Lys Lys Ala Gln Glu Val Leu Leu Asn Ser Pro Leu Gln Glu  
565 570 575

Glu His Asn Phe Pro Pro Asp His Tyr Gly Leu Pro Ala Val Cys Asp  
580 585 590

Leu Phe Ala Cys Met Gln Leu Lys Val Asp Lys Glu Lys Trp Leu Tyr  
595 600 605

Arg Thr Pro Leu Gln Met  
610

- <210> 43
- <211> 8339
- <212> ADN
- <213> Homo sapiens

- <220>
- <221> característica\_nueva
- <223> Variante a del transcrito de TRIM33 (NM\_015906.3)

<400> 43

ctgCGGctgg ggctgggggc ggcggcggcg gcgacgcggg cggcgggcgg cgCGgggCGG 60

tccggcgggt tcaaagagga aaacatggcg gaaaacaaag gcggcggcga ggctgagagc 120

ggCGggggg gcagcggcag cgCGccgcta actgCGggg cgcCGggcc cgccgcgCag 180

gaggCGgagc cgcctctcac cgCGgtgctg gtggaggagg aggaggagga aggcggcagg 240

10 gccggcgctg agggCGgcgc ggCGgggccc gacgacgggg gggTggccgc ggCctCctcg 300

ES 2 692 664 T3

ggctcggccc aggctgcttc atctcctgcg gcctcagtgg gcactggagt tgccgggggc 360  
 gcagtatcga cgccggctcc agctccagcc tcggctcccc ctccgggtcc ctccggcaggg 420  
 ccgcctcctg gaccgccagc ctcgctcctg gacacctgcg ccgtgtgtca gcagagcttg 480  
 cagagccggc gtgaggcgga gcccaagctg ctgccctgtc ttcactcctt ctgcctgcgc 540  
 tgctgcccc agccggagcg ccagctcagc gtgcccatcc cggggggcag caacggcgac 600  
 atccagcaag ttggtgtaat acggtgccca gtatgccgcc aagaatgcag acagatagac 660  
 cttgtggata attattttgt gaaagacaca tctgaagctc ctagcagttc tgatgaaaaa 720  
 tcagaacagg tatgtactag ttgtgaagac aatgcaagtg cagttggctt ttgtgtagaa 780  
 tgtggagagt ggctatgtaa gacatgtatc gaagcacatc aaagagtaaa atttactaaa 840  
 gatcacttga tcaggaagaa agaagatgtc tcagagtctg ttggagcatc tggcaacgc 900  
 cctgttttct gccctgtaca caaacaagaa cagttgaaac ttttctgtga aacatgtgat 960  
 agattgacat gtagagactg tcagctattg gaacacaaag aacataggta tcagtttttg 1020  
 gaagaagctt ttcaaaatca gaagggtgca attgagaatc tactggcgaa acttcttgag 1080  
 aagaagaatt atgttcattt tgcagctact caggtgcaga ataggataaa agaagtaaat 1140  
 gagactaaca aacgagtaga acaggaaatt aaagtggcca tttcaccct tatcaatgaa 1200  
 attaataaga aaggaaaatc tctcttaca cagctagaga atgttacaaa ggaaagacag 1260  
 atgaagttac tacagcagca gaatgacatc acaggccttt cccggcaggt gaagcatggt 1320  
 atgaacttca caaattgggc aattgcaagt ggcagcagca cagcactact atacagcaag 1380  
 cgactgatta ctttccagtt gcgtcatatt ttgaaagcac ggtgtgatcc tgtccctgct 1440  
 gctaattggag caatacgttt ccattgtgat cccaccttct gggcaaagaa tgtagtcaat 1500  
 ttaggtaatc tagtaataga gagtaaacca gctcctgggt atactcctaa tgtttagtt 1560  
 gggcaagttc ctccagggac aaaccacatt agtaaaacc ctggacagat taacttagca 1620  
 cagcttcgac tccagcacat gcaacaaca gtatatgcac agaaacatca gcagttgcaa 1680  
 cagatgagga tgcagcaacc accagcacct gtaccaacta caacaacaac aacacaacag 1740  
 catcctagac aagcagcccc tcagatgtta caacaacagc ctctcgtatt gatcagtggt 1800  
 caaacaatgc aaagaggcaa catgaactgt ggagcttttc aagcccatca gatgagactg 1860  
 gctcagaatg ctgccagaat accagggata cccaggcaca gggccctca atattccatg 1920  
 atgcagccac acctccaaag acaacactca aaccagggc atgctggacc ctttcccgt 1980  
 gtatcggtac acaacaccac aatcaacca acgagcccta ctacagcaac tatggcaaat 2040  
 gcaaaccgag gtcccaccag cccatctggt acagcaatag agctaataccc ctcagttacc 2100  
 aatocagaaa accttccatc gctgccagat attccacca tacagttgga agatgctggc 2160

ES 2 692 664 T3

tcaagtagtt tagataatct actaagtaga tacatctcag gcagtcacct acccccacag 2220  
cctacaagca ccatgaatcc ttctccaggt ccctctgccc tttctccggg atcatcaggt 2280  
ttatccaatt ctcacacacc tgtgagaccc ccaagtactt ctagtactgg cagtcgaggc 2340  
agctgtgggt catcaggaag aactgctgag aagacaagtc ttagtttcaa atctgatcag 2400  
gtgaaggcca agcaagaacc tgggactgaa gatgaaatat gtagcttttc aggagggtga 2460  
aaacaagaaa aaacagagga tggcaggagg agtgcttgca tgttgagcag tcctgagagt 2520  
agcttgacac cacctctctc aaccaacctg catctagaaa gtgaattgga tgcattggca 2580  
agcctggaaa accatgtgaa aattgaacct gcagatatga atgaaagctg caaacagtca 2640  
gggctcagca gccttgtaa tggaaagtcc ccaattcgaa gcctcatgca caggtcggca 2700  
aggattggag gagatggcaa caataaagat gatgacccaa atgaagactg gtgtgctgtc 2760  
tgccaaaacg gaggagatct cttgtgctgc gaaaaatgct caaaggtctt tcatctaact 2820  
tgtcatgttc caacactact tagctttcca agtggggact ggatatgcac atttttaga 2880  
gatattggaa agccagaagt tgaatatgat tgtgataatt tgcaacatag taagaagggg 2940  
aaaactgctc aggggttaag ccccgctggac caaaggaaat gtgaacgtct tctgctttac 3000  
ctctattgcc atgaattaag tattgaattc caggagcctg ttctgtcttc gataccaaac 3060  
tactataaaa ttataaagaa accaatggat ttatccaccg tgaaaaagaa gcttcagaaa 3120  
aaacattccc aacactacca aatcccggat gactttgtgg ccgatgtccg tttgatcttc 3180  
aagaactgtg aaaggtttaa tgaatgatg aaagttgttc aagtttatgc agacacacaa 3240  
gagattaatt tgaaggctga ttcagaagta gctcaggcag ggaaagcagt tgcattgtac 3300  
tttgaagata aactcacaga gatctactca gacaggacct tcgcaccttt gccagagttt 3360  
gagcaggaag aggatgatgg tgaggtaact gaggactctg atgaagactt tatacagccc 3420  
cgcagaaaac gcctaaagtc agatgagaga ccagtacata taaagtaaaa tgacatggat 3480  
ttaaatcaat tgttttaaaa aaaaaaacg aaaaaaaaaa aaaaaacaca aaaaaccag 3540  
aaaactttta agtgttgctg gaatatcctg cctacagtgg gcacctcctt gaagaagctg 3600  
atagctttta cacagtatta gattgaaata atggacagaa acacattctt gtcaagaaag 3660  
ggggagagaa gtctgtttgc aagtttcaa gcaaaaagca aaagtgaaat gatttgagga 3720  
tttctgttct aatggagatg attctctgat tgttagaaat ggcaaattatt gatgattgtg 3780  
tgctattgat tgggtcgagga tacttggtat acgagtaaat acttgagact cgtgtcactt 3840  
gataaatttt ctttttgac taggtcgcac agttattaaa acaactttta accctcccc 3900  
ttcacacaca tacatatcag gttgttttct agttaaaaac ccaagtagct cagattctac 3960  
tttaatgtca gtgcagattt gcattgaatc atgccattat gttttttctc atttttatgc 4020  
tgttgggtct tagtttttaa attgatataa agaactcagc aatggtttta ttttctactc 4080



