

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 703 943**

51 Int. Cl.:

G01N 33/50 (2006.01)

G01N 33/574 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.11.2014** **PCT/EP2014/075424**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.05.2015** **WO15075240**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.11.2014** **E 14802443 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.10.2018** **EP 3071972**

54 Título: **Método para el diagnóstico y pronóstico in vitro de recaída de cáncer de mama triple negativo**

30 Prioridad:

22.11.2013 EP 13306603

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.03.2019

73 Titular/es:

**INSTITUT DE CANCÉROLOGIE DE L'OUEST
(33.3%)
2 rue Moll
49000 Angers, FR;
UNIVERSITÉ D'ANGERS (33.3%) y
INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA
RECHERCHE MÉDICALE (INSERM) (33.3%)**

72 Inventor/es:

**GUETTE, CATHERINE;
CAMPONE, MARIO;
COQUERET, OLIVIER y
BARRE, BENJAMIN**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 703 943 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método para el diagnóstico y pronóstico *in vitro* de recaída de cáncer de mama triple negativo.

La presente invención se encuentra en el campo técnico de la gestión del cáncer de mama, y más particularmente se refiere al diagnóstico y/o pronóstico de cáncer de mama triple negativo (TNBC). La invención se basa más particularmente en el hallazgo de que se expresan biomarcadores específicos de manera aberrante en pacientes que padecen una recaída de cáncer de mama triple negativo, y están sumamente relacionados con la agresividad de esta enfermedad, y por tanto con la supervivencia de dicho paciente.

Con más de 1.3 millones de casos de cánceres de mama invasivos diagnosticados anualmente, y más de 450.000 muertes notificadas al año, el cáncer de mama es el tumor maligno más común diagnosticado en mujeres y una de las causas principales de muerte relacionada con cáncer en mujeres.

El cáncer de mama representa una enfermedad heterogénea, ya que abarca una plétora de subtipos tumorales que no sólo presentan características morfológicas distintas sino también comportamientos clínicos. Estos subtipos presentan por tanto diferentes implicaciones en el pronóstico y la respuesta a la terapia. La determinación de estado del receptor hormonal (receptor de estrógenos (ER) y progesterona (PR)) se ha convertido en una práctica convencional en la gestión de cánceres de mama invasivos: la positividad para ER puede predecir la respuesta a la terapia endocrina tal como administración de antiestrógenos o supresión ovárica, mientras que la positividad para el receptor de factor de crecimiento epitelial humano 2 (HER2, c-erbB-2) es útil para seleccionar la terapia dirigida con el anticuerpo monoclonal contra HER2.

A pesar de la disminución de la incidencia y mortalidad vinculadas a esta patología debido al examen y la terapia mejorada, el cáncer de mama sigue siendo no obstante una causa principal de muerte. Por tanto, se ha vuelto crucial diagnosticar de manera más precisa los subtipos de cáncer de mama, y seleccionar tratamientos apropiados, no sólo para los pacientes, sino también por motivos económicos de salud.

Entre los subtipos de cáncer de mama, el cáncer de mama triple negativo (TNBC) es responsable de una proporción relativamente grande de muertes, debido notablemente a su desenlace clínico generalmente agresivo. El cáncer de mama triple negativo se define por una falta de expresión de receptores de estrógenos, progesterona y HER2/neu, lo que representa de aproximadamente el 10 al 15% de todos los cánceres de mama. El término "cáncer de mama triple negativo" se describió por primera vez en 2005 (Brenton *et al.*, 2005), y ha aparecido desde entonces en más de 1000 publicaciones. Aunque se presume frecuentemente que afecta a mujeres jóvenes predominantemente (es decir, por debajo de 50 años de edad), su distribución es realmente similar en todos los grupos de edad (Hudis *et al.*, 2011). Este subtipo de cáncer es habitualmente más frecuente en mujeres afroamericanas, se presenta como cánceres de intervalo, es altamente quimiosensible y muestra una débil asociación entre tamaño tumoral y metástasis de ganglios linfáticos. De la manera más importante, está asociado, tal como se mencionó anteriormente, con un fenotipo agresivo, y presenta generalmente un mal desenlace en comparación con otros subtipos de cáncer de mama. Desafortunadamente, debido a su negatividad para los tres marcadores moleculares ER, PR y HER2/neu, el cáncer de mama triple negativo no es sensible a la terapia endocrina habitual o terapia dirigida al receptor de factor de crecimiento epidérmico humano de tipo 2 (HER2). Además, el cáncer de mama triple negativo presenta un patrón de recidiva muy particular que difiere de cánceres de mama positivos para hormonas, ya que aproximadamente el 30% de los pacientes experimentan recidiva en los primeros 3 a 5 años. El riesgo de recidiva disminuye no obstante tras aproximadamente 5 años desde el diagnóstico inicial.

Debido a la ausencia de directrices de tratamiento específicas para pacientes afectados por este cáncer particular, los cánceres de mama triples negativos están gestionándose actualmente con quimioterapia adyuvante adicional. Sin embargo, tal tratamiento es menos eficaz que para otros subtipos de cáncer de mama y sigue estando asociado con una alta tasa de recidiva local y sistémica. Por tanto, es crítico identificar pacientes con recidiva tan pronto como sea posible, con el fin de adaptar su tratamiento según corresponda.

La mayoría de los estudios descritos en la bibliografía se realizaron para identificar biomarcadores que caracterizan al cáncer de mama triple negativo, sin discriminar pacientes con recidiva de aquellos sin recidiva. Además, estos estudios se centraron principalmente en correlaciones genotípicas-fenotípicas, tales como polimorfismos genéticos o variaciones de la expresión génica, pero no en las entidades funcionales reales, las proteínas, que se expresan de manera diferencial en células de cáncer de mama. Sin embargo, el comportamiento de estas entidades funcionales no puede predecirse a partir de sus genes codificantes. Una vez transcritos, la expresión de proteínas puede, de hecho, estar regulada todavía al nivel de la traducción, y pueden someterse las proteínas correspondientes a modificaciones postraduccionales, variación de las semividas y compartimentalización.

Un único estudio, el documento WO 2009/114862, da a conocer métodos de determinación del riesgo de desarrollar TNBC o una recaída basándose en el nivel de dos o más marcadores, al menos uno de los cuales se selecciona particularmente de entre proteínas de reparación del ADN.

Dado que el diagnóstico y pronóstico de cáncer de mama triple negativo y la terapia dirigida están actualmente mal definidos, existe una necesidad urgente de identificar y caracterizar biomarcadores fiables que permitan identificar de manera precisa los diferentes subconjuntos de pacientes con TNBC, especialmente los que desarrollan una recaída del cáncer local o distante, con el fin de diseñar y adaptar su terapia según corresponda.

Esta necesidad se aborda mediante la presente divulgación, que notifica en la presente memoria los resultados de una investigación realizada sobre una cohorte grande de pacientes con cáncer de mama triple negativo con recidiva y sin recidiva, mediante un enfoque proteómico cuantitativo utilizando marcaje con iTRAQ, fraccionamiento de péptido OFFGEL y análisis de espectrometría de masas (Ernault *et al.*, 2008 y 2010). En contraposición a los biomarcadores genómicos, los biomarcadores proteómicos son de hecho particularmente ventajosos ya que reflejan mejor el microentorno tumoral y pueden experimentar modificaciones postraduccionales específicas de cáncer. Por lo que conoce el solicitante, este es el primer estudio que investiga biomarcadores proteómicos en un panel exhaustivo de pacientes con cáncer de mama para diagnosticar y pronosticar la recaída de TNBC.

Combinando tanto un análisis multivariante como uno univariante, los inventores han identificado biomarcadores clave de la recaída y ausencia de recaída de cáncer de mama triple negativo. En particular, los inventores han identificado, por un lado, desmoplaquina, proteína 1 activante de Rho GTPasa, epiplaquina, glucosa-6-fosfato 1-deshidrogenasa, isocitrato deshidrogenasa [NADP], queratina de tipo I del citoesqueleto 19, queratina de tipo I del citoesqueleto 8, proteína 3 relacionada con dihidropirimidinasa y/o trombospondina-1 como biomarcadores asociados con recaída de TNBC y un mal desenlace clínico, y, por otro lado, hexocinasa-1, proteína de choque térmico de 10 kDa, región de cadena C de Ig gamma-1, proteína 1 que contiene dominio SAM y dominio HD, y/o triptofanil-ARNt sintetasa como biomarcadores asociados con ausencia de recaída de TNBC y un buen desenlace clínico. Aunque se ha mostrado que la desmoplaquina y otros marcadores tales como isocitrato deshidrogenasa 2 [NADP] se expresan de manera diferencial en cáncer de mama (véanse los documentos WO 03/070979 y WO 2004/063355), su asociación con TNBC y recaída de TNBC se describe en la presente memoria por primera vez.

Todos los biomarcadores dados a conocer en la presente memoria pueden utilizarse, por tanto, para monitorizar la progresión o regresión de la enfermedad, para evaluar la susceptibilidad o la predicción de la respuesta al tratamiento, pero también para evaluar la eficacia de un tratamiento. También pueden utilizarse como dianas terapéuticas para diseñar fármacos nuevos.

Por tanto, basándose en los hallazgos dados a conocer en la presente memoria, se proporcionan por primera vez en la presente memoria métodos de diagnóstico, pronóstico y terapéuticos precisos y fiables para la recaída de cáncer de mama triple negativo, que se basan, al menos en parte, en la determinación del nivel de expresión de los biomarcadores mencionados anteriormente. También se proporcionan en la presente memoria un método de examen para identificar fármacos, un método para determinar un fenotipo que responde o no responde a los fármacos, así como un método para diseñar o adaptar un régimen de tratamiento. También se proporcionan en la presente memoria kits y microalineamientos de proteínas para llevar a cabo dichos métodos.

Sumario de la invención

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas y cualquier otro aspecto o realización expuesto en la presente memoria es sólo para información.

Descripción detallada de la invención

A menos que se establezca otra cosa, los términos científicos y técnicos utilizados en relación con la presente invención presentarán los significados que entienden comúnmente los expertos habituales en la materia. Además, a menos que el contexto requiera otra cosa, las nomenclaturas utilizadas en la presente memoria, y las técnicas de biología molecular y cultivo celular son las bien conocidas y comúnmente utilizadas en la materia.

No obstante, con respecto a la utilización de diferentes términos a lo largo de toda la memoria descriptiva actual, las siguientes definiciones se aplican más particularmente.

Según los diferentes aspectos y realizaciones de la invención, el término “que comprende” o “que contiene” significa la inclusión del referente y no excluye la presencia de cualquier otro elemento. En contraposición con el término “que comprende,” el término “que consiste de” significa la única inclusión del referente y por tanto excluye la presencia de cualquier otro elemento.

Por “cáncer de mama triple negativo” o “TNBC” quiere decirse en la presente memoria, tal como se indicó anteriormente, cualquier cáncer de mama que no exprese el receptor de estrógenos (ER), el receptor de progesterona (PR) y Her2/neu (HER2). Un cáncer de mama triple negativo puede denominarse por tanto alternativamente cáncer de mama negativo para receptor de estrógenos (ER), negativo para receptor de

progesterona (PR) y negativo para Her2/neu (HER2). El cáncer de mama triple negativo (TNBC) abarca varios subtipos histológicos comunes, incluyendo notablemente carcinomas medulares, metaplásicos, secretores, mioepiteliales y adenoides quísticos, así como subtipos histológicos menos comunes tales como carcinoma apocrino, carcinoma lobular pleomórfico y cáncer ductal-lobular. Puede encontrarse información adicional sobre

5

Por “recaída”, “con recaída”, “recidiva” o “con recidiva”, quiere decirse en la presente memoria, en el contexto de posibles desenlaces clínicos del cáncer y tal como define el National Cancer Institute, que el cáncer ha experimentado recaída (ha regresado), habitualmente después de un periodo de tiempo durante el cual no pudo detectarse el cáncer. Un cáncer con recaída puede referirse a un cáncer que regresa al mismo lugar que el tumor original (primario) o a otro lugar en el cuerpo (también conocido como metástasis).

10

En cambio, el término “sin recaída”, “sin recidiva”, “ausencia de recaída”, “ausencia de recidiva”, significa que el cáncer no ha experimentado recaída (es decir, no ha regresado), habitualmente después de un periodo de tiempo durante el cual no pudo detectarse el cáncer.

15

El término “sujeto” o “paciente” se utiliza en la presente memoria para describir cualquier miembro del reino animal, preferiblemente un ser humano, más preferiblemente una mujer.

20

El término “diagnosticar” o “diagnóstico”, tal como se utiliza en el contexto de la presente invención, incluye el acto o proceso de identificar la existencia (o no existencia) y/o el tipo de enfermedad que puede estar padeciendo un individuo.

25

El término “pronóstico”, “pronosticar” o “desenlace clínico”, tal como se utiliza en la presente memoria se refiere al probable desenlace o transcurso de una enfermedad; la posibilidad de recuperación o no recuperación. Un pronóstico puede indicar si un paciente con cáncer presentará probablemente una progresión o muerte atribuible al cáncer, y/o una supervivencia a corto plazo o largo plazo. Un desenlace clínico puede evaluarse, por ejemplo, en el contexto del desenlace de un individuo en relación con un desenlace de una población de pacientes que presentan un diagnóstico clínico comparable, utilizando diversos criterios de valoración bien conocidos en la materia, tales como supervivencia global (OS), supervivencia libre de enfermedad (DFS), razones de riesgo (HR) y similares. Tales parámetros los conoce bien el experto, que puede hacer referencia a las definiciones proporcionadas por el National Cancer Institute en los National Institutes of Health (<http://www.cancer.gov>).

30

El término “desenlace clínico positivo” o “buen pronóstico” significa un desenlace clínico deseado. En el contexto de la presente invención, un desenlace clínico positivo puede ser una expectativa o baja probabilidad de progresión o muerte atribuible a TNBC. Preferiblemente, un desenlace clínico positivo significa que dicho sujeto corre un riesgo de progresión o muerte atribuible a TNBC inferior al 25%, en el plazo de 5 años desde el diagnóstico inicial de cáncer de mama triple negativo.

35

En cambio, los términos “desenlace clínico negativo” o “mal pronóstico” se utilizan en la presente memoria de manera intercambiable queriendo decir un desenlace clínico no deseado. En el contexto de la presente invención, un desenlace clínico negativo puede ser una expectativa o alta probabilidad de progresión o muerte atribuible a TNBC. Preferiblemente, un desenlace clínico negativo significa que dicho sujeto corre un riesgo de progresión o muerte atribuible a TNBC superior al 75%, en el plazo de 5 años desde el diagnóstico inicial de

40

45

Una “muestra biológica” tal como se utiliza en la presente memoria puede ser cualquier muestra que puede aislarse de un sujeto, incluyendo, sin limitación, un líquido biológico tal como sangre o un componente fraccional de la misma (suero, plasma, extracto celular), linfa, líquido intersticial tumoral, saliva, moco, esputos, sudor, orina, así como una biopsia de tejido tal como una biopsia tumoral. Además, en el caso de una recaída del cáncer local o distante, una muestra biológica puede incluir además células tumorales circulantes (CTC) que pueden aislarse de un líquido biológico tal como se definió anteriormente, preferiblemente a partir de sangre, mediante técnicas bien conocidas en la materia. Un ejemplo de una técnica que permite el aislamiento de células tumorales circulantes (CTC) es el fraccionamiento de flujo de Dean (DFF), tal como establecieron Hou *et al.*, 2013. Más preferiblemente, la muestra biológica según la invención es una biopsia tumoral, tal como la biopsia de un tumor de mama o de una metástasis del mismo.

50

55

El término “biomarcador” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere preferiblemente a un polipéptido o proteína, fragmento del mismo o epítipo que está presente de manera diferencial en un sujeto en comparación con sujeto sanos, incluyendo biomarcadores modificados (por ejemplo glicosilados de manera diferencial) y/o expresados de manera diferencial. Se enumeran ejemplos de biomarcadores en las tablas 1, 2, 6A y 8A, y pueden denominarse en la presente memoria “biomarcadores de la divulgación”. Debe indicarse que el término “biomarcador” incluye biomarcadores solubles, es decir biomarcadores que se escinden, secretan, liberan o desprenden de manera diferencial a partir de una célula tumoral en un sujeto, y por tanto pueden detectarse en un líquido biológico tal como se definió anteriormente. Por ejemplo, en el presente contexto, una forma soluble de la proteína de la membrana plasmática desmoplaquina, tal como se describe adicionalmente a continuación,

60

65

puede detectarse a partir de una mera muestra de sangre o un componente fraccional de la misma (Lopez-Farré *et al.*, 2012). Pueden liberarse “biomarcadores solubles” a un líquido biológico a través de varios posibles mecanismos, tales como destrucción de tejido local durante la progresión de la enfermedad. Por ejemplo, pueden liberarse biomarcadores solubles a la circulación sanguínea a través de desprendimiento y secreción aberrantes a partir de células tumorales o a través de la destrucción de la arquitectura tisular y angiogénesis a medida que el tumor invade. También pueden escindirse proteínas de la superficie extracelular de células tumorales por proteasas y posteriormente se abren camino a la circulación sanguínea. En vista de lo anterior, un experto en la materia entendería fácilmente que, si el nivel de expresión de un biomarcador soluble de interés va a evaluarse a partir de una muestra biológica, dicha muestra se selecciona preferiblemente a partir de al menos uno de los líquidos biológicos descritos anteriormente, impidiendo de ese modo cualquier acto invasivo en el paciente. Un biomarcador soluble sigue siendo no obstante detectable dentro de su sitio de expresión, es decir dentro de un tumor de mama o una metástasis del mismo.

El término “nivel de expresión”, tal como se aplica a un biomarcador tal como una proteína, se refiere en la presente memoria a la cantidad o nivel de un biomarcador de interés expresado en una célula, tejido, líquido biológico u órgano(s). El término “nivel” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a una cantidad (por ejemplo cantidad relativa o concentración) de un biomarcador que puede detectarse o medirse en una muestra. Por ejemplo, el nivel puede ser una concentración tal como $\mu\text{g/l}$ o una cantidad relativa en comparación con un nivel de expresión de referencia. El acto de “determinar el nivel de expresión” realmente de un biomarcador en una muestra biológica se refiere al acto de detectar activamente si un biomarcador se expresa en dicha muestra o no, y permite notablemente la detección de si la expresión del biomarcador está regulada por incremento, regulada por disminución o sustancialmente sin cambios en comparación con un nivel de expresión de referencia.

Por “nivel de expresión de referencia” o “nivel de expresión de control” de un biomarcador, quiere decirse un nivel de expresión predeterminado de dicho biomarcador, que puede utilizarse como referencia en cualquier método descrito en la presente memoria. Por ejemplo, un nivel de expresión de referencia puede ser el nivel de expresión de un biomarcador en una muestra biológica de un sujeto sano, o la mediana o el promedio de nivel de expresión en una muestra biológica de una población de sujetos sanos.

Se proporcionan definiciones adicionales a lo largo de toda la memoria descriptiva.

La presente invención puede entenderse más fácilmente mediante referencia a la siguiente descripción detallada, que incluye realizaciones preferidas de la invención, y los ejemplos incluidos en la presente memoria.

Los inventores han descubierto sorprendentemente biomarcadores clave asociados con recaída y ausencia de recaída de cáncer de mama triple negativo (TNBC). En particular, los inventores han descubierto que el nivel de expresión de biomarcadores específicos se correlaciona con el estado y progresión de la enfermedad. Estos biomarcadores específicos pueden permitir, por tanto, una detección rápida y fiable de una recaída de TNBC, y proporcionan una buena indicación del desenlace clínico.

Por consiguiente, en un primer aspecto, se describe en la presente memoria un método *in vitro* para diagnosticar y/o pronosticar una recaída o ausencia de recaída de cáncer de mama triple negativo (TNBC) en un sujeto, que comprende las etapas de:

a) determinar a partir de una muestra biológica de un sujeto el nivel de expresión de al menos dos biomarcadores seleccionados del grupo que consiste en desmoplaquina, proteína 1 activante de Rho GTPasa, epiplaquina, glucosa-6-fosfato 1-deshidrogenasa, isocitrato deshidrogenasa [NADP], queratina de tipo I del citoesqueleto 19, queratina de tipo I del citoesqueleto 8, proteína 3 relacionada con dihidropirimidinas y trombospodina-1; y

b) comparar dicho nivel de expresión con un nivel de expresión de referencia de dichos biomarcadores.

El método anterior puede comprender además opcionalmente la etapa c) de determinar si dicho sujeto padece o no una recaída de cáncer de mama triple negativo (TNBC), y/o determinar o predecir el desenlace clínico en dicho sujeto, basándose en la comparación en la etapa b).

Debe entenderse que dicho sujeto ha padecido previamente un cáncer de mama triple negativo (TNBC) primario, y puede habersele diagnosticado el mismo y/o haberse tratado para el mismo.

Tal como se ilustra en los resultados experimentales de la presente solicitud, los inventores han descubierto que los biomarcadores mencionados anteriormente están asociados con recaída de TNBC, así como con un mal pronóstico.

En la siguiente tabla 1 se enumeran biomarcadores particularmente preferidos asociados con recaída de TNBC.

Tabla 1. Biomarcadores de recaída de TNBC

Símbolo	Nombre completo	Número de registro de UniprotKB/Swiss-Prot (SEC ID número)
DSP o DP	Desmoplaquina: Isoformas 1 y 2 Nombre(s) alternativo(s): Antígeno de pénfigo paraneoplásico de 250/210 kDa	P15924-1 (isoforma 1: SEC ID NO: 1) P15924-2 (isoforma 2: SEC ID NO: 2)
ARHGAP1	Proteína 1 activante de Rho GTPasa Nombre(s) alternativo(s): Proteína activante de CDC42 GTPasa (CDC42GAP) Proteína activante de GTPasa rhoOGAP Activador de proteína GTPasa pequeña relacionada con Rho Proteína 1 activante de GTPasa relacionada con Rho (RHOGAP1) p50-RhoGAP	Q07960 (SEC ID NO: 3)
EPPK1	Epiplaquina Nombre(s) alternativo(s): Antígeno epidérmico de 450 kDa	P58107 (SEC ID NO: 4)
G6PD	Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (enzima EC 1.1.1.49): Isoforma corta, isoforma larga e isoforma 3	P11413-1 (isoforma corta: SEC ID NO: 5) P11413-2 (isoforma larga: SEC ID NO: 6) P11413-3 (isoforma 3: SEC ID NO: 7)
IDH2	Isocitrato deshidrogenasa [NADP] (enzima EC 1.1.1.42) Nombre(s) alternativo(s): ICD-M IDP ICDH específica de NADP(+) Oxalosuccinato descarboxilasa	P48735 (SEC ID NO: 8)
KRT19	Queratina de tipo I del citoesqueleto 19 Nombre(s) alternativo(s): Citoqueratina-19 (CK-19) Queratina-19 (K19)	P08727 (SEC ID NO: 9)
KRT8	Queratina de tipo II del citoesqueleto 8: isoformas 1 y 2 Nombre(s) alternativo(s): Citoqueratina-8 (CK-8) Queratina-8 (K8) Queratina de tipo II Kb8	P05787-1 (isoforma 1: SEC ID NO: 10) P05787-2 (isoforma 2: SEC ID NO: 11)
DPYSL3	Proteína 3 relacionada con dihidropirimidinas: isoforma 1 e isoforma LCRMP-4 Nombre(s) alternativo(s): Proteína 4 mediadora de la respuesta de colapsina 4 (CRMP-4) Fosfoproteína 1 similar a Unc-33 (ULIP-1)	Q14195-1 (isoforma 1: SEC ID NO: 12) Q14195-2 (isoforma LCRMP-4: SEC ID NO: 13)
THBS1	Trombospondina-1	P07996 (SEC ID NO: 14)

Como ejemplo, un nivel de expresión de dichos al menos dos biomarcadores asociados con recaída de TNBC tal como se describió anteriormente, superior a un nivel de expresión de referencia obtenido a partir de una muestra biológica de al menos un sujeto sano, es indicativo de que el sujeto padece una recaída de cáncer de mama triple negativo (TNBC), y/o es indicativo de un desenlace clínico negativo.

Por superior a un nivel de expresión de referencia, quiere decirse preferiblemente que la razón entre el nivel de expresión de dichos biomarcadores y el nivel de expresión de referencia está por encima de 1.

Notablemente, con respecto al desenlace clínico, los inventores han descubierto que una expresión superior de dichos biomarcadores, en comparación con un nivel de expresión de referencia, se correlaciona con una baja tasa de supervivencia libre de enfermedad (DSF), una baja tasa de supervivencia global (OS), un riesgo aumentado de muerte y/o un riesgo aumentado de progresión de la enfermedad, tal como se demuestra en los resultados experimentales.

Según un ejemplo adicional, el método anterior comprende además la etapa de determinar a partir de la muestra

biológica de dicho sujeto el nivel de expresión de al menos dos biomarcadores seleccionados del grupo que consiste en hexocinasa-1, proteína de choque térmico de 10 kDa, región de cadena C de Ig gamma-1, proteína 1 que contiene dominio SAM y dominio HD y triptofanil-ARNt sintetasa. Un experto en la materia comprenderá fácilmente que también se lleva a cabo una comparación del nivel de expresión de dichos biomarcadores con un nivel de expresión de referencia de dichos biomarcadores.

Tal como se ilustra en los resultados experimentales de la presente solicitud, los inventores han descubierto de hecho que los biomarcadores mencionados anteriormente están asociados con ausencia de recaída de TNBC, así como con un buen pronóstico.

En la siguiente tabla 2 se enumeran biomarcadores particularmente preferidos asociados con ausencia de recaída de TNBC.

Tabla 2. Biomarcadores de ausencia de recaída de TNBC

Símbolo	Nombre completo	Número de registro de UniprotKB/Swiss-Prot (SEC ID número)
WARS	Triptofanil-ARNt sintetasa (enzima EC 6.1.1.2): Isoformas 1 y 2 Nombre(s) alternativo(s): Proteína 53 inducida por interferón (IFP53) Triptofanil-ARNt ligasa, citoplasmática	P23381-1 (isoforma 1: SEC ID NO: 15) P23381-2 (isoforma 2: SEC ID NO: 16)
SAMHD1	Proteína 1 que contiene dominio SAM y dominio HD (enzima EC 3.1.4.-): Isoformas 1 y 2 Nombre(s) alternativo(s): Proteína inducida por IFNG derivada de células dendríticas (DCIP) Proteína 5 de monocitos(MOP-5)	Q9Y3Z3-1 (isoforma 1: SEC ID NO:17) Q9Y3Z3-2 (isoforma 1: SEC ID NO:18)
HSPE1	Proteína de choque térmico de 10 kDa, mitocondrial Nombre(s) alternativo(s): Chaperonina de 10 kDa Chaperonina 10 (CPN10) Factor de embarazo temprano (EPF)	P61604 (SEC ID NO: 19)
IGHG1	Región de cadena C de Ig gamma-1	P01857 (SEC ID NO: 20)
HK1	Hexocinasa-1 (enzima EC 2.7.1.1): Isoformas 1, 2, 3 y 4 Nombre(s) alternativo(s): Hexocinasa de forma cerebral Hexocinasa tipo I (HK I)	P19367-1 (SEC ID NO: 21) P19367-2 (SEC ID NO: 22) P19367-3 (SEC ID NO: 23) P19367-4 (SEC ID NO: 24)

Como ejemplo, un nivel de expresión de dichos al menos dos biomarcadores seleccionados del grupo que consiste en:

- hexocinasa-1, proteína de choque térmico de 10 kDa, proteína 1 que contiene dominio SAM y dominio HD y triptofanil-ARNt sintetasa, superior a un nivel de expresión de referencia obtenido a partir de una muestra biológica de al menos un sujeto sano, y
- región de cadena C de Ig gamma-1, inferior a un nivel de expresión de referencia obtenido a partir de una muestra biológica de al menos un sujeto sano,

es indicativo de que el sujeto no padece una recaída de cáncer de mama triple negativo (TNBC), y/o es indicativo de un desenlace clínico positivo.

Por inferior a un nivel de expresión de referencia, quiere decirse preferiblemente que la razón entre el nivel de expresión de dichos biomarcadores y el nivel de expresión de referencia está por debajo de 1.

En particular, con respecto al desenlace clínico, los inventores han descubierto que una expresión superior de hexocinasa-1, proteína de choque térmico de 10 kDa, proteína 1 que contiene dominio SAM y dominio HD, y/o triptofanil-ARNt sintetasa, y/o una expresión inferior de región de cadena C de Ig gamma-1, en comparación con un nivel de expresión de referencia, se correlaciona con una alta tasa de supervivencia libre de enfermedad (DSF), una alta tasa de supervivencia global (OS), un bajo riesgo de muerte y/o un bajo riesgo de progresión de la enfermedad.

El experto en la materia comprenderá fácilmente que pueden combinarse más de dos biomarcadores de recaída

o ausencia de recaída de TNBC como un panel de biomarcadores, cada uno de los cuales contribuye al diagnóstico y/o pronóstico final descrito en la presente memoria. Está dentro de la experiencia del experto habitual en la materia seleccionar los biomarcadores que van a combinarse en el presente método, así como en otros métodos descritos en la presente memoria. Lo más preferiblemente, el experto combinará los nueve biomarcadores asociados con recaída de TNBC y/o los cinco biomarcadores asociados con ausencia de recaída de TNBC tal como se describió anteriormente.

Aun cuando los biomarcadores enumerados anteriormente son suficientes para llevar a cabo un diagnóstico y/o un pronóstico, se entenderá que la información obtenida utilizando los métodos descritos en la presente memoria pueden utilizarse en combinación con otra información, tal como, pero sin limitarse a, los niveles de expresión de biomarcadores adicionales que pueden ser biomarcadores convencionales, parámetros químicos clínicos, parámetros histopatológicos, o la edad, el género y/o el peso del sujeto.

Por tanto, como ejemplo, el método anterior comprende además la etapa de determinar a partir de la muestra biológica de dicho sujeto el nivel de expresión de al menos un biomarcador adicional de las tablas 7A y/o 8A tal como se describe más adelante, y cualquier combinación de los mismos. Un experto en la materia entendería fácilmente a partir de los datos proporcionados en la presente memoria que los biomarcadores enumerados en las tablas 7A y/o 8A pueden ayudar en el diagnóstico y/o pronóstico del método descrito en la presente memoria. Además, debe indicarse que los valores numéricos indicados en esas tablas se proporcionan como ejemplo representativo del nivel de expresión de cada biomarcador; esos valores no son por tanto limitativos, y no excluyen valores ligeramente mayores y/o ligeramente menores. Está dentro de la experiencia del experto habitual en la materia seleccionar los biomarcadores de las tablas 7A y/o 8A que van a combinarse en el presente método, así como en otros métodos descritos en la presente memoria.

En el contexto de la presente invención, el nivel de expresión se mide preferiblemente al nivel de proteína. Se conocen bien en la materia métodos para medir los niveles de expresión de proteínas y se revisan de manera notable por Reeves *et al.* (2000) y Schena (2005). Esos métodos implican generalmente poner en contacto una muestra biológica de interés con uno o más reactivos detectables que son adecuados para medir el nivel de expresión de proteínas, tales como un anticuerpo, y posteriormente determinar el nivel de expresión de proteínas basándose en el nivel de reactivo detectado, preferiblemente tras normalización. Los ejemplos de métodos que implican generalmente la utilización de un anticuerpo incluyen, sin limitación, inmunotransferencia de tipo Western, inmunotransferencia, ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), Immunospot ligado a enzimas (ELISPOT), radioinmunoensayo (RIA), inmunohistoquímica e inmunoprecipitación. Pueden utilizarse otros métodos adecuados para medir un nivel de expresión de proteínas, que no implican necesariamente la utilización de un anticuerpo, incluyendo, sin limitación, clasificación celular activada por fluorescencia (FACS), microscopía tal como microscopía de fuerza atómica, citometría de flujo, microcitometría, ensayo de unión de proteínas, ensayo de unión de ligandos, microalineamiento, electroforesis en gel de poliacrilamida tales como SDS-PAGE, resonancia de plasmón superficial (SPR), transferencia de energía por resonancia Forster (FRET), transferencia de energía por resonancia de bioluminiscencia (BRET), quimioluminiscencia, polarización fluorescente, fosforescencia, espectrometría de masas tal como espectrometría de masas con cromatografía de líquidos (CL-EM) o cromatografía de líquidos/espectrometría de masas/espectrometría de masas (CL-EM-EM), desorción/ionización por láser asistida por matriz-tiempo de vuelo (MALDI-TOF), desorción/ionización por láser potenciada por superficie-tiempo de vuelo (SELDI-TOF) y obtención de imágenes por resonancia magnética (MRI).

Según los diferentes aspectos y ejemplos descritos en la presente memoria, la etapa de determinar el nivel de expresión de un biomarcador de interés comprende además preferiblemente una subetapa de normalizar el nivel de expresión de dicho biomarcador. El método para normalizar el nivel de expresión puede seleccionarse basándose en el método utilizado para medir el nivel de expresión. Por ejemplo, si se realiza una inmunotransferencia de tipo Western, el nivel de expresión de un biomarcador de interés en una muestra biológica puede normalizarse evaluando en paralelo en dicha muestra el nivel de expresión de una proteína que se expresa habitualmente de manera constitutiva en cualquier célula de un organismo vivo, preferiblemente al mismo nivel de expresión ya esté la célula sana o no (por ejemplo, ya sea cancerosa o no). Un ejemplo de una proteína expresada de manera constitutiva es una proteína de mantenimiento, que puede seleccionarse, sin limitación, entre actina, beta-tubulina y gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH), por nombrar unas cuantas. Alternativamente, si se realiza un ELISA, que implica por ejemplo un método de detección colorimétrico, el nivel de expresión de proteína puede normalizarse mediante el número de células total. Aún, todavía alternativamente, si se realiza un microalineamiento, el nivel de expresión de proteína puede normalizarse, por ejemplo, mediante regresión de Loess. Para una revisión detallada de métodos de normalización del nivel de expresión de proteína en un microalineamiento de anticuerpos, un experto en la materia puede remitirse a Hamelinck *et al.* (2005).

Todos estos métodos para medir y normalizar el nivel de expresión de proteína los conoce bien el experto, y por tanto no es necesario detallarlos adicionalmente en la presente memoria. Si el experto desea utilizar cualquiera de los métodos anteriores que implican la utilización de un anticuerpo para medir el nivel de expresión de proteínas biomarcadoras, puede utilizarse cualquier anticuerpo comercial apropiado específico para dicho

biomarcador. Alternativamente, basándose en el conocimiento de la secuencia de aminoácidos de un biomarcador de interés, resulta fácil para el experto diseñar reactivo(s) adecuado(s) para medir el nivel de expresión en cualquier muestra biológica. Por ejemplo, un anticuerpo dirigido contra un biomarcador específico puede prepararse mediante cualquier método convencional, por ejemplo inmunizando un animal, tal como un

5 ratón, con una forma inmunogénica de dicho biomarcador que provoca una respuesta de anticuerpos en dicho animal. Se describen bien en la bibliografía métodos para producir anticuerpos monoclonales y policlonales (véanse notablemente Kohler y Milstein, 1975; Kozbor *et al.*, 1983; Roder *et al.*, 1986; y Huse *et al.*, 1986), y por tanto no es necesario detallarlos adicionalmente en la presente memoria.

10 La comparación de un nivel de expresión determinado o sometido a prueba con un nivel de expresión de referencia puede realizarse simplemente calculando la razón entre el nivel de expresión de un biomarcador de interés en la muestra biológica sometida a prueba y en al menos una muestra de referencia, preferiblemente tras normalización tal como se describió anteriormente. Por consiguiente, una razón por encima de 1 es indicativa de

15 que el biomarcador está sobreexpresado, mientras que una razón por debajo de 1 es indicativa de que el biomarcador está subexpresado (es decir, regulado por disminución).

En otro aspecto, los biomarcadores dados a conocer en la presente memoria pueden utilizarse para determinar si un paciente responderá o no a la terapia contra el cáncer. La asociación de la respuesta de un paciente con el

20 tratamiento con tal(es) biomarcador(es) puede dilucidar de hecho nuevas oportunidades para el tratamiento en pacientes que no responden o indicar un tratamiento con respecto a otras opciones de tratamiento.

Por tanto, se proporciona adicionalmente en la presente memoria un método *in vitro* para determinar un fenotipo de respuesta o ausencia de respuesta a fármaco en un sujeto que padece una recaída de cáncer de mama triple

25 negativo, que comprende las etapas de:

- a) determinar a partir de una muestra biológica de dicho sujeto el nivel de expresión de al menos dos biomarcadores seleccionados del grupo que consiste en desmoplaquina, proteína 1 activante de Rho GTPasa, epiplaquina, glucosa-6-fosfato 1-deshidrogenasa, isocitrato deshidrogenasa [NADP], queratina de tipo I del citoesqueleto 19, queratina de tipo I del citoesqueleto 8, proteína 3 relacionada con

30 dihidropirimidinas y trombospondina-1;

- b) comparar el nivel de expresión en la etapa a) con un nivel de expresión de referencia de dichos biomarcadores; y
- c) determinar a partir de dicha comparación el fenotipo de respuesta a fármaco o ausencia de respuesta a fármaco.

35

Según la presente invención, un “fenotipo de respuesta a fármaco” se refiere a un estado de respuesta de un sujeto a la administración de un fármaco. Un “estado de respuesta” significa que dicho sujeto responde al

40 tratamiento, es decir que dicho tratamiento es eficaz en dicho sujeto. Un fenotipo de respuesta se caracteriza por tanto por una mejora en los signos clínicos, es decir en el presente contexto, un fenotipo de respuesta se caracteriza por ejemplo por una regresión o desaparición de células de cáncer de mama triple negativo y metástasis del mismo, si las hay. Una regresión o desaparición de células cancerosas puede evaluarse principalmente determinando un volumen tumoral, tal como mediante obtención de imágenes por tomografía

45 computarizada (CT) u obtención de imágenes por resonancia magnética (MRI). En cambio, un “fenotipo de ausencia de respuesta a fármaco” se refiere a la ausencia en dicho sujeto de un estado de respuesta, lo que significa que dicho sujeto es resistente al tratamiento.

Como ejemplo, el método tal como se describió anteriormente comprende además la etapa de determinar a partir

50 de dicha muestra el nivel de expresión de al menos dos biomarcadores asociados con ausencia de recaída de TNBC tal como se describió anteriormente.

El experto entendería que pueden utilizarse más de dos de los biomarcadores mencionados anteriormente como panel de biomarcadores, con el fin de contribuir a la determinación de un fenotipo de respuesta o ausencia de

55 respuesta a fármaco según el método descrito en la presente memoria.

El experto entendería también a partir de los datos proporcionados en la presente memoria que los biomarcadores enumerados en las tablas 7A y/u 8A pueden ayudar adicionalmente en esta determinación.

60 Por consiguiente, como ejemplo, el método tal como se describió anteriormente comprende además la etapa de determinar a partir de dicha muestra el nivel de expresión de al menos un biomarcador adicional de las tablas 7A y/u 8A, tal como se describe más adelante.

En un aspecto adicional, los biomarcadores dados a conocer en la presente memoria pueden utilizarse para

65 diseñar o adaptar un tratamiento contra una recaída de cáncer de mama triple negativo (TNBC). En particular, tal tratamiento puede diseñarse o adaptarse una vez que se le ha diagnosticado a un sujeto que presenta una

recaída de TNBC, según el método descrito en la presente memoria.

Por consiguiente, se proporciona en la presente memoria un método para diseñar o adaptar un régimen de tratamiento para un sujeto que padece una recaída de cáncer de mama triple negativo (TNBC), que comprende las etapas de:

- a) determinar a partir de una muestra biológica de dicho sujeto un fenotipo de respuesta o ausencia de respuesta a fármaco, según el método descrito anteriormente; y
- b) diseñar o adaptar un régimen de tratamiento para dicho sujeto basándose en dicho fenotipo de respuesta o ausencia de respuesta.

El presente método es particularmente útil para ofrecer una terapia adaptada a cada paciente afectado por una recaída de TNBC.

El término “régimen de tratamiento” se refiere en la presente memoria a un plan de tratamiento que especifica el tipo de tratamiento (es decir, el tipo de fármaco o combinación de fármacos y el modo de administración de dicho(s) fármaco(s)), la dosificación, el programa y/o la duración de un tratamiento proporcionado a un sujeto que lo necesita. La dosificación, programa y/o duración del tratamiento pueden variar, dependiendo de la progresión de la enfermedad y el tipo de tratamiento seleccionado. En este sentido, además de los fármacos que pueden identificarse según el método de examen descrito en la presente memoria, los agentes terapéuticos que pueden utilizarse en el régimen de tratamiento descrito en la presente memoria incluyen, sin limitación, agentes quimioterápicos, inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) tales como bevacizumab, inhibidores del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) tales como cetuximab y panitumumab, inhibidores de tirosina cinasa, inhibidores de poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP), inhibidores de la glicoproteína transmembrana NMB (GPNMB) tales como glembatumumab vedotin (CDX-011), y cualquier combinación de los mismos.

Los fármacos quimioterápicos convencionales para tratar cáncer de mama incluyen, sin limitación, agentes basados en platino tales como oxaliplatino, cisplatino, carboplatino, espiroplatino, iproplatino y satraplatino; agentes alquilantes tales como ciclofosfamida, ifosfamida, clorambucilo, busulfano, melfalán, mecloretamina, uramustina, tiotepa y nitrosoureas; antimetabolitos tales como 5-fluorouracilo, azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato, leucovorina, capecitabina, citarabina, floxuridina, fludarabina, gemcitabina, pemetrexed o raltitrexed; alcaloides vegetales tales como vincristina, vinblastina, vinorelbina, vindesina, podofilotoxina o taxanos tales como paclitaxel y docetaxel; inhibidores de topoisomerasa tales como irinotecán, topotecán, amsacrina, etopósido (VP16), fosfato de etopósido o tenipósido; antibióticos antitumorales tales como antraciclinas (por ejemplo, doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, mitoxantrona), actinomicina, bleomicina, mitomicina o plicamicina; y cualquier combinación de los mismos.

Los ejemplos de inhibidores de tirosina cinasa que pueden utilizarse en el régimen de tratamiento descrito en la presente memoria incluyen, sin limitación, dasatinib, gefitinib, sunitinib, erlotinib, lapatinib, canertinib, semaxinib, vatalanib, sorafenib, mesilato de imatinib, leflunomida, vandetanib, pelitinib, CP-654577, CP-724714, HKI-272, PKI-166, AEE788, BMS-599626, HKI-357, BIBW 2992, ARRY-334543, JNJ-26483327, JNJ-26483327, y cualquier combinación de los mismos.

Los ejemplos de inhibidores de poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP) que pueden utilizarse en el régimen de tratamiento descrito en la presente memoria incluyen, sin limitación, olaparid (AZD-2281), iniparib (BSI-201), rucaparib (AG014699, PF-01367338), veliparib (ABT-888), CEP 9722, MK 4827, BMN-673, 3-aminobenzamida, y cualquier combinación de los mismos.

Un régimen de tratamiento particularmente preferido descrito en la presente memoria consiste en la combinación de tres agentes (“terapia triple” o “régimen de tratamiento triple”). Por ejemplo, pueden combinarse tres agentes terapéuticos de distintas categorías, seleccionándose dichos agentes de un agente quimioterápico, un inhibidor de receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), un inhibidor de receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), un inhibidor de tirosina cinasa, un inhibidor de poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP) y/o un inhibidor de glicoproteína transmembrana NMB (GPNMB), tal como se definió anteriormente. Otro ejemplo de una terapia triple puede incluir un inhibidor de un biomarcador asociado con recaída de TNBC junto con dos agentes terapéuticos de distintas categorías tal como se describió anteriormente.

En el método anterior, el régimen de tratamiento que se diseña o adapta y opcionalmente se administra al sujeto depende del fenotipo de respuesta o ausencia de respuesta. En particular, un régimen de tratamiento puede seleccionarse por primera vez, continuarse, ajustarse o detenerse basándose en dicho fenotipo. Por ejemplo, un régimen de tratamiento puede ajustarse aumentando la dosis que va a administrarse, o detenerse y cambiarse a un régimen de tratamiento alternativo, si el sujeto no responde. Todavía, alternativamente, un régimen de tratamiento puede seleccionarse por primera vez o continuarse si un sujeto responde. Un experto en la materia diseñaría o ajustaría no obstante fácilmente el tipo de tratamiento con la dosificación, el programa y la duración

del tratamiento, dependiendo del fenotipo del sujeto.

Además, basándose en dicho fenotipo, el régimen de tratamiento seleccionado puede ser uno agresivo que se espera que dé como resultado el mejor desenlace clínico (por ejemplo, regresión y/o desaparición de las células de cáncer de mama triple negativo y metástasis del mismo, si las hay) y que puede estar asociado con alguna molestia para el sujeto o efectos secundarios adversos (por ejemplo, daño para el tejido o las células sanas). Un ejemplo de un régimen de tratamiento agresivo incluye un régimen de tratamiento tal como se describió anteriormente combinado con intervención quirúrgica para eliminar células tumorales, tejido u órganos y/o una exposición a radioterapia. Un régimen de tratamiento agresivo puede incluir también una dosificación superior del/de los agente(s) terapéutico(s), una administración más frecuente de dicho(s) agente(s) y/o una duración más prolongada del tratamiento.

Por tanto, una vez que se ha determinado un régimen de tratamiento según las enseñanzas dadas a conocer en la presente memoria, el sujeto puede recibir el tratamiento apropiado.

Por tanto, en otro aspecto, se proporciona en la presente memoria un método para tratar una recaída de cáncer de mama triple negativo en un sujeto que lo necesita, que comprende las etapas de:

- a) determinar a partir de una muestra biológica de dicho sujeto un fenotipo de respuesta o ausencia de respuesta a fármaco, según el método descrito anteriormente; y
- b) administrar a dicho sujeto dicho fármaco si el fenotipo es un fenotipo de respuesta.

El término “administrar” tal como se utiliza en la presente memoria significa que el/los fármaco(s) de interés se suministran o dispensan a un sujeto por vía oral, o por vía parenteral tal como mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal o intraperitoneal.

En otro aspecto, los biomarcadores dados a conocer en la presente memoria pueden utilizarse para fines de examen de fármacos. En particular, pueden proporcionarse ensayos de fármacos nuevos, que identifican productos terapéuticos que interfieren eficazmente con la proliferación de células de cáncer de mama triple negativo que expresan de manera aberrante esos biomarcadores. El tratamiento actual de cáncer de mama triple negativo (TNBC) se basa principalmente en quimioterapia y/o fármacos antiangiogénicos, que pueden combinarse, si es necesario, con cirugía. Sin embargo, con quimioterapia sola, el riesgo residual de recaída sigue siendo alto, de entre el 30 y el 40%. Además, tal como se indicó anteriormente, la terapia endocrina y anti-HER2 habitualmente no están indicadas para pacientes con TNBC, ya que son negativos para el receptor de estrógenos (ER), receptor de progesterona (PR) y receptor de factor de crecimiento epidérmico 2 humano (HER2). Se proporciona por tanto en la presente memoria un ensayo de examen nuevo para identificar fármacos candidatos que se dirigen a la recaída de cáncer de mama triple negativo.

En este aspecto, se proporciona más particularmente en la presente memoria un método de examen para identificar un fármaco o combinación de fármacos adecuados para tratar una recaída de cáncer de mama triple negativo, que comprende las etapas de:

- a) poner en contacto células o una línea celular de cáncer de mama aisladas que presentan un fenotipo de recaída de cáncer de mama triple negativo con un fármaco candidato o combinación de fármacos candidatos;
- b) determinar, a partir de dichas células o línea celular en contacto con dicho fármaco o combinación de fármacos, el nivel de expresión de al menos dos biomarcadores seleccionados del grupo que consiste en desmoplaquina, proteína 1 activante de Rho GTPasa, epiplaquina, glucosa-6-fosfato 1-deshidrogenasa, isocitrato deshidrogenasa [NADP], queratina de tipo I del citoesqueleto 19, queratina de tipo I del citoesqueleto 8, proteína 3 relacionada con dihidropirimidina y trombospodina-1; y
- c) comparar el nivel de expresión de dichos biomarcadores en la etapa b) con su nivel de expresión en ausencia de dicho fármaco o combinación de fármacos.

Por “fármaco” o “agente” quiere decirse en la presente memoria un compuesto tal como una molécula química o biológica que puede administrarse o someterse a prueba tal como se describe en la presente memoria. Un compuesto químico puede ser de cualquier composición tal como inorgánica u orgánica. Una molécula biológica puede ser una molécula de cualquier origen biológico que puede encontrarse o producirse por, al menos en parte, una célula, tal como, sin limitación, péptidos o proteínas tales como anticuerpos o Affibodies, lípidos, ácidos nucleicos tales como iARN o aptámeros, hidratos de carbono, y cualquier combinación de los mismos.

Por “fármaco adecuado para tratar una recaída de TNBC”, quiere decirse en la presente memoria un fármaco que puede ralentizar o detener el crecimiento de células de cáncer de mama triple negativo y metástasis del mismo, si las hay, o bien destruyendo dichas células, o bien ralentizando o deteniendo su división incontrolada.

Además, se entenderá que por “células o línea celular de cáncer de mama que presentan un fenotipo de recaída de TNBC” según la invención, quiere decirse células o línea celular de cáncer mama que presenta(n) el mismo perfil de expresión del/de los biomarcador(es) asociado(s) con recaída de cáncer de mama triple negativo como el descrito anteriormente, tal como el perfil de expresión descrito en la tabla 7A. Preferiblemente, las células o línea celular utilizadas en el presente método de examen son células o línea celular de cáncer de mama aisladas de un sujeto que padece una recaída de cáncer de mama triple negativo.

El método de examen descrito anteriormente es preferiblemente un método de examen *in vitro*. Por ejemplo, las células o línea celular utilizadas en el presente método pueden cultivarse en un sistema de cultivo tridimensional (3D), para imitar el microentorno tumoral de un TNBC. Para hacer esto, dichas células pueden incrustarse en una matriz extracelular (ECM) tal como describen Weigelt *et al.* (2008), Kenny *et al.* (2007) y Li *et al.* (2010).

Con el fin de evaluar la eficacia del agente anticancerígeno candidato, dichas células o línea celular, como alternativa o como prueba de validación, pueden injertarse en un animal, tal como un ratón. Este procedimiento, también conocido como xenoinjerto, se ha utilizado satisfactoriamente para evaluar la eficacia de metformina sobre xenoinjertos en ratón de TNBC (Liu *et al.*, 2009). Si se lleva a cabo un xenoinjerto de este tipo, el método de examen descrito anteriormente comprende además preferiblemente la etapa de matar a dicho animal.

Como ejemplo del método anterior, un nivel de expresión de dichos biomarcadores en la etapa b) inferior a su nivel de expresión en ausencia de dicho fármaco o combinación de fármacos es indicativo de que dicho fármaco o combinación de fármacos es adecuado para tratar una recaída de TNBC.

Preferiblemente, un nivel de expresión de los nueve biomarcadores en la etapa b) inferior a su nivel de expresión en ausencia de dicho fármaco o combinación de fármacos es indicativo de que dicho fármaco o combinación de fármacos es adecuado para tratar una recaída de TNBC.

Aún, como ejemplo, el método de examen descrito en la presente memoria comprende además la etapa de determinar, a partir de dichas células o línea celular, el nivel de expresión de al menos un biomarcador adicional de la tabla 7A tal como se describe más adelante. Un experto en la materia entendería fácilmente a partir de los datos proporcionados en la presente memoria que los biomarcadores enumerados en la tabla 7A pueden ayudar en la identificación de un fármaco o combinación de fármacos adecuados para tratar una recaída de TNBC.

En otro aspecto, se proporcionan kits en la presente memoria que pueden emplearse en los métodos descritos en la presente memoria. En este sentido, se describe en la presente memoria un kit para su utilización en cualquier método descrito anteriormente, que comprende o consiste en:

a) un reactivo que puede determinar específicamente el nivel de expresión de al menos dos biomarcadores seleccionados del grupo que consiste en desmoplaquina, proteína 1 activante de Rho GTPasa, epiplaquina, glucosa-6-fosfato 1-deshidrogenasa, isocitrato deshidrogenasa [NADP], queratina de tipo I del citoesqueleto 19, queratina de tipo I del citoesqueleto 8, proteína 3 relacionada con dihidropirimidina y trombospondina-1; y

b) instrucciones para realizar dicho método.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “instrucciones” se refiere a una publicación, una grabación, un diagrama o cualquier otro medio que pueda utilizarse para comunicar cómo realizar un método descrito en la presente memoria. Dichas instrucciones, por ejemplo, pueden fijarse a un recipiente que contiene dicho kit. Preferiblemente, las instrucciones para utilizar dicho kit incluyen un nivel de expresión de referencia de dichos biomarcadores.

El término “reactivo que puede determinar específicamente el nivel de expresión” designa un reactivo o un conjunto de reactivos que reconoce específicamente dicho(s) biomarcador(es) y permite la cuantificación del nivel de expresión de dicho(s) biomarcador(es). Estos reactivos pueden ser por ejemplo anticuerpos, aptámeros o Affibodies que reconocen específicamente un biomarcador. En el presente contexto, se dice que un reactivo de este tipo es “específico” para su diana (es decir, biomarcador) o “reconoce específicamente” su diana si 1) presenta un nivel umbral de actividad de unión, y/o 2) no reacciona significativamente de manera cruzada con moléculas diana que se sabe que están relacionadas con el biomarcador de interés. La afinidad de unión de un reactivo de este tipo puede determinarla fácilmente un experto en la materia, por ejemplo, mediante análisis de Scatchard. La reactividad cruzada de un reactivo también puede determinarla fácilmente un experto en la materia, y por tanto no es necesario detallarlo adicionalmente en la presente memoria. Los ejemplos de reactivos que pueden determinar específicamente el nivel de expresión de un biomarcador incluyen, sin limitación, anticuerpos.

Como ejemplo particular, el kit puede comprender además:

- c) un reactivo que puede determinar específicamente el nivel de expresión de al menos dos biomarcadores asociados con ausencia de recaída de TNBC tal como se describió anteriormente.

Aún, en un ejemplo adicional, el kit descrito en la presente memoria comprende además un reactivo que puede determinar específicamente el nivel de expresión de al menos un biomarcador adicional de la tabla 7A y/o 8A, tal como se describe adicionalmente más adelante, y cualquier combinación de los mismos.

Con el fin de normalizar el nivel de expresión de proteína, el kit descrito en la presente memoria puede comprender también opcionalmente un reactivo que puede determinar específicamente el nivel de expresión de una proteína de mantenimiento, tal como actina, beta-tubulina o gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH).

En aún otro aspecto, los métodos descritos en la presente memoria pueden ponerse en práctica utilizando un microalineamiento, para determinar notablemente el nivel de expresión de biomarcadores de interés descritos en la presente memoria.

El término “microalineamiento” se refiere en la presente memoria a una colección espacialmente definida y diferenciada de moléculas biológicas individuales que se inmovilizan sobre una superficie sólida, y a los que se unen específicamente uno o varios biomarcadores de interés. Estas moléculas biológicas permiten la determinación del nivel de expresión de dicho(s) biomarcador(es), y pueden ser anticuerpos, Affibodies o aptámeros si el microalineamiento es un microalineamiento de proteínas, que es un tipo preferido de microalineamiento descrito en la presente memoria. El experto conoce bien tecnologías de microalineamientos de proteínas, y se describen notablemente en Mitchell (2002), Haab (2005) y Eckel-Passow *et al.* (2005), y en las patentes US n.ºs 6.087.102, 6.139.831 y 6.087.103. Para la determinación del nivel de expresión de proteína de uno o varios biomarcadores utilizando tal alineamiento, pueden utilizarse normalmente dos tecnologías: 1) marcaje directo y 2) marcaje indirecto, tal como describen por ejemplo Kingsmore *et al.* (2006). En el método de “marcaje directo”, la proteína de interés (es decir, el biomarcador descrito en la presente memoria, o diana) obtenida a partir de una muestra, tal como una muestra biológica, se marca con un marcador específico (por ejemplo un marcador fluorescente o de radioisótopo), y posteriormente se hibrida con el microalineamiento uniéndose específicamente a un reactivo que reconoce a dicho biomarcador, estando dicho reactivo conjugado con la superficie del microalineamiento de proteínas. Si va a evaluarse el nivel de expresión de varios biomarcadores, cada biomarcador se marca con un marcador distinto. En el método de “marcaje indirecto”, la muestra que contiene el biomarcador de interés se hibrida con el microalineamiento uniéndose específicamente a un reactivo no marcado que reconoce a dicho biomarcador, estando dicho reactivo conjugado con la superficie del microalineamiento de proteínas, y entonces se añade un reactivo marcado secundario, que reconoce también específicamente a dicho biomarcador. La especificidad y sensibilidad de un método de marcaje indirecto de este tipo puede potenciarse además utilizando un tercer reactivo marcado, que reconoce al reactivo secundario (ensayo de tipo sándwich). De manera similar, si va a evaluarse el nivel de expresión de varios biomarcadores en el método de marcaje indirecto, cada reactivo secundario o terciario se marca con un marcador distinto. Pueden utilizarse también sistemas libre de marcador para determinar el nivel de expresión de un biomarcador en un microalineamiento de proteínas; en un sistema de este tipo, la detección del biomarcador, y por tanto de su nivel de expresión, puede realizarse mediante resonancia de plasmón superficial (SPR), biodetección de microviga, SELDI-TOF-EM o microscopía de fuerza atómica (Chandra *et al.*, 2011).

Por tanto, se describe en la presente memoria un microalineamiento de proteínas para su utilización en cualquier método descrito anteriormente, que comprende o consiste en:

- a) un reactivo que puede determinar específicamente el nivel de expresión de al menos dos biomarcadores seleccionados del grupo que consiste en desmoplaquina, proteína 1 activante de Rho GTPasa, epiplaquina, glucosa-6-fosfato 1-deshidrogenasa, isocitrato deshidrogenasa [NADP], queratina de tipo I del citoesqueleto 19, queratina de tipo I del citoesqueleto 8, proteína 3 relacionada con dihidropirimidinas y trombospondina-1.

Por ejemplo, el microalineamiento de proteínas descrito en la presente memoria puede comprender además:

- b) un reactivo que puede determinar específicamente el nivel de expresión de al menos dos biomarcadores asociados con ausencia de recaída de cáncer de mama triple negativo (TNBC) tal como se describió anteriormente.

Aún, en un ejemplo adicional, el microalineamiento descrito en la presente memoria comprende además un reactivo que puede determinar específicamente el nivel de expresión de al menos un biomarcador adicional de la tabla 7A y/o 8A, tal como se describe adicionalmente más adelante, y cualquier combinación de los mismos.

Con el fin de normalizar el nivel de expresión de proteínas, el microalineamiento descrito en la presente memoria puede comprender también opcionalmente un reactivo que puede determinar específicamente el nivel de expresión de una proteína de mantenimiento, tal como actina, beta-tubulina o gliceraldehído 3-fosfato

deshidrogenasa (GAPDH).

La presente invención se entenderá mejor en vista de la siguiente descripción detallada de experimentos, que incluye ejemplos.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1. Flujo de trabajo esquemático del diseño experimental y análisis de datos.

Figura 2. Clasificación tumoral mediante análisis de mínimos cuadrados parciales ortogonal (OPLS) en el análisis global.

Figura 3. Análisis de inmunotransferencia de la expresión de los biomarcadores WARS y THBS1 en sujetos con recidiva y sin recidiva. Se sometieron a inmunotransferencia seis o siete tumores "con recidiva" y seis u ocho tumores "sin recidiva". Se utilizó HSC70 como control.

Figura 4. Estimaciones de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de enfermedad para la expresión de WARS (A), HSPE1 (B), SAMHD1 (C), HK1 (D) e IGHG1 (E).

Figura 5. Estimaciones de Kaplan-Meier de la supervivencia global para la expresión de WARS (A), HSPE1 (B) e IGHG1 (C).

Figura 6. Estimaciones de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de enfermedad para la expresión de DSP (A), THBS1 (B), G6PD (C), IDH2 (D), KRT19 (E), KRT8 (F), EPPK1 (G), ARHGAP1 (H) y DPYSL3 (I).

Figura 7. Estimaciones de Kaplan-Meier de la supervivencia global para la expresión de DSP (A), THBS1 (B), G6PD (C) e IDH2 (D).

Figura 8. Curvas de Kaplan-Meier para los biomarcadores DSP (A,B), THBS1 (C,D) e IGHG1 (E,F) (supervivencia libre de enfermedad a la izquierda (A,C,E) y supervivencia global a la derecha (B,D,F)).

Figura 9. Validación de DSP en las muestras de suero de una cohorte de cáncer de mama triple negativo.

Ejemplos

1. Materiales y métodos

1.1. Colección de muestras

Los inventores seleccionaron casos de tumores de mama triples negativos (TNBC) que se extirparon quirúrgicamente con intención curativa en el banco de tumores del West Cancer Institute. Todos los pacientes proporcionaron su consentimiento informado para la participación y este proyecto lo aprobó el Comité de revisión institucional. Todas las muestras se recogieron inmediatamente después de la cirugía, se congelaron instantáneamente y se almacenaron en nitrógeno líquido hasta el momento de análisis. También se seleccionaron 4 zonas macroscópicamente normales para el conjunto de control. Se cortaron secciones congeladas (12 μ m de grosor) de o bien TNBC o bien zonas normales con un crisostato (Bright Instrument Co Ltd, St Margarets Way, RU). Se tiñeron secciones específicas con azul de toluidina para referencia visual y patólogos experimentados evaluaron cada sección de tejido de todas las muestras para la determinación de la proporción de células. Se eliminaron muestras que contenían menos del 80% de células tumorales. En la tabla 3 a continuación se resumen las características de candidatos tisulares.

Tabla 3. Características clinicopatológicas de pacientes para estudios de proteómica tisular

		Total (n=80)	Sin recaída (n=45)	Recaída (n=35)
Edad				
Mediana (intervalo)		56 (28-78)	55 (28-78)	58 (37-76)
Grado	1	1	0	1
	2	6	6	0
	3	73	39	34
pT	08-11	6	5	1
	12-15	23	16	7
	16-19	11	7	4
	20-23	15	10	5
	24-27	6	4	2

	28-31	5	2	3
	32-35	6	4	2
	36-70	7	3	4
	Quimioterapia adyuvante	3	2	1
	Radioterapia	77	49	28

1.2. Extracción de proteína a partir de tejidos congelados

Se cortaron secciones congeladas (12 μm de grosor) de TNBC o zona de mama normal con un criostato (Bright Instrument Co Ltd, St Margarets Way, RU). Se tiñeron secciones específicas con azul de toluidina para referencia visual. Se lisaron diez secciones congeladas por tumor en un tampón que consistía en Tris-HCl 0.1 M, pH 8.0, DTT 0.1 M y SDS al 4% a 95°C durante 90 min. Se eliminó el detergente de los lisados y se digirieron las proteínas con tripsina utilizando el protocolo de FASP (Wisniewski *et al.*, 2009) utilizando unidades de ultrafiltración por centrifugación de corte de peso molecular nominal de 30000. A unidades de filtro YM-30 Microcon (n.º de cat. MRCF0R030, Millipore) que contenían concentrados de proteína, se le añadieron 200 μl de urea 8 M en Tris/HCl 0.1 M, pH 8.5 (UA), y se centrifugaron las muestras a 14000 g a 20°C durante 8 min. Se realizó esta etapa tres veces. Entonces se añadieron 6 μl de MMTS 200 mM en urea 8 M a los filtros y se incubaron las muestras durante 20 min. Se lavaron los filtros tres veces con 200 μl de UA 8 M seguido por seis lavados con 100 μl de TEAB 0.5 M. Finalmente, se añadió tripsina (AB sciex) en 100 μl de TEAB 0.5 M a cada filtro. La razón de proteína con respecto a enzima era de 100:1. Se incubaron las muestras durante la noche a 37°C y se recogieron los péptidos liberados mediante centrifugación. Entonces se secaron las muestras completamente utilizando un instrumento Speed-Vac y se resuspendieron en 100 μl de ácido trifluoroacético (TFA) al 0.5% en acetonitrilo al 5%, y se desalaron por medio de columnas de centrifugación PepClean C-18 (Pierce Biotechnology, Rockford, IL). Se determinó el contenido en péptido utilizando el kit de ensayo de proteínas Micro BCA (Pierce-Thermo Scientific, Rockford, IL).

1.3. Marcaje de péptidos con reactivos iTRAQ

Se marcó cada disolución de péptido a temperatura ambiente durante 2 h con un vial de reactivo iTRAQ previamente reconstituido con 70 μl de etanol para reactivo iTRAQ 4plex y reconstituido con 50 μl de isopropanol para reactivo iTRAQ 8plex. Se analizó una mezcla que contenía pequeñas alícuotas de cada muestra marcada mediante EM/EM para determinar una razón de mezclado apropiada para corregir la irregularidad en el rendimiento de péptido a partir de procedimientos de tejidos líquidos. Entonces se mezclaron los péptidos marcados en una razón 1:1:1:1 (o 1:1:1:1:1:1:1:1). Entonces se secó completamente la mezcla de péptidos utilizando un instrumento Speed-Vac.