ES 2 692 664 T3

atacttaggg tttaggaaac actaccacta gttatcattt aatcaacttc aatggtctac 4140  
 tgaacaaaa atggtaactt ttcattagtg gattatntag agttatagta gttgtttcca 4200  
 gaaaacactt cctcacaatt gtacttccca atcaaatcat gtgatcatac agttattccc 4260  
 atgaaaggca gaatgtttgt ttcaaaatta atctagtttt ctgtacattt aaatttgaga 4320  
 aggtgacaac tggctctttt ccagtcttcc ttcattgtcag ttttctgata gaccactatt 4380  
 ggcaaacagt atctgtcaac taccaaatgt gtaaaatfff ctgtatttca ctttgtctta 4440  
 tttgtaaata gtgaactaaa acttttggca gatcagcaac atttgctgag cctgtttttt 4500  
 aagctaagt gtattcttac taatgttcc atcaagaatg gatttgtaat atatgctgctc 4560  
 ttttctaata gttcacattc atattttgag gttctatctt attttaatag agaacagact 4620  
 tctcaaaaa tcttcagaag cagcttatta ttgaaatc gaaatattga aataaacccg 4680  
 gtggggtag attactcctc tgtccacca gtgggacatt tgcattggact gggggcttaa 4740  
 aggacttaga agagacctgt aagtaaacc tgaaaatgag ccaatcccca cttgaatggt 4800  
 tactggagta aaccacactt taccaccca attacagcac ccgaggccga taaaccaact 4860  
 tggctctggt tcatttttct tttcttcatt tgtgatgctc agattcaaaa tgtgtgttct 4920  
 aactgttac aggcttctct tttgtttgat taaagatttt agtcctactt ttgtatggac 4980  
 acattagaat attcagagac caaaatagaa gaatttgctg ttagatattt ttcagaagtc 5040  
 agcagatttg tggcaaatca tttatttgcc ttttaaaaa ttcatttaag cagttcagag 5100  
 agtagactac tcagaaaatt atttcacgta attgtctaag aggtcaatat tttttaatgc 5160  
 atattgaatc aaataaagtg ctctaaagaa attattatac aaattccttt gggttgtttt 5220  
 tcttttctta acaaggggtg ggggtaaaca ggaatatgat tcaggctttc tggttgtgta 5280  
 tttaaagagt attgatttta ttattactat tgatttactt tattcctggc ttccttttca 5340  
 cttttctttc aatttttaaa aaataattta agccgttgaa aatataccaa actgttgaaa 5400  
 ctttttactc aaattttaaa ttcctaaaaa tgttttttaa taagaggag aaaattattt 5460  
 aaaaatactt atgcctatgc caatttcctt cttttttcac aaaatccatg atttcagttt 5520  
 gtaagtagac atatatctaa gggcacattt ttggaaagtg aggaatagca gcagtataac 5580  
 ttcattttgt caggcctttg agttctaata ttttgattg ctcttcaaat ggatcctttt 5640  
 aaaaaaattg tagataatga gtcataaata gattctgcca actgagggga gaaacatttt 5700  
 aagtaaatat ttttcagtat ttggggcctt aaaaaataat tgtgtttcct taaaattaca 5760  
 tgtagatag agtttttagg tttttttggt ttttaagattg gttaaagcaa tttaaaagcc 5820  
 acttttttgt caacatttaa tagcctccac ttctgttaag ataatgtata ctgctgagga 5880  
 attactatta atagctatca acataccacc attaaattaa ggtattcact ttagattttt 5940

ES 2 692 664 T3

tattaaagct tttttcttgc aactgatcg ttgtgtttct aagctgattt tttcagctct 6000  
aatataccta tggttaaaaa gtataaaaaac ttaaattgat atttagatat atgttttcct 6060  
attagtttat gttttaaaaa gacaaaattg tatctgtcag tccctgaagg cagtttgttt 6120  
ttatactctc tcacatttgt atttgttttt taaatggcag tatttttagaa gatttggaga 6180  
aaagtccaca taataatggt ttcttaaaag cttttaaagt ttttgctgta cttcaattta 6240  
cttcttccat cagaaaacta agaacaaagt gttgctcagt ctgttccgct gacctaaatt 6300  
tgtgttttca gcacttggct cagccaattc actgagtgaa ggaattgctt tatgaggcaa 6360  
agcatgtgaa agttctaaag tatggttaga ttgtaggtcg tgctctatat ggaaacatca 6420  
aaccattact acagagaaat gataaggcat tggatccact attgaaatta ttatttttgg 6480  
atcaacaagt tggtaacttc tgacttctgt atcttaacat aagggattt taggtaatgc 6540  
taagtcagtt gtctcatttt ttgtgataag ttttgaatt tttagttaat tgaataaat 6600  
aatgctttta aatagaagta aaaggtttat aagtgtgcaa attgtagatt tatcaattac 6660  
ctcagcaggt atcctgccat gtaattatta gtgattagt ttaataagat aatagattca 6720  
ggctctccaa ctatgccctt ggattgtggc ctactgtatg ttattaaatg gtctcttact 6780  
atccaaaatg ggagtagatg ctgtggcccc gtctcccttg gcttttaagt cccatatcca 6840  
ccccattca tgtacaacat gtgaaatata aaaatctcat ttcttgtcaa aatcagcact 6900  
gcttatttgc atactcagca tcggatcagt gagtagtttt ataaaaaatc cacgcacca 6960  
actcccttag ttaaacaga ttcttaattc ataccatgaa ttcttaattt ctgtaccatc 7020  
tatgttaatg atctgctgaa ggtgactcaa gattttcaag gtgtaataca gtttgatcat 7080  
gtaccggacc tggatattta atttttttc cctcacagtt aatctcctcc ttgataaagc 7140  
aataaactg ctttgagtct gttgcctaat agcatgtcag aatcctcctc tggatggtga 7200  
ttttatagga aagtttgtat gcatatcacc cagtctatct tttaaaaatt aagaaattta 7260  
aatgtatgct ggaagtaatg aactatatt gtggcatttt attttaaaaa ttggggaaag 7320  
ttgcatattt ttttaaaagt aagtgttga gtaaaaaaat tgaaggact tttttaagga 7380  
aaaaaattta tatgccacag ttacataga catttcagat tcaacacgta ctcttgaata 7440  
taatggtttc ttttacttgg tcaaaatgca tgtatagcat ttctttcatc ttagttcctt 7500  
gtgtttgcct atgtggtcct ttatatattt tttattgtat cgaagaaaca aaactatcct 7560  
caaaaataag ttaatttggga tatatttgtc atatcaaact acaaagtgta caaagttaag 7620  
tttagccctt ttctagaaag tgatctttaa aattaaaaat gctcctcttt taaattcacc 7680  
aaatttatgt gtgggaaggc accaaaatga ttttgtaagt gccactgcaa tattcccttt 7740  
caagtgtggc ctaaatttca atcttaagga tggaatgcat gtctgctcct tgttctgaaa 7800  
aatgtaggca tctactacat tttaaaacac agtgaaacat atacataagc ctataaaaaa 7860

ES 2 692 664 T3

agatttgtgc aatttgaaag cctgttaatt ttttatgtag acatacctac acacgaaagg 7920  
 gttaaattca cagccttact agttccttgc ttccagtatt tcaattggtc toctcccctc 7980  
 attattatta ttactactag tactattatt tttgcacata gttactgcc cttcaatatg 8040  
 attcttaaaa agtgctgttt ctgtggatc gtattctcta aataatcata ttttaattttt 8100  
 taaaacaagg ttgcagtttc taattgtttc gttcctgtgt ttttgctggg gtgtaataaa 8160  
 agcaagtttt ttcttttcat ggttatttaa tacattagct gcctgtaaat aattcttggt 8220  
 ataatgctct ggaatgtgtt gtagaagttg tattagatta gttttaaacc cttgtttgaa 8280  
 agccacattg ttttggttat ttctattaa ttagaaaatt gaaaaagttt tcaaatgaa 8339

<210> 44  
 <211> 8288  
 <212> ADN  
 <213> Homo sapiens

5

<220>  
 <221> característica\_nueva  
 <223> Variante b del transcrito de TRIM33 (NM\_033020.2)

<400> 44

ctgcggtctgg ggctgggggc ggcggcggcg gcgacgcggg cggcgggcgg cgcggggcgg 60  
 tccggcgggt tcaaagagga aaacatggcg gaaaacaaag gcggcggcga ggctgagagc 120  
 ggcggcgggg gcagcggcag cgcgccggtg actgccgggg ccgccgggcc cgccgcgcag 180  
 gaggcgggagc cgcctctcac cgcggtgctg gtggaggagg aggaggagga aggcggcagg 240  
 gccggcgcgtg agggcggcgc ggccggggcc gacgacgggg gggtggccgc ggcctcctcg 300  
 ggctcggccc aggctgcttc atctcctgcg gcctcagtgg gactggagt tgccgggggc 360  
 gcagtatoga cgcggctcc agctccagcc tcggctccc ctccgggtcc ctccggcagg 420  
 ccgcctcctg gaccgccagc ctgcctcctg gacacctgcg ccgtgtgtca gcagagcttg 480  
 cagagccggc gtgaggcgga gcccaagctg ctgccctgtc ttactcctt ctgcctgcgc 540  
 tgctgcccg agccgggagc ccagctcagc gtgccatcc cggggggcag caacggcgac 600  
 atccagcaag ttggtgtaat acggtgccca gtatgccgc aagaatgcag acagatagac 660  
 cttgtggata attattttgt gaaagacaca tctgaagctc ctacagttc tgatgaaaa 720  
 tcagaacagg tatgtactag ttgtgaagac aatgcaagtg cagttggctt ttgtgtagaa 780  
 tgtggagagt ggctatgtaa gacatgtatc gaagcacatc aaagagtaaa atttactaaa 840  
 gatcacttga tcaggaagaa agaagatgtc tcagagtctg ttggagcatc tggcacaacgc 900  
 cctgttttct gccctgtaca caaacaagaa cagttgaaac ttttctgtga aacatgtgat 960  
 agattgacat gtagagactg tcagctattg gaacacaaag aacataggtg tcagtttttg 1020

10

ES 2 692 664 T3

gaagaagctt ttcaaaatca gaaggggtgca attgagaatc tactggcgaa acttcttgag 1080  
 aagaagaatt atgttcattt tgcagctact caggtgcaga ataggataaa agaagtaaatt 1140  
 gagactaaca aacgagtaga acaggaaatt aaagtggcca ttttcaccct tatcaatgaa 1200  
 attaataaga aaggaaaatc tctcttacia cagctagaga atgttacaaa ggaaagacag 1260  
 atgaagttac tacagcagca gaatgacatc acaggccttt cccggcaggt gaagcatggt 1320  
 atgaacttca caaattgggc aattgcaagt ggcagcagca cagcactact atacagcaag 1380  
 cgactgatta ctttccaggt gcgtcatatt ttgaaagcac ggtgtgatcc tgtccctgct 1440  
 gctaatggag caatacgttt ccattgtgat cccaccttct gggcaaagaa tgtagtcaat 1500  
 ttaggtaatc tagtaataga gagtaaacca gctcctgggt atactcctaa tgtttagttagt 1560  
 gggcaagttc ctccagggac aaaccacatt agtaaaaccc ctggacagat taacttagca 1620  
 cagcttgcag tccagcacat gcaacaacaa gtatatgcac agaaacatca gcagttgcaa 1680  
 cagatgagga tgcagcaacc accagcacct gtaccaacta caacaacaac aacacaacag 1740  
 catcctagac aagcagcccc tcagatgtta caacaacagc ctccctcgatt gatcagtggtg 1800  
 caaacaatgc aaagaggcaa catgaactgt ggagcttttc aagcccatca gatgagactg 1860  
 gctcagaatg ctgccagaat accagggata cccaggcaca gcggccctca atattccatg 1920  
 atgcagccac acctccaaag acaacactca aaccagggc atgctggacc ctttcccgta 1980  
 gtatcggtag acaacaccac aatcaacca acgagcccta ctacagcaac tatggcaaat 2040  
 gcaaaccgag gtcccaccag cccatctggt acagcaatag agctaattccc ctcaagttacc 2100  
 aatccagaaa accttccatc gctgccagat attccaccca tacagttgga agatgctggc 2160  
 tcaagtagtt tagataatct actaagtaga tacatctcag gcagtcacct acccccacag 2220  
 cctacaagca ccatgaatcc ttctccaggt ccctctgccc tttctccggg atcatcaggt 2280  
 ttatccaatt ctcacacacc tgtgagacc ccaagtactt ctagtactgg cagtcgaggc 2340  
 agctgtgggt catcaggaag aactgctgag aagacaagtc ttagtttcaa atctgatcag 2400  
 gtgaagggtca agcaagaacc tgggactgaa gatgaaatat gtagcttttc aggaggtgta 2460  
 aaacaagaaa aaacagagga tggcaggagg agtgcttgca tgttgagcag tcctgagagt 2520  
 agcttgacac cacctctctc aaccaacctg catctagaaa gtgaattgga tgcattggca 2580  
 agcctggaaa accatgtgaa aattgaacct gcagatatga atgaaagctg caaacagtca 2640  
 gggctcagca gccttggttaa tggaaagtcc ccaattcgaa gcctcatgca caggtcggca 2700  
 aggattggag gagatggcaa caataaagat gatgacccaa atgaagactg gtgtgctgtc 2760  
 tgccaaaacg gaggagatct cttgtgctgc gaaaaatgct caaaggtctt tcatctaact 2820  
 tgtcatgttc caacactact tagctttcca agtggggact ggatatgcac atttttaga 2880  
 gatattggaa agccagaagt tgaatatgat tgtgataatt tgcaacatag taagaagggg 2940