1.4. Fraccionamiento OFFGEL de péptidos

Para la separación de péptidos basada en pl, los inventores utilizaron el fraccionador 3100 OFFGEL (Agilent Technologies, Böblingen, Alemania) con una configuración de 24 pocillos según el protocolo descrito por Ernoul *et al.* (2008). Brevemente, antes del electroenfoque, se desalaron las muestras en un cartucho Sep-Pak C18 (Waters). Para la configuración de 24 pocillos, se diluyeron muestras de péptido hasta un volumen final de respectivamente 3,6 ml utilizando una disolución de muestra de péptido OFFGEL. Para comenzar, se rehidrató la tira de gel IPG de 24 cm de largo (GE Healthcare, Múnich, Alemania) con un intervalo de pH lineal de 3-10 con la disolución de rehidratación de tira IPG de péptido según el protocolo del fabricante durante 15 min. Entonces, se cargaron 150 μl de muestra en cada pocillo. Se realizó el electroenfoque de los péptidos a 20°C y 50 $\square\text{A}$ hasta que se alcanzó el nivel de 50 kVh. Tras el enfoque, se extrajeron 24 fracciones de péptido y se lavaron los pocillos con 200 μl de una disolución de agua/metanol/ácido fórmico (49/50/1). Tras 15 min, se agruparon las disoluciones de lavado con su correspondiente fracción de péptido. Se evaporaron todas las fracciones mediante centrifugación a vacío y se mantuvieron a -20°C. Justo antes de la nano-CL, se resuspendieron las fracciones en 20 μl de H_2O con TFA al 0.1% (v/v).

1.5. Separación por CL capilar

Se separaron las muestras en un sistema de nano-CL Ultimate 3.000 (Dionex, Sunnyvale, EE.UU.) utilizando una columna C18 (PepMap100, 3 μm , 100A, d.i. de 75 μm x 15 cm, Dionex) a una velocidad de flujo de 300 nL/min. El tampón A era ACN al 2% en agua con TFA al 0.05% y el tampón B era ACN al 80% en agua con TFA al 0.04%. Se desalaron los péptidos durante 3 min utilizando sólo tampón A en la precolumna, seguido por una separación durante 105 min utilizando el siguiente gradiente: del 0 al 20% de B en 10 min, del 20% al 45% de B en 85 min y del 45% al 100% de B en 10 min. Se registraron los cromatogramas a la longitud de onda de 214 nm. Se recogieron fracciones de péptido utilizando un colector de microfracciones Probot (Dionex). Se utilizó CHCA (LaserBioLabs, Sophia-Antipolis, Francia) como matriz de MALDI. Se añadió de manera continua la matriz (concentración de 2 mg/ml en ACN al 70% en agua con TFA al 0.1%) al efluente de la columna por medio de una pieza de mezclado de micro "T" a una velocidad de flujo de 1.2 $\mu\text{l}/\text{min}$. Tras 12 min de ejecución, se envió una señal de inicio al Probot para iniciar el fraccionamiento. Se recogieron fracciones durante 10 s y se dispusieron

en puntos sobre una placa de muestra de MALDI (1.664 puntos por placa, Applied Biosystems, Foster City, CA).

1.6. MALDI-EM/EM

Se realizaron análisis de EM y EM/EM de muestras de péptidos en puntos fuera de línea utilizando el analizador de MALDI-TOF/TOF 5800 (ABSciex) y el software 4000 Series Explorer, versión 4.0. Se hizo funcionar el instrumento en un modo de ión positivo y se calibró externamente utilizando un kit convencional de calibración de masas (ABSciex). La potencia del láser se fijó entre 2800 y 3400 para la adquisición de EM y entre 3600 y 4200 para la de EM/EM. Tras el examen de todas las posiciones de muestra de CL-MALDI en modo de reflector positivo para EM utilizando 1500 disparos de láser, se realizó la fragmentación de precursores seleccionados automáticamente a una energía de colisión de 1 kV utilizando aire como gas de colisión (presión de $\sim 2 \times 10^{-6}$ Torr) con una acumulación de 2000 disparos para cada espectro. Se adquirieron los espectros de EM entre m/z 1000 y 4000. Para la calibración interna, se utilizó el ión original de Glu1-fibrinopéptido a m/z 1570.677 diluido en la matriz (30 femtomoles por punto). Se seleccionaron hasta 12 de las señales iónicas más intensas por posición de punto que presentaban una S/N > 12 como precursores para la adquisición de EM/EM. Se realizó la identificación de péptidos y proteínas mediante el software ProteinPilot™ V 4.0 (AB Sciex) utilizando el algoritmo Paragon como motor de búsqueda (Shilov *et al.*, 2007).

Se buscó cada espectro de EM/EM para la especie *Homo sapiens* frente a la base de datos Uniprot/swissprot (Uni-ProtKB/Sprot 20110208 versión 01, con 525997 entradas de secuencia). Se ejecutaron las búsquedas utilizando la modificación fija de cisteína marcada con metilmetanotiosulfato permitida. Otros parámetros tales como especificidad de escisión triptica, precisión de masa de ión precursor y presión de masa de ión de fragmento son funciones incorporadas en MALDI 5800 del software ProteinPilot. El umbral de proteína detectada (Protscore no utilizada (confianza)) en el software se fijó a 1.3 para lograr el 95% de confianza, y se agruparon las proteínas identificadas mediante el algoritmo ProGroup (ABSciex) para minimizar la redundancia. Se ejecutó la opción de corrección del sesgo.

Se utilizó también una estrategia de búsqueda en base de datos señuelo para estimar la tasa de descubrimiento falso (FDR), definida como el porcentaje de proteínas señuelo identificadas frente a la identificación de proteínas totales. Se calculó la FDR buscando el espectro frente a la base de datos señuelo de *Homo sapiens* Uniprot. La baja FDR estimada del 0.9% indicó una alta fiabilidad de las proteínas identificadas.

1.7. Cuantificación de la expresión de proteína relativa.

Los inventores emplearon un paquete de software adaptado, iQuantitator (Schwacke *et al.*, 2009; Grant *et al.*, 2009; y Besson *et al.*, 2011) para inferir la magnitud del cambio en la expresión de proteína. El software infiere cambios dependientes del tratamiento en la expresión utilizando métodos estadísticos bayesianos. Básicamente, se utilizó este enfoque para generar medias, medianas e intervalos plausibles del 95% (superior e inferior) para cada cambio dependiente del tratamiento en la expresión de proteína utilizando datos de nivel de péptidos para cada péptido componente, e integrando los datos a través de los dos experimentos. Para proteínas cuyas razones de iTRAQ estaban reguladas por disminución en tejidos, se consideró el grado de regulación por disminución adicionalmente si el límite superior del intervalo plausible presentaba un valor inferior a 1. A la inversa, para proteínas cuyas razones de iTRAQ estaban reguladas por incremento en tumores, se consideró el grado de regulación por incremento adicionalmente si el límite inferior del intervalo plausible presentaba un valor mayor de 1. La anchura de estos intervalos plausibles depende de los datos disponibles para una proteína dada. Puesto que el número de péptidos observados y el número de espectros utilizados para cuantificar el cambio en la expresión para una proteína dada se toman en consideración, es posible detectar cambios pequeños pero significativos en la regulación por incremento o disminución cuando están disponibles muchos péptidos. Para cada proteína y cada péptido asociados con una proteína dada, se calcularon la media, la mediana e intervalos plausibles del 95% para cada uno de los efectos de tratamiento al nivel de proteína y péptido.

Los criterios de selección de péptidos para la cuantificación relativa se realizaron tal como sigue. Sólo se consideraron péptidos únicos para una proteína dada para la cuantificación relativa, excluyendo los comunes para otras isoformas o proteínas de la misma familia. Se identificaron proteínas basándose en que presentaran al menos un péptido con una puntuación iónica por encima de la confianza del 95%. Se estimó la cobertura de secuencia de proteína (95%) para proteínas específicas mediante el porcentaje de aminoácidos coincidentes a partir de los péptidos identificados que presentaban una confianza mayor o igual al 95% dividido entre el número total de aminoácidos en la secuencia.

1.8. Anotación funcional y análisis de red

Se extrajeron términos de ontología génica (GO) para las proteínas identificadas, y se determinaron categorías funcionales sobrerrepresentadas para proteínas abundantes de manera diferencial mediante la herramienta GOMiner de alto rendimiento (National Cancer Institute, <http://discover.nci.nih.gov.gate2.inist.fr/gominer/>) (Zeeberg *et al.*, 2005). Todas las proteínas que se sometieron al análisis de iQuantitator sirvieron como liga de antecedentes, y se utilizaron los términos de GO con al menos cinco proteínas para los cálculos estadísticos. Se

calculó un valor de p para cada término por medio de la prueba exacta de Fisher unilateral, y se estimó la FDR mediante análisis de permutación utilizando 1000 conjuntos seleccionados aleatoriamente de proteínas muestreadas a partir de la lista de antecedentes. Se agruparon términos de GO estadísticamente significativos (FDR <25%) basándose en la correlación de proteínas asociadas para minimizar la posible redundancia en términos de GO significativos.

1.9. Análisis de inmunotransferencia de tipo Western de proteínas en TNBC

Se montaron tumores congelados en OCT y se cortaron con un criostato (Starlet 2212). Entonces se lisaron secciones de 12 µm en tampón FASP (SDS al 4%, Tris 0.1 M) durante 90 min a 95°C, se sonicaron 3 veces y se centrifugaron 10 min a TA a 13200 rpm. Se evaluó la concentración de proteína utilizando el kit de ensayo de proteínas Pierce BCA (Thermo scientific, n.º 23225). Se realizó inmunotransferencia de tipo Western sobre lisados tumorales tal como se describió previamente (Besson *et al.*, 2011). Brevemente, se cargaron 50 µg de lisados tumorales en gel de poliacrilamida al 12% y luego se transfirieron sobre una membrana de PVDF. Tras bloquear con BSA al 5% en TBS (0.1 M, pH 7.4), se incubaron las inmunotransferencias con los respectivos anticuerpos primarios a 4°C durante la noche (trombospondina-1: Abcam Ab1823 1/500, proteína de choque térmico de 10 kDa: Abcam Ab108600 1/10000, triptofanil-ARNt sintetasa: Abcam Ab 92733 1/10000). Se utilizó la abundancia de proteína de Hsc70 como control para la carga de proteína y se determinó con anticuerpo de ratón anti-Hsc de Santa Cruz sc-7278 1/500 2 h a temperatura ambiente. Se incubaron las membranas con el anticuerpo secundario respectivo, anticuerpo de conejo anti-IgG conjugado con peroxidasa del rábano (anticuerpo de cabra anti-IgG de conejo-HRP sc-2004, 1:4000; Santa Cruz Biotechnology Inc.) o anticuerpo de ratón anti-IgG conjugado con peroxidasa del rábano (anticuerpo de cabra anti-IgG de ratón-HRP, sc-2005, 1:4000; Santa Cruz Biotechnology Inc.), durante 45 min a temperatura ambiente. Tras cada etapa, se lavaron las inmunotransferencias tres veces con Tween al 0.05%, TBS. Se exploró la membrana con los anticuerpos indicados y se reveló con el ECL en un sistema Chemidoc (Bio-Rad).

1.10. ELISA (ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas)

Se utilizaron kits de ELISA disponibles comercialmente de USCN Life Science Inc. o R&D para someter a ensayo las concentraciones de decorina, asporina y trombospondina-1. Los kits consistían en placas de microtitulación de 96 pocillos recubiertas con anticuerpo específico para cada tipo de molécula, anticuerpos de detección para identificar el anticuerpo-proteína en la placa mediante marcaje con estreptavidina-biotina y sustrato TMB que generó producto coloreado. Se añadió la muestra y se realizó el ensayo según las instrucciones del fabricante. Se cuantificó la absorbancia del producto coloreado revelado al final del ensayo a una longitud de onda de 450 nm en el lector de ELISA (Tecan Magellan Sunrise). Las diluciones de los sueros se indican en la tabla 4 a continuación. 2.

Tabla 4

Proteínas	Proveedor	Referencia	Dilución en suero
DECORINA	USCN Life Science Inc.	E92127Hu	1/5 en PBS
ASPORINA	USCN Life Science Inc.	E92321Hu	1/5 en PBS
TROMBOSPONDINA-1	R&D Systems	Quantikine DTSP10	1/100 en RD5-33 1X (suministrado por el fabricante)

2. Resultados

2.1. Identificación de proteínas expresadas: cobertura proteómica de 80 tumores de mama triples negativos

Utilizando los softwares Protein Pilot e iQuantitator, los inventores identificaron y cuantificaron un total de 2805 proteínas no redundantes con al menos 2 péptidos, según el flujo de trabajo esquemático del diseño experimental de la figura 1. Teniendo en consideración tanto los números de péptidos como de espectros, este enfoque permitió detectar cambios de expresión pequeños pero significativos, siempre que se detectaran varios péptidos (datos no mostrados). Utilizando este análisis, los inventores pudieron obtener una lista de proteínas cuantificadas a partir de los veinte experimentos de iTRAQ. Examinando estas proteínas con la función "enriquecimiento de función proteica" de Metacore (tabla 5A), los inventores caracterizaron entre todas las proteínas, 690 enzimas, 58 fosfatasa, 122 proteasas, 105 cinasas, 73 ligandos, 82 factores de transcripción y 83 receptores. Este análisis mostró que la mejor puntuación de enriquecimiento y valor de p se asignaron al proceso de GO "proceso metabólico" (tabla 5B) y a los mapas de rutas "remodelación del citoesqueleto" (tabla 5C).

Tabla 5A. Enriquecimiento mediante función proteica

Clase de proteína	Real	n	R	N	Esperado	Razón	Valor de p	Puntuación z	Porcentaje		
									En conjunto de datos	En función proteica	Función proteica en base de datos
Enzimas	690	3099	2724	23844	354	1,949	8,622E-78	20,34	22.27%	25.33%	11.42%
Fosfatasas	58	3099	230	23844	29,89	1,94	3,724E-07	5,538	1.87%	25.22%	0.96%
Proteasas	122	3099	559	23844	72,65	1,679	3,748E-09	6,281	3.94%	21.82%	2.34%
Cinasas	105	3099	654	23844	85	1,235	1,234E-02	2,358	3.39%	16.06%	2.74%
Ligandos	73	3099	514	23844	66,8	1,093	2,230E-01	0,8215	2.36%	14.20%	2.16%
Factores de transcripción	82	3099	959	23844	124,6	0,6579	7,007E-06	-4,18	2.65%	8.55%	4.02%
Receptores	83	3099	1565	23844	203,4	0,4081	2,446E-25	-9,363	2.68%	5.30%	6.56%
Otro	189	3099	16691	23844	2169	0,8717	1,285E-30	-11,7	61.02%	11.33%	70.00%

Las columnas presentan los siguientes significados:

Clase de proteína: una función proteica ampliamente definida;

real: número de objetos de red a partir del/de los conjunto(s) de datos activado(s) para una clase de proteína dada;

n: número de objetos de red en el/los conjunto(s) de datos activado(s);

R: número de objetos de red de una clase de proteína dada en la lista de antecedentes o base de datos completa;

N: número total de objetos de red en la lista de antecedentes o base de datos completa;

esperado: valor medio para la distribución hipergeométrica ($n \cdot R / N$);

razón: razón de conectividad (real/esperada);

puntuación z: puntuación z ((real-esperada)/sqrt(varianza));

valor de p: probabilidad de presentar el valor dado de real o superior (o inferior para puntuación z negativa);

en conjunto de datos: fracción de objetos de red con una función seleccionada en el conjunto de datos activados;

en función proteica: fracción de red con una función seleccionada en el conjunto de datos activados entre; objetos de red con esta función en la lista de antecedentes o base de datos completa;

función proteica en base de datos: fracción de objetos de red con una función seleccionada en la lista de antecedentes o base de datos completa.

Tabla 5B. Mapas de rutas

	Mapas de rutas	Valor de p	Razón
1	Remodelación del citoesqueleto_Remodelación del citoesqueleto	1.008e-20	55/102
2	Remodelación del citoesqueleto_Filamentos de queratina	5.196e-16	27/36
3	LRRK2 en neuronas en enfermedad de Parkinson	4.337e-15	25/33
4	Remodelación del citoesqueleto_TGF, WNT y remodelación del citoesqueleto	8.787e-15	50/111
5	Remodelación del citoesqueleto_Regulación del citoesqueleto de actina por Rho GTPasas	1.902e-14	20/23
6	Adhesión celular_Adhesión celular mediada por integrinas y migración	2.581e-12	28/48
7	Adhesión celular_Quimiocinas y adhesión	9.170e-11	41/100
8	Apoptosis y supervivencia_Señalización de granzima A	1.152e-10	20/30

9	Transporte_Ciclo de vesículas recubiertas con clatrina	1.174e-10	33/71
10	Respuesta inmunitaria_Ruta del complemento alternativa	1.760e-10	23/39

Tabla 5C. Proceso de ontología génica (GO)

	Procesos	Valor de p	Razón
1	proceso metabólico	7.084e-193	2305/10691
2	proceso metabólico celular	4.692e-171	2079/9418
3	proceso metabólico primario	1.426e-158	2081/9619
4	proceso celular	6.761e-152	2875/15962
5	proceso catabólico	5.562e-151	790/2270
6	proceso metabólico de moléculas pequeñas	1.146e-145	910/2880
7	proceso catabólico celular	2.285e-142	695/1910
8	organización de componentes celulares o biogénesis	1.902e-139	1255/4755
9	organización de componentes celulares o biogénesis a nivel celular	1.762e-131	1090/3947
10	organización de componentes celulares	2.660e-129	1204/4596

- 5 Entre estas 2805 proteínas, 219 proteínas cumplieron la definición de los inventores para expresión diferencial en una comparación entre tejidos tumorales y normales: 126 estaban sobreexpresadas y 93 estaban subexpresadas (tabla 6A). Los inventores sometieron las 219 proteínas identificadas que se expresaban de manera diferencial en tumores de mama triples negativos a análisis de Metacore y las clasificaron, inicialmente, según la función molecular y el proceso biológico. Cuando los inventores analizaron las proteínas desreguladas para determinar la
- 10 función molecular, encontraron que la mejor puntuación de enriquecimiento y valor de p se asignaron a los términos de GO unión a proteína, actividad de receptor de CMH de clase I y actividad GTPasa ($p = 2.0 \cdot 10^{-13}$), que incluía 7 miembros de la familia de oncogén RAS (tabla 6B). Cuando los inventores agruparon las proteínas desreguladas basándose en procesos biológicos, encontraron que la mejor puntuación de términos de GO se obtuvo con organización del citoesqueleto ($p = 9.2 \cdot 10^{-16}$) (tabla 6C). Finalmente, cuando los inventores analizaron
- 15 el enriquecimiento de función proteica de estas proteínas desreguladas, encontraron que la primera clase con la mejor puntuación z era "ligandos" con 14 proteínas, indicado posibles candidatos a biomarcador (tabla 6D).

Tabla 6A. Proteínas subexpresadas y sobreexpresadas en cáncer de mama triple negativo

Gen	Proteína	Intervalos de confianza			Número de péptido
		Media	Mín.	Máx.	
EEF1A1	Factor de elongación 1-alfa 1	3.325	2.191	5.243	12
HLA-A	Antígeno de histocompatibilidad de HLA clase I. Cadena A-33 alfa	2.594	1.935	3.498	4
KRT8	Queratina de tipo II del citoesqueleto 8	2.698	1.747	4.278	14
MAPK13	Proteína cinasa 13 activada por mitógeno	2.9	1.601	5.366	2
TUBA1C	Tubulina alfa-1 cadena C	3.593	1.537	8.237	5
NME1	Nucleósido difosfato cinasa A	2.045	1.462	2.906	6
YBX1	Proteína 1 de unión a elemento sensible a nucleasa	1.955	1.395	2.714	6
HSPA8	Proteína de 71 kDa relacionada con choque térmico	5.889	1.372	31.395	27
ITGAM	Integrina alfa-M	2.086	1.357	3.218	5
TPM3	Tropomiosina alfa-cadena 3	1.886	1.345	2.686	8
NAMPT	Nicotinamida fosforribosiltransferasa	1.992	1.341	3.104	12
NME2	Nucleósido difosfato cinasa B	1.791	1.326	2.442	11
RAB5A	Proteína Rab-5A relacionada con Ras	2.095	1.312	3.464	4
USP15	Ubiquitina carboxil-terminal hidrolasa 15	1.887	1.31	2.744	5
KHDRBS1	Proteína 1 asociada a transducciones de señales, de unión a ARN, que contiene dominio KH	2.265	1.288	4.013	3
STK3	Serina/treonina-proteína cinasa 3	1.725	1.264	2.336	3
DPYSL3	Proteína 3 relacionada con dihidropirimidinasa	2.215	1.26	4.311	12
HSP90AB1	Proteína de choque térmico HSP 90-beta	1.878	1.259	2.76	26
SDR16C5	Retinol deshidrogenasa epidérmica 2	1.943	1.248	3.029	4
DSP	Desmoplaquina	2.119	1.247	4.138	27
THBS1	Trombospondina-1	1.682	1.243	2.342	25
SNRNPB	Proteínas B y B' asociadas a ribonucleoproteína nuclear pequeña	1.748	1.236	2.519	10
S100A8	Proteína S100-A8	1.652	1.222	2.268	10
TUBA1B	Tubulina alfa-1 cadena B	2.971	1.221	7.506	4
AP1M1	Subunidad mu-1 de complejo AP-1	1.869	1.215	2.927	3

ES 2 703 943 T3

GSTM1	Glutación S-transferasa Mu 1	2.161	1.214	3.872	2
ACTG1	Actina citoplasmática 2	1.666	1.206	2.342	8
THBS2	Trombospondina-2	1.802	1.188	2.753	10
XRCC6	Proteína 6 de complementación cruzada de reparación de rayos X	1.605	1.186	2.166	22
GGH	Gamma-glutamyl hidrolasa	2.392	1.186	5.251	3
SORD	Sorbitol deshidrogenasa	1.763	1.182	2.657	7
NA	Proteína similar a ribonucleoproteína G nuclear pequeña	1.759	1.181	2.659	2
IGLC2	Regiones de cadena C de Ig lambda 2	1.601	1.177	2.151	5
HLA-B	Antígeno de histocompatibilidad de HLA clase I. Cadena B-14 alfa	1.55	1.174	2.05	3
MSN	Moesina	1.514	1.172	1.974	36
MYO6	Miosina-VI	1.62	1.17	2.26	9
TNC	Tenascina	1.616	1.164	2.242	44
AP1B1	Subunidad beta-1 del complejo AP-1	1.676	1.155	2.446	10
XILT2	Xilosiltransferasa 2	2.337	1.153	4.893	2
H2AFV	Histona H2A.V	1.987	1.15	3.472	2
COTL1	Proteína similar a coactosina	1.703	1.147	2.54	6
ENAH	Homólogo de proteína permitida	1.693	1.146	2.496	4
AKR7A3	Miembro 3 de aldehído reductasa de aflatoxina B1	1.832	1.146	2.934	2
CAMK2D	Subunidad delta de proteína cinasa de tipo II dependiente de calcio/calmodulina	1.793	1.144	2.84	4
DBI	Proteína de unión a acil-CoA	1.606	1.143	2.29	7
LRRC59	Proteína 59 que contiene repetición rica en leucina	1.717	1.141	2.559	7
SMARCA5	Miembro 5 de subfamilia A de regulador de cromatina dependiente de actina asociado a la matriz relacionado con SWI/SNF	1.544	1.14	2.087	13
CFL1	Cofilina-1	1.569	1.136	2.194	18
GUSB	Beta-glucuronidasa	1.59	1.135	2.215	21
XRCC5	Proteína 5 de complementación cruzada de reparación de rayos X	1.533	1.133	2.06	24
PSME1	Subunidad 1 de complejo activador de proteosoma	1.536	1.124	2.079	11
CFL2	Cofilina-2	1.713	1.124	2.63	2
TUBB	Cadena beta de tubulina	1.481	1.118	1.973	15
NDRG1	Proteína NDRG1	1.554	1.117	2.159	6
HYOU1	Proteína 1 regulada por incremento por hipoxia	2.287	1.117	5.424	21
ARF4	Factor de ADP ribosilación 4	1.606	1.114	2.333	6
TOP2B	ADN topoisomerasa 2-beta	1.566	1.11	2.232	6
CRABP2	Proteína 2 de unión a ácido retinoico celular	1.617	1.11	2.408	8
PPP4R1	Subunidad 1 reguladora de serina/treonina-proteína fosfatasa 4	1.677	1.108	2.532	3
FABP7	Proteína de unión a ácidos grasos. Cerebral	2.98	1.106	10.019	6
SET	Proteína SET	1.596	1.105	2.318	7
TM9SF3	Miembro 3 de superfamilia transmembrana 9	1.66	1.105	2.49	6
SARS	Seril-ARNt sintetasa. Citoplasmática	1.519	1.103	2.092	12
DSTN	Destrina	1.978	1.101	3.997	6
COPA	Subunidad alfa de coatómero	1.496	1.095	2.068	31
PRKCSH	Subunidad beta de glucosidasa 2	1.603	1.095	2.324	15
UAP1L1	Proteína 1 similar a UDP-N-acetilhexosamina pirofosforilasa	1.461	1.094	1.946	4
ARF1	Factor de ADP ribosilación 1	1.624	1.092	2.396	5
EHD1	Proteína 1 que contiene dominio EH	1.883	1.091	3.34	6
GBP1	Proteína 1 de unión a guanilato inducida por interferón	1.753	1.089	2.823	8
TPM1	Tropomiosina alfa-cadena 1	1.516	1.086	2.14	14
NA	Región HAH de cadena V-III de Ig kappa	1.666	1.084	2.577	4
PPP2R4	Activador de serina/treonina-proteína fosfatasa 2A	1.64	1.08	2.468	3
RAB1A	Proteína relacionada con Ras Rab-1A	1.418	1.078	1.872	6
GSTO1	Glutación S-transferasa omega-1	1.586	1.076	2.316	7
EML4	Proteína 4 similar a proteína asociada a	1.8	1.075	3.045	8

	microtúbulos de equinodermos				
PLIN2	Perilipina-2	1.774	1,074	2,931	4
DDT	D-dopacromo descarboxilasa	1.504	1,072	2,129	5
RAB11A	Proteína relacionada con Ras Rab-11A	1.542	1,072	2,259	2
ERH	Potenciador de homólogo rudimentario	1.828	1,072	3,166	2
CLIC4	Proteína 4 de canal intracelular de cloruro	1.803	1,07	3,033	3
MCM6	Factor MCM6 de permiso de la replicación del ADN	1.498	1,065	2,126	7
MAPRE1	Miembro 1 de la familia de proteína RP/EB asociada a microtúbulos	1.575	1,06	2,362	5
DLD	Dihidrolipoil deshidrogenasa. Mitocondrial	1.887	1,059	3,951	8
NONO	No-P	1.5	1,057	2,099	24
S100A11	Proteína S100-A11	1.613	1,057	2,465	4
SAR1A	Proteína de unión a GTP SAR1a	1.529	1,054	2,235	6
EPPK1	Epipiaquina	1.423	1,052	1,921	14
MIL12B	Cadena ligera reguladora de miosina 12B	1.579	1,052	2,347	7
FTL	Cadena ligera de ferritina	1.743	1,051	3,054	9
SEC14L2	Proteína 2 similar a SEC14	1.603	1,048	2,499	5
FKBP4	Peptidil-prolil cis-trans isomerasa FKBP4	1.46	1,045	2,025	18
ACSL3	Ácido graso de cadena larga-CoA ligasa 3	1.38	1,044	1,838	12
MACF1	Factor 1 de unión cruzada a actina de microtúbulos. Isoformas 1/2/3/5	1.539	1,044	2,276	5
CALR	Calreticulina	1.539	1,04	2,334	21
C22	Proteína UPF0027 C22orf28	1.336	1,036	1,72	10
RAP1B	Proteína relacionada con Ras Rap-1b	1.496	1,035	2,158	7
ALDOA	Fructosa-bisfosfato aldolasa A	1.37	1,033	1,816	19
PRCC	Proteína rica en prolina PRCC	1.747	1,032	2,985	2
NAPA	Proteína de unión a NSF alfa-soluble	1.585	1,029	2,451	5
PRKDC	Subunidad catalítica de proteína cinasa dependiente de ADN	1.276	1,027	1,587	55
ERO1L	ER	1.571	1,027	2,441	6
BAZ1B	Tirosina-proteína cinasa BAZ1 B	1.558	1,026	2,371	5
RAD23B	Homólogo B de proteína RAD23 de reparación de la excisión por UV	1.389	1,025	1,88	7
ISYNA1	Inositol-3-fosfato sintasa 1	1.631	1,025	2,6	3
ACTN1	Alfa-actinina-1	2.196	1,025	4,273	25
FBL	ARNr 2'-	1.365	1,023	1,846	12
KRT18	Queratina de tipo I del citoesqueleto 18	2.377	1,023	5,583	5
NCF4	Factor 4 del citosol de neutrófilos	1.687	1,021	2,871	4
YWHAZ	Proteína zeta/delta 14-3-3	1.388	1,02	1,892	13
ECM29	Homólogo de proteína ECM29 asociada al proteosoma	1.477	1,02	2,169	5
ACTR2	Proteína 2 relacionada con actina	1.439	1,019	2,037	13
RPLP0	Proteína P0 ribosómica ácida de 60S	1.527	1,018	2,353	7
RANBP1	Proteína activante de GTPasa específica de Ran	1.554	1,017	2,403	6
GFPT1	Glucosamina-fructosa-6-fosfato aminotransferasa [isomerización] 1	1.526	1,016	2,308	9
PAICS	Proteína multifuncional ADE2	1.43	1,015	1,996	12
RAN	Proteína Ran nuclear de unión a GTP	1.345	1,01	1,77	14
CALD1	Caldesmon	1.434	1,009	2,039	13
CTSB	Catepsina B	1.481	1,009	2,181	7
IMPDH2	Inosina-5'-monofosfato deshidrogenasa 2	1.444	1,008	2,09	8
KPNA2	Subunidad alfa-2 de importina	2.048	1,007	3,91	5
RUVBL2	Proteína 2 de tipo RuvB	1.345	1,006	1,801	15
CMPK1	UMP-CMP cinasa	1.332	1,005	1,758	8
KRT6A	Queratina de tipo II del citoesqueleto 6A	1.644	1,005	2,705	3
HTATIP2	Oxidoreductasa HTATIP2	1.927	1,005	3,78	2
KRT19	Queratina de tipo I del citoesqueleto 19	2.235	1,005	4,978	8
ALDH1A1	Deshidrogenasa de la retina1	0.717	0,53	0,971	11
MYO1 C	Miosina-Ic	0.67	0,527	0,849	18
UAP1	UDP-N-acetilhexosamina pirofosforilasa	0.701	0,526	0,934	5
CFH	Factor H del complemento	0.693	0,518	0,935	23
KIAA1967	Proteína KIAA1967	0.677	0,498	0,909	8

KRT5	Queratina de tipo II del citoesqueleto5	0.66	0,495	0,875	22
CTNNB1	Catenina beta-1	0.66	0,483	0,902	10
ALDH6A1	Metilmalonato-semialdehído deshidrogenasa [acilante]. Mitocondrial	0.686	0,48	0,977	7
EIF2C1	Proteína argonauta-1	0.686	0,478	0,983	2
PPP3CB	Isoforma de subunidad beta catalítica de serina/treonina-proteína fosfatasa 2B	0.687	0,469	0,999	2
KRT10	Queratina de tipo I del citoesqueleto 10	0.656	0,466	0,927	14
S100A10	Proteína S100-A10	0.645	0,461	0,912	8
AHNAK	Proteína AHNAK asociada a diferenciación de neuroblastos	0.606	0,453	0,817	96
TINAGL1	Proteína similar a antígeno de nefritis intersticial	0.673	0,452	0,982	6
ITGB4	Integrina beta-4	0.594	0,45	0,781	17
F2	Protrombina	0.602	0,448	0,817	18
APOA1	Apolipoproteína A-I	0.602	0,439	0,831	23
HLA-C	Antígeno de histocompatibilidad de HLA clase I. Cadena Cw-15 alfa	0.571	0,424	0,77	5
SERPINF1	Factor derivado de epitelio pigmentario	0.563	0,41	0,772	8
PCOLCE	Potenciador 1 de procolágeno C-endorpeptidasa	0.597	0,408	0,86	7
USP11	Ubiquitina carboxil-terminal hidrolasa 11	0.593	0,406	0,857	5
RAB5B	Proteína relacionada con Ras Rab-5B	0.618	0,398	0,949	4
HDAC1	Histona desacetilasa 1	0.591	0,394	0,883	5
CAV1	Caveolina-1	0.623	0,392	0,991	3
PYCRL	Pirrolina-5-carboxilato reductasa 3	0.613	0,384	0,976	4
EHD2	Proteína 2 que contiene dominio EH	0.613	0,384	0,985	9
APOH	Beta-2-glicoproteína 1	0.602	0,382	0,951	9
HIST1H2BK	Histona H2B tipo 1-K	0.546	0,374	0,812	7
GNB1	Proteína de unión a nucleótido de guanina G(I)/G(S)/G(T), subunidad beta-1	0.603	0,373	0,952	2
KRT16	Queratina de tipo I del citoesqueleto 16	0.566	0,372	0,855	3
UROS	Uroporfirinógeno-III sintasa	0.568	0,37	0,865	4
AMBP	Proteína AMBP	0.528	0,368	0,75	6
LRG1	Alfa-2-glicoproteína rica en leucina	0.587	0,362	0,939	3
CP	Ceruloplasmina	0.493	0,36	0,69	13
SERPINA4	Kalostatina	0.579	0,359	0,922	4
LIPE	Lipasa sensible a hormonas	0.59	0,358	0,977	3
METTL7B	Proteína 7B similar a metiltransferasa	0.587	0,357	0,959	3
NES	Nestina	0.508	0,354	0,73	14
RAB5C	Proteína relacionada con Ras Rab-5C	0.527	0,354	0,781	5
HLA-A	Antígeno de histocompatibilidad de HLA clase I. Cadena A-2 alfa	0.572	0,354	0,921	2
LMO7	Proteína 7 sólo con dominio LIM	0.558	0,35	0,883	6
CSNK1A1	Caseína cinasa I isoforma alfa	0.596	0,35	0,989	2
WDR36	Proteína 36 que contiene repetición de WD	0.581	0,344	0,963	3
SFRP1	Proteína 1 relacionada con frizzled secretada	0.523	0,333	0,82	4
CBX5	Homólogo 5 de proteína Chromobox	0.552	0,332	0,919	2
AFM	Afamina	0.532	0,33	0,863	5
KNG1	Cininógeno-1	0.514	0,327	0,822	10
APOA2	Apolipoproteína A-II	0.556	0,313	0,974	3
GSTM3	Glutatión S-transferasa Mu 3	0.523	0,312	0,867	3
PCCB	Cadena beta de propionil-CoA carboxilasa. Mitocondrial	0.528	0,309	0,904	2
ACOT2	Acil-coenzima A tioesterasa 2. Mitocondrial	0.494	0,308	0,773	3
LBP	Proteína de unión a lipopolisacárido	0.52	0,303	0,89	3
APOA4	Apolipoproteína A-IV	0.458	0,302	0,687	9
ABI3BP	Diana de Nesh-SH3	0.508	0,295	0,869	4
PLIN1	Perilipina-1	0.437	0,293	0,659	8
CAST	Calpastatina	0.496	0,29	0,823	5
TNXB	Tenascina-X	0.448	0,286	0,696	8
ORM1	Alfa-1-glicoproteína ácida 1	0.446	0,281	0,715	7
HIST2H2AC	Histona H2A de tipo 2-C	0.391	0,279	0,546	4
OLFML3	Proteína 3 similar a olfactomedina	0.437	0,278	0,68	4
CLEC3B	Tetranectina	0.462	0,27	0,799	4

COL4A1	Cadena alfa-1(IV) de colágeno	0.481	0,269	0,88	3
IGLC1	Regiones de cadena C de Ig lambda-1	0.42	0,267	0,656	2
GC	Proteína de unión a vitamina D	0.462	0,265	0,804	12
PIGR	Receptor de inmunoglobulina polimérico	0.488	0,265	0,836	6
KRT1	Queratina de tipo II del citoesqueleto1	0.453	0,26	0,788	5
PTRF	Polimerasa I y factor de liberación de transcrito	0.441	0,253	0,749	6
OLFML1	Proteína 1 similar a olfactomedina	0.45	0,249	0,82	2
AGR2	Homólogo de proteína 2 de gradiente anterior	0.413	0,241	0,699	6
MYH11	Miosina-11	0.354	0,234	0,526	13
MFAP4	Glicoproteína 4 asociada a microfibrillas	0.402	0,232	0,688	2
CMA1	Quimasa	0.363	0,229	0,591	8
TTR	Transtiretina	0.327	0,224	0,482	7
CFD	Factor D del complemento	0.38	0,214	0,663	2
SOD3	Superóxido dismutasa extracelular [Cu-Zn]	0.368	0,197	0,687	3
HIST3H2A	Histona H2A de tipo 3	0.289	0,193	0,433	2
COL6A6	Cadena alfa-6(VI) de colágeno	0.38	0,183	0,823	9
AOC3	Amina oxidasa primaria de membrana	0.335	0,179	0,616	11
ATL2	Atlastina-2	0.419	0,176	0,942	2
SERPIND1	Cofactor 2 de heparina	0.363	0,167	0,79	2
DPT	Dermatopontina	0.282	0,144	0,534	7
TPSAB1	Triptasa alfa-1	0.356	0,139	0,831	2
ADH1C	Alcohol deshidrogenasa 1C	0.27	0,131	0,533	2
AZGP1	Zinc-alfa-2-glicoproteína	0.172	0,123	0,239	16
OGN	Mimecan	0.144	0,104	0,196	15
DCN	Decorina	0.503	0,1	0,75	19
ELN	Elastina	0.141	0,074	0,271	4
IGHA2	Región de cadena C de Ig alfa-2	0.121	0,054	0,313	8
APOD	Apolipoproteína D	0.065	0,043	0,099	10
LGALS4	Galectina-4	0.077	0,035	0,174	3
PIP	Proteína inducible por prolactina	0.096	0,031	0,289	5
IGJ	Cadena J de inmunoglobulina	0.077	0,027	0,214	2
DES	Desmina	0.038	0,019	0,079	3

Tabla 6B. Función molecular de ontología génica (GO) - cáncer de mama triple negativo

	Funciones moleculares	Valor de p	Razón
1	Unión a proteínas	8.478e-25	193/8829
2	Actividad de receptor de CMH de clase I	3.771e-19	14/31
3	Unión	9.638e-17	232/13778
4	Actividad GTPasa	2.003e-13	23/257
5	Unión a polisacáridos	2.689e-11	20/239
6	Unión a patrones	2.689e-11	20/239
7	Unión a glicosaminoglicanos	3.064e-11	19/214
8	Actividad nucleósido-trifosfatasa	3.074e-11	37/840
9	Unión a heparina	3.601e-11	17/166
10	Unión a moléculas pequeñas	4.286e-11	75/2773
11	Unión a receptores	6.439e-11	51/1506
12	Unión a GTP	7.220e-11	25/407
13	Unión a hidratos de carbono	8.160e-11	28/514
14	Actividad pirofosfatasa	1.081e-10	37/878
15	Actividad hidrolasa, que actúa sobre anhídridos de ácido, en anhídridos que contienen fósforo	1.190e-10	37/881
16	Actividad hidrolasa, que actúa sobre anhídridos de ácido	1.268e-10	37/883
17	Unión a nucleótidos de guanilo	1.631e-10	25/423
18	Unión a ribonucleótidos de guanilo	1.631e-10	25/423
19	Actividad de moléculas estructurales	2.884e-10	32/699
20	Unión a ribonucleósidos de purina trifosfato	1.339e-9	57/1960
21	Unión a ribonucleótidos de purina	2.570e-9	57/1995
22	Unión a ribonucleótidos	2.617e-9	57/1996
23	Constituyente estructural del citoesqueleto	2.943e-9	12/96
24	Unión a nucleótidos	3.295e-9	67/2573
25	Unión a nucleósidos fosfato	3.348e-9	67/2574
26	Unión a nucleótidos de purina	3.440e-9	57/2011

27	Unión a actina	1.710e-8	21/381
28	Unión a proteínas del citoesqueleto	2.807e-7	27/703
29	Actividad catalítica	4.501e-7	114/6069
30	Actividad hidrolasa	1.013e-6	62/2676
31	Unión a complejos proteicos	5.122e-6	20/496
32	Actividad de activador de fosfatidilcolina-esterol O-aciltransferasa	1.922e-5	03/05
33	Unión a colesterol	2.334e-5	05/28
34	Actividad glutatión transferasa	5.354e-5	05/33
35	Unión a proteína idéntica	5.658e-5	28/992
36	Unión a ATP	9.852e-5	38/1592
37	Unión a opsonina	1.047e-4	03/08
38	Unión a esterol	1.076e-4	05/38
39	Unión a colágeno	1.154e-4	06/61
40	Actividad reguladora de peptidasa	1.202e-4	13/301
41	Unión a ribonucleótidos de adenilo	1.428e-4	38/1621
42	Actividad transferasa, que transfiere grupos alquilo o arilo (distinto de metilo)	1.510e-4	06/64
43	Unión a filamentos intermedios	1.556e-4	03/09
44	Unión a transcrito primario de ARNr	1.571e-4	02/02
45	Actividad d-dopacromo descarboxilasa	1.571e-4	02/02
46	Unión a nucleótidos de adenilo	1.679e-4	38/1634
47	Actividad motora de microfilamentos	2.120e-4	04/24
48	Unión a esteroides	2.381e-4	07/98
49	Unión a la matriz extracelular	2.438e-4	05/45
50	Actividad inhibidora de endopeptidasa de tipo cisteína	2.481e-4	06/70

Tabla 6C. Proceso de ontología génica (GO) - cáncer de mama triple negativo

	Redes de procesos	Valor de p	Razón
1	Citoesqueleto_Filamentos intermedios	9.295e-16	21/81
2	Adhesión celular_Adhesión a la matriz celular mediada por integrina	8.568e-9	23/214
3	Adhesión celular_Uniones celulares	4.510e-8	19/162
4	Citoesqueleto_Regulación de la redistribución del citoesqueleto	6.496e-8	20/183
5	Respuesta inmunitaria_Fagocitosis en presentación de antígenos	4.017e-7	22/243
6	Plegamiento de proteínas_Núcleo de plegamiento de proteínas	2.395e-6	10/58
7	Citoesqueleto_Filamentos de actina	3.764e-6	17/176
8	Plegamiento de proteínas_ER y citoplasma	1.997e-5	08/45
9	Respuesta inmunitaria_Presentación de antígenos	6.401e-5	16/197
10	Ciclo celular_Mitosis	7.642e-5	15/179

5 Tabla 6D. Enriquecimiento mediante función proteica - cáncer de mama triple negativo

Clase de proteína	Real	n	R	N	Esperado	Razón	Valor de p	Puntuación z	Porcentaje		
									En conjunto de datos	En función proteica	Función proteica en base de datos
Ligandos	14	271	514	23844	5,842	2,396	2,400E-03	3,432	5.17%	2.72%	2.16%
Proteasas	10	271	559	23844	6,353	1,574	1,066E-01	1,472	3.69%	1.79%	2.34%
Enzimas	48	271	2724	23844	30,96	1,55	1,353E-03	3,273	17.71%	1.76%	11.42%
Cinasas	10	271	654	23844	7,433	1,345	2,125E-01	0,9602	3.69%	1.53%	2.74%
Fosfatasa	3	271	230	23844	2,614	1,148	4,867E-01	0,2412	1.11%	1.30%	0.96%
Receptores	18	271	1565	23844	17,79	1,012	5,143E-01	0,05253	6.64%	1.15%	6.56%
Factores de transcripción	4	271	959	23844	10,9	0,367	1,428E-02	-2,145	1.48%	0.42%	4.02%
Otro	164	271	16691	23844	189,7	0,8645	5,086E-04	-3,427	60.52%	0.98%	70.00%

2.2. Una cobertura proteómica de los diferentes estados

Los inventores utilizaron el software iQuantitator para cuantificar la expresión de proteínas entre los diferentes estados de "recidiva" y "sin recidiva". Para el grupo de "recidiva", 295 estaban significativamente expresadas de manera diferencial: 165 estaban sobreexpresadas y 130 estaban subexpresadas (tabla 7A). El análisis de Metacore de esta lista de proteínas indicó una remodelación del citoesqueleto con un valor de $p = 9.2 \cdot 10^{-12}$ para la red de procesos "Regulación de la redistribución del citoesqueleto" y una mejor puntuación de enriquecimiento y valor de p para "Unión" ($p = 9.4 \cdot 10^{-26}$) en el término de funciones moleculares de GO. Debe indicarse que se encontraron 26 ligandos en esta lista que caracterizaban al grupo de "Recidiva" (tabla 7D).

Tabla 7A. Proteínas subexpresadas y sobreexpresadas en recaída de cáncer de mama triple negativo

Gen	Proteína	Intervalos de confianza			Número de péptido
		Media	Mín.	Máx.	
CYP2A6	Citocromo P450 2A6	5.532	3.695	8.322	7
ALOX15B	Araquidonato 15-lipoxigenasa B	5.031	3.61	7.064	10
SDR16C5	Retinol deshidrogenasa 2 epidérmica	5.394	3.079	9.449	4
HLA-A	Antígeno de histocompatibilidad de HLA clase I. Cadena A-33 alfa	3.504	2.388	5.128	4
GUSB	Beta-glucuronidasa	2.962	2.209	3.971	18
S100A7	Proteína S100-A7	2.952	1.93	4.509	2
HPGD	15-hidroxiprostaglandina deshidrogenasa [NAD+]	2.917	1.896	4.542	5
DHRS2	Miembro 2 de la familia de deshidrogenasa/reductasa SDR	3.134	1.885	5.283	7
FKBP5	Peptidil-prolil cis-trans isomerasa FKBP5	3.329	1.822	6.087	6
ACSL3	Ácido graso de cadena larga-CoA ligasa 3	2.536	1.803	3.581	12
NAMPT	Nicotinamida fosforribosiltransferasa	2.566	1.788	3.695	11
KRT8	Queratina de tipo II del citoesqueleto 8	2.782	1.678	4.622	14
EEF1A1	Factor de elongación 1-alfa 1	2.348	1.674	3.317	12
NA	Proteína similar a ribonucleoproteína G nuclear pequeña	2.505	1.669	3.818	2
DBI	Proteína de unión a acil-CoA	2.266	1.595	3.249	6
SCP2	Proteína de transferencia de lípidos no específica	2.129	1.571	2.881	10
MDH2	Malato deshidrogenasa. Mitocondrial	2.226	1.567	3.166	11
CALR	Calreticulina	1.998	1.564	2.531	21
TM9SF3	Miembro 3 de superfamilia transmembrana 9	2.576	1.538	4.319	5
UAP1L1	Proteína 1 similar a UDP-N-acetilhexosamina pirofosforilasa	2.268	1.529	3.401	3
SNRPB	Proteínas B y B' asociadas a ribonucleoproteína nuclear pequeña	2.079	1.517	2.834	10
SEC14L2	Proteína 2 similar a SEC14	2.471	1.476	4.225	4
YBX1	Proteína 1 de unión a elemento sensible a nucleasa	2.086	1.464	3.001	6
IPO9	Importina-9	2.527	1.42	4.424	3
KPNB1	Subunidad beta-1 de importina	2.1	1.409	3.081	10
HLA-B	Antígeno de histocompatibilidad de HLA clase I. Cadena B-14 alfa	2.154	1.386	3.375	3
MCCC2	Metilcrotonoil-CoA carboxilasa, cadena beta. Mitocondrial	1.905	1.377	2.66	12
RAB5A	Proteína Rab-5A relacionada con Ras	2.185	1.366	3.557	3
TPM3	Tropomiosina alfa-cadena 3	2.182	1.344	3.648	7
AKR1C2	Miembro C2 de familia 1 de aldo-cetorreductasa	2.442	1.337	4.435	5
IDI1	Isopentenil-difosfato Delta-isomerasa 1	2.071	1.335	3.198	6
CNN2	Calponina-2	2.131	1.335	3.388	4
GOT1	Aspartato aminotransferasa. Citoplasmática	1.983	1.33	2.99	7
THBS1	Trombospondina-1	1.728	1.316	2.285	23
DPYSL3	Proteína 3 relacionada con dihidropirimidinasa	1.892	1.313	2.712	12
DSP	Desmoplaquina	1.818	1.311	2.531	25
CRABP2	Proteína 2 de unión a ácido retinoico celular	1.923	1.31	2.816	8
HSP90AB1	Proteína de choque térmico HSP 90-beta	1.927	1.309	2.921	25

KPNA2	Subunidad alfa-2 de importina	2.158	1.308	3.501	5
DDT	D-dopacromo descarboxilasa	2.116	1.301	3.485	5
IDH2	Isocitrato deshidrogenasa [NADP]. Mitocondrial	1.733	1.299	2.304	20
G6PD	Glucosa-6-fosfato 1-deshidrogenasa	1.751	1.298	2.376	18
S100A11	Proteína S100-A11	2.031	1.289	3.176	3
PLIN2	Perilipina-2	2.216	1.288	3.846	4
GPI	Glucosa-6-fosfato isomerasa	1.739	1.277	2.349	16
NME2	Nucleósido difosfato cinasa B	1.678	1.268	2.215	11
NDRG1	Proteína NDRG1	1.838	1.268	2.663	5
ALCAM	Antígeno CD166	1.865	1.255	2.789	7
ITGAM	Integrina alfa-M	2.019	1.246	3.283	5
FTL	Cadena ligera de ferritina	1.892	1.24	3.011	9
IPO5	Importina-5	1.9	1.238	2.936	8
TUBA1C	Tubulina alfa-cadena 1C	1.752	1.236	2.503	4
SORD	Sorbitol deshidrogenasa	2.005	1.227	3.329	4
USP15	Ubiquitina carboxil-terminal hidrolasa 15	1.931	1.209	3.115	3
TOP2B	ADN topoisomerasa 2-beta	1.671	1.206	2.333	6
FKBP4	Peptidil-prolil cis-trans isomerasa FKBP4	1.715	1.193	2.489	18
AKR1B15	Miembro B15 de familia 1 de aldo-cetorreductasa supuesta	1.969	1.193	3.263	3
SAR1A	Proteína de unión a GTP SAR1a	1.725	1.184	2.498	5
STK3	Serina/treonina-proteína cinasa 3	1.746	1.184	2.563	2
CFL2	Cofilina-2	1.673	1.181	2.4	2
PPA2	Pirofosfatasa 2 inorgánica. Mitocondrial	2.403	1.179	4.955	2
AP1M2	Subunidad del complejo AP-1 mu-2	1.778	1.178	2.732	4
KRT7	Queratina de tipo II del citoesqueleto7	2.271	1.178	4.914	26
SET	Proteína SET	1.678	1.175	2.438	6
PPP2R4	Activador de serina/treonina-proteína fosfatasa 2A	1.969	1.171	3.321	2
PRKCSH	Subunidad beta de glucosidasa 2	1.592	1.167	2.18	15
XRCC5	Proteína 5 de complementación cruzada de reparación de rayos X	1.502	1.164	1.936	23
CALD1	Caldesmon	1.676	1.158	2.426	12
ENAH	Homólogo de proteína permitida	1.911	1.158	3.183	3
ACOX1	Acil-coenzima A oxidasa 1 peroxisomal	1.774	1.156	2.804	7
CRAT	Carnitina	1.862	1.156	3.019	4
THBS2	Trombospondina-2	1.628	1.148	2.323	10
EEF1D	Factor de elongación 1-delta	1.631	1.147	2.356	10
DHCR24	24-Dehidrocolesterol reductasa	1.936	1.146	3.379	3
MSN	Moesina	1.412	1.145	1.724	35
H2AFV	Histona H2A.V	1.995	1.142	3.485	2
PPP4R1	Subunidad 1 reguladora de serina/treonina-proteína fosfatasa 4	1.888	1.14	3.209	2
CRABP1	Proteína 1 de unión a ácido retinoico celular	1.677	1.137	2.467	7
S100A8	Proteína S100-A8	1.522	1.134	2.046	9
ATP6V1A	Subunidad A catalítica de ATPasa de protones de tipo V	1.551	1.133	2.128	10
TMED7	Proteína 7 que contiene dominio emp24 transmembrana	2.07	1.126	3.85	3
ARF4	Factor de ADP ribosilación 4	1.692	1.123	2.576	6
TKT	Transcetolasa	1.584	1.122	2.208	21
PSME1	Subunidad 1 de complejo activador de proteosoma	1.519	1.118	2.057	11
TNC	Tenascina	1.574	1.116	2.269	44
NQO1	NAD(P)H deshidrogenasa [quinona] 1	1.542	1.108	2.152	6
SOD1	Superóxido dismutasa [Cu-Zn]	1.615	1.108	2.347	6
CAMK2D	Subunidad delta de proteína cinasa de tipo II dependiente de calcio/calmodulina	1.739	1.108	2.769	4
MAPK13	Proteína cinasa 13 activada por mitógeno	1.942	1.107	3.547	2
FASN	Ácido graso sintasa	1.563	1.106	2.223	56
HSD17B11	Estradiol 17-beta-deshidrogenasa 11	2.016	1.106	3.671	4
RAB1A	Proteína relacionada con Ras Rab-1A	1.551	1.099	2.203	5
NAPA	Proteína de unión a NSF alfa-soluble	1.752	1.099	2.864	5

CDK1	Proteína cinasa 1 de división celular	1.92	1.099	3.38	3
C1S	Subcomponente C1s del complemento	2.216	1.099	4.614	4
TUBB	Cadena beta de tubulina	1.463	1.098	1.942	15
FAH	Fumarilacetoacetasa	1.953	1.097	3.452	3
SEC23B	Proteína de transporte de proteínas Sec23B	1.497	1.092	2.062	10
IMPDH2	Inosina-5'-monofosfato deshidrogenasa 2	1.596	1.088	2.341	8
RAP1B	Proteína relacionada con Ras Rap-1b	1.46	1.083	1.972	7
ECM29	Homólogo de proteína ECM29 asociada al proteosoma	1.611	1.081	2.401	5
TUBA1B	Tubulina alfa-cadena 1 B	1.604	1.08	2.415	3
SMARCA5	Miembro 5 de subfamilia A de regulador de cromatina dependiente de actina asociado a la matriz relacionado con SWI/SNF	1.458	1.077	1.981	12
SQRDL	Sulfuro:quinona oxidorreductasa. Mitocondrial	1.415	1.076	1.861	14
PMVK	Fosfomevalonato cinasa	1.549	1.075	2.239	8
MYO6	Miosina-VI	1.634	1.074	2.472	9
IARS	Isoleucil-ARNt sintetasa. Citoplasmática	1.458	1.073	2.004	14
NDUFS8	NADH deshidrogenasa [ubiquinona] hierro-azufre proteína 8. Mitocondrial	1.671	1.072	2.652	2
RBM25	Proteína de unión a ARN 25	1.627	1.07	2.479	3
MCM6	Factor MCM6 de permiso de la replicación del ADN	1.488	1.069	2.085	7
PTGES3	Prostaglandina E sintasa 3	1.56	1.067	2.304	5
GGH	Gamma-glutamilo hidrolasa	1.775	1.067	2.933	3
COPE	Subunidad épsilos de coatómero	1.589	1.066	2.37	5
PRKDC	Subunidad catalítica de proteína cinasa dependiente de ADN	1.279	1.063	1.537	55
GLO1	Lactoilglutación liasa	1.477	1.062	2.062	6
IDH1	Isocitrato deshidrogenasa [NADP] citoplasmática	1.483	1.06	2.085	11
GSTO1	Glutación S-transferasa omega-1	1.54	1.059	2.244	7
CSE1L	Exportina-2	1.588	1.059	2.381	7
PPA1	Pirofosfatasa inorgánica	1.518	1.056	2.194	8
SSBP1	Proteína de unión a ADN monocatenario. Mitocondrial	1.467	1.055	2.041	8
PTBP1	Proteína 1 de unión a tramo de polipirimidina	1.472	1.052	2.1	14
CCT7	Subunidad eta de proteína 1 del complejo T	1.528	1.051	2.267	17
RPL8	Proteína L8 ribosómica de 60S	1.475	1.05	2.087	13
GOLGB1	Miembro 1 de subfamilia B de golgina	1.674	1.05	2.662	3
PPP3CA	Isoforma de subunidad alfa catalítica de serina/treonina-proteína fosfatasa 2B	1.672	1.05	2.685	2
GFPT1	Glucosamina--fructose-6-fosfato aminotransferasa [isomerización] 1	1.629	1.049	2.499	8
SFRS1	Factor de corte y empalme, rico en arginina/serina 1	1.569	1.047	2.373	8
SOD2	Superóxido dismutasa [Mn]. Mitocondrial	1.545	1.046	2.277	5
PGRMC1	Componente 1 de receptor de progesterona asociado a la membrana	1.662	1.041	2.592	3
DERL1	Derlina-1	1.902	1.041	3.49	2
SERBP1	Proteína de unión a ARN de inhibidor de activador de plasminógeno 1	1.512	1.04	2.211	9
CANX	Calnexina	1.416	1.039	1.942	18
PIIB	Peptidil-prolil cis-trans isomerasa B	1.499	1.038	2.186	17
PEPD	Xaa-Pro dipeptidasa	1.842	1.038	3.357	2
SARS	Seril-ARNt sintetasa. Citoplasmática	1.405	1.037	1.914	11
CALU	Calumenina	1.45	1.035	2.015	8
STAT3	Transductor de señales y activador de la transcripción 3	1.482	1.034	2.126	8
UGDH	UDP-glucosa 6-deshidrogenasa	1.358	1.033	1.779	17
POR	NADPH-citocromo P450 reductasa	1.392	1.033	1.859	9
ISYNA1	Inositol-3-fosfato sintasa 1	1.739	1.032	2.962	3
DNASE2	Desoxirribonucleasa-2-alfa	2.018	1.03	3.973	2
CLIC4	Proteína 4 de canal intracelular de cloruro	1.781	1.029	3.075	3

PGAM1	Fosfoglicerato mutasa 1	1.374	1.026	1.866	15
EIF2C2	Proteína argonauta-2	1.474	1.024	2.108	3
KRT18	Queratina de tipo I del citoesqueleto 18	2.195	1.024	4.949	5
DPP3	Dipeptidil peptidasa 3	1.514	1.023	2.236	11
RAP2B	Proteína relacionada con Ras Rap-2b	1.719	1.023	2.872	3
PAICS	Proteína multifuncional ADE2	1.366	1.021	1.825	12
RAN	Proteína Ran nuclear de unión a GTP	1.304	1.02	1.678	14
EPPK1	Epiplaquina	1.44	1.015	2.047	13
DDB1	Proteína 1 de unión a daño del ADN	1.487	1.015	2.203	10
KRT19	Queratina de tipo I del citoesqueleto 19	2.044	1.013	4.534	8
NONO	No-P	1.259	1.012	1.584	23
SERPINH1	Serpina H1	1.272	1.011	1.59	20
RPL35	Proteína ribosómica L35 de 60S	1.521	1.01	2.291	6
CALML5	Proteína 5 similar a calmodulina	1.554	1.009	2.377	7
HIST1H1C	Histona H1.2	1.468	1.008	2.12	9
NUDT3	Difosfoinositol polifosfato fosfohidrolasa 1	1.639	1.008	2.662	3
TES	Testina	1.669	1.008	2.833	5
EIF4A1	Factor 4A-I de iniciación eucariótico	1.366	1.007	1.83	14
SLC25A6	ADP/ATP translocasa 3	1.65	1.006	2.667	4
LRRC59	Proteína 59 que contiene repetición rica en leucina	1.489	1.003	2.217	7
IL4I1	L-amino-ácido oxidasa	1.507	1	2.243	3
ERH	Potenciador de homólogo rudimentario	1.863	1	3.455	2
LMNA	Prelam en-A/C	0.8	0.662	0.966	26
AHNAK	Proteína AHNAK asociada a diferenciación de neuroblastos	0.671	0.578	0.779	96
SPTAN1	Cadena alfa de espectrina. Cerebral	0.711	0.577	0.874	58
ACADVL	Acil-CoA deshidrogenasa específica de cadena muy larga. Mitocondrial	0.736	0.546	0.992	12
HSPG2	Proteína núcleo de proteoglicano de sulfato de heparano específica de membrana basal	0.67	0.535	0.842	53
UBC	Poliubiquitina-C	0.696	0.524	0.923	5
RBM39	Proteína de unión a ARN 39	0.7	0.516	0.949	7
CFH	Factor del complemento H	0.642	0.512	0.808	23
SPTBN1	Cadena beta de espectrina. Cerebral 1	0.635	0.505	0.797	34
HIST1H2BL	Histona H2B tipo 1-L	0.669	0.501	0.911	8
ITGB4	Integrina beta-4	0.661	0.498	0.875	17
KRT10	Queratina de tipo I del citoesqueleto 10	0.676	0.493	0.934	14
RAB1B	Proteína relacionada con Ras Rab-1B	0.674	0.483	0.941	6
SELENBP1	Proteína 1 de unión a selenio	0.639	0.479	0.853	12
NA	Proteína similar a proteína relacionada con Ras Rap-1b	0.67	0.471	0.959	2
KIAA1967	Proteína KIAA1967	0.664	0.47	0.941	7
CAD	Proteína CAD	0.666	0.467	0.966	12
MAGOHB	Homólogo 2 de proteína mago nashi	0.669	0.463	0.973	4
APCS	Componente P de amiloide sérico	0.659	0.461	0.941	6
UTRN	Utrofina	0.677	0.46	0.987	6
NES	Nestina	0.589	0.457	0.753	14
APOB	Apolipoproteína B-100	0.603	0.45	0.808	19
ASPN	Asporina	0.657	0.435	0.976	16
CTNNB1	Catenina beta-1	0.602	0.427	0.852	10
LAMA5	Subunidad alfa-5 de laminina	0.605	0.424	0.87	7
HRG	Glicoproteína rica en histidina	0.637	0.424	0.977	11
S100A10	Proteína S100-A10	0.592	0.423	0.818	7
TST	Tiosulfato sulfurotransferasa	0.622	0.422	0.926	8
CNN1	Calponina-1	0.636	0.413	0.983	3
CES1	Carboxilesterasa 1 del hígado	0.625	0.409	0.943	6
IGLC6	Región de cadena C de Ig lambda-6	0.61	0.404	0.899	2
LAMB2	Subunidad beta-2 de laminina	0.562	0.403	0.79	6
LRG1	Alfa-2-glicoproteína rica en leucina	0.619	0.402	0.935	3
EIF2C1	Proteína argonauta-1	0.609	0.401	0.93	2
MYO1 C	Miosina-Ic	0.553	0.4	0.767	18
F13A1	Cadena A de factor de coagulación XIII	0.542	0.398	0.737	11