ES 2 692 664 T3

aaaactgcbc aggggtaag ccccgtagac caaaggaaat gtgaacgtct tctgctttac 3000  
 ctctattgcc atgaattaag tattgaattc caggagcctg ttctgtcttc gataccaaac 3060  
 tactataaaa ttataaagaa accaatggat ttatccaccg tgaaaaagaa gcttcagaaa 3120  
 aaacattccc aacactacca aatcccggat gactttgtgg ccgatgtccg tttgatcttc 3180  
 aagaactgtg aaaggtttaa tgaagctgat tcagaagtag ctcaggcagg gaaagcagtt 3240  
 gcattgtact ttgaagataa actcacagag atctactcag acaggacctt cgcacctttg 3300  
 ccagagtttg agcaggaaga ggatgatggg gaggtaactg aggactctga tgaagacttt 3360  
 atacagcccc gcagaaaacg cctaaagtca gatgagagac cagtacatat aaagtaaaat 3420  
 gacatggatt taaatcaatt gtttaaaaaa aaaaaaacga aaaaaaaaaa aaaaacacaa 3480  
 aaaaccocaga aaacttttaa gtgttgctgg aatatcctgc ctacagtggg cacctccttg 3540  
 aagaagctga tagcttttac acagtattag attgaaataa tggacagaaa cacattcttg 3600  
 tcaagaaagg gggagagaag tctgtttgca agtttcaaag caaaaagcaa aagtgaaatg 3660  
 atttgaggat ttctgttcta atggagatga ttctctgatt gttagaaatg gcaaatattg 3720  
 atgattgtgt gctattgatt ggtgcaggat acttggata cgagtaaata cttgagactc 3780  
 gtgtcacttg ataaattttc tttttggact aggtcgcaca gttattaaaa caacttttaa 3840  
 ccctccccct tcacacacat acatatcagg ttgttttcta gttaaaaacc caagtagctc 3900  
 agattctact ttaatgtcag tgcagatttg cattgaatca tgccattatg ttttttctca 3960  
 tttttatgct gttgggtctt agttttttaa ttgatataaa gaactcagca atggttttat 4020  
 tttctactca tacttagggt ttaggaaaca ctaccactag ttatcattta atcaacttca 4080  
 atggtctact gaaacaaaaa tggttaacttt tcattagtgg attattttaga gttatagtag 4140  
 ttgtttccag aaaacacttc ctcacaattg tacttcccaa tcaaatcatg tgatcataca 4200  
 gttattocca tgaaaggcag aatgtttggt tcaaaattaa tctagttttc tgtacattta 4260  
 aatttgagaa ggtgacaact ggctcttttc cagtcttcct tcatgtcagt tttctgatag 4320  
 accactattg gcaaacagta tctgtcaact accaaatgtg taaaattttc tgtatttcac 4380  
 tttgtcttat ttgtaaatag tgaactaaaa cttttggcag atcagcaaca tttgctgagc 4440  
 ctgtttttta agctaattgt tattcttact aatgttccta tcaagaatgg atttgtaata 4500  
 tatgctgtct atttctaattg ttcacattca tttttgagg ttctatctta ttttaataga 4560  
 gaacagactt ctcaaaaaat cttcagaagc agcttattat tgaaatatcg aaatattgaa 4620  
 ataaaccocg tggggttaga ttactcatct gtccaccaag tgggacattt gcatggactg 4680  
 ggggcttaaa ggacttagaa gagacctgta agtaaactct gaaaatgagc caatccccac 4740  
 ttgaatggtt actggagtaa acccaccttt accaccccaa ttacagcacc cgaggccgat 4800

ES 2 692 664 T3

aaaccaactt ggctctgggt catttttctt ttcttcattt gtgatgctca gattcaaaat 4860  
 gtgtgttcta cactgttaca ggcttctctt ttgtttgatt aaagatttta gtctactttt 4920  
 tgtatggaca cattagaata ttcagagacc aaaatagaag aatttgctgt tagatatttt 4980  
 tcagaagtca gcagatttgt ggcaaatcat ttatttgcct ttttaaaaat tcatttaagc 5040  
 agttcagaga gtagactact cagaaaatta tttcacgtaa ttgtctaaga ggtcaatatt 5100  
 ttttaatgca tattgaatca aataaagtgc tctaaagaaa ttattatata aattcctttg 5160  
 ggttgttttt cttttcttaa caaggggtgg gggtaaacag gaatatgatt caggctttct 5220  
 ggttgtgtat ttaaagagta ttgattttat tattactatt gatttacttt attcctggct 5280  
 tccttttcac ttttctttca attttataaa aataatttaa gccgttgaaa atataccaaa 5340  
 ctgttgaaac attttactca aatttataat tcctaaaaat gttttttaat aagagggaga 5400  
 aaattattta aaaatactta tgcctatgcc aatttcctc ttttttcaca aaatccatga 5460  
 tttcagtttg taagtagaca tatacttaag ggcacatttt tggaaagtga ggaatagcag 5520  
 cagtataact tcattttgtc aggcctttga gttctaatat tttgtattgc tcttcaaatg 5580  
 gatcctttta aaaaaattgt agataatgag tcataaatag attctgccaa ctgaggggag 5640  
 aaacatttta agtaaattt tttcagtatt tggggcctta aaaataaatt gtgtttcctt 5700  
 aaaattacat gttagataga gtttttaggt ttttttggtt ttaagattgg ttaaagcaat 5760  
 ttaaaagcca cttttttgtc aacatttaat agcctccact tctgttaaga taatgtatac 5820  
 tgctgaggaa ttactattaa tagctatcaa cataccacca ttaaattaag gtattcactt 5880  
 tagatttttt attaaagctt ttttcttgca cactgatcgt tgtgtttcta agctgatttt 5940  
 ttcagctcta atatacctat ggtaaaaaag tataaaaact taaattgata tttagatata 6000  
 tgttttctta ttagtttatg ttttaaaaag acaaaaattgt atctgtcagt ccctgaaggc 6060  
 agtttgtttt tatactctct cacatttgta tttgtttttt aaatggcagt attttagaag 6120  
 atttggagaa aagtccacat aataatgttt tcttaaaagc ttttaagtt tttgctgtac 6180  
 ttcaatttac ttcttccatc agaaaactaa gaacaaagtg ttgctcagtc tgttccgctg 6240  
 acctaaattt gtgttttcag cacttggtc agccaattca ctgagtgaag gaattgcttt 6300  
 atgaggcaaa gcatgtgaaa gttctaaagt atggttagat tgtaggtcgt gctctatatg 6360  
 gaaacatcaa accattacta cagagaaatg ataaggcatt ggatccacta ttgaaattat 6420  
 tatttttgga tcaacaagtt ggtactttct gacttctgta tcttaacata agggaatttt 6480  
 aggtaatgct aagtcagttg tctcattttt tgtgataagt tttggaattt ttagttaatt 6540  
 gaaataaata atgcttttaa atagaagtaa aaggtttata agtgtgcaaa ttgtagattt 6600  
 atcaattacc tcagcaggta tcctgccatg taattattag tgattagtgt taataagata 6660  
 atagattcag gtcttccaac tatgcccttg gattgtggcc tactgtatgt tattaatgg 6720