APOH	Beta-2-glicoproteína 1	0.59	0.398	0.871	9
CAST	Calpastatina	0.607	0.396	0.935	5
SLC4A1	Proteína de transporte de aniones de banda 3	0.618	0.395	0.964	5
SUCLG2	Subunidad beta de succinil-CoA ligasa [que forma GDP]. Mitocondrial	0.62	0.395	0.965	4
F2	Protrombina	0.512	0.391	0.667	17
USP11	Ubiquitina carboxil-terminal hidrolasa 11	0.597	0.391	0.906	3
AMBP	Proteína AMBP	0.555	0.388	0.801	6
NID1	Nidogen-1	0.559	0.387	0.797	9
CCDC22	Proteína 22 que contiene dominio de superhélice	0.618	0.387	0.975	4
DDX60	Probable ARN helicasa dependiente de ATP DDX60	0.617	0.382	0.976	2
HDAC1	Histona desacetilasa 1	0.584	0.378	0.905	5
FABP4	Proteína de unión a ácidos grasos. Adipocito	0.602	0.374	0.972	7
ALG5	Doliquil-fosfato beta-glucosiltransferasa	0.604	0.369	0.976	3
LMO7	Proteína 7 de sólo dominio LIM	0.568	0.368	0.877	6
HPDL	Proteína similar a 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa	0.595	0.364	0.966	5
CAMK2B	Subunidad beta de proteína cinasa de tipo II dependiente de calcio/calmodulina	0.596	0.364	0.981	2
KRT15	Queratina de tipo I del citoesqueleto 15	0.558	0.363	0.855	8
GSTM3	Glutación S-transferasa Mu 3	0.593	0.362	0.963	3
SERPING1	Inhibidor de proteasa plasmática C1	0.525	0.359	0.766	7
PCOLCE	Potenciador 1 de procólgeno C-endopeptidasa	0.551	0.355	0.867	7
SERPINA4	Kalistatina	0.562	0.355	0.885	4
SERPINF1	Factor derivado de epitelio pigmentario	0.513	0.353	0.735	8
OLFML3	Proteína 3 similar a olfactomedina	0.537	0.35	0.819	4
CP	Ceruloplasmina	0.473	0.346	0.643	13
ACTB	Actina citoplasmática 1	0.481	0.343	0.675	8
WDR36	Proteína 36 que contiene repetición de WD	0.565	0.336	0.947	2
METTL7B	Proteína 7B similar a metiltransferasa	0.567	0.335	0.952	3
LBP	Proteína de unión a lipopolisacárido	0.57	0.333	0.978	3
MRPL13	Proteína ribosómica L13 de 39S. Mitocondrial	0.559	0.332	0.928	2
S100B	Proteína S100-B	0.562	0.331	0.95	2
APOA1	Apolipoproteína A-I	0.422	0.327	0.549	23
TINAGL1	Proteína similar a antígeno de nefritis tubulointersticial	0.492	0.324	0.756	5
ACOT2	Acil-coenzima A tioesterasa 2. Mitocondrial	0.518	0.324	0.818	3
GNB1	Proteína de unión a nucleótidos de guanina G(I)/G(S)/G(T), subunidad beta-1	0.553	0.324	0.927	2
PCCB	Cadena beta de propionil-CoA carboxilasa. Mitocondrial	0.558	0.324	0.95	2
CTSG	Catepsina G	0.522	0.323	0.86	3
CSNK1A1	Isoforma alfa de caseína cinasa I	0.561	0.322	0.963	2
CFD	Factor del complemento D	0.554	0.317	0.951	2
SAP30BP	Proteína de unión a SAP30	0.567	0.317	0.996	2
KNG1	Cinínógeno-1	0.508	0.307	0.857	10
APOA2	Apolipoproteína A-II	0.5	0.294	0.853	3
UAP1	UDP-N-acetilhexosamina pirofosforilasa	0.435	0.288	0.654	4
PLS1	Plastina-1	0.517	0.285	0.911	2
ARF3	Factor de ADP ribosilación 3	0.483	0.284	0.831	3
MYO1 G	Miosina-Ig	0.519	0.281	0.937	3
AFM	Afamina	0.482	0.276	0.838	5
RAB5C	Proteína relacionada con Ras Rab-5C	0.418	0.275	0.632	4
APOA4	Apolipoproteína A-IV	0.387	0.271	0.55	9
PTRF	Polimerasa I y factor de liberación de transcritos	0.415	0.269	0.645	6
CPB1	Carboxipeptidasa B	0.391	0.268	0.571	5
CD36	Glicoproteína 4 de plaquetas	0.476	0.267	0.841	2
ORM1	Alfa-1-glicoproteína ácida 1	0.405	0.265	0.625	7
SFRP1	Proteína 1 relacionada con frizzled secretada	0.418	0.254	0.676	3
CLEC3B	Tetranectina	0.434	0.251	0.75	3

TUBGCP2	Componente 2 del complejo de gamma-tubulina	0.497	0.25	0.976	2
EHD2	Proteína 2 que contiene dominio EH	0.352	0.247	0.506	9
HLA-C	Antígeno de histocompatibilidad de HLA clase I. Cadena Cw-15	0.387	0.247	0.601	5
PLIN4	Perilipina-4	0.45	0.244	0.84	3
GC	Proteína de unión a vitamina D	0.436	0.234	0.838	11
AGR2	Homólogo de proteína 2 de gradiente anterior	0.385	0.231	0.641	6
CMA1	Quimasa	0.312	0.221	0.446	8
PIGR	Receptor de inmunoglobulina polimérico	0.339	0.218	0.531	6
PLIN1	Perilipina-1	0.343	0.218	0.543	8
OLFML1	Proteína 1 similar a olfactomedina	0.399	0.217	0.739	2
ATL2	Atlantina-2	0.455	0.215	0.89	2
ABI3BP	Diana de Nesh-SH3	0.404	0.212	0.75	3
PRELP	Prolargina	0.32	0.192	0.57	16
HP	Haptoglobina	0.275	0.191	0.396	16
CPA3	Carboxipeptidasa A de mastocitos	0.309	0.189	0.507	4
MYH11	Miosina-11	0.262	0.179	0.382	13
TNXB	Tenascina-X	0.301	0.179	0.497	6
HIST2H2AC	Histona H2A tipo 2-C	0.259	0.177	0.376	4
LTF	Lactotransferrina	0.243	0.164	0.359	41
AOC3	Amina oxidasa primaria de membrana	0.232	0.161	0.328	11
DPT	Dermatopontina	0.253	0.161	0.397	7
TTR	Transtiretina	0.271	0.159	0.466	6
ORM2	Alfa-1-glicoproteína ácida 2	0.276	0.154	0.505	3
TPSAB1	Triptasa alfa-1	0.284	0.153	0.52	2
HIST3H2A	Histona H2A tipo 3	0.241	0.149	0.386	2
AZGP1	Zinc-alfa-2-glicoproteína	0.192	0.133	0.276	15
SOD3	Superóxido dismutasa extracelular [Cu-Zn]	0.227	0.132	0.391	3
COL6A6	Cadena alfa-6(VI) de colágeno	0.257	0.132	0.483	9
IGHA2	Región de cadena C de Ig alfa-2	0.23	0.128	0.415	8
MFAP4	Glicoproteína 4 asociada a microfibrillas	0.231	0.121	0.433	2
OGN	Mimecan	0.135	0.102	0.178	15
IGHA1	Región de cadena C de Ig alfa-1	0.112	0.081	0.152	14
ELN	Elastina	0.141	0.08	0.248	4
APOD	Apolipoproteína D	0.107	0.075	0.152	10
DCN	Decorina	0.103	0.07	0.153	19
LGALS4	Galectina-4	0.106	0.059	0.191	3
IGJ	Cadena inmunoglobulina J	0.122	0.049	0.291	2
PIP	Proteína inducible por prolactina	0.077	0.039	0.152	5
DES	Desmina	0.03	0.017	0.051	3
ARHGAP1	Proteína 1 activante de Rho GTPasa	1.289	1.002	1.716	8

Tabla 7B. Función molecular de ontología génica (GO) - recaída de cáncer de mama triple negativo

	Funciones moleculares	Valor de p	Razón
1	Unión	9.410e-26	324/13778
2	Unión a proteínas	5.514e-25	249/8829
3	Actividad de receptor de CMH de clase I	3.277e-17	14/31
4	Unión a glicosaminoglicanos	4.145e-13	24/214
5	Unión a polisacáridos	6.496e-13	25/239
6	Unión a patrones	6.496e-13	25/239
7	Unión a hidratos de carbono	1.109e-12	36/514
8	Unión a heparina	1.190e-12	21/166
9	Actividad de moléculas estructurales	8.422e-12	41/699
10	Unión a moléculas pequeñas	1.884e-11	95/2773
11	Actividad catalítica	2.085e-11	164/6069
12	Actividad oxidorreductasa, que actúa sobre el grupo CH-OH de donadores, NAD o NADP como aceptor	3.350e-11	18/139
13	Actividad oxidorreductasa, que actúa sobre el grupo CH-OH de donadores	1.883e-10	18/154
14	Unión a receptores	3.434e-10	61/1506
15	Unión a nucleótidos	4.193e-9	84/2573
16	Unión a nucleósidos fosfato	4.270e-9	84/2574

17	Unión a colágeno	6.695e-9	11/61
18	Actividad isomerasa	1.890e-8	16/160
19	Actividad hidrolasa	1.140e-7	82/2676
20	Actividad GTPasa	1.211e-7	19/257
21	Unión a actina	2.305e-7	23/381
22	Actividad superóxido dismutasa	4.297e-7	04/05
23	Actividad oxidorreductasa, que actúa sobre radicales superóxido como aceptor	4.297e-7	04/05
24	Actividad oxidorreductasa	5.270e-7	36/839
25	Unión a GTP	7.314e-7	23/407
26	Constituyente estructural del citoesqueleto	8.242e-7	11/96
27	Unión a nucleótidos de guanilo	1.416e-6	23/423
28	Unión a ribonucleótidos de guanilo	1.416e-6	23/423
29	Actividad pirofosfatasa	1.521e-6	36/878
30	Actividad hidrolasa, que actúa sobre anhídridos de ácido, en anhídridos que contienen fósforo	1.645e-6	36/881
31	Actividad hidrolasa, que actúa sobre anhídridos de ácido	1.733e-6	36/883
32	Unión a ribonucleósido de purina trifosfato	2.038e-6	62/1960
33	Unión a calmodulina	2.914e-6	14/179
34	Unión a ribonucleótidos de purina	3.624e-6	62/1995
35	Unión a ribonucleótidos	3.683e-6	62/1996
36	Unión a nucleótidos de purina	4.683e-6	62/2011
37	Unión a proteínas del citoesqueleto	5.434e-6	30/703
38	Unión a ácido monocarboxílico	5.647e-6	09/75
39	Unión a coenzimas	6.287e-6	15/218
40	Unión a partículas de lipoproteínas de alta densidad	1.025e-5	04/09
41	Actividad nucleósido-trifosfatasa	1.032e-5	33/840
42	Unión a la matriz extracelular	1.108e-5	07/45
43	Unión a cofactores	2.797e-5	17/308
44	Actividad oxidorreductasa intramolecular	2.944e-5	07/52
45	Actividad de activador de fosfatidilcolina-esterol O-aciltransferasa	4.962e-5	03/05
46	Unión a esteroides	4.998e-5	09/98
47	Unión a ácido carboxílico	7.754e-5	13/210
48	Unión a partículas de lipoproteínas	8.777e-5	05/27
49	Unión a complejo de proteína-lípido	8.777e-5	05/27
50	Actividad transportadora de colesterol	1.023e-4	04/15

Tabla 7C. Proceso de ontología génica (GO) - recaída de cáncer de mama triple negativo

	Redes	Valor de p	Razón
1	Citoesqueleto_Filamentos intermedios	9.234e-12	19/81
2	Citoesqueleto_Regulación de la redistribución del citoesqueleto	1.330e-7	22/183
3	Adhesión celular_Adhesión a la matriz celular mediada por integrina	7.312e-6	21/214
4	Respuesta inmunitaria_Fagosoma en presentación de antígenos	1.609e-5	22/243
5	Citoesqueleto_Filamentos de actina	1.919e-5	18/176
6	Ciclo celular_Mitosis	2.418e-5	18/179
7	Adhesión celular_Interacciones célula-matriz	2.075e-4	18/211
8	Respuesta inmunitaria_Presentación de antígenos	2.719e-4	17/197
9	Citoesqueleto_Microtúbulos del huso	9.227e-4	11/109
10	Adhesión celular_Uniones celulares	9.275e-4	14/162

5 Tabla 7D. Enriquecimiento mediante función proteica - recaída de cáncer de mama triple negativo

Clase de proteína									Porcentaje		
	Real	n	R	N	Esperado	Razón	Valor de p	Puntuación z	En conjunto de datos	En función proteica	Función proteica en base de datos
Ligandos	26	382	514	23844	8,235	3,157	2,918E-07	6,309	6.81%	5.06%	2.16%
Fosfatasa	8	382	230	23844	3,685	2,171	3,259E-02	2,277	2.09%	3.48%	0.96%

Proteasas	17	382	559	23844	8,956	1,898	9,214E-03	2,742	4.45%	3.04%	2.34%
Enzimas	80	382	2724	23844	43,64	1,833	5,155E-08	5,895	20.94%	2.94%	11.42%
Cinasas	12	382	654	23844	10,48	1,145	3,572E-01	0,4808	3.14%	1.83%	2.74%
Receptores	22	382	1565	23844	25,07	0,8775	3,034E-01	-0,6399	5.76%	1.41%	6.56%
Factores de transcripción	3	382	959	23844	15,36	0,1953	1,170E-04	-3,246	0.79%	0.31%	4.02%
Otro	215	382	16691	23844	267,4	0,804	7,684E-09	-5,898	56.28%	1.29%	70.00%

Para el grupo “sin recidiva”, 189 proteínas estaban significativamente expresadas de manera diferencial: 98 estaban sobreexpresadas y 91 estaban subexpresadas (tabla 8A). Para este grupo, la mejor puntuación para la red de procesos se obtuvo para “Adhesión celular_Adhesión a la matriz celular mediada por integrina” ($p=7.5 \cdot 10^{-11}$) (tabla 8C). La clase de proteínas “ligandos” se encontró que presentaba la mejor puntuación z en el módulo “Enriquecimiento para función proteica” con 15 proteínas (tabla 8D).

Tabla 8A. Proteínas subexpresadas y sobreexpresadas en ausencia de recaída de cáncer de mama triple negativo

Gen	Proteína	Intervalos de confianza			Número de péptido
		Media	Mín.	Máx.	
APOD	Apolipoproteína D	0.049	0.03	0.08	10
PIP	Proteína inducible por prolactina	0.069	0.016	0.224	5
IGHA2	Región C de Ig alfa-2	0.07	0.044	0.112	8
COL1A1	Cadena alfa-1(I) de colágeno	0.087	0.054	0.128	21
IGJ	Cadena de inmunoglobulina J	0.087	0.037	0.201	2
AZGP1	Zinc-alfa-2-glicoproteína	0.1	0.068	0.147	15
DCN	Decorina	0.155	0.096	0.269	19
OGN	Mimecan	0.16	0.118	0.214	11
TF	Serotransferrina	0.165	0.132	0.206	41
LTF	Lactotransferrina	0.18	0.088	0.373	36
COL6A6	Cadena alfa-6(VI) de colágeno	0.187	0.078	0.42	3
HMGCS2	Hidroximetilglutaril-CoA sintasa. Mitocondrial	0.215	0.119	0.391	4
DES	Desmina	0.22	0.111	0.428	2
ADH1C	Alcohol deshidrogenasa 1C	0.299	0.12	0.681	2
AKR1C1	Miembro C1 de familia 1 de aldo-ceto reductasa	0.306	0.164	0.565	2
TTR	Transtiretina	0.327	0.222	0.484	6
DPT	Dermatopontina	0.333	0.2	0.562	4
OLFML3	Proteína 3 similar a olfactomedina	0.35	0.197	0.617	4
DHRS2	Miembro 2 de familia de deshidrogenasa/reductasa SDR	0.353	0.186	0.668	7
HIST3H2A	Histona H2A tipo 3	0.359	0.242	0.529	2
PLIN1	Perilipina-1	0.361	0.217	0.585	7
CLEC3B	Tetranectina	0.38	0.173	0.804	2
BCCIP	Proteína de interacción con BRCA2 y CDKN1A	0.381	0.209	0.678	2
IGHG1	Región de cadena C de Ig gamma-1	0.398	0.275	0.571	12
LBP	Proteína de unión a lipopolisacárido	0.407	0.24	0.686	3
HPGD	15-hidroxiprostaglandina deshidrogenasa [NAD+]	0.41	0.251	0.654	5
OAT	Ornitina aminotransferasa. Mitocondrial	0.416	0.301	0.565	20
CFD	Factor del complemento D	0.417	0.218	0.781	2
HP	Haptoglobina	0.421	0.302	0.58	13
HPX	Hemopexina	0.421	0.214	0.912	16
GC	Proteína de unión a vitamina D	0.423	0.291	0.605	9
LRG1	Alfa-2-glicoproteína rica en leucina	0.426	0.247	0.723	3
SERPINA4	Kalistatina	0.435	0.234	0.792	4
AOC3	Amina oxidasa primaria de membrana	0.436	0.3	0.633	10
APOA4	Apolipoproteína A-IV	0.438	0.256	0.754	6
PTRF	Polimerasa I y factor de liberación de transcritos	0.443	0.26	0.738	5
ALOX15B	Araquidonato 15-lipoxigenasa B	0.448	0.285	0.702	10
MYH11	Miosina-11	0.457	0.343	0.61	13

MFAP4	Glicoproteína 4 asociada a microfibrillas	0.459	0.259	0.807	2
ORM1	Alfa-1-glicoproteína ácida 1	0.46	0.26	0.8	4
IDI1	Isopentenil-difosfato Delta-isomerasa 1	0.463	0.263	0.798	5
SFRP1	Proteína 1 relacionada con frizzled secretada	0.464	0.311	0.699	3
NA	Región GM607 de cadena V-II de Ig kappa (fragmento)	0.465	0.267	0.803	2
MCCC1	Metilcrotonoil-CoA carboxilasa, subunidad alfa. Mitocondrial	0.465	0.228	0.917	2
CP	Ceruloplasmina	0.467	0.349	0.624	11
CYP2A6	Citocromo P450 2A6	0.469	0.3	0.726	7
AHSG	Alfa-2-HS-glicoproteína	0.471	0.191	0.997	4
AACS	Acetoacetyl-CoA sintetasa	0.474	0.235	0.916	2
AMBP	Proteína AMBP	0.475	0.334	0.674	5
CMA1	Quimasa	0.48	0.344	0.679	6
IGLC6	Región de cadena C de Ig lambda-6	0.482	0.333	0.697	2
MCCC2	Metilcrotonoil-CoA carboxilasa, cadena beta. Mitocondrial	0.482	0.322	0.712	11
BGN	Biglicano	0.483	0.365	0.631	19
UROS	Uroporfirinógeno-III sintasa	0.483	0.281	0.808	3
AKR1B15	Miembro B15 de familia 1 de aldoo-cetorreductasa supuesta	0.487	0.308	0.773	3
HAO	3-Hidroxiantranilato 3,4-dioxigenasa	0.496	0.287	0.846	2
ASPN	Asporina	0.497	0.364	0.672	15
IGHM	Región de cadena C de Ig mu	0.498	0.369	0.682	15
PIGR	Receptor de inmunoglobulina polimérico	0.505	0.307	0.81	5
HBA1	Subunidad alfa de hemoglobina	0.51	0.29	0.881	10
F2	Protrombina	0.516	0.397	0.673	14
TNXB	Tenascina-X	0.519	0.309	0.897	6
SDCBP	Sintetina-1	0.522	0.337	0.812	5
ACSS3	Miembro 3 de familia de acil-CoA sintetasa de cadena corta. Mitocondrial	0.526	0.285	0.961	2
LPP	Pareja de lipoma preferida	0.529	0.355	0.787	10
SOD3	Superóxido dismutasa extracelular [Cu-Zn]	0.54	0.314	0.886	3
OPLAH	5-Oxoprolinasa	0.546	0.332	0.923	13
DNAJA3	Miembro 3 de subfamilia A de homólogo de DnaJ. Mitocondrial	0.548	0.325	0.908	4
APOH	Beta-2-glicoproteína 1	0.555	0.323	0.948	5
PCOLCE	Potenciador 1 de procolágeno C-endopeptidasa	0.556	0.36	0.848	6
ALDH6A1	Metilmalonato-semialdehído deshidrogenasa [acilante]. Mitocondrial	0.559	0.356	0.862	7
SLC9A3R1	Cofactor NHE-RF1 regulatorio del intercambio de Na(+)/H(+)	0.567	0.368	0.865	4
TWF1	Twinfilina-1	0.579	0.375	0.886	4
CTBP2	Proteína 2 de unión C-terminal	0.589	0.362	0.954	3
CYB5A	Citocromo b5	0.594	0.397	0.879	4
AHNAK	Proteína AHNAK asociada a diferenciación de neuroblastos	0.597	0.48	0.739	61
PLG	Plasminógeno	0.6	0.409	0.875	12
CLU	Clusterina	0.605	0.384	0.973	8
ERLIN2	Erlina-2	0.607	0.385	0.952	4
EFEMP1	Proteína 1 de la matriz extracelular que contiene EGF	0.608	0.391	0.937	3
ERLIN2	Erlina-2	0.609	0.383	0.959	4
KRT1	Queratina de tipo II del citoesqueleto1	0.612	0.408	0.955	13
SERPING1	Inhibidor de proteasa plasmática C1 inhibidor	0.616	0.397	0.961	6
HIST1H2AC	Histona H2A tipo 1-C	0.619	0.415	0.926	2
ASS1	Arg en inosuccinato sintasa	0.619	0.388	0.981	4
HIST2H2AC	Histona H2A tipo 2-C	0.62	0.429	0.898	4
SCP2	Proteína de transferencia de lípidos no específica	0.643	0.467	0.888	10
HIST1H2BK	Histona H2B tipo 1-K	0.646	0.466	0.874	6
MGST1	Glutathión S-transferasa 1 microsomal	0.648	0.421	0.999	4

C4BPA	Cadena alfa de proteína de unión a C4b-	0.669	0.448	0.997	4
SELENBP1	Proteína 1 de unión a selenio	0.765	0.6	0.976	11
ADAR	Adenosina desaminasa específica de ARN bicatenario	1.324	1.002	1.738	11
CHD4	Proteína 4 de unión a cromodominio-helicasa-ADN	1.344	1.029	1.757	11
SAMHD1	Proteína 1 que contiene dominio SAM y dominio HD	1.347	1.055	1.713	13
PSME1	Subunidad 1 de complejo activador de proteosoma	1.347	1.022	1.786	9
NONO	Proteína de unión a octámero que contiene dominio distinto de POU	1.366	1.073	1.731	19
DDX5	ARN helicasa DDX5 dependiente de ATP probable	1.372	1	1.864	7
NCL	Nucleolina	1.376	1.019	1.891	19
GRB2	Proteína 2 unida a receptor de factor de crecimiento	1.409	1.036	1.941	8
CCT2	Subunidad beta de proteína 1 del complejo T	1.416	1.064	1.877	13
HNRNPA2B1	Ribonucleoproteínas nucleares heterogéneas A2/B1	1.441	1.024	2.14	21
FBL	ARNr 2'-O-metiltransferasa fibrilarina	1.444	1.047	1.99	9
PRKAR2A	Subunidad reguladora de proteína cinasa de tipo II dependiente de AMPc	1.445	1.043	2.019	6
TRIM28	Factor 1-beta intermediario de la transcripción	1.449	1.13	1.857	17
DYNLL1	Cadena 1 ligera de dineína. Citoplasmática	1.46	1.042	2.066	4
HK1	Hexocinasa-1	1.463	1.002	2.228	12
DNM2	Dinamina-2	1.481	1.071	2.035	9
STIP1	Fosfoproteína 1 inducida por estrés	1.49	1.076	2.102	11
S100A8	Proteína S100-A8	1.5	1.106	2.024	9
SNRNPB	Proteínas B y B' asociadas a ribonucleoproteína nuclear pequeña	1.505	1.071	2.146	10
EZR	Ezrina	1.522	1.05	2.208	9
P4HB	Proteína disulfuro-isomerasa	1.522	1.033	2.274	28
ATP6V1A	Subunidad A catalítica de ATPasa de protones de tipo V	1.529	1.073	2.203	9
HSP90B1	Endoplasmína	1.53	1.212	1.954	32
CALR	Calreticulina	1.533	1.168	2.03	18
HSP90B1	Endoplasmína	1.537	1.213	1.979	32
PAICS	Proteína multifuncional ADE2	1.538	1.108	2.14	10
MAP2K2	Proteína cinasa cinasa 2 activada por mitógeno de especificidad doble	1.539	1.031	2.33	2
H2AFY	Histona núcleo macro-H2A.1	1.542	1.078	2.199	10
DEK	Proteína DEK	1.545	1.13	2.127	8
SET	Proteína SET	1.55	1.099	2.189	6
ACTR3	Proteína 3 relacionada con actina	1.552	1.129	2.13	12
ACTG1	Actina citoplasmática 2	1.559	1.103	2.197	6
GAA	Alfa-glucosidasa lisosomal	1.568	1.078	2.297	10
LCP1	Plastina-2	1.569	1.126	2.193	20
XRCC5	Proteína 5 de complementación cruzada de reparación de rayos X	1.583	1.103	2.286	16
SSRP1	Subunidad SSRP1 del complejo FACT	1.588	1.067	2.356	8
KRT14	Queratina de tipo I del citoesqueleto 14	1.588	1.011	2.549	5
HSPE1	Proteína de choque térmico de 10 kDa, mitocondrial	1.591	1.083	2.363	6
TNC	Tenascina	1.609	1.114	2.496	38
EIF2S3	Subunidad 3 del factor de iniciación 2 de la traducción eucariota	1.61	1.127	2.307	3
WARS	Triptofanil-ARNt sintetasa. Citoplasmática	1.615	1.001	2.598	9
HSPA5	Proteína regulada por glucosa de 78 kDa	1.623	1.177	2.298	30
SSR1	Subunidad alfa de proteína asociada a translocón	1.626	1.016	2.583	3
CAMK2D	Subunidad delta de proteína cinasa de tipo II dependiente de calcio/calmodulina	1.631	1.07	2.574	3

PPIA	Peptidil-prolil cis-trans isomerasa A	1.633	1.012	2.56	14
MRPL19	Proteína L19 ribosómica de 39S. Mitochondrial	1.635	1.087	2.459	4
ERH	Potenciador de homólogo rudimentario	1.642	1.01	2.699	2
CALU	Calumenina	1.649	1.133	2.418	7
LRRC59	Proteína 59 que contiene repetición rica en leucina	1.656	1.14	2.419	7
ERH	Potenciador de homólogo rudimentario	1.657	1.017	2.724	2
PAPSS1	3'-Fosfoadenosina 5'-fosfosulfato sintasa 1 bifuncional	1.677	1.113	2.551	13
CFL1	Cofilina-1	1.681	1.054	2.543	17
MSN	Moesina	1.695	1.349	2.133	32
ISYNA1	Inositol-3-fosfato sintasa 1	1.698	1.016	2.853	3
RBMX	Ribonucleoproteína G nuclear heterogénea	1.706	1.08	2.706	6
MAT2B	Metionina adenosiltransferasa 2, subunidad beta	1.711	1.002	2.923	3
AKR7A3	Miembro 3 de aldehído reductasa de aflatoxina B1	1.711	1	2.994	2
RAN	Proteína Ran nuclear de unión a GTP	1.722	1.3	2.29	9
ARF1	Factor de ADP ribosilación 1	1.722	1.176	2.553	5
NME2	Nucleósido difosfato cinasa B	1.725	1.191	2.515	9
RPS27A	Proteína S27a ribosómica de ubiquitin-40S	1.733	1.192	2.533	4
TUBB	Cadena beta de tubulina	1.758	1.118	2.706	15
SLC2A1	Familia 2 de portador de solutos. Miembro 1 de transportador de glucosa facilitado	1.782	1.081	3.003	3
SMARCA5	Miembro 5 de subfamilia A de regulador de cromatina dependiente de actina asociado a la matriz relacionado con SWI/SNF	1.796	1.164	2.832	4
YBX1	Proteína 1 de unión a elemento sensible a nucleasa	1.797	1.176	2.765	6
PAK2	Serina/treonina-proteína cinasa PAK 2	1.804	1.079	3.009	2
CTNBL1	Proteína 1 similar a beta-catenina	1.834	1.054	3.211	4
MACF1	Factor 1 de unión cruzada a actina de microtúbulos. Isoformas 1/2/3/5	1.838	1.109	3.039	3
USP15	Ubiquitina carboxil-terminal hidrolasa 15	1.853	1.263	2.737	4
RPS9	Proteína S9 ribosómica de 40S	1.862	1.195	3.145	14
AP1B1	Subunidad beta-1 del complejo AP-1	1.877	1.2	2.947	10
CPNE3	Copina-3	1.914	1.221	3.052	4
EIF4A1	Factor de iniciación eucariota 4A-I	1.921	1.446	2.559	13
EIF4A1	Factor de iniciación eucariota 4A-I	1.927	1.457	2.614	13
TUBA1B	Tubulina alfa-cadena 1 B	1.929	1.063	3.529	2
CPNE1	Copina-1	1.932	1.214	3.123	4
MIL12B	Cadena ligera reguladora de miosina 12B	1.943	1.43	2.651	7
MAN2B1	Alfa-manosidasa lisosomal	1.952	1.22	3.123	5
MAPRE1	Miembro 1 de familia de proteína RP/EB asociada a microtúbulos	1.973	1.217	3.188	3
CSDE1	Proteína E1 que contiene dominio de choque frío	1.975	1.057	3.613	4
SOD2	Superóxido dismutasa [Mn]. Mitochondrial	1.991	1.332	2.986	5
GSTM1	Glutatión S-transferasa Mu 1	1.993	1.1	3.682	2
MRPL9	Proteína L9 ribosómica de 39S. Mitochondrial	1.994	1.163	3.469	3
AARS	Alanil-tRNA sintetasa. Citoplasmática	2.001	1.33	3.056	9
KRT6A	Queratina de tipo II del citoesqueleto 6A	2.004	1.09	3.811	3
KRT15	Queratina de tipo I del citoesqueleto 15	2.049	1.271	3.401	8
KDM1A	Histona desmetilasa 1A específica de lisina	2.069	1.065	3.93	2
LSP1	Proteína 1 específica de linfocitos	2.077	1.047	4.086	2
TPM1	Tropomiosina alfa-cadena 1	2.089	1.296	3.316	12
NME1	Nucleósido difosfato cinasa A	2.162	1.395	3.349	4
ACTN4	Alfa-actinina-4	2.47	1.088	4.765	22
AP1M1	Subunidad mu-1 de complejo AP-1	2.492	1.437	4.336	3
EEF1A1	Factor de elongación 1-alfa 1	2.508	1.538	4.473	11
ACP2	Fosfatasa ácida lisosomal	2.543	1.451	4.436	3
ITGAM	Integrina alfa-M	2.555	1.486	4.406	3

MAPK13	Proteína cinasa 13 activada por mitógeno	2.761	1.514	5.106	2
SSB	Proteína de lupus La	2.884	1.705	4.803	5
AGR2	Homólogo de proteína 2 de gradiente anterior	6.456	3.28	12.577	3

Tabla 8B. Función molecular de ontología génica (GO) - ausencia de recaída de cáncer de mama triple negativo

	Funciones moleculares	Valor de p	Razón
1	Unión a proteínas	1.134e-22	168/8829
2	Unión	1.241e-21	210/13778
3	Unión a moléculas pequeñas	5.986e-10	65/2773
4	Unión a nucleótidos	2.893e-8	58/2573
5	Unión a nucleósidos fosfato	2.933e-8	58/2574
6	Actividad oxidoreductasa, que actúa sobre el grupo CH-OH de donadores, NAD o NADP como aceptor	3.779e-8	12/139
7	Constituyente estructural del citoesqueleto	8.925e-8	10/96
8	Actividad oxidoreductasa, que actúa sobre el grupo CH-OH de donadores	1.177e-7	12/154
9	Actividad de moléculas estructurales	6.414e-7	24/699
10	Actividad catalítica	1.507e-6	99/6069
11	Unión a ribonucleótidos de purina	3.651e-6	44/1995
12	Unión a ribonucleótidos	3.699e-6	44/1996
13	Actividad aldo-ceto reductasa (NADP)	4.047e-6	05/23
14	Actividad alditol:NADP+ 1-oxidoreductasa	4.128e-6	04/11
15	Unión a nucleótidos de purina	4.489e-6	44/2011
16	Unión a ribonucleósido de purina trifosfato	5.512e-6	43/1960
17	Unión a la superficie celular	5.773e-6	07/64
18	Unión a proteínas idénticas	1.006e-5	27/992
19	Unión a enzimas	1.157e-5	32/1302
20	Actividad oxidoreductasa	1.449e-5	24/839
21	Unión a actina	1.843e-5	15/381
22	Actividad alcohol deshidrogenasa (NADP+)	2.182e-5	04/16
23	Unión a proteínas del citoesqueleto	2.724e-5	21/703
24	Unión a receptores	3.475e-5	34/1506
25	Unión A compuestos heterocíclicos	3.705e-5	92/5912
26	Unión a compuestos cíclicos orgánicos	3.731e-5	92/5913
27	Unión a ribonucleótidos de adenilo	6.522e-5	35/1621
28	Actividad endopeptidasa de tipo serina	7.581e-5	10/203
29	Unión a nucleótidos de adenilo	7.650e-5	35/1634
30	Unión a ATP	1.038e-4	34/1592
31	Actividad metilcrotonoil-CoA carboxilasa	1.162e-4	02/02
32	Actividad androsterona deshidrogenasa (específica de B)	1.162e-4	02/02
33	Unión a glicosaminoglicanos	1.173e-4	10/214
34	Unión a proteínas no plegadas	1.445e-4	8/140
35	Unión a hidratos de carbono	1.586e-4	16/514
36	Actividad peptidasa de tipo serina	2.261e-4	10/232
37	Actividad serina hidrolasa	2.507e-4	10/235
38	Actividad hidrolasa	2.554e-4	48/2676
39	Unión a polisacáridos	2.868e-4	10/239
40	Unión a patrones	2.868e-4	10/239
41	Unión a chaperonas	3.159e-4	05/55
42	Actividad nucleósido-trifosfatasa	3.259e-4	21/840
43	Unión a filamentos de actina	4.356e-4	06/90
44	Unión a heparina	4.590e-4	8/166
45	Actividad pirofosfatasa	5.807e-4	21/878
46	Actividad hidrolasa, que actúa sobre anhídridos de ácido, en anhídridos que contienen fósforo	6.067e-4	21/881
47	Actividad hidrolasa, que actúa sobre anhídridos de ácido	6.246e-4	21/883
48	Unión al complemento	6.284e-4	03/16
49	Actividad cetoesteroide monooxigenasa	6.876e-4	02/04
50	Actividad 17-alfa,20-alfa-dihidroxipregn-4-en-3-ona deshidrogenasa	6.876e-4	02/04

Tabla 8C. Proceso de ontología génica (GO) - ausencia de recaída de cáncer de mama triple negativo

	Redes de procesos	Valor de p	Razón
1	Adhesión celular_Adhesi�n a la matriz celular mediada por integrina	7.479e-11	24/214
2	Citoesqueleto_Filamentos intermedios	3.098e-9	14/81
3	Citoesqueleto_Regulaci�n de la redistribución del citoesqueleto	5.148e-9	20/183
4	Citoesqueleto_Filamentos de actina	4.775e-7	17/176
5	Respuesta inmunitaria_Fagosoma en presentación de antígenos	2.548e-6	19/243
6	Respuesta inmunitaria_Fagocitosis	1.175e-5	17/222
7	Inflamaci�n_Se�nalizaci�n de anfoterina	7.625e-5	11/118
8	Ciclo celular_Mitosis	2.233e-4	13/179
9	Inflamaci�n_Sistema de calicreína-cinina	3.088e-4	13/185
10	Inflamaci�n_Se�nalizaci�n de IL-6	3.807e-4	10/119

Tabla 8D. Enriquecimiento mediante función proteica - ausencia de recaída de cáncer de mama tiple negativo

5

Clase de proteína	Real	n	R	N	Esperado	Razón	Valor de p	Puntuación z	Porcentaje		
									En conjunto de datos	En función proteica	Función proteica en base de datos
Ligandos	15	235	514	23844	5,066	2,961	1,925E-04	4,484	6.38%	2.92%	2.16%
Enzimas	49	235	2724	23844	26,85	1,825	2,103E-05	4,565	20.85%	1.80%	11.42%
Cinasas	10	235	654	23844	6,446	1,551	1,139E-01	1,427	4.26%	1.53%	2.74%
Fosfatasa	3	235	230	23844	2,267	1,323	3,958E-01	0,4918	1.28%	1.30%	0.96%
Proteasas	7	235	559	23844	5,509	1,271	3,141E-01	0,6458	2.98%	1.25%	2.34%
Receptores	5	235	1565	23844	15,42	0,3242	1,553E-03	-2,759	2.13%	0.32%	6.56%
Factores de transcripción	3	235	959	23844	9,452	0,3174	1,365E-02	-2,153	1.28%	0.31%	4.02%
Otro	143	235	16691	23844	164,5	0,8693	1,631E-03	-3,076	60.85%	0.86%	70.00%

2.3. Clasificación basada en el estado de recidiva

Los inventores investigaron si podían detectar diferencias entre grupos con "recidiva" y "sin recidiva" en cuanto a los niveles de proteína en los tumores triples negativos mediante análisis de OPLS. Este análisis se realizó sobre 549 proteínas para las que estaba disponible información cuantitativa en todos los tumores. El modelo de OPLS, inicialmente basado en las 549 proteínas, se optimizó mediante la eliminación gradual de proteínas con valor de VIP pequeño (importancia variable en la proyección). Se realizó esto hasta que el modelo ya no se mejoraba tal como se determinó mediante el valor de p de CV-ANOVA, indicativo de la probabilidad de que el modelo sea el resultado de una posibilidad sola. El modelo de OPLS optimizado incluí 58 proteínas ($p = 2.1 \cdot 10^{-15}$) (figura 2). Entre estas proteínas, se asignaron 33 al grupo sin recaída y 26 al grupo con recaída. Se compararon estas proteínas con una base de datos que consistía en rutas de se nalizaci n de proteínas conocidas utilizando Metacore. Para el grupo "sin recidiva", se encontraron 2 rutas significativas ($p < 0.05$): Coagulación sanguínea ($p = 4.4 \cdot 10^{-6}$) y Quimiotaxis_Acci n inhibitoria de lipoxina sobre quimiotaxis de neutrófilos inducida por fLMP ($p = 0.0003$). El grupo con recidiva se caracterizó por tan sólo una ruta significativa: Remodelación del citoesqueleto_Filamentos de queratina ($p = 7.9 \cdot 10^{-7}$) (tabla 9).

Tabla 9

		Mapas	Valor de p	Razón	
Sin recidiva	1	Coagulación sangu�nea_ Coagulación sanguínea	4,471E-06	4	39
	2	Quimiotaxis_ Acción inhibitoria de lipoxina sobre la quimiotaxis de neutrófilos inducida por fLMP	3,141E-04	3	46
Recidiva	1	Remodelación del citoesqueleto_ Filamentos de queratina	7,957E-07	4	36

25

2.4. Firma proteómica de tumores de mama triples negativos del grupo con "recidiva"

Combinando listas de proteínas obtenidas a partir de análisis univariante (con iQuantitator) y multivariante (OPLS), se generaron dos listas de proteínas que caracterizaban a los grupos con "recidiva" (9 proteínas) y "sin recidiva" (5 proteínas) de tumores de mama triples negativos (tablas 10A y B). No es posible asignar una ruta significativa para el grupo "sin recidiva" con una FDR<0.05; por otro lado, se encontró la ruta Remodelación del citoesqueleto_Filamentos de queratina ($p=1.9 \cdot 10^{-6}$) para el grupo con "Recidiva", según los análisis previos para este grupo. Entre estas proteínas, se sabe que trombospodina-1 es un ligando secretado. Aunque la desmoplaquina es una proteína de la membrana plasmática, se ha descrito previamente como proteína detectable en el suero (López-Farré A.J. *et al*, 2012).

Tabla 10A. Proteínas que caracterizan la "ausencia de recidiva" para cáncer de mama triple negativo

Biomarcadores para TNBC sin recidiva		GO uniprot	expresión	Razón de iTRAQ
WARS	Triptofanil-ARNt sintetasa	mitocondria	sobreexpresada	1.6
SAMHD1	Proteína 1 que contiene dominio SAM y dominio HD	núcleo	sobreexpresada	1.4
HSPE1	Proteína de choque térmico de 10 kDa	mitocondria	sobreexpresada	1.6
IGHG1	Región de cadena C de Ig gamma-1	secretada	subexpresada	0.4
HK1	hexocinasa-1	citosol	sobreexpresada	1.5

Tabla 10B. Proteínas que caracterizan la "recidiva" para cáncer de mama triple negativo

Biomarcadores para TNBC con recidiva		GO uniprot	expresión	Razón de iTRAQ
DSP	Desmoplaquina	membrana plasm.	sobreexpresada	1.8
ARHGAP1	Proteína 1 activante de Rho GTPasa	citosol	sobreexpresada	1.3
EPPK1	epiplaquina	citoplasma	sobreexpresada	1.4
KRT19	Queratina de tipo I del citoesqueleto 19	periferia celular	sobreexpresada	2.1
THBS1	Trombospodina-1	secretada	sobreexpresada	1.7
KRT8	Queratina de tipo II del citoesqueleto 8	filamento de quer.	sobreexpresada	2.7
IDH2	Isocitrato deshidrogenasa [NADP]	mitocondria	sobreexpresada	1.7
G6PD	Glucosa-6-fosfato 1-deshidrogenasa	citoplasma	sobreexpresada	1.7
DPYSL3	Proteína 3 relacionada con dihidropirimidinasa	citoplasma	sobreexpresada	1.9

2.5. Análisis de rutas de tumores individuales

También se realizó análisis de rutas sobre cada una de las 80 muestras tumorales por separado. Mediante esto, los inventores obtuvieron una huella de las rutas afectadas por cada tumor. Todas las proteínas con un nivel que difiere significativamente del nivel de proteína medio entre todos los tumores del "grupo con recidiva" o tumores del "grupo sin recidiva" se incluyeron en el análisis de tumores individuales; en total 1078 proteínas. Se mapearon las intensidades relativas de estas proteínas específicas de tumor en los mapas de rutas de la base de datos de Metacore. El análisis identificó las rutas que eran las más significativas en cada uno de los 80 conjuntos de datos de tumores individuales, medidas mediante la ruta exacta de Fisher. Los inventores utilizaron las clasificaciones de asociación como variables de entrada en el análisis multivariante para la comparación de muestras, basándose por tanto en el enriquecimiento de rutas. Para detectar alteraciones de rutas conectadas al riesgo de recidiva, los inventores realizaron un análisis de OLPLS sobre los datos de asociación de rutas. Se optimizó el modelo de OPLS tal como se describió en el análisis de grupos. Los inventores realizaron una eliminación gradual de variables (es decir, rutas) con menos influencia sobre el rendimiento de separación del modelo hasta que el modelo ya no se mejoraba. La ruta más significativa para el "grupo sin recidiva" es Glicólisis. Las rutas mejor clasificadas en el grupo con recidiva fueron Remodelación del citoesqueleto_Filamentos de queratina y Uniones Gap.

2.6. Validación de la expresión de proteína desregulada

Para proceder con las primeras etapas en la validación del análisis de EM, los inventores confirmaron la expresión diferencial de dos proteínas desreguladas mediante análisis de inmunotransferencia de tipo Western utilizando muestras de la misma cohorte de tumor de mama triple negativo. Se seleccionaron las proteínas trombospodina-1 y triptofanil-ARNt sintetasa para la validación basándose en su significancia potencial en la tumorigénesis del cáncer de mama. Se encontró que la expresión de trombospodina-1 estaba elevada en tumores de mama primarios del grupo "con recaída" en comparación con los tumores del grupo "sin recaída". A la inversa, se encontró que triptofanil-ARNt sintetasa estaba elevada en el grupo "sin recidiva" en comparación con

el grupo “con recidiva” (figura 3).

2.7. Valor de pronóstico de los marcadores

- 5 Se evaluó el valor de pronóstico de los marcadores a través de la estimación de la supervivencia global (OS) utilizando el método de Kaplan-Meier. Se dividieron los pacientes en dos categorías basándose en la mediana de los datos de expresión de iTraQ para cada marcador: expresión alta frente a baja.

10 Para el grupo “sin recidiva”, el tumor de pacientes con altos niveles de expresión de triptofanil-ARNt sintetasa (WARS), proteína de choque térmico de 10 kDa (HSPE1), proteína 1 que contiene dominio SAM y dominio HD (SAMHD1) y hexocinasa-1 (HK1) experimentó una DFS (supervivencia libre de enfermedad) significativamente mejor en comparación con los de baja expresión ($p=0.0017$, $p=0.0042$, $p=0.0073$, $p=0.0124$ respectivamente), y a la inversa, el tumor de pacientes con bajos niveles de expresión de región de cadena C de Ig gamma-1 (IGHG1) mostró una DFS significativamente mejor en comparación con los de alta expresión ($p=0.0339$), de acuerdo con los resultados de iTraQ (figura 4). Además, tumores con alta expresión de triptofanil-ARNt sintetasa (WARS) ($p=0.0026$), proteína de choque térmico de 10 kDa (HSPE1) ($p=0.0067$) y región de cadena C de Ig gamma-1 (IGHG1) ($p=0.031$) también estaban asociados con tasas de OS (supervivencia global) superiores (figura 5).

20 Para el grupo “con recidiva”, los tumores de pacientes con altos niveles de expresión de cualquiera de las 9 proteínas experimentaron una DFS significativamente peor en comparación con los de baja expresión ($p<0.0001$, $p=0.0001$, $p=0.0005$, $p<0.0001$, $p=0.021$, $p=0.0051$, $p=0.020$, $p=0.0457$ y $p=0.031$) para desmoplaquina (DSP), trombospondina-1 (THBS1), glucosa-6-fosfato 1-deshidrogenasa (G6PD), isocitrato deshidrogenasa [NADP] (IDH2), queratina de tipo I del citoesqueleto 19 (KRT19), queratina de tipo II del citoesqueleto 8 (KRT8), epiplaquina (EPPK1), proteína 1 activante de Rho GTPasa (ARHGAP1) y proteína 3 relacionada con dihidropirimidinasa (DPYSL3), respectivamente (figura 6). Además, tumores con alta expresión de desmoplaquina (DSP) ($p=0.001$), trombospondina-1 (THBS1) ($p=0.0001$), glucosa-6-fosfato 1-deshidrogenasa (G6PD) ($p=0.0014$) e isocitrato deshidrogenasa [NADP] (IDH2) ($p=0.0005$) estaban también asociados con menores tasas de OS (figura 7). Por consiguiente, las respectivas razones de riesgo para la progresión de la enfermedad o muerte eran también significativamente mayores para pacientes cuyos tumores presentaban alta expresión de estas proteínas. Específicamente, elevados trombospondina-1 (THBS1) (HR= 3.91 - HR: razón de tasa de riesgo), desmoplaquina (DSP) (HR=4.36), glucosa-6-fosfato 1-deshidrogenasa (G6PD) (HR=4.18), isocitrato deshidrogenasa [NADP] (IDH2) (HR=4.42), queratina de tipo I del citoesqueleto 19 (KRT19) (HR=2.97), queratina de tipo II del citoesqueleto 8 (KRT8) (HR=2.70), epiplaquina (EPPK1) (HR=2.47), proteína 1 activante de Rho GTPasa (ARHGAP1) (HR=5.06) o proteína 3 relacionada con dihidropirimidinasa (DPYSL3) (HR=2.98) estaban asociados con un riesgo aumentado de progresión de la enfermedad. Se observaron asociaciones similares para un riesgo aumentado de muerte para trombospondina-1 (THBS1) (HR= 4.30), desmoplaquina (DSP) (HR=3.67), glucosa-6-fosfato 1-deshidrogenasa (G6PD) (HR=3.90), isocitrato deshidrogenasa [NADP] (IDH2) (HR=3.32) o queratina de tipo II del citoesqueleto 8 (KRT8) (HR= 2.50). En oposición, las razones de riesgo para el grupo sin recaída fueron significativamente mayores para pacientes cuyos tumores presentaban alta expresión de triptofanil-ARNt sintetasa (WARS), proteína de choque térmico de 10 kDa (HSPE1), proteína 1 que contiene dominio SAM y dominio HD (SAMHD1), hexocinasa-1 (HK1) y una baja expresión de región de cadena C de Ig gamma-1 (IGHG1). Específicamente, elevados triptofanil-ARNt sintetasa (WARS) (HR= 3.12) y proteína de choque térmico de 10 kDa (HSPE1) (3.67) estaban asociados con un riesgo débil de progresión de la enfermedad o muerte.

45 La figura 8 resume las curvas de Kaplan-Meier para tres proteínas secretadas: desmoplaquina (DSP), THBS1 y región de cadena C de Ig gamma-1 (IGHG1).

2.8. Validación preliminar en muestras de suero derivadas de pacientes

- 50 Los inventores cuestionaron entonces si cualquiera de estas proteínas secretadas podía medirse en el suero de pacientes con TNBC, notablemente en pacientes con recidiva de TNBC.

55 La determinación de la cantidad de desmoplaquina en el suero de la cohorte de TNBC correspondiente a los tumores triples negativos estudiados en este artículo mostró que la desmoplaquina está más concentrada en el grupo “con recidiva” ($p=0.01$) que en el grupo “sin recidiva”, según los resultados proteómicos dados a conocer en la presente memoria (figura 9).

60 Puesto que estaban disponibles muy pocas muestras de suero en esta cohorte, los inventores extendieron la determinación de la expresión de desmoplaquina en una cohorte de suero de TNBC más nueva. Basándose en este nueva cohorte, los inventores demostraron una cantidad significativamente sobreexpresada de desmoplaquina en sueros de TNBC en comparación con controles sanos ($p=0.0008$).

3. Discusión

- 65 A pesar de los muchos avances recientes en tratamientos de tumores de mama a través de terapias dirigidas, no

existe ningún tratamiento específico para tumores de mama triples negativos y no hay ningún marcador molecular de pronóstico que prediga si un tumor se comportará agresivamente o permanecerá indolente. Está muy claro que la biología del tumor desempeña un papel significativo en el comportamiento del tumor resultante. Desafortunadamente, los tumores primarios de mama triples negativos que se colocan en la misma categoría de pronóstico basándose en parámetros utilizados actualmente pueden comportarse de manera diferente. La hipótesis de los inventores es que la biología subyacente de estos tumores y las diferencias en su detalle determinarán el potencial de agresividad de un tumor particular. Además, estas diferencias biológicas pueden utilizarse para identificar marcadores moleculares nuevos que pueden ser útiles para propósitos de diagnóstico, pronóstico o predictivos, cuyo éxito allanaría el camino para una nueva era de medicina personalizada en cáncer de mama.

En este estudio, los inventores realizaron una obtención del perfil proteómico cuantitativo de 80 tumores de mama triples negativos para identificar, en primer lugar, la expresión de proteína diferencial entre tumores de mama triples negativos y tejidos normales y, en segundo lugar, identificar posibles marcadores de pronóstico de recaída. Según lo que conocen los inventores, este estudio representa el análisis proteómico más grande de tumores de mama triples negativos jamás realizado.

A partir de todos los tumores de mama triples negativos, se identificaron 219 proteínas con expresión diferencial significativa en tumores en comparación con tejidos normales. Entre estas proteínas, se había notificado previamente que 58 proteínas estaban implicadas en tumores de mama.

Otro objetivo de este estudio era identificar la expresión de proteína diferencial entre el grupo de pacientes sin recidiva y el grupo de pacientes con recidiva. Los inventores caracterizaron 5 proteínas asociadas con el grupo sin recidiva grupo (es decir, hexocinasa-1, proteína de choque térmico de 10 kDa, región de cadena C de Ig gamma-1, proteína 1 que contiene dominio SAM y dominio HD y triptofanil-ARNt sintetasa) y 9 proteínas asociadas con el grupo con recidiva (es decir, desmoplaquina, proteína 1 activante de Rho GTPasa, epiplaquina, glucosa-6-fosfato 1-deshidrogenasa, isocitrato deshidrogenasa [NADP], queratina de tipo I del citoesqueleto 19, queratina de tipo I del citoesqueleto 8, proteína 3 relacionada con dihidropirimidinas y trombospondina-1). Se propone por tanto en la presente memoria que el grupo de proteínas anterior es una firma de proteínas del grupo sin recidiva y grupo con recidiva de tumores de mama triples negativos, respectivamente.

Entre estas proteínas, se mostró que la desmoplaquina podía detectarse fácilmente en el suero de pacientes, y también se expresada de manera diferencial en el grupo "con recidiva" en comparación con el grupo "sin recidiva". Tal como se mencionó previamente, esta proteína es un componente clave de desmosomas, y pertenece a la ruta Remodelación del citoesqueleto_Filamentos de queratina y Uniones Gap encontrada en el análisis de Metacore, lo que está de acuerdo con el hecho de que esta ruta es la ruta mejor clasificada que caracteriza al grupo "con recidiva" en el enfoque proteómico. Al expandir los ensayos en una cohorte más grande de sueros de pacientes con cáncer de mama, los inventores demostraron que esta proteína está sobreexpresada de manera diferencial en sueros de TNBC en comparación con controles sanos.

Bibliografía

Brenton J.D., Carey L.A., Ahmed A.A., y Caldas C. (2005). *J. Clin. Oncol.*; 23(29):7350-60.

Hudis C.A., y Gianni L. (2011). *Oncologist*; 16 supl. 1:1-11.

Ernoul E., Gamelin E., y Guette C. (2008). *Proteome Sci.*; 13; 6:27.

Ernoul E., Bourreau A., Gamelin E., Guette C. (2010). *J Biomed Biotechnol.*; 2010:927917.

Rakha E.A., Reis-Filho J.S., y Ellis I.O. (2008). *J. Clin. Oncol.*; 26(15):2568-81.

López-Farré A.J., Zamorano-León J.J., Segura A., Mateos-Cáceres P.J., Modrego J., Rodríguez-Sierra P., Calatrava L., Tamargo J., y Macaya C. (2012). *J.Neurochem.*; 121(2):314-25.

Hou H.W., Warkiani M.E., Khoo B.L., Li Z.R., Soo R.A., Tan D.S., Lim W.T., Han J., Bhagat A.A., Lim C.T. (2013). *Sci. Rep.*; 3:1259.

Reeves J.R. y Bartlett J.M.S. (2000). *Methods in Molecular Medicine*; vol. 39, capítulo 51, 471-483.

Schena M. (2005). *Protein microarrays*; Jones and Bartlett Learning.

Hamelinck D., Zhou H., Li L., Verweij C., Dillon D., Feng Z., Costa J., y Haab B.B. (2005). *Mol. Cell Proteomics*; 4(6):773-84.

Köhler G. y Milstein C. (1975). *Nature*; 256 (5517): 495-7.

Kozbor D., Roder J.C. (1983). *Immunology Today*; 4: 72-79.

Roder J.C., Cole S.P., y Kozbor D. (1986). *Methods Enzymol.*; 121:140-167.

Huse W.D., Sastry L., Iverson S.A., Kang A.S., Altling-Mees M., Burton D.R., Benkovic S.J., y Lerner R.A. (1989). *Science*; 246:1275-1281.

Weigelt B. y Bissell M.J. (2008). *Semin Cancer Biol.*; 18(5): 311-321.

Kenny P.A., Lee G.Y., Myers C.A., Neve R.M., Semeiks J.R., Spellman P.T., Lorenz K., Lee E.H., Barcellos-Hoff M.H., Petersen O.W., Gray J.W., y Bissell M.J. (2007). *Mol Oncol.*; 1(1):84-96.

Li Q., Chow A.B., y Mattingly R.R. (2010). *J Pharmacol Exp Ther.*; 332(3): 821-828.

Liu B., Fan Z., Edgerton S.M., Deng X.S., Alimova I.N., Lind S.E., y Thor A.D. (2009). *Cell Cycle*; 8(13):2031-40.

Mitchell P. (2002). *Nature Biotech*; 20: 225-229.

Haab B.B. (2005). *Mol Cell Proteomics*; 4(4):377-83.

Eckel-Passow J.E., Hoering A., Therneau T.M., y Ghobrial I. (2005). *Cancer Res.*; 65(8):2985-9.

Kingsmore S.F. (2006). *Nat Rev Drug Discov.*; 5(4):310-20.

Chandra H., Reddy P.J., y Srivastava S. (2011). *Expert Rev Proteomics*; 8(1):61-79.

Wisniewski J. R., Zougman A., Nagaraj N., y Mann M. (2009). *Nat. Methods*; 6 (5): 359-62.

Ernault E., Guette C. (2011) OFFGEL-Isoelectric Focussing Fractionation for the Analysis of Complex Proteome. *Neuroproteomics*, editado por Ka Wan Li, Humana Press Inc, U.S. 145-158.

Shilov I.V., Seymour S.L., Patel A.A., Loboda A., Tang W.H., Keating S.P., Hunter C. L., Nuwaysir L. M., y Schaeffer D. A. (2007). *Mol Cell Proteomics*; 6: 1638-1655.

Schwacke J.H., Hill E.G., Krug E.L., Comte-Walters S., y Schey K.L. (2009). *BMC Bioinformatics*; 10: 342.

Grant J. E., Bradshaw A. D., Schwacke J. H., Baicu C. F., Zile M. R., y Schey K. L. (2009). *J Proteome Res*; 8: 4252-4263.

Besson D., Pavageau A.H., Valo I., Bourreau A., Bélanger A., Eymerit-Morin C., Moulière A., Chassevent A., Boisdron-Celle M., Morel A., Solassol J., Campone M., Gamelin E., Barre B., Coqueret O., y Guette C. (2011). *Mol Cell Proteomics*; 10(12): M111.009712.

Zeeberg B. R., Qin H., Narasimhan S., Sunshine M., Cao H., Kane D.W., Reimers M., Stephens R.M., Bryant D., Burt S.K., Elnekave E., Hari D. M., Wynn T.A., Cunningham-Rundles C., Stewart D.M., Nelson D., y Weinstein J.N. (2005). *BMC Bioinformatics*; 6: 168.

Lista de secuencias

<110> INSTITUT DE CANCEROLOGIE DE L'OUEST UNIVERSITE D'ANGERS INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE (INSERM)

<120> MÉTODO PARA EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO *IN VITRO* DE RECAÍDA DE CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

<130> 366562 D33045

<150> Documento EP 13306603.5

<151> 22-11-2013

<160> 24

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
 <211> 2871
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<220>
 <221> misc_feature
 <223> Isoforma 1 de desmoplaquina

10

<400>1

Met Ser Cys Asn Gly Gly Ser His Pro Arg Ile Asn Thr Leu Gly Arg
 1 5 10 15

Met Ile Arg Ala Glu Ser Gly Pro Asp Leu Arg Tyr Glu Val Thr Ser
 20 25 30

Gly Gly Gly Gly Thr Ser Arg Met Tyr Tyr Ser Arg Arg Gly Val Ile
 35 40 45

Thr Asp Gln Asn Ser Asp Gly Tyr Cys Gln Thr Gly Thr Met Ser Arg
 50 55 60

His Gln Asn Gln Asn Thr Ile Gln Glu Leu Leu Gln Asn Cys Ser Asp
 65 70 75 80

Cys Leu Met Arg Ala Glu Leu Ile Val Gln Pro Glu Leu Lys Tyr Gly
 85 90 95

Asp Gly Ile Gln Leu Thr Arg Ser Arg Glu Leu Asp Glu Cys Phe Ala
 100 105 110

Gln Ala Asn Asp Gln Met Glu Ile Leu Asp Ser Leu Ile Arg Glu Met
 115 120 125

ES 2 703 943 T3

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

ES 2 703 943 T3

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

ES 2 703 943 T3

625		630		635		640
Thr His His Gly	Thr Cys Gln Asp Val	Asn His Asn Lys Val	Ile Glu			
	645	650	655			
Thr Asn Arg Glu	Asn Asp Lys Gln Glu	Thr Trp Met Leu	Met Glu Leu			
	660	665	670			
Gln Lys Ile Arg Arg	Gln Ile Glu His Cys Glu Gly	Arg Met Thr Leu				
	675	680	685			
Lys Asn Leu Pro Leu	Ala Asp Gln Gly Ser Ser	His His Ile Thr Val				
	690	695	700			
Lys Ile Asn Glu Leu	Lys Ser Val Gln Asn Asp	Ser Gln Ala Ile Ala				
	705	710	715			720
Glu Val Leu Asn Gln	Leu Lys Asp Met Leu	Ala Asn Phe Arg Gly	Ser			
	725	730	735			
Glu Lys Tyr Cys Tyr	Leu Gln Asn Glu Val Phe Gly	Leu Phe Gln Lys				
	740	745	750			
Leu Glu Asn Ile Asn	Gly Val Thr Asp Gly Tyr	Leu Asn Ser Leu Cys				
	755	760	765			
Thr Val Arg Ala Leu	Leu Gln Ala Ile Leu Gln Thr	Glu Asp Met Leu				
	770	775	780			
Lys Val Tyr Glu Ala	Arg Leu Thr Glu Glu Glu Thr	Val Cys Leu Asp				
	785	790	795			800
Leu Asp Lys Val Glu	Ala Tyr Arg Cys Gly Leu Lys Lys	Ile Lys Asn				
	805	810	815			
Asp Leu Asn Leu Lys	Lys Ser Leu Leu Ala Thr Met	Lys Thr Glu Leu				
	820	825	830			
Gln Lys Ala Gln Gln	Ile His Ser Gln Thr Ser Gln Gln	Tyr Pro Leu				
	835	840	845			
Tyr Asp Leu Asp Leu	Gly Lys Phe Gly Glu Lys Val Thr	Gln Leu Thr				
	850	855	860			
Asp Arg Trp Gln Arg	Ile Asp Lys Gln Ile Asp Phe Arg	Leu Trp Asp				
	865	870	875			880

ES 2 703 943 T3

Leu Glu Lys Gln Ile Lys Gln Leu Arg Asn Tyr Arg Asp Asn Tyr Gln
 885 890 895
 Ala Phe Cys Lys Trp Leu Tyr Asp Ala Lys Arg Arg Gln Asp Ser Leu
 900 905 910
 Glu Ser Met Lys Phe Gly Asp Ser Asn Thr Val Met Arg Phe Leu Asn
 915 920 925
 Glu Gln Lys Asn Leu His Ser Glu Ile Ser Gly Lys Arg Asp Lys Ser
 930 935 940
 Glu Glu Val Gln Lys Ile Ala Glu Leu Cys Ala Asn Ser Ile Lys Asp
 945 950 955 960
 Tyr Glu Leu Gln Leu Ala Ser Tyr Thr Ser Gly Leu Glu Thr Leu Leu
 965 970 975
 Asn Ile Pro Ile Lys Arg Thr Met Ile Gln Ser Pro Ser Gly Val Ile
 980 985 990
 Leu Gln Glu Ala Ala Asp Val His Ala Arg Tyr Ile Glu Leu Leu Thr
 995 1000 1005
 Arg Ser Gly Asp Tyr Tyr Arg Phe Leu Ser Glu Met Leu Lys Ser
 1010 1015 1020
 Leu Glu Asp Leu Lys Leu Lys Asn Thr Lys Ile Glu Val Leu Glu
 1025 1030 1035
 Glu Glu Leu Arg Leu Ala Arg Asp Ala Asn Ser Glu Asn Cys Asn
 1040 1045 1050
 Lys Asn Lys Phe Leu Asp Gln Asn Leu Gln Lys Tyr Gln Ala Glu
 1055 1060 1065
 Cys Ser Gln Phe Lys Ala Lys Leu Ala Ser Leu Glu Glu Leu Lys
 1070 1075 1080
 Arg Gln Ala Glu Leu Asp Gly Lys Ser Ala Lys Gln Asn Leu Asp
 1085 1090 1095
 Lys Cys Tyr Gly Gln Ile Lys Glu Leu Asn Glu Lys Ile Thr Arg
 1100 1105 1110
 Leu Thr Tyr Glu Ile Glu Asp Glu Lys Arg Arg Arg Lys Ser Val
 1115 1120 1125

ES 2 703 943 T3

Glu Asp	Arg Phe Asp	Gln Gln	Lys Asn Asp Tyr	Asp	Gln Leu Gln
1130		1135		1140	
Lys Ala	Arg Gln Cys Glu	Lys	Glu Asn Leu Gly	Trp	Gln Lys Leu
1145		1150		1155	
Glu Ser	Glu Lys Ala Ile	Lys	Glu Lys Glu Tyr	Glu	Ile Glu Arg
1160		1165		1170	
Leu Arg	Val Leu Leu Gln	Glu	Glu Gly Thr Arg	Lys	Arg Glu Tyr
1175		1180		1185	
Glu Asn	Glu Leu Ala Lys	Val	Arg Asn His Tyr	Asn	Glu Glu Met
1190		1195		1200	
Ser Asn	Leu Arg Asn Lys	Tyr	Glu Thr Glu Ile	Asn	Ile Thr Lys
1205		1210		1215	
Thr Thr	Ile Lys Glu Ile	Ser	Met Gln Lys Glu	Asp	Asp Ser Lys
1220		1225		1230	
Asn Leu	Arg Asn Gln Leu	Asp	Arg Leu Ser Arg	Glu	Asn Arg Asp
1235		1240		1245	
Leu Lys	Asp Glu Ile Val	Arg	Leu Asn Asp Ser	Ile	Leu Gln Ala
1250		1255		1260	
Thr Glu	Gln Arg Arg Arg	Ala	Glu Glu Asn Ala	Leu	Gln Gln Lys
1265		1270		1275	
Ala Cys	Gly Ser Glu Ile	Met	Gln Lys Lys Gln	His	Leu Glu Ile
1280		1285		1290	
Glu Leu	Lys Gln Val Met	Gln	Gln Arg Ser Glu	Asp	Asn Ala Arg
1295		1300		1305	
His Lys	Gln Ser Leu Glu	Glu	Ala Ala Lys Thr	Ile	Gln Asp Lys
1310		1315		1320	
Asn Lys	Glu Ile Glu Arg	Leu	Lys Ala Glu Phe	Gln	Glu Glu Ala
1325		1330		1335	
Lys Arg	Arg Trp Glu Tyr	Glu	Asn Glu Leu Ser	Lys	Val Arg Asn
1340		1345		1350	
Asn Tyr	Asp Glu Glu Ile	Ile	Ser Leu Lys Asn	Gln	Phe Glu Thr
1355		1360		1365	