ES 2 692 664 T3

tctcttacta tccaaaatgg gagtagatgc tgtggccccc tctcccttgg cttttacgtc 6780  
ccatatccac ccccattcat gtacaacatg tgaaatataa aaatctcatt tcttgtcaaa 6840  
atcagcactg cttatattgca tactcagcat cggatcagtg agtagtttta taaaaaatcc 6900  
acgcacccaa ctcccttagt taaaacagat tcttaattca taccatgaat tcttaatttc 6960  
tgtaccatct atgttaatga tctgctgaag gtgactcaag attttcaagg tgtaatacag 7020  
tttgatcatg taccggacct ggatatttaa ttttttttcc ctcacagtta atctcctcct 7080  
tgataaagca ataacactgc tttgagtctg ttgcctaata gcatgtcaga atcctctcct 7140  
ggatggtgat tttataggaa agtttgtatg catatcacc cagtctatctt ttaaaaatta 7200  
agaaatttaa atgtatgctg gaagtaatga cactatattg tggcatttta ttttaaaaat 7260  
tggggaaagt tgcatatfff tttaaaagta agtgtttgag taaaaaaatt gaaggtactt 7320  
ttttaaggaa aaaaatttat atgccacagt ttacatagac atttcagatt caacacgtac 7380  
tcttgaatat aatggtttct tttacttggg caaaatgcat gtatagcatt tctttcatct 7440  
tagttccttg tgtttgccca tgtggctcct tatatatfff ttattgtatc gaagaaacaa 7500  
aactatcttc aaaaataagt taatttggat atatttgtca tatcaaacta caaagtgtac 7560  
aaagttaagt ttagcccttt tctagaaagt gatctttaa attaaaaatg ctctcttttt 7620  
aaattcacca aatttatgtg tgggaaggca ccaaatgat tttgtaagt ccaactgcaat 7680  
attccctttc aagtgtggcc taaatttcaa tcttaaggat ggaatgcatg tctgctcctt 7740  
gttctgaaaa atgtaggcat ctactacatt ttaaaacaca gtgaaacata tacataagcc 7800  
tataaaaaaa gatttgtgca atttgaaagc ctgttaattt tttatgtaga catacctaca 7860  
cacgaaaggg ttaaatcac agccttacta gttccttgct tccagtattt caattggtct 7920  
cctccctca ttattattat tactactagt actattattt ttgcacatag ttaactgccc 7980  
ttcaatatga ttcttaaaaa gtgctgtttc tgtggatcg tattctctaa ataatcatat 8040  
ttaatttttt aaaacaaggt tgcagtttct aattgtttcg ttctgtgtt tttgctggtg 8100  
tgtaataaaa gcaagttttt tcttttcatg gttatttaat acattagctg cctgtaaata 8160  
attottgtta taatgctctg gaatgtgttg tagaagttgt attagattag ttttaaaccc 8220  
ttgtttgaaa gccacattgt tttggttatt tctattaaat tagaaaattg aaaaagtttt 8280  
caaatgaa 8288

<210> 45  
<211> 1127  
<212> PRT  
5 <213> Homo sapiens

<220>  
<221> característica\_nueva  
<223> Isoforma alfa de TRIM33 (NP\_056990.3)

<400> 45

ES 2 692 664 T3

Met Ala Glu Asn Lys Gly Gly Gly Glu Ala Glu Ser Gly Gly Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Gly Ser Ala Pro Val Thr Ala Gly Ala Ala Gly Pro Ala Ala Gln  
20 25 30

Glu Ala Glu Pro Pro Leu Thr Ala Val Leu Val Glu Glu Glu Glu  
35 40 45

Glu Gly Gly Arg Ala Gly Ala Glu Gly Gly Ala Ala Gly Pro Asp Asp  
50 55 60

Gly Gly Val Ala Ala Ala Ser Ser Gly Ser Ala Gln Ala Ala Ser Ser  
65 70 75 80

Pro Ala Ala Ser Val Gly Thr Gly Val Ala Gly Gly Ala Val Ser Thr  
85 90 95

Pro Ala Pro Ala Pro Ala Ser Ala Pro Ala Pro Gly Pro Ser Ala Gly  
100 105 110

Pro Pro Pro Gly Pro Pro Ala Ser Leu Leu Asp Thr Cys Ala Val Cys  
115 120 125

Gln Gln Ser Leu Gln Ser Arg Arg Glu Ala Glu Pro Lys Leu Leu Pro  
130 135 140

Cys Leu His Ser Phe Cys Leu Arg Cys Leu Pro Glu Pro Glu Arg Gln  
145 150 155 160

Leu Ser Val Pro Ile Pro Gly Gly Ser Asn Gly Asp Ile Gln Gln Val  
165 170 175

Gly Val Ile Arg Cys Pro Val Cys Arg Gln Glu Cys Arg Gln Ile Asp  
180 185 190

Leu Val Asp Asn Tyr Phe Val Lys Asp Thr Ser Glu Ala Pro Ser Ser  
195 200 205

Ser Asp Glu Lys Ser Glu Gln Val Cys Thr Ser Cys Glu Asp Asn Ala  
210 215 220

Ser Ala Val Gly Phe Cys Val Glu Cys Gly Glu Trp Leu Cys Lys Thr  
225 230 235 240



ES 2 692 664 T3

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

ES 2 692 664 T3

				485						490						495
Pro	Gly	Thr	Asn	His	Ile	Ser	Lys	Thr	Pro	Gly	Gln	Ile	Asn	Leu	Ala	
			500					505					510			
Gln	Leu	Arg	Leu	Gln	His	Met	Gln	Gln	Gln	Val	Tyr	Ala	Gln	Lys	His	
		515					520					525				
Gln	Gln	Leu	Gln	Gln	Met	Arg	Met	Gln	Gln	Pro	Pro	Ala	Pro	Val	Pro	
	530					535					540					
Thr	Thr	Thr	Thr	Thr	Thr	Gln	Gln	His	Pro	Arg	Gln	Ala	Ala	Pro	Gln	
545					550					555					560	
Met	Leu	Gln	Gln	Gln	Pro	Pro	Arg	Leu	Ile	Ser	Val	Gln	Thr	Met	Gln	
				565					570					575		
Arg	Gly	Asn	Met	Asn	Cys	Gly	Ala	Phe	Gln	Ala	His	Gln	Met	Arg	Leu	
			580					585					590			
Ala	Gln	Asn	Ala	Ala	Arg	Ile	Pro	Gly	Ile	Pro	Arg	His	Ser	Gly	Pro	
		595					600					605				
Gln	Tyr	Ser	Met	Met	Gln	Pro	His	Leu	Gln	Arg	Gln	His	Ser	Asn	Pro	
	610					615					620					
Gly	His	Ala	Gly	Pro	Phe	Pro	Val	Val	Ser	Val	His	Asn	Thr	Thr	Ile	
625					630					635					640	
Asn	Pro	Thr	Ser	Pro	Thr	Thr	Ala	Thr	Met	Ala	Asn	Ala	Asn	Arg	Gly	
				645					650					655		
Pro	Thr	Ser	Pro	Ser	Val	Thr	Ala	Ile	Glu	Leu	Ile	Pro	Ser	Val	Thr	
			660					665					670			
Asn	Pro	Glu	Asn	Leu	Pro	Ser	Leu	Pro	Asp	Ile	Pro	Pro	Ile	Gln	Leu	
		675					680					685				
Glu	Asp	Ala	Gly	Ser	Ser	Ser	Leu	Asp	Asn	Leu	Leu	Ser	Arg	Tyr	Ile	
	690					695					700					
Ser	Gly	Ser	His	Leu	Pro	Pro	Gln	Pro	Thr	Ser	Thr	Met	Asn	Pro	Ser	
705					710					715					720	
Pro	Gly	Pro	Ser	Ala	Leu	Ser	Pro	Gly	Ser	Ser	Gly	Leu	Ser	Asn	Ser	
				725					730					735		