ES 2 703 943 T3

Glu	Ile	Asn	Ile	Thr	Lys	Thr	Thr	Ile	His	Gln	Leu	Thr	Met	Gln
1370						1375					1380			
Lys	Glu	Glu	Asp	Thr	Ser	Gly	Tyr	Arg	Ala	Gln	Ile	Asp	Asn	Leu
1385						1390					1395			
Thr	Arg	Glu	Asn	Arg	Ser	Leu	Ser	Glu	Glu	Ile	Lys	Arg	Leu	Lys
1400						1405					1410			
Asn	Thr	Leu	Thr	Gln	Thr	Thr	Glu	Asn	Leu	Arg	Arg	Val	Glu	Glu
1415						1420					1425			
Asp	Ile	Gln	Gln	Gln	Lys	Ala	Thr	Gly	Ser	Glu	Val	Ser	Gln	Arg
1430						1435					1440			
Lys	Gln	Gln	Leu	Glu	Val	Glu	Leu	Arg	Gln	Val	Thr	Gln	Met	Arg
1445						1450					1455			
Thr	Glu	Glu	Ser	Val	Arg	Tyr	Lys	Gln	Ser	Leu	Asp	Asp	Ala	Ala
1460						1465					1470			
Lys	Thr	Ile	Gln	Asp	Lys	Asn	Lys	Glu	Ile	Glu	Arg	Leu	Lys	Gln
1475						1480					1485			
Leu	Ile	Asp	Lys	Glu	Thr	Asn	Asp	Arg	Lys	Cys	Leu	Glu	Asp	Glu
1490						1495					1500			
Asn	Ala	Arg	Leu	Gln	Arg	Val	Gln	Tyr	Asp	Leu	Gln	Lys	Ala	Asn
1505						1510					1515			
Ser	Ser	Ala	Thr	Glu	Thr	Ile	Asn	Lys	Leu	Lys	Val	Gln	Glu	Gln
1520						1525					1530			
Glu	Leu	Thr	Arg	Leu	Arg	Ile	Asp	Tyr	Glu	Arg	Val	Ser	Gln	Glu
1535						1540					1545			
Arg	Thr	Val	Lys	Asp	Gln	Asp	Ile	Thr	Arg	Phe	Gln	Asn	Ser	Leu
1550						1555					1560			
Lys	Glu	Leu	Gln	Leu	Gln	Lys	Gln	Lys	Val	Glu	Glu	Glu	Leu	Asn
1565						1570					1575			
Arg	Leu	Lys	Arg	Thr	Ala	Ser	Glu	Asp	Ser	Cys	Lys	Arg	Lys	Lys
1580						1585					1590			
Leu	Glu	Glu	Glu	Leu	Glu	Gly	Met	Arg	Arg	Ser	Leu	Lys	Glu	Gln

ES 2 703 943 T3

1595		1600		1605
Ala Ile Lys Ile Thr Asn Leu Thr Gln Gln Leu Glu Gln Ala Ser				
1610		1615		1620
Ile Val Lys Lys Arg Ser Glu Asp Asp Leu Arg Gln Gln Arg Asp				
1625		1630		1635
Val Leu Asp Gly His Leu Arg Glu Lys Gln Arg Thr Gln Glu Glu				
1640		1645		1650
Leu Arg Arg Leu Ser Ser Glu Val Glu Ala Leu Arg Arg Gln Leu				
1655		1660		1665
Leu Gln Glu Gln Glu Ser Val Lys Gln Ala His Leu Arg Asn Glu				
1670		1675		1680
His Phe Gln Lys Ala Ile Glu Asp Lys Ser Arg Ser Leu Asn Glu				
1685		1690		1695
Ser Lys Ile Glu Ile Glu Arg Leu Gln Ser Leu Thr Glu Asn Leu				
1700		1705		1710
Thr Lys Glu His Leu Met Leu Glu Glu Glu Leu Arg Asn Leu Arg				
1715		1720		1725
Leu Glu Tyr Asp Asp Leu Arg Arg Gly Arg Ser Glu Ala Asp Ser				
1730		1735		1740
Asp Lys Asn Ala Thr Ile Leu Glu Leu Arg Ser Gln Leu Gln Ile				
1745		1750		1755
Ser Asn Asn Arg Thr Leu Glu Leu Gln Gly Leu Ile Asn Asp Leu				
1760		1765		1770
Gln Arg Glu Arg Glu Asn Leu Arg Gln Glu Ile Glu Lys Phe Gln				
1775		1780		1785
Lys Gln Ala Leu Glu Ala Ser Asn Arg Ile Gln Glu Ser Lys Asn				
1790		1795		1800
Gln Cys Thr Gln Val Val Gln Glu Arg Glu Ser Leu Leu Val Lys				
1805		1810		1815
Ile Lys Val Leu Glu Gln Asp Lys Ala Arg Leu Gln Arg Leu Glu				
1820		1825		1830

ES 2 703 943 T3

Asp	Glu	Leu	Asn	Arg	Ala	Lys	Ser	Thr	Leu	Glu	Ala	Glu	Thr	Arg
1835						1840					1845			
Val	Lys	Gln	Arg	Leu	Glu	Cys	Glu	Lys	Gln	Gln	Ile	Gln	Asn	Asp
1850						1855					1860			
Leu	Asn	Gln	Trp	Lys	Thr	Gln	Tyr	Ser	Arg	Lys	Glu	Glu	Ala	Ile
1865						1870					1875			
Arg	Lys	Ile	Glu	Ser	Glu	Arg	Glu	Lys	Ser	Glu	Arg	Glu	Lys	Asn
1880						1885					1890			
Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Ile	Glu	Arg	Leu	Gln	Ala	Glu	Ile	Lys	Arg
1895						1900					1905			
Ile	Glu	Glu	Arg	Cys	Arg	Arg	Lys	Leu	Glu	Asp	Ser	Thr	Arg	Glu
1910						1915					1920			
Thr	Gln	Ser	Gln	Leu	Glu	Thr	Glu	Arg	Ser	Arg	Tyr	Gln	Arg	Glu
1925						1930					1935			
Ile	Asp	Lys	Leu	Arg	Gln	Arg	Pro	Tyr	Gly	Ser	His	Arg	Glu	Thr
1940						1945					1950			
Gln	Thr	Glu	Cys	Glu	Trp	Thr	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Leu	Val	Phe
1955						1960					1965			
Asp	Gly	Leu	Arg	Lys	Lys	Val	Thr	Ala	Met	Gln	Leu	Tyr	Glu	Cys
1970						1975					1980			
Gln	Leu	Ile	Asp	Lys	Thr	Thr	Leu	Asp	Lys	Leu	Leu	Lys	Gly	Lys
1985						1990					1995			
Lys	Ser	Val	Glu	Glu	Val	Ala	Ser	Glu	Ile	Gln	Pro	Phe	Leu	Arg
2000						2005					2010			
Gly	Ala	Gly	Ser	Ile	Ala	Gly	Ala	Ser	Ala	Ser	Pro	Lys	Glu	Lys
2015						2020					2025			
Tyr	Ser	Leu	Val	Glu	Ala	Lys	Arg	Lys	Lys	Leu	Ile	Ser	Pro	Glu
2030						2035					2040			
Ser	Thr	Val	Met	Leu	Leu	Glu	Ala	Gln	Ala	Ala	Thr	Gly	Gly	Ile
2045						2050					2055			
Ile	Asp	Pro	His	Arg	Asn	Glu	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Ser	Ala	Ile
2060						2065					2070			

ES 2 703 943 T3

Ala Arg	Asp Leu Ile Asp	Phe	Asp Asp Arg Gln	Gln	Ile Tyr Ala
2075		2080		2085	
Ala Glu	Lys Ala Ile Thr	Gly	Phe Asp Asp Pro	Phe	Ser Gly Lys
2090		2095		2100	
Thr Val	Ser Val Ser Glu	Ala	Ile Lys Lys Asn	Leu	Ile Asp Arg
2105		2110		2115	
Glu Thr	Gly Met Arg Leu	Leu	Glu Ala Gln Ile	Ala	Ser Gly Gly
2120		2125		2130	
Val Val	Asp Pro Val Asn	Ser	Val Phe Leu Pro	Lys	Asp Val Ala
2135		2140		2145	
Leu Ala	Arg Gly Leu Ile	Asp	Arg Asp Leu Tyr	Arg	Ser Leu Asn
2150		2155		2160	
Asp Pro	Arg Asp Ser Gln	Lys	Asn Phe Val Asp	Pro	Val Thr Lys
2165		2170		2175	
Lys Lys	Val Ser Tyr Val	Gln	Leu Lys Glu Arg	Cys	Arg Ile Glu
2180		2185		2190	
Pro His	Thr Gly Leu Leu	Leu	Leu Ser Val Gln	Lys	Arg Ser Met
2195		2200		2205	
Ser Phe	Gln Gly Ile Arg	Gln	Pro Val Thr Val	Thr	Glu Leu Val
2210		2215		2220	
Asp Ser	Gly Ile Leu Arg	Pro	Ser Thr Val Asn	Glu	Leu Glu Ser
2225		2230		2235	
Gly Gln	Ile Ser Tyr Asp	Glu	Val Gly Glu Arg	Ile	Lys Asp Phe
2240		2245		2250	
Leu Gln	Gly Ser Ser Cys	Ile	Ala Gly Ile Tyr	Asn	Glu Thr Thr
2255		2260		2265	
Lys Gln	Lys Leu Gly Ile	Tyr	Glu Ala Met Lys	Ile	Gly Leu Val
2270		2275		2280	
Arg Pro	Gly Thr Ala Leu	Glu	Leu Leu Glu Ala	Gln	Ala Ala Thr
2285		2290		2295	
Gly Phe	Ile Val Asp Pro	Val	Ser Asn Leu Arg	Leu	Pro Val Glu
2300		2305		2310	

ES 2 703 943 T3

Glu	Ala	Tyr	Lys	Arg	Gly	Leu	Val	Gly	Ile	Glu	Phe	Lys	Glu	Lys
2315						2320					2325			
Leu	Leu	Ser	Ala	Glu	Arg	Ala	Val	Thr	Gly	Tyr	Asn	Asp	Pro	Glu
2330						2335					2340			
Thr	Gly	Asn	Ile	Ile	Ser	Leu	Phe	Gln	Ala	Met	Asn	Lys	Glu	Leu
2345						2350					2355			
Ile	Glu	Lys	Gly	His	Gly	Ile	Arg	Leu	Leu	Glu	Ala	Gln	Ile	Ala
2360						2365					2370			
Thr	Gly	Gly	Ile	Ile	Asp	Pro	Lys	Glu	Ser	His	Arg	Leu	Pro	Val
2375						2380					2385			
Asp	Ile	Ala	Tyr	Lys	Arg	Gly	Tyr	Phe	Asn	Glu	Glu	Leu	Ser	Glu
2390						2395					2400			
Ile	Leu	Ser	Asp	Pro	Ser	Asp	Asp	Thr	Lys	Gly	Phe	Phe	Asp	Pro
2405						2410					2415			
Asn	Thr	Glu	Glu	Asn	Leu	Thr	Tyr	Leu	Gln	Leu	Lys	Glu	Arg	Cys
2420						2425					2430			
Ile	Lys	Asp	Glu	Glu	Thr	Gly	Leu	Cys	Leu	Leu	Pro	Leu	Lys	Glu
2435						2440					2445			
Lys	Lys	Lys	Gln	Val	Gln	Thr	Ser	Gln	Lys	Asn	Thr	Leu	Arg	Lys
2450						2455					2460			
Arg	Arg	Val	Val	Ile	Val	Asp	Pro	Glu	Thr	Asn	Lys	Glu	Met	Ser
2465						2470					2475			
Val	Gln	Glu	Ala	Tyr	Lys	Lys	Gly	Leu	Ile	Asp	Tyr	Glu	Thr	Phe
2480						2485					2490			
Lys	Glu	Leu	Cys	Glu	Gln	Glu	Cys	Glu	Trp	Glu	Glu	Ile	Thr	Ile
2495						2500					2505			
Thr	Gly	Ser	Asp	Gly	Ser	Thr	Arg	Val	Val	Leu	Val	Asp	Arg	Lys
2510						2515					2520			
Thr	Gly	Ser	Gln	Tyr	Asp	Ile	Gln	Asp	Ala	Ile	Asp	Lys	Gly	Leu
2525						2530					2535			
Val	Asp	Arg	Lys	Phe	Phe	Asp	Gln	Tyr	Arg	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser

ES 2 703 943 T3

2540		2545		2550
Leu Thr 2555	Gln Phe Ala Asp	Met 2560	Ile Ser Leu Lys	Asn Gly Val Gly 2565
Thr Ser 2570	Ser Ser Met Gly	Ser 2575	Gly Val Ser Asp	Asp Val Phe Ser 2580
Ser Ser 2585	Arg His Glu Ser	Val 2590	Ser Lys Ile Ser	Thr Ile Ser Ser 2595
Val Arg 2600	Asn Leu Thr Ile	Arg 2605	Ser Ser Ser Phe	Ser Asp Thr Leu 2610
Glu Glu 2615	Ser Ser Pro Ile	Ala 2620	Ala Ile Phe Asp	Thr Glu Asn Leu 2625
Glu Lys 2630	Ile Ser Ile Thr	Glu 2635	Gly Ile Glu Arg	Gly Ile Val Asp 2640
Ser Ile 2645	Thr Gly Gln Arg	Leu 2650	Leu Glu Ala Gln	Ala Cys Thr Gly 2655
Gly Ile 2660	Ile His Pro Thr	Thr 2665	Gly Gln Lys Leu	Ser Leu Gln Asp 2670
Ala Val 2675	Ser Gln Gly Val	Ile 2680	Asp Gln Asp Met	Ala Thr Arg Leu 2685
Lys Pro 2690	Ala Gln Lys Ala	Phe 2695	Ile Gly Phe Glu	Gly Val Lys Gly 2700
Lys Lys 2705	Lys Met Ser Ala	Ala 2710	Glu Ala Val Lys	Glu Lys Trp Leu 2715
Pro Tyr 2720	Glu Ala Gly Gln	Arg 2725	Phe Leu Glu Phe	Gln Tyr Leu Thr 2730
Gly Gly 2735	Leu Val Asp Pro	Glu 2740	Val His Gly Arg	Ile Ser Thr Glu 2745
Glu Ala 2750	Ile Arg Lys Gly	Phe 2755	Ile Asp Gly Arg	Ala Ala Gln Arg 2760
Leu Gln 2765	Asp Thr Ser Ser	Tyr 2770	Ala Lys Ile Leu	Thr Cys Pro Lys 2775

ES 2 703 943 T3

Thr Lys Leu Lys Ile Ser Tyr Lys Asp Ala Ile Asn Arg Ser Met
2780 2785 2790

Val Glu Asp Ile Thr Gly Leu Arg Leu Leu Glu Ala Ala Ser Val
2795 2800 2805

Ser Ser Lys Gly Leu Pro Ser Pro Tyr Asn Met Ser Ser Ala Pro
2810 2815 2820

Gly Ser Arg Ser Gly Ser Arg Ser Gly Ser Arg Ser Gly Ser Arg
2825 2830 2835

Ser Gly Ser Arg Ser Gly Ser Arg Arg Gly Ser Phe Asp Ala Thr
2840 2845 2850

Gly Asn Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Tyr Ser Phe Ser Ser Ser Ser
2855 2860 2865

Ile Gly His
2870

<210> 2
<211> 2272
5 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<221> misc_feature
10 <223> Isoforma 2 de desmoplaquina

<400>2

Met Ser Cys Asn Gly Gly Ser His Pro Arg Ile Asn Thr Leu Gly Arg
1 5 10 15

Met Ile Arg Ala Glu Ser Gly Pro Asp Leu Arg Tyr Glu Val Thr Ser
20 25 30

Gly Gly Gly Gly Thr Ser Arg Met Tyr Tyr Ser Arg Arg Gly Val Ile
35 40 45

Thr Asp Gln Asn Ser Asp Gly Tyr Cys Gln Thr Gly Thr Met Ser Arg
50 55 60

His Gln Asn Gln Asn Thr Ile Gln Glu Leu Leu Gln Asn Cys Ser Asp
65 70 75 80

Cys Leu Met Arg Ala Glu Leu Ile Val Gln Pro Glu Leu Lys Tyr Gly
85 90 95

ES 2 703 943 T3

Asp	Gly	Ile	Gln	Leu	Thr	Arg	Ser	Arg	Glu	Leu	Asp	Glu	Cys	Phe	Ala		
			100					105					110				
Gln	Ala	Asn	Asp	Gln	Met	Glu	Ile	Leu	Asp	Ser	Leu	Ile	Arg	Glu	Met		
		115					120					125					
Arg	Gln	Met	Gly	Gln	Pro	Cys	Asp	Ala	Tyr	Gln	Lys	Arg	Leu	Leu	Gln		
	130					135					140						
Leu	Gln	Glu	Gln	Met	Arg	Ala	Leu	Tyr	Lys	Ala	Ile	Ser	Val	Pro	Arg		
145					150					155					160		
Val	Arg	Arg	Ala	Ser	Ser	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Tyr	Thr	Cys	Gln	Ser		
				165						170					175		
Gly	Ser	Gly	Trp	Asp	Glu	Phe	Thr	Lys	His	Val	Thr	Ser	Glu	Cys	Leu		
			180					185					190				
Gly	Trp	Met	Arg	Gln	Gln	Arg	Ala	Glu	Met	Asp	Met	Val	Ala	Trp	Gly		
		195					200					205					
Val	Asp	Leu	Ala	Ser	Val	Glu	Gln	His	Ile	Asn	Ser	His	Arg	Gly	Ile		
	210					215					220						
His	Asn	Ser	Ile	Gly	Asp	Tyr	Arg	Trp	Gln	Leu	Asp	Lys	Ile	Lys	Ala		
225					230					235					240		
Asp	Leu	Arg	Glu	Lys	Ser	Ala	Ile	Tyr	Gln	Leu	Glu	Glu	Glu	Tyr	Glu		
				245					250					255			
Asn	Leu	Leu	Lys	Ala	Ser	Phe	Glu	Arg	Met	Asp	His	Leu	Arg	Gln	Leu		
			260					265					270				
Gln	Asn	Ile	Ile	Gln	Ala	Thr	Ser	Arg	Glu	Ile	Met	Trp	Ile	Asn	Asp		
		275					280					285					
Cys	Glu	Glu	Glu	Glu	Leu	Leu	Tyr	Asp	Trp	Ser	Asp	Lys	Asn	Thr	Asn		
	290					295					300						
Ile	Ala	Gln	Lys	Gln	Glu	Ala	Phe	Ser	Ile	Arg	Met	Ser	Gln	Leu	Glu		
305					310					315					320		
Val	Lys	Glu	Lys	Glu	Leu	Asn	Lys	Leu	Lys	Gln	Glu	Ser	Asp	Gln	Leu		
				325					330					335			
Val	Leu	Asn	Gln	His	Pro	Ala	Ser	Asp	Lys	Ile	Glu	Ala	Tyr	Met	Asp		
		340						345					350				

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

ES 2 703 943 T3

595	600	605
Gln Ser Gln Phe Thr Asp Ala Gln Lys His Tyr Gln Thr Leu Val Ile 610 615 620		
Gln Leu Pro Gly Tyr Pro Gln His Gln Thr Val Thr Thr Thr Glu Ile 625 630 635 640		
Thr His His Gly Thr Cys Gln Asp Val Asn His Asn Lys Val Ile Glu 645 650 655		
Thr Asn Arg Glu Asn Asp Lys Gln Glu Thr Trp Met Leu Met Glu Leu 660 665 670		
Gln Lys Ile Arg Arg Gln Ile Glu His Cys Glu Gly Arg Met Thr Leu 675 680 685		
Lys Asn Leu Pro Leu Ala Asp Gln Gly Ser Ser His His Ile Thr Val 690 695 700		
Lys Ile Asn Glu Leu Lys Ser Val Gln Asn Asp Ser Gln Ala Ile Ala 705 710 715 720		
Glu Val Leu Asn Gln Leu Lys Asp Met Leu Ala Asn Phe Arg Gly Ser 725 730 735		
Glu Lys Tyr Cys Tyr Leu Gln Asn Glu Val Phe Gly Leu Phe Gln Lys 740 745 750		
Leu Glu Asn Ile Asn Gly Val Thr Asp Gly Tyr Leu Asn Ser Leu Cys 755 760 765		
Thr Val Arg Ala Leu Leu Gln Ala Ile Leu Gln Thr Glu Asp Met Leu 770 775 780		
Lys Val Tyr Glu Ala Arg Leu Thr Glu Glu Glu Thr Val Cys Leu Asp 785 790 795 800		
Leu Asp Lys Val Glu Ala Tyr Arg Cys Gly Leu Lys Lys Ile Lys Asn 805 810 815		
Asp Leu Asn Leu Lys Lys Ser Leu Leu Ala Thr Met Lys Thr Glu Leu 820 825 830		
Gln Lys Ala Gln Gln Ile His Ser Gln Thr Ser Gln Gln Tyr Pro Leu 835 840 845		

ES 2 703 943 T3

Tyr Asp Leu Asp Leu Gly Lys Phe Gly Glu Lys Val Thr Gln Leu Thr
 850 855 860
 Asp Arg Trp Gln Arg Ile Asp Lys Gln Ile Asp Phe Arg Leu Trp Asp
 865 870 875 880
 Leu Glu Lys Gln Ile Lys Gln Leu Arg Asn Tyr Arg Asp Asn Tyr Gln
 885 890 895
 Ala Phe Cys Lys Trp Leu Tyr Asp Ala Lys Arg Arg Gln Asp Ser Leu
 900 905 910
 Glu Ser Met Lys Phe Gly Asp Ser Asn Thr Val Met Arg Phe Leu Asn
 915 920 925
 Glu Gln Lys Asn Leu His Ser Glu Ile Ser Gly Lys Arg Asp Lys Ser
 930 935 940
 Glu Glu Val Gln Lys Ile Ala Glu Leu Cys Ala Asn Ser Ile Lys Asp
 945 950 955 960
 Tyr Glu Leu Gln Leu Ala Ser Tyr Thr Ser Gly Leu Glu Thr Leu Leu
 965 970 975
 Asn Ile Pro Ile Lys Arg Thr Met Ile Gln Ser Pro Ser Gly Val Ile
 980 985 990
 Leu Gln Glu Ala Ala Asp Val His Ala Arg Tyr Ile Glu Leu Leu Thr
 995 1000 1005
 Arg Ser Gly Asp Tyr Tyr Arg Phe Leu Ser Glu Met Leu Lys Ser
 1010 1015 1020
 Leu Glu Asp Leu Lys Leu Lys Asn Thr Lys Ile Glu Val Leu Glu
 1025 1030 1035
 Glu Glu Leu Arg Leu Ala Arg Asp Ala Asn Ser Glu Asn Cys Asn
 1040 1045 1050
 Lys Asn Lys Phe Leu Asp Gln Asn Leu Gln Lys Tyr Gln Ala Glu
 1055 1060 1065
 Cys Ser Gln Phe Lys Ala Lys Leu Ala Ser Leu Glu Glu Leu Lys
 1070 1075 1080
 Arg Gln Ala Glu Leu Asp Gly Lys Ser Ala Lys Gln Asn Leu Asp
 1085 1090 1095

ES 2 703 943 T3

Lys Cys Tyr Gly Gln Ile Lys Glu Leu Asn Glu Lys Ile Thr Arg 1100 1105 1110
Leu Thr Tyr Glu Ile Glu Asp Glu Lys Arg Arg Arg Lys Ser Val 1115 1120 1125
Glu Asp Arg Phe Asp Gln Gln Lys Asn Asp Tyr Asp Gln Leu Gln 1130 1135 1140
Lys Ala Arg Gln Cys Glu Lys Glu Asn Leu Gly Trp Gln Lys Leu 1145 1150 1155
Glu Ser Glu Lys Ala Ile Lys Glu Lys Glu Tyr Glu Ile Glu Arg 1160 1165 1170
Leu Arg Val Leu Leu Gln Glu Glu Gly Thr Arg Lys Arg Glu Tyr 1175 1180 1185
Glu Asn Glu Leu Ala Lys Ala Ser Asn Arg Ile Gln Glu Ser Lys 1190 1195 1200
Asn Gln Cys Thr Gln Val Val Gln Glu Arg Glu Ser Leu Leu Val 1205 1210 1215
Lys Ile Lys Val Leu Glu Gln Asp Lys Ala Arg Leu Gln Arg Leu 1220 1225 1230
Glu Asp Glu Leu Asn Arg Ala Lys Ser Thr Leu Glu Ala Glu Thr 1235 1240 1245
Arg Val Lys Gln Arg Leu Glu Cys Glu Lys Gln Gln Ile Gln Asn 1250 1255 1260
Asp Leu Asn Gln Trp Lys Thr Gln Tyr Ser Arg Lys Glu Glu Ala 1265 1270 1275
Ile Arg Lys Ile Glu Ser Glu Arg Glu Lys Ser Glu Arg Glu Lys 1280 1285 1290
Asn Ser Leu Arg Ser Glu Ile Glu Arg Leu Gln Ala Glu Ile Lys 1295 1300 1305
Arg Ile Glu Glu Arg Cys Arg Arg Lys Leu Glu Asp Ser Thr Arg 1310 1315 1320
Glu Thr Gln Ser Gln Leu Glu Thr Glu Arg Ser Arg Tyr Gln Arg 1325 1330 1335

ES 2 703 943 T3

Glu Ile	Asp Lys Leu Arg	Gln	Arg Pro Tyr Gly	Ser	His Arg Glu
1340		1345		1350	
Thr Gln	Thr Glu Cys Glu	Trp	Thr Val Asp Thr	Ser	Lys Leu Val
1355		1360		1365	
Phe Asp	Gly Leu Arg Lys	Lys	Val Thr Ala Met	Gln	Leu Tyr Glu
1370		1375		1380	
Cys Gln	Leu Ile Asp Lys	Thr	Thr Leu Asp Lys	Leu	Leu Lys Gly
1385		1390		1395	
Lys Lys	Ser Val Glu Glu	Val	Ala Ser Glu Ile	Gln	Pro Phe Leu
1400		1405		1410	
Arg Gly	Ala Gly Ser Ile	Ala	Gly Ala Ser Ala	Ser	Pro Lys Glu
1415		1420		1425	
Lys Tyr	Ser Leu Val Glu	Ala	Lys Arg Lys Lys	Leu	Ile Ser Pro
1430		1435		1440	
Glu Ser	Thr Val Met Leu	Leu	Glu Ala Gln Ala	Ala	Thr Gly Gly
1445		1450		1455	
Ile Ile	Asp Pro His Arg	Asn	Glu Lys Leu Thr	Val	Asp Ser Ala
1460		1465		1470	
Ile Ala	Arg Asp Leu Ile	Asp	Phe Asp Asp Arg	Gln	Gln Ile Tyr
1475		1480		1485	
Ala Ala	Glu Lys Ala Ile	Thr	Gly Phe Asp Asp	Pro	Phe Ser Gly
1490		1495		1500	
Lys Thr	Val Ser Val Ser	Glu	Ala Ile Lys Lys	Asn	Leu Ile Asp
1505		1510		1515	
Arg Glu	Thr Gly Met Arg	Leu	Leu Glu Ala Gln	Ile	Ala Ser Gly
1520		1525		1530	
Gly Val	Val Asp Pro Val	Asn	Ser Val Phe Leu	Pro	Lys Asp Val
1535		1540		1545	
Ala Leu	Ala Arg Gly Leu	Ile	Asp Arg Asp Leu	Tyr	Arg Ser Leu
1550		1555		1560	
Asn Asp	Pro Arg Asp Ser	Gln	Lys Asn Phe Val	Asp	Pro Val Thr

ES 2 703 943 T3

1565		1570		1575
Lys Lys Lys Val Ser Tyr Val Gln Leu Lys Glu Arg Cys Arg Ile	1580	1585	1590	
Glu Pro His Thr Gly Leu Leu Leu Leu Ser Val Gln Lys Arg Ser	1595	1600	1605	
Met Ser Phe Gln Gly Ile Arg Gln Pro Val Thr Val Thr Glu Leu	1610	1615	1620	
Val Asp Ser Gly Ile Leu Arg Pro Ser Thr Val Asn Glu Leu Glu	1625	1630	1635	
Ser Gly Gln Ile Ser Tyr Asp Glu Val Gly Glu Arg Ile Lys Asp	1640	1645	1650	
Phe Leu Gln Gly Ser Ser Cys Ile Ala Gly Ile Tyr Asn Glu Thr	1655	1660	1665	
Thr Lys Gln Lys Leu Gly Ile Tyr Glu Ala Met Lys Ile Gly Leu	1670	1675	1680	
Val Arg Pro Gly Thr Ala Leu Glu Leu Leu Glu Ala Gln Ala Ala	1685	1690	1695	
Thr Gly Phe Ile Val Asp Pro Val Ser Asn Leu Arg Leu Pro Val	1700	1705	1710	
Glu Glu Ala Tyr Lys Arg Gly Leu Val Gly Ile Glu Phe Lys Glu	1715	1720	1725	
Lys Leu Leu Ser Ala Glu Arg Ala Val Thr Gly Tyr Asn Asp Pro	1730	1735	1740	
Glu Thr Gly Asn Ile Ile Ser Leu Phe Gln Ala Met Asn Lys Glu	1745	1750	1755	
Leu Ile Glu Lys Gly His Gly Ile Arg Leu Leu Glu Ala Gln Ile	1760	1765	1770	
Ala Thr Gly Gly Ile Ile Asp Pro Lys Glu Ser His Arg Leu Pro	1775	1780	1785	
Val Asp Ile Ala Tyr Lys Arg Gly Tyr Phe Asn Glu Glu Leu Ser	1790	1795	1800	

ES 2 703 943 T3

Glu	Ile	Leu	Ser	Asp	Pro	Ser	Asp	Asp	Thr	Lys	Gly	Phe	Phe	Asp
1805						1810					1815			
Pro	Asn	Thr	Glu	Glu	Asn	Leu	Thr	Tyr	Leu	Gln	Leu	Lys	Glu	Arg
1820						1825					1830			
Cys	Ile	Lys	Asp	Glu	Glu	Thr	Gly	Leu	Cys	Leu	Leu	Pro	Leu	Lys
1835						1840					1845			
Glu	Lys	Lys	Lys	Gln	Val	Gln	Thr	Ser	Gln	Lys	Asn	Thr	Leu	Arg
1850						1855					1860			
Lys	Arg	Arg	Val	Val	Ile	Val	Asp	Pro	Glu	Thr	Asn	Lys	Glu	Met
1865						1870					1875			
Ser	Val	Gln	Glu	Ala	Tyr	Lys	Lys	Gly	Leu	Ile	Asp	Tyr	Glu	Thr
1880						1885					1890			
Phe	Lys	Glu	Leu	Cys	Glu	Gln	Glu	Cys	Glu	Trp	Glu	Glu	Ile	Thr
1895						1900					1905			
Ile	Thr	Gly	Ser	Asp	Gly	Ser	Thr	Arg	Val	Val	Leu	Val	Asp	Arg
1910						1915					1920			
Lys	Thr	Gly	Ser	Gln	Tyr	Asp	Ile	Gln	Asp	Ala	Ile	Asp	Lys	Gly
1925						1930					1935			
Leu	Val	Asp	Arg	Lys	Phe	Phe	Asp	Gln	Tyr	Arg	Ser	Gly	Ser	Leu
1940						1945					1950			
Ser	Leu	Thr	Gln	Phe	Ala	Asp	Met	Ile	Ser	Leu	Lys	Asn	Gly	Val
1955						1960					1965			
Gly	Thr	Ser	Ser	Ser	Met	Gly	Ser	Gly	Val	Ser	Asp	Asp	Val	Phe
1970						1975					1980			
Ser	Ser	Ser	Arg	His	Glu	Ser	Val	Ser	Lys	Ile	Ser	Thr	Ile	Ser
1985						1990					1995			
Ser	Val	Arg	Asn	Leu	Thr	Ile	Arg	Ser	Ser	Ser	Phe	Ser	Asp	Thr
2000						2005					2010			
Leu	Glu	Glu	Ser	Ser	Pro	Ile	Ala	Ala	Ile	Phe	Asp	Thr	Glu	Asn
2015						2020					2025			
Leu	Glu	Lys	Ile	Ser	Ile	Thr	Glu	Gly	Ile	Glu	Arg	Gly	Ile	Val
2030						2035					2040			