ES 2 692 664 T3

His Thr Pro Val Arg Pro Pro Ser Thr Ser Ser Thr Gly Ser Arg Gly  
 740 745 750

Ser Cys Gly Ser Ser Gly Arg Thr Ala Glu Lys Thr Ser Leu Ser Phe  
 755 765

Lys Ser Asp Gln Val Lys Val Lys Gln Glu Pro Gly Thr Glu Asp Glu  
 770 775 780

Ile Cys Ser Phe Ser Gly Gly Val Lys Gln Glu Lys Thr Glu Asp Gly  
 785 790 795 800

Arg Arg Ser Ala Cys Met Leu Ser Ser Pro Glu Ser Ser Leu Thr Pro  
 805 810 815

Pro Leu Ser Thr Asn Leu His Leu Glu Ser Glu Leu Asp Ala Leu Ala  
 820 825 830

Ser Leu Glu Asn His Val Lys Ile Glu Pro Ala Asp Met Asn Glu Ser  
 835 840 845

Cys Lys Gln Ser Gly Leu Ser Ser Leu Val Asn Gly Lys Ser Pro Ile  
 850 855 860

Arg Ser Leu Met His Arg Ser Ala Arg Ile Gly Gly Asp Gly Asn Asn  
 865 870 875 880

Lys Asp Asp Asp Pro Asn Glu Asp Trp Cys Ala Val Cys Gln Asn Gly  
 885 890 895

Gly Asp Leu Leu Cys Cys Glu Lys Cys Pro Lys Val Phe His Leu Thr  
 900 905 910

Cys His Val Pro Thr Leu Leu Ser Phe Pro Ser Gly Asp Trp Ile Cys  
 915 920 925

Thr Phe Cys Arg Asp Ile Gly Lys Pro Glu Val Glu Tyr Asp Cys Asp  
 930 935 940

Asn Leu Gln His Ser Lys Lys Gly Lys Thr Ala Gln Gly Leu Ser Pro  
 945 950 955 960

Val Asp Gln Arg Lys Cys Glu Arg Leu Leu Leu Tyr Leu Tyr Cys His  
 965 970 975

Glu Leu Ser Ile Glu Phe Gln Glu Pro Val Pro Ala Ser Ile Pro Asn  
 980 985 990

ES 2 692 664 T3

Tyr Tyr Lys Ile Ile Lys Lys Pro Met Asp Leu Ser Thr Val Lys Lys  
 995 1000 1005

Lys Leu Gln Lys Lys His Ser Gln His Tyr Gln Ile Pro Asp Asp  
 1010 1015 1020

Phe Val Ala Asp Val Arg Leu Ile Phe Lys Asn Cys Glu Arg Phe  
 1025 1030 1035

Asn Glu Met Met Lys Val Val Gln Val Tyr Ala Asp Thr Gln Glu  
 1040 1045 1050

Ile Asn Leu Lys Ala Asp Ser Glu Val Ala Gln Ala Gly Lys Ala  
 1055 1060 1065

Val Ala Leu Tyr Phe Glu Asp Lys Leu Thr Glu Ile Tyr Ser Asp  
 1070 1075 1080

Arg Thr Phe Ala Pro Leu Pro Glu Phe Glu Gln Glu Glu Asp Asp  
 1085 1090 1095

Gly Glu Val Thr Glu Asp Ser Asp Glu Asp Phe Ile Gln Pro Arg  
 1100 1105 1110

Arg Lys Arg Leu Lys Ser Asp Glu Arg Pro Val His Ile Lys  
 1115 1120 1125

<210> 46  
 <211> 1110  
 <212> PRT  
 5 <213> Homo sapiens

<220>  
 <221> característica\_nueva  
 <223> Isoforma beta de TRIM33 (NP\_148980.2)  
 <400> 46

Met Ala Glu Asn Lys Gly Gly Gly Glu Ala Glu Ser Gly Gly Gly Gly  
 1 5 10 15

Ser Gly Ser Ala Pro Val Thr Ala Gly Ala Ala Gly Pro Ala Ala Gln  
 20 25 30

Glu Ala Glu Pro Pro Leu Thr Ala Val Leu Val Glu Glu Glu Glu Glu  
 35 40 45

Glu Gly Gly Arg Ala Gly Ala Glu Gly Gly Ala Ala Gly Pro Asp Asp  
 50 55 60

10

ES 2 692 664 T3

Gly Gly Val Ala Ala Ala Ser Ser Gly Ser Ala Gln Ala Ala Ser Ser  
65 70 75 80

Pro Ala Ala Ser Val Gly Thr Gly Val Ala Gly Gly Ala Val Ser Thr  
85 90 95

Pro Ala Pro Ala Pro Ala Ser Ala Pro Ala Pro Gly Pro Ser Ala Gly  
100 105 110

Pro Pro Pro Gly Pro Pro Ala Ser Leu Leu Asp Thr Cys Ala Val Cys  
115 120 125

Gln Gln Ser Leu Gln Ser Arg Arg Glu Ala Glu Pro Lys Leu Leu Pro  
130 135 140

Cys Leu His Ser Phe Cys Leu Arg Cys Leu Pro Glu Pro Glu Arg Gln  
145 150 155 160

Leu Ser Val Pro Ile Pro Gly Gly Ser Asn Gly Asp Ile Gln Gln Val  
165 170 175

Gly Val Ile Arg Cys Pro Val Cys Arg Gln Glu Cys Arg Gln Ile Asp  
180 185 190

Leu Val Asp Asn Tyr Phe Val Lys Asp Thr Ser Glu Ala Pro Ser Ser  
195 200 205

Ser Asp Glu Lys Ser Glu Gln Val Cys Thr Ser Cys Glu Asp Asn Ala  
210 215 220

Ser Ala Val Gly Phe Cys Val Glu Cys Gly Glu Trp Leu Cys Lys Thr  
225 230 235 240

Cys Ile Glu Ala His Gln Arg Val Lys Phe Thr Lys Asp His Leu Ile  
245 250 255

Arg Lys Lys Glu Asp Val Ser Glu Ser Val Gly Ala Ser Gly Gln Arg  
260 265 270

Pro Val Phe Cys Pro Val His Lys Gln Glu Gln Leu Lys Leu Phe Cys  
275 280 285

Glu Thr Cys Asp Arg Leu Thr Cys Arg Asp Cys Gln Leu Leu Glu His  
290 295 300

Lys Glu His Arg Tyr Gln Phe Leu Glu Glu Ala Phe Gln Asn Gln Lys

ES 2 692 664 T3

305					310						315					320
Gly	Ala	Ile	Glu	Asn	Leu	Leu	Ala	Lys	Leu	Leu	Glu	Lys	Lys	Asn	Tyr	
				325					330					335		
Val	His	Phe	Ala	Ala	Thr	Gln	Val	Gln	Asn	Arg	Ile	Lys	Glu	Val	Asn	
			340					345					350			
Glu	Thr	Asn	Lys	Arg	Val	Glu	Gln	Glu	Ile	Lys	Val	Ala	Ile	Phe	Thr	
		355					360					365				
Leu	Ile	Asn	Glu	Ile	Asn	Lys	Lys	Gly	Lys	Ser	Leu	Leu	Gln	Gln	Leu	
	370					375					380					
Glu	Asn	Val	Thr	Lys	Glu	Arg	Gln	Met	Lys	Leu	Leu	Gln	Gln	Gln	Asn	
385					390					395					400	
Asp	Ile	Thr	Gly	Leu	Ser	Arg	Gln	Val	Lys	His	Val	Met	Asn	Phe	Thr	
				405					410					415		
Asn	Trp	Ala	Ile	Ala	Ser	Gly	Ser	Ser	Thr	Ala	Leu	Leu	Tyr	Ser	Lys	
			420					425					430			
Arg	Leu	Ile	Thr	Phe	Gln	Leu	Arg	His	Ile	Leu	Lys	Ala	Arg	Cys	Asp	
		435					440					445				
Pro	Val	Pro	Ala	Ala	Asn	Gly	Ala	Ile	Arg	Phe	His	Cys	Asp	Pro	Thr	
	450					455					460					
Phe	Trp	Ala	Lys	Asn	Val	Val	Asn	Leu	Gly	Asn	Leu	Val	Ile	Glu	Ser	
465				470					475					480		
Lys	Pro	Ala	Pro	Gly	Tyr	Thr	Pro	Asn	Val	Val	Val	Gly	Gln	Val	Pro	
				485				490						495		
Pro	Gly	Thr	Asn	His	Ile	Ser	Lys	Thr	Pro	Gly	Gln	Ile	Asn	Leu	Ala	
			500					505					510			
Gln	Leu	Arg	Leu	Gln	His	Met	Gln	Gln	Gln	Val	Tyr	Ala	Gln	Lys	His	
		515					520					525				
Gln	Gln	Leu	Gln	Gln	Met	Arg	Met	Gln	Gln	Pro	Pro	Ala	Pro	Val	Pro	
	530					535					540					
Thr	Thr	Thr	Thr	Thr	Thr	Gln	Gln	His	Pro	Arg	Gln	Ala	Ala	Pro	Gln	
545					550				555						560	

ES 2 692 664 T3

Met Leu Gln Gln Gln Pro Pro Arg Leu Ile Ser Val Gln Thr Met Gln  
565 570 575

Arg Gly Asn Met Asn Cys Gly Ala Phe Gln Ala His Gln Met Arg Leu  
580 585 590

Ala Gln Asn Ala Ala Arg Ile Pro Gly Ile Pro Arg His Ser Gly Pro  
595 600 605

Gln Tyr Ser Met Met Gln Pro His Leu Gln Arg Gln His Ser Asn Pro  
610 615 620

Gly His Ala Gly Pro Phe Pro Val Val Ser Val His Asn Thr Thr Ile  
625 630 635 640

Asn Pro Thr Ser Pro Thr Thr Ala Thr Met Ala Asn Ala Asn Arg Gly  
645 650 655

Pro Thr Ser Pro Ser Val Thr Ala Ile Glu Leu Ile Pro Ser Val Thr  
660 665 670

Asn Pro Glu Asn Leu Pro Ser Leu Pro Asp Ile Pro Pro Ile Gln Leu  
675 680 685

Glu Asp Ala Gly Ser Ser Ser Leu Asp Asn Leu Leu Ser Arg Tyr Ile  
690 695 700

Ser Gly Ser His Leu Pro Pro Gln Pro Thr Ser Thr Met Asn Pro Ser  
705 710 715 720

Pro Gly Pro Ser Ala Leu Ser Pro Gly Ser Ser Gly Leu Ser Asn Ser  
725 730 735

His Thr Pro Val Arg Pro Pro Ser Thr Ser Ser Thr Gly Ser Arg Gly  
740 745 750

Ser Cys Gly Ser Ser Gly Arg Thr Ala Glu Lys Thr Ser Leu Ser Phe  
755 760 765

Lys Ser Asp Gln Val Lys Val Lys Gln Glu Pro Gly Thr Glu Asp Glu  
770 775 780

Ile Cys Ser Phe Ser Gly Gly Val Lys Gln Glu Lys Thr Glu Asp Gly  
785 790 795 800

Arg Arg Ser Ala Cys Met Leu Ser Ser Pro Glu Ser Ser Leu Thr Pro  
805 810 815

ES 2 692 664 T3

Pro Leu Ser Thr Asn Leu His Leu Glu Ser Glu Leu Asp Ala Leu Ala  
820 825 830

Ser Leu Glu Asn His Val Lys Ile Glu Pro Ala Asp Met Asn Glu Ser  
835 840 845

Cys Lys Gln Ser Gly Leu Ser Ser Leu Val Asn Gly Lys Ser Pro Ile  
850 855 860

Arg Ser Leu Met His Arg Ser Ala Arg Ile Gly Gly Asp Gly Asn Asn  
865 870 875 880

Lys Asp Asp Asp Pro Asn Glu Asp Trp Cys Ala Val Cys Gln Asn Gly  
885 890 895

Gly Asp Leu Leu Cys Cys Glu Lys Cys Pro Lys Val Phe His Leu Thr  
900 905 910

Cys His Val Pro Thr Leu Leu Ser Phe Pro Ser Gly Asp Trp Ile Cys  
915 920 925

Thr Phe Cys Arg Asp Ile Gly Lys Pro Glu Val Glu Tyr Asp Cys Asp  
930 935 940

Asn Leu Gln His Ser Lys Lys Gly Lys Thr Ala Gln Gly Leu Ser Pro  
945 950 955 960

Val Asp Gln Arg Lys Cys Glu Arg Leu Leu Leu Tyr Leu Tyr Cys His  
965 970 975

Glu Leu Ser Ile Glu Phe Gln Glu Pro Val Pro Ala Ser Ile Pro Asn  
980 985 990

Tyr Tyr Lys Ile Ile Lys Lys Pro Met Asp Leu Ser Thr Val Lys Lys  
995 1000 1005

Lys Leu Gln Lys Lys His Ser Gln His Tyr Gln Ile Pro Asp Asp  
1010 1015 1020

Phe Val Ala Asp Val Arg Leu Ile Phe Lys Asn Cys Glu Arg Phe  
1025 1030 1035

Asn Glu Ala Asp Ser Glu Val Ala Gln Ala Gly Lys Ala Val Ala  
1040 1045 1050

Leu Tyr Phe Glu Asp Lys Leu Thr Glu Ile Tyr Ser Asp Arg Thr  
1055 1060 1065



ES 2 692 664 T3

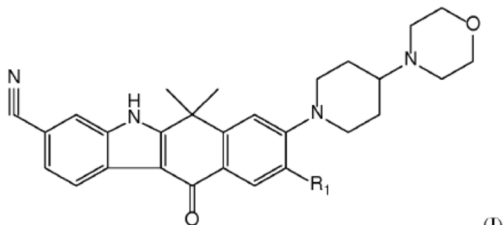
Phe Ala Pro Leu Pro Glu Phe Glu Gln Glu Glu Asp Asp Gly Glu  
1070 1075 1080

Val Thr Glu Asp Ser Asp Glu Asp Phe Ile Gln Pro Arg Arg Lys  
1085 1090 1095

Arg Leu Lys Ser Asp Glu Arg Pro Val His Ile Lys  
1100 1105 1110

## REIVINDICACIONES

1. Un agente terapéutico y/o profiláctico para su uso en el tratamiento de un tumor con una mutación en RET y para su uso en el tratamiento de una metástasis del tumor, que comprende un compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo o un solvato del mismo como ingrediente activo:



5

donde R<sup>1</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>.

2. El agente terapéutico y/o profiláctico para su uso en el tratamiento de un tumor según la reivindicación 1, en donde el tumor se elige entre el grupo que consiste en leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, tumor cerebral, neuroblastoma, glioma, cáncer de tiroides, síndrome mielodisplásico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar, cáncer de piel, melanoma maligno, cáncer de riñón, cáncer renal pélvico y ureteral, cáncer de vejiga, cáncer uterino, cáncer testicular, cáncer de próstata, y tumores metastatizados a partir de estos tumores.

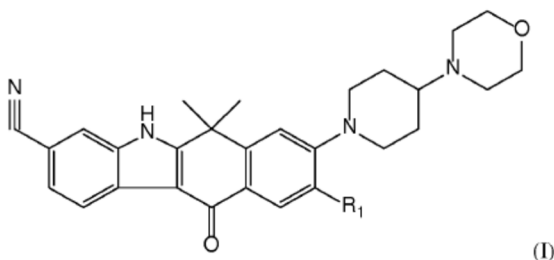
3. El agente terapéutico y/o profiláctico para su uso en el tratamiento de un tumor según la reivindicación 1, en donde el tumor es cáncer de tiroides o cáncer de pulmón.

4. El agente terapéutico y/o profiláctico para su uso en el tratamiento de un tumor según la reivindicación 1, en donde el tumor es cáncer medular tiroideo o cáncer de pulmón de células no pequeñas.

5. El agente terapéutico y/o profiláctico para su uso en el tratamiento de un tumor según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el tumor es un tumor con un gen de fusión entre el gen RET y otro gen y/o una proteína de fusión entre la proteína RET y otra proteína.

6. El agente terapéutico y/o profiláctico para su uso en el tratamiento de un tumor según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el tumor es un tumor con una mutación puntual en el gen y/o en la proteína RET.

7. Un agente terapéutico y/o profiláctico para su uso en el tratamiento de un tumor usado para un paciente con una mutación en RET y para su uso en el tratamiento de una metástasis del tumor, que comprende un compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo o un solvato del mismo como ingrediente activo:



(I)

donde R<sup>1</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>.

8. El agente terapéutico y/o profiláctico para su uso en el tratamiento de un tumor según la reivindicación 7, en donde el tumor es cáncer de tiroides o cáncer de pulmón.

9. El agente terapéutico y/o profiláctico para su uso en el tratamiento de un tumor según la reivindicación 7 o 8, en donde el paciente es un paciente con un gen de fusión entre el gen RET y otro gen, y/o una proteína de fusión entre la proteína RET y otra proteína.

10. El agente terapéutico y/o profiláctico para su uso en el tratamiento de un tumor según la reivindicación 7 o 8, en donde el paciente es un paciente con una mutación puntual en el gen y/o en la proteína RET.

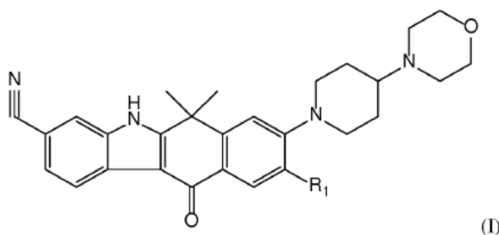
11. El agente terapéutico y/o profiláctico para su uso en el tratamiento de un tumor según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R<sup>1</sup> es etilo.

12. El agente terapéutico y/o profiláctico para su uso en el tratamiento de un tumor de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el compuesto es un hidrocloreuro.

13. Un método para identificar un paciente sensible a un compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo o un solvato del mismo, que comprende las etapas de:

5 detectar la presencia de una mutación en RET en una muestra obtenida del paciente; y

determinar o determinar preliminarmente que el paciente tiene sensibilidad al compuesto, a la sal del mismo o al solvato del mismo, basándose en la presencia de una mutación en RET en la muestra:



en donde R<sup>1</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>.

10 14. El método según la reivindicación 13, en donde la mutación en RET es una mutación que induce la activación de la tirosina quinasa de RET.

15. El método según la reivindicación 13 o 14, en donde la mutación en RET es (a) una mutación en el dominio rico en cisteína de la tirosina quinasa de RET, (b) una mutación en el dominio tirosina quinasa de la tirosina quinasa de RET, o (c) la formación de un gen de fusión de RET y/o una proteína de fusión de RET.

15 16. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en donde el tumor es un tumor con un gen de fusión de RET y/o una proteína de fusión de RET.

17. El método según la reivindicación 13 o 14, en donde la mutación en RET es (a) una mutación en el dominio rico en cisteína de la tirosina quinasa de RET, (b) una mutación en el dominio tirosina quinasa de la tirosina quinasa de RET, o (c) la formación de un gen de fusión entre el gen RET y otro gen y/o una proteína de fusión entre la proteína RET y otra proteína.

18. El método según la reivindicación 13, 14 o 17, en donde la mutación en RET da como resultado la formación de un gen de fusión entre el gen RET y otro gen y/o una proteína de fusión entre la proteína RET y otra proteína.

19. El método según la reivindicación 18, en donde el otro gen y proteína es KIF5B, CCDC6, NCOA4 o TRIM33.

20. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, en donde el gen de fusión entre el gen RET y otro gen y la proteína de fusión entre la proteína RET y otra proteína comprende el dominio tirosina quinasa del gen o la proteína RET y el dominio de hélice super-enrollada de otro gen o proteína.

21. El método según la reivindicación 13 o 14, en donde la mutación en RET es una mutación puntual.

22. El método según la reivindicación 21, en donde la mutación puntual es una mutación puntual en el dominio rico en cisteína o en el dominio tirosina quinasa de la tirosina quinasa de RET.

30 23. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 22, en donde el paciente es un paciente con cáncer de tiroides o cáncer de pulmón.

24. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 23, en donde el paciente es un paciente con cáncer medular de tiroides o cáncer de pulmón de células no pequeñas.

FIG. 1