ES 2 703 943 T3

Asp	Ser	Ile	Thr	Gly	Gln	Arg	Leu	Leu	Glu	Ala	Gln	Ala	Cys	Thr
2045						2050					2055			
Gly	Gly	Ile	Ile	His	Pro	Thr	Thr	Gly	Gln	Lys	Leu	Ser	Leu	Gln
2060						2065					2070			
Asp	Ala	Val	Ser	Gln	Gly	Val	Ile	Asp	Gln	Asp	Met	Ala	Thr	Arg
2075						2080					2085			
Leu	Lys	Pro	Ala	Gln	Lys	Ala	Phe	Ile	Gly	Phe	Glu	Gly	Val	Lys
2090						2095					2100			
Gly	Lys	Lys	Lys	Met	Ser	Ala	Ala	Glu	Ala	Val	Lys	Glu	Lys	Trp
2105						2110					2115			
Leu	Pro	Tyr	Glu	Ala	Gly	Gln	Arg	Phe	Leu	Glu	Phe	Gln	Tyr	Leu
2120						2125					2130			
Thr	Gly	Gly	Leu	Val	Asp	Pro	Glu	Val	His	Gly	Arg	Ile	Ser	Thr
2135						2140					2145			
Glu	Glu	Ala	Ile	Arg	Lys	Gly	Phe	Ile	Asp	Gly	Arg	Ala	Ala	Gln
2150						2155					2160			
Arg	Leu	Gln	Asp	Thr	Ser	Ser	Tyr	Ala	Lys	Ile	Leu	Thr	Cys	Pro
2165						2170					2175			
Lys	Thr	Lys	Leu	Lys	Ile	Ser	Tyr	Lys	Asp	Ala	Ile	Asn	Arg	Ser
2180						2185					2190			
Met	Val	Glu	Asp	Ile	Thr	Gly	Leu	Arg	Leu	Leu	Glu	Ala	Ala	Ser
2195						2200					2205			
Val	Ser	Ser	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Pro	Tyr	Asn	Met	Ser	Ser	Ala
2210						2215					2220			
Pro	Gly	Ser	Arg	Ser	Gly	Ser	Arg	Ser	Gly	Ser	Arg	Ser	Gly	Ser
2225						2230					2235			
Arg	Ser	Gly	Ser	Arg	Ser	Gly	Ser	Arg	Arg	Gly	Ser	Phe	Asp	Ala
2240						2245					2250			
Thr	Gly	Asn	Ser	Ser	Tyr	Ser	Tyr	Ser	Tyr	Ser	Phe	Ser	Ser	Ser
2255						2260					2265			
Ser	Ile	Gly	His											
2270														

<210> 3

<211> 439
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5 <220>
 <221> misc_feature
 <223> Proteína 1 activante de Rho GTPasa

<400> 3

10 Met Asp Pro Leu Ser Glu Leu Gln Asp Asp Leu Thr Leu Asp Asp Thr
 1 5 10 15

Ser Glu Ala Leu Asn Gln Leu Lys Leu Ala Ser Ile Asp Glu Lys Asn
 20 25 30

Trp Pro Ser Asp Glu Met Pro Asp Phe Pro Lys Ser Asp Asp Ser Lys
 35 40 45

Ser Ser Ser Pro Glu Leu Val Thr His Leu Lys Trp Asp Asp Pro Tyr
 50 55 60

Tyr Asp Ile Ala Arg His Gln Ile Val Glu Val Ala Gly Asp Asp Lys
 65 70 75 80

Tyr Gly Arg Lys Ile Ile Val Phe Ser Ala Cys Arg Met Pro Pro Ser
 85 90 95

His Gln Leu Asp His Ser Lys Leu Leu Gly Tyr Leu Lys His Thr Leu
 100 105 110

Asp Gln Tyr Val Glu Ser Asp Tyr Thr Leu Leu Tyr Leu His His Gly
 115 120 125

Leu Thr Ser Asp Asn Lys Pro Ser Leu Ser Trp Leu Arg Asp Ala Tyr
 130 135 140

Arg Glu Phe Asp Arg Lys Tyr Lys Lys Asn Ile Lys Ala Leu Tyr Ile
 145 150 155 160

Val His Pro Thr Met Phe Ile Lys Thr Leu Leu Ile Leu Phe Lys Pro
 165 170 175

Leu Ile Ser Phe Lys Phe Gly Gln Lys Ile Phe Tyr Val Asn Tyr Leu
 180 185 190

Ser Glu Leu Ser Glu His Val Lys Leu Glu Gln Leu Gly Ile Pro Arg

ES 2 703 943 T3

195	200	205
Gln Val Leu Lys Tyr Asp Asp Phe Leu Lys Ser Thr Gln Lys Ser Pro		
210	215	220
Ala Thr Ala Pro Lys Pro Met Pro Pro Arg Pro Pro Leu Pro Asn Gln		
225	230	235 240
Gln Phe Gly Val Ser Leu Gln His Leu Gln Glu Lys Asn Pro Glu Gln		
	245	250 255
Glu Pro Ile Pro Ile Val Leu Arg Glu Thr Val Ala Tyr Leu Gln Ala		
	260	265 270
His Ala Leu Thr Thr Glu Gly Ile Phe Arg Arg Ser Ala Asn Thr Gln		
	275	280 285
Val Val Arg Glu Val Gln Gln Lys Tyr Asn Met Gly Leu Pro Val Asp		
	290	295 300
Phe Asp Gln Tyr Asn Glu Leu His Leu Pro Ala Val Ile Leu Lys Thr		
305	310	315 320
Phe Leu Arg Glu Leu Pro Glu Pro Leu Leu Thr Phe Asp Leu Tyr Pro		
	325	330 335
His Val Val Gly Phe Leu Asn Ile Asp Glu Ser Gln Arg Val Pro Ala		
	340	345 350
Thr Leu Gln Val Leu Gln Thr Leu Pro Glu Glu Asn Tyr Gln Val Leu		
	355	360 365
Arg Phe Leu Thr Ala Phe Leu Val Gln Ile Ser Ala His Ser Asp Gln		
	370	375 380
Asn Lys Met Thr Asn Thr Asn Leu Ala Val Val Phe Gly Pro Asn Leu		
385	390	395 400
Leu Trp Ala Lys Asp Ala Ala Ile Thr Leu Lys Ala Ile Asn Pro Ile		
	405	410 415
Asn Thr Phe Thr Lys Phe Leu Leu Asp His Gln Gly Glu Leu Phe Pro		
	420	425 430
Ser Pro Asp Pro Ser Gly Leu		
	435	

<210> 4

ES 2 703 943 T3

<211> 5090
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5 <220>
 <221> misc_feature
 <223> Epiplaquina

<400> 4

10

```

Met Ser Gly His Thr Leu Pro Pro Leu Pro Val Pro Gly Thr Asn Ser
1          5          10          15

Thr Glu Gln Ala Ser Val Pro Arg Ala Met Ala Ala Thr Leu Gly Ala
          20          25          30

Gly Thr Pro Pro Arg Pro Gln Ala Arg Ser Ile Ala Gly Val Tyr Val
          35          40          45

Glu Ala Ser Gly Gln Ala Gln Ser Val Tyr Ala Ala Met Glu Gln Gly
50          55          60

Leu Leu Pro Ala Gly Leu Gly Gln Ala Leu Leu Glu Ala Gln Ala Ala
65          70          75          80

Thr Gly Gly Leu Val Asp Leu Ala Arg Gly Gln Leu Leu Pro Val Ser
          85          90          95

Lys Ala Leu Gln Gln Gly Leu Val Gly Leu Glu Leu Lys Glu Lys Leu
          100          105          110

Leu Ala Ala Glu Arg Ala Thr Thr Gly Tyr Pro Asp Pro Tyr Gly Gly
          115          120          125

Glu Lys Leu Ala Leu Phe Gln Ala Ile Gly Lys Glu Val Val Asp Arg
130          135          140

Ala Leu Gly Gln Ser Trp Leu Glu Val Gln Leu Ala Thr Gly Gly Leu
145          150          155          160

Val Asp Pro Ala Gln Gly Val Leu Val Ala Pro Glu Pro Ala Cys His
          165          170          175

Gln Gly Leu Leu Asp Arg Glu Thr Trp His Lys Leu Ser Glu Leu Glu
          180          185          190

Pro Gly Thr Gly Asp Leu Arg Phe Leu Asn Pro Asn Thr Leu Glu Arg
          195          200          205
  
```

ES 2 703 943 T3

Leu	Thr	Tyr	His	Gln	Leu	Leu	Glu	Arg	Cys	Val	Arg	Ala	Pro	Gly	Ser		
210						215					220						
Gly	Leu	Ala	Leu	Leu	Pro	Leu	Lys	Ile	Thr	Phe	Arg	Ser	Met	Gly	Gly		
225					230					235					240		
Ala	Val	Ser	Ala	Ala	Glu	Leu	Leu	Glu	Val	Gly	Ile	Leu	Asp	Glu	Gln		
				245					250					255			
Ala	Val	Gln	Gly	Leu	Arg	Glu	Gly	Arg	Leu	Ala	Ala	Val	Asp	Val	Ser		
			260					265					270				
Ala	Arg	Ala	Glu	Val	Arg	Arg	Tyr	Leu	Glu	Gly	Thr	Gly	Ser	Val	Ala		
		275					280					285					
Gly	Val	Val	Leu	Leu	Pro	Glu	Gly	His	Lys	Lys	Ser	Phe	Phe	Gln	Ala		
290						295					300						
Ala	Thr	Glu	His	Leu	Leu	Pro	Met	Gly	Thr	Ala	Leu	Pro	Leu	Leu	Glu		
305					310					315					320		
Ala	Gln	Ala	Ala	Thr	His	Thr	Leu	Val	Asp	Pro	Ile	Thr	Gly	Gln	Arg		
				325					330					335			
Leu	Trp	Val	Asp	Glu	Ala	Val	Arg	Ala	Gly	Leu	Val	Ser	Pro	Glu	Leu		
			340					345					350				
His	Glu	Gln	Leu	Leu	Val	Ala	Glu	Gln	Ala	Val	Thr	Gly	His	His	Asp		
		355					360					365					
Pro	Phe	Ser	Gly	Ser	Gln	Ile	Pro	Leu	Phe	Gln	Ala	Met	Lys	Lys	Gly		
	370					375					380						
Leu	Val	Asp	Arg	Pro	Leu	Ala	Leu	Arg	Leu	Leu	Asp	Ala	Gln	Leu	Ala		
385					390					395					400		
Thr	Gly	Gly	Leu	Val	Cys	Pro	Ala	Arg	Arg	Leu	Arg	Leu	Pro	Leu	Glu		
				405					410					415			
Ala	Ala	Leu	Arg	Cys	Gly	Cys	Leu	Asp	Glu	Asp	Thr	Gln	Arg	Gln	Leu		
			420					425					430				
Ser	Gln	Ala	Gly	Ser	Phe	Ser	Asp	Gly	Thr	His	Gly	Gly	Leu	Arg	Tyr		
		435					440					445					
Glu	Gln	Leu	Leu	Ala	Leu	Cys	Val	Thr	Asp	Pro	Glu	Thr	Gly	Leu	Ala		
450						455					460						

ES 2 703 943 T3

Phe Leu Pro Leu Ser Gly Gly Pro Arg Gly Gly Glu Pro Gln Gly Pro
 465 470 475 480
 Pro Phe Ile Lys Tyr Ser Thr Arg Gln Ala Leu Ser Thr Ala Thr Ala
 485 490 495
 Thr Val Ser Val Gly Lys Phe Arg Gly Arg Pro Val Ser Leu Trp Glu
 500 505 510
 Leu Leu Phe Ser Glu Ala Ile Ser Ser Glu Gln Arg Ala Met Leu Ala
 515 520 525
 Gln Gln Tyr Gln Glu Gly Thr Leu Ser Val Glu Lys Leu Ala Ala Glu
 530 535 540
 Leu Ser Ala Thr Leu Glu Gln Ala Ala Ala Thr Ala Arg Val Thr Phe
 545 550 555 560
 Ser Gly Leu Arg Asp Thr Val Thr Pro Gly Glu Leu Leu Lys Ala Glu
 565 570 575
 Ile Ile Asp Gln Asp Leu Tyr Glu Arg Leu Glu His Gly Gln Ala Thr
 580 585 590
 Ala Lys Asp Val Gly Ser Leu Ala Ser Ala Gln Arg Tyr Leu Gln Gly
 595 600 605
 Thr Gly Cys Ile Ala Gly Leu Leu Leu Pro Gly Ser Gln Glu Arg Leu
 610 615 620
 Ser Ile Tyr Glu Ala Arg Cys Lys Gly Leu Leu Arg Pro Gly Thr Ala
 625 630 635 640
 Leu Ile Leu Leu Glu Ala Gln Ala Ala Thr Gly Phe Ile Ile Asp Pro
 645 650 655
 Lys Ala Asn Lys Gly His Ser Val Glu Glu Ala Leu Arg Ala Ala Val
 660 665 670
 Ile Gly Pro Asp Val Phe Ala Lys Leu Leu Ser Ala Glu Arg Ala Val
 675 680 685
 Thr Gly Tyr Thr Asp Pro Tyr Thr Gly Gln Gln Ile Ser Leu Phe Gln
 690 695 700
 Ala Met Gln Lys Gly Leu Ile Val Arg Glu His Gly Ile Arg Leu Leu

ES 2 703 943 T3

705		710		715		720									
Glu	Ala	Gln	Ile	Ala	Thr	Gly	Gly	Val	Ile	Asp	Pro	Val	His	Ser	His
				725					730					735	
Arg	Val	Pro	Val	Asp	Val	Ala	Tyr	Arg	Arg	Gly	Tyr	Phe	Asp	Gln	Met
			740					745					750		
Leu	Asn	Leu	Ile	Leu	Leu	Asp	Pro	Ser	Asp	Asp	Thr	Lys	Gly	Phe	Phe
		755					760					765			
Asp	Pro	Asn	Thr	His	Glu	Asn	Leu	Thr	Tyr	Leu	Gln	Leu	Leu	Glu	Arg
	770					775					780				
Cys	Val	Arg	Asp	Pro	Glu	Thr	Gly	Leu	Tyr	Leu	Leu	Pro	Leu	Ser	Ser
785					790					795					800
Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Val	Asp	Ser	Ala	Thr	Gln	Gln	Ala	Phe	Gln	Asn
				805					810					815	
Leu	Leu	Leu	Ser	Val	Lys	Tyr	Gly	Arg	Phe	Gln	Gly	Gln	Arg	Val	Ser
			820					825					830		
Ala	Trp	Glu	Leu	Ile	Asn	Ser	Glu	Tyr	Phe	Ser	Glu	Gly	Arg	Arg	Arg
		835					840					845			
Gln	Leu	Leu	Arg	Arg	Tyr	Arg	Gln	Arg	Glu	Val	Thr	Leu	Gly	Gln	Val
	850					855					860				
Ala	Lys	Leu	Leu	Glu	Ala	Glu	Thr	Gln	Arg	Gln	Ala	Asp	Ile	Met	Leu
865					870					875					880
Pro	Ala	Leu	Arg	Ser	Arg	Val	Thr	Val	His	Gln	Leu	Leu	Glu	Ala	Gly
				885					890					895	
Ile	Ile	Asp	Gln	Gln	Leu	Leu	Asp	Gln	Val	Leu	Ala	Gly	Thr	Ile	Ser
			900					905					910		
Pro	Glu	Ala	Leu	Leu	Leu	Met	Asp	Gly	Val	Arg	Arg	Tyr	Leu	Cys	Gly
		915					920					925			
Leu	Gly	Ala	Val	Gly	Gly	Val	Arg	Leu	Leu	Pro	Ser	Gly	Gln	Arg	Leu
	930					935					940				
Ser	Leu	Tyr	Gln	Ala	Met	Arg	Gln	Lys	Leu	Leu	Gly	Pro	Arg	Val	Ala
945					950					955					960

ES 2 703 943 T3

Leu	Ala	Leu	Leu	Glu	Ala	Gln	Ala	Ala	Thr	Gly	Thr	Ile	Met	Asp	Pro		
				965					970					975			
His	Ser	Pro	Glu	Ser	Leu	Ser	Val	Asp	Glu	Ala	Val	Arg	Arg	Gly	Val		
			980					985						990			
Val	Gly	Pro	Glu	Leu	Tyr	Gly	Arg	Leu	Lys	Arg	Ala	Glu	Gly	Ala	Ile		
		995					1000						1005				
Ala	Gly	Phe	Arg	Asp	Pro	Phe	Ser	Gly	Lys	Gln	Val	Ser	Val	Phe			
	1010					1015					1020						
Gln	Ala	Met	Lys	Lys	Gly	Leu	Ile	Pro	Trp	Glu	Gln	Ala	Ala	Arg			
	1025					1030					1035						
Leu	Leu	Glu	Ala	Gln	Val	Ala	Thr	Gly	Gly	Ile	Ile	Asp	Pro	Thr			
	1040					1045					1050						
Ser	His	His	His	Leu	Pro	Met	Pro	Val	Ala	Ile	Gln	Arg	Gly	Tyr			
	1055					1060					1065						
Val	Asp	Gln	Glu	Met	Glu	Thr	Ala	Leu	Ser	Ser	Ser	Ser	Glu	Thr			
	1070					1075					1080						
Phe	Pro	Thr	Pro	Asp	Gly	Gln	Gly	Arg	Thr	Ser	Tyr	Ala	Gln	Leu			
	1085					1090					1095						
Leu	Glu	Glu	Cys	Pro	Arg	Asp	Glu	Thr	Ser	Gly	Leu	His	Leu	Leu			
	1100					1105					1110						
Pro	Leu	Pro	Glu	Ser	Ala	Pro	Ala	Leu	Pro	Thr	Glu	Glu	Gln	Val			
	1115					1120					1125						
Gln	Arg	Ser	Leu	Gln	Ala	Val	Pro	Gly	Ala	Lys	Asp	Gly	Thr	Ser			
	1130					1135					1140						
Leu	Trp	Asp	Leu	Leu	Ser	Ser	Cys	His	Phe	Thr	Glu	Glu	Gln	Arg			
	1145					1150					1155						
Arg	Gly	Leu	Leu	Glu	Asp	Val	Gln	Glu	Gly	Arg	Thr	Thr	Val	Pro			
	1160					1165					1170						
Gln	Leu	Leu	Ala	Ser	Val	Gln	Arg	Trp	Val	Gln	Glu	Thr	Lys	Leu			
	1175					1180					1185						
Leu	Ala	Gln	Ala	Arg	Val	Met	Val	Pro	Gly	Pro	Arg	Gly	Glu	Val			
	1190					1195					1200						

ES 2 703 943 T3

Pro	Ala	Val	Trp	Leu	Leu	Asp	Ala	Gly	Ile	Ile	Thr	Gln	Glu	Thr
1205						1210					1215			
Leu	Glu	Ala	Leu	Ala	Gln	Gly	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Gln	Val	Ala
1220						1225					1230			
Glu	Gln	Pro	Ala	Val	Lys	Ala	Cys	Leu	Trp	Gly	Thr	Gly	Cys	Val
1235						1240					1245			
Ala	Gly	Val	Leu	Leu	Gln	Pro	Ser	Gly	Ala	Lys	Ala	Ser	Ile	Ala
1250						1255					1260			
Gln	Ala	Val	Arg	Asp	Gly	Leu	Leu	Pro	Thr	Gly	Leu	Gly	Gln	Arg
1265						1270					1275			
Leu	Leu	Glu	Ala	Gln	Val	Ala	Ser	Gly	Phe	Leu	Val	Asp	Pro	Leu
1280						1285					1290			
Asn	Asn	Gln	Arg	Leu	Ser	Val	Glu	Asp	Ala	Val	Lys	Val	Gly	Leu
1295						1300					1305			
Val	Gly	Arg	Glu	Leu	Ser	Glu	Gln	Leu	Gly	Gln	Ala	Glu	Arg	Ala
1310						1315					1320			
Ala	Ala	Gly	Tyr	Pro	Asp	Pro	Tyr	Ser	Arg	Ala	Ser	Leu	Ser	Leu
1325						1330					1335			
Trp	Gln	Ala	Met	Glu	Lys	Gly	Leu	Val	Pro	Gln	Asn	Glu	Gly	Leu
1340						1345					1350			
Pro	Leu	Leu	Gln	Val	Gln	Leu	Ala	Thr	Gly	Gly	Val	Val	Asp	Pro
1355						1360					1365			
Val	His	Gly	Val	His	Leu	Pro	Gln	Ala	Ala	Ala	Cys	Arg	Leu	Gly
1370						1375					1380			
Leu	Leu	Asp	Thr	Gln	Thr	Ser	Gln	Val	Leu	Thr	Ala	Val	Asp	Lys
1385						1390					1395			
Asp	Asn	Lys	Phe	Phe	Phe	Asp	Pro	Ser	Ala	Arg	Asp	Gln	Val	Thr
1400						1405					1410			
Tyr	Gln	Gln	Leu	Arg	Glu	Arg	Cys	Val	Cys	Asp	Ser	Glu	Thr	Gly
1415						1420					1425			
Leu	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Pro	Ser	Asp	Thr	Val	Leu	Glu	Val	Asp
1430						1435					1440			

ES 2 703 943 T3

Asp	His	Thr	Ala	Val	Ala	Leu	Arg	Ala	Met	Lys	Val	Pro	Val	Ser
1445						1450					1455			
Thr	Gly	Arg	Phe	Lys	Gly	Cys	Ser	Val	Ser	Leu	Trp	Asp	Leu	Leu
1460						1465					1470			
Leu	Ser	Glu	Tyr	Val	Gly	Ala	Asp	Lys	Arg	Arg	Glu	Leu	Val	Ala
1475						1480					1485			
Leu	Cys	Arg	Ser	Gly	Arg	Ala	Ala	Ala	Leu	Arg	Gln	Val	Val	Ser
1490						1495					1500			
Ala	Val	Thr	Ala	Leu	Val	Glu	Ala	Ala	Glu	Arg	Gln	Pro	Leu	Gln
1505						1510					1515			
Ala	Thr	Phe	Arg	Gly	Leu	Arg	Lys	Gln	Val	Ser	Ala	Arg	Asp	Leu
1520						1525					1530			
Phe	Arg	Ala	Gln	Leu	Ile	Ser	Arg	Lys	Thr	Leu	Asp	Glu	Leu	Ser
1535						1540					1545			
Gln	Gly	Thr	Thr	Thr	Val	Lys	Glu	Val	Ala	Glu	Met	Asp	Ser	Val
1550						1555					1560			
Lys	Arg	Ser	Leu	Glu	Gly	Gly	Asn	Phe	Ile	Ala	Gly	Val	Leu	Ile
1565						1570					1575			
Gln	Gly	Thr	Gln	Glu	Arg	Met	Ser	Ile	Pro	Glu	Ala	Leu	Arg	Arg
1580						1585					1590			
His	Ile	Leu	Arg	Pro	Gly	Thr	Ala	Leu	Val	Leu	Leu	Glu	Ala	Gln
1595						1600					1605			
Ala	Ala	Thr	Gly	Phe	Ile	Ile	Asp	Pro	Ala	Glu	Asn	Arg	Lys	Leu
1610						1615					1620			
Thr	Val	Glu	Glu	Ala	Phe	Lys	Ala	Gly	Met	Phe	Gly	Lys	Glu	Thr
1625						1630					1635			
Tyr	Val	Lys	Leu	Leu	Ser	Ala	Glu	Arg	Ala	Val	Thr	Gly	Tyr	Thr
1640						1645					1650			
Asp	Pro	Tyr	Thr	Gly	Gln	Gln	Ile	Ser	Leu	Phe	Gln	Ala	Met	Gln
1655						1660					1665			
Lys	Asp	Leu	Ile	Val	Arg	Glu	His	Gly	Ile	Arg	Leu	Leu	Glu	Ala

ES 2 703 943 T3

1670		1675		1680
Gln Ile Ala Thr Gly Gly Ile	Ile Asp Pro Val His	Ser His Arg		
1685	1690	1695		
Val Pro Val Asp Val Ala Tyr	Arg Cys Gly Tyr Phe	Asp Glu Glu		
1700	1705	1710		
Met Asn Arg Ile Leu Ala Asp	Pro Ser Asp Asp Thr	Lys Gly Phe		
1715	1720	1725		
Phe Asp Pro Asn Thr His Glu	Asn Leu Thr Tyr Leu	Gln Leu Leu		
1730	1735	1740		
Glu Arg Cys Val Glu Asp Pro	Glu Thr Gly Leu Tyr	Leu Leu Gln		
1745	1750	1755		
Ile Ile Lys Lys Gly Glu Asn	Tyr Val Tyr Ile Asn	Glu Ala Thr		
1760	1765	1770		
Arg His Val Leu Gln Ser Arg	Thr Ala Lys Met Arg	Val Gly Arg		
1775	1780	1785		
Phe Ala Asp Gln Val Val Ser	Phe Trp Asp Leu Leu	Ser Ser Pro		
1790	1795	1800		
Tyr Phe Thr Glu Asp Arg Lys	Arg Glu Leu Ile Gln	Glu Tyr Gly		
1805	1810	1815		
Ala Gln Ser Gly Gly Leu Glu	Lys Leu Leu Glu Ile	Ile Thr Thr		
1820	1825	1830		
Thr Ile Glu Glu Thr Glu Thr	Gln Asn Gln Gly Ile	Lys Val Ala		
1835	1840	1845		
Ala Ile Arg Gly Glu Val Thr	Ala Ala Asp Leu Phe	Asn Ser Arg		
1850	1855	1860		
Val Ile Asp Gln Lys Thr Leu	His Thr Leu Arg Val	Gly Arg Thr		
1865	1870	1875		
Gly Gly Gln Ala Leu Ser Thr	Leu Glu Cys Val Lys	Pro Tyr Leu		
1880	1885	1890		
Glu Gly Ser Asp Cys Ile Ala	Gly Val Thr Val Pro	Ser Thr Arg		
1895	1900	1905		

ES 2 703 943 T3

Glu Val 1910	Met Ser Leu His	Glu 1915	Ala Ser Arg Lys	Glu 1920	Leu Ile Pro
Ala Ala 1925	Phe Ala Thr Trp	Leu 1930	Leu Glu Ala Gln	Ala 1935	Ala Thr Gly
Phe Leu 1940	Leu Asp Pro Cys	Thr 1945	Arg Gln Lys Leu	Ser 1950	Val Asp Glu
Ala Val 1955	Asp Val Gly Leu	Val 1960	Asn Glu Glu Leu	Arg 1965	Glu Arg Leu
Leu Lys 1970	Ala Glu Arg Ala	Ala 1975	Thr Gly Tyr Arg	Asp 1980	Pro Ala Thr
Gly Asp 1985	Thr Ile Pro Leu	Phe 1990	Gln Ala Met Gln	Lys 1995	Gln Leu Ile
Glu Lys 2000	Ala Glu Ala Leu	Arg 2005	Leu Leu Glu Val	Gln 2010	Val Ala Thr
Gly Gly 2015	Val Ile Asp Pro	Gln 2020	His His His Arg	Leu 2025	Pro Leu Glu
Thr Ala 2030	Tyr Arg Arg Gly	Cys 2035	Leu His Lys Asp	Ile 2040	Tyr Ala Leu
Ile Ser 2045	Asp Gln Lys His	Met 2050	Arg Lys Arg Phe	Val 2055	Asp Pro Asn
Thr Gln 2060	Glu Lys Val Ser	Tyr 2065	Arg Glu Leu Gln	Glu 2070	Arg Cys Arg
Pro Gln 2075	Glu Asp Thr Gly	Trp 2080	Val Leu Phe Pro	Val 2085	Asn Lys Ala
Ala Arg 2090	Asp Ser Glu His	Ile 2095	Asp Asp Glu Thr	Arg 2100	Arg Ala Leu
Glu Ala 2105	Glu Gln Val Glu	Ile 2110	Thr Val Gly Arg	Phe 2115	Arg Gly Gln
Lys Pro 2120	Thr Leu Trp Ala	Leu 2125	Leu Asn Ser Glu	Tyr 2130	Val Thr Glu
Glu Lys 2135	Lys Leu Gln Leu	Val 2140	Arg Met Tyr Arg	Thr 2145	His Thr Arg

ES 2 703 943 T3

Arg	Ala	Leu	Gln	Thr	Val	Ala	Gln	Leu	Ile	Leu	Glu	Leu	Ile	Glu
2150						2155					2160			
Lys	Gln	Glu	Thr	Ser	Asn	Lys	His	Leu	Trp	Phe	Gln	Gly	Ile	Arg
2165						2170					2175			
Arg	Gln	Ile	Thr	Ala	Ser	Glu	Leu	Leu	Ser	Ser	Ala	Ile	Ile	Thr
2180						2185					2190			
Glu	Glu	Met	Leu	Gln	Asp	Leu	Glu	Thr	Gly	Arg	Ser	Thr	Thr	Gln
2195						2200					2205			
Glu	Leu	Met	Glu	Asp	Asp	Arg	Val	Lys	Arg	Tyr	Leu	Glu	Gly	Thr
2210						2215					2220			
Ser	Cys	Ile	Ala	Gly	Val	Leu	Val	Pro	Ala	Lys	Asp	Gln	Pro	Gly
2225						2230					2235			
Arg	Gln	Glu	Lys	Met	Ser	Ile	Tyr	Gln	Ala	Met	Trp	Lys	Gly	Val
2240						2245					2250			
Leu	Arg	Pro	Gly	Thr	Ala	Leu	Val	Leu	Leu	Glu	Ala	Gln	Ala	Ala
2255						2260					2265			
Thr	Gly	Phe	Val	Ile	Asp	Pro	Val	Arg	Asn	Leu	Arg	Leu	Ser	Val
2270						2275					2280			
Glu	Glu	Pro	Val	Pro	Ala	Gly	Val	Val	Gly	Ser	Glu	Ile	Gln	Glu
2285						2290					2295			
Lys	Leu	Leu	Ser	Ala	Glu	Arg	Ala	Val	Thr	Gly	Tyr	Thr	Asp	Pro
2300						2305					2310			
Tyr	Thr	Gly	Gln	Gln	Ile	Ser	Leu	Phe	Gln	Ala	Met	Gln	Lys	Asp
2315						2320					2325			
Leu	Ile	Val	Arg	Glu	His	Gly	Ile	Arg	Leu	Leu	Glu	Ala	Gln	Ile
2330						2335					2340			
Ala	Thr	Gly	Gly	Val	Ile	Asp	Pro	Val	His	Ser	His	Arg	Val	Pro
2345						2350					2355			
Val	Asp	Val	Ala	Tyr	Arg	Arg	Gly	Tyr	Phe	Asp	Glu	Glu	Met	Asn
2360						2365					2370			
Arg	Val	Leu	Ala	Asp	Pro	Ser	Asp	Asp	Thr	Lys	Gly	Phe	Phe	Asp
2375						2380					2385			

ES 2 703 943 T3

Pro Asn Thr His Glu Asn Leu Thr Tyr Val Gln Leu Leu Arg Arg	2390	2395	2400
Cys Val Pro Asp Pro Asp Thr Gly Leu Tyr Met Leu Gln Leu Ala	2405	2410	2415
Gly Arg Gly Ser Ala Val His Gln Leu Ser Glu Glu Leu Arg Cys	2420	2425	2430
Ala Leu Arg Asp Ala Arg Val Thr Pro Gly Ser Gly Ala Leu Gln	2435	2440	2445
Gly Gln Ser Val Ser Val Trp Glu Leu Leu Phe Tyr Arg Glu Val	2450	2455	2460
Ser Glu Asp Arg Arg Gln Asp Leu Leu Ser Arg Tyr Arg Ala Gly	2465	2470	2475
Thr Leu Thr Val Glu Glu Leu Gly Ala Thr Leu Thr Ser Leu Leu	2480	2485	2490
Ala Gln Ala Gln Ala Gln Ala Arg Ala Glu Ala Glu Ala Gly Ser	2495	2500	2505
Pro Arg Pro Asp Pro Arg Glu Ala Leu Arg Ala Ala Thr Met Glu	2510	2515	2520
Val Lys Val Gly Arg Leu Arg Gly Arg Ala Val Pro Val Trp Asp	2525	2530	2535
Val Leu Ala Ser Gly Tyr Val Ser Arg Ala Ala Arg Glu Glu Leu	2540	2545	2550
Leu Ala Glu Phe Gly Ser Gly Thr Leu Asp Leu Pro Ala Leu Thr	2555	2560	2565
Arg Arg Leu Thr Ala Ile Ile Glu Glu Ala Glu Glu Ala Pro Gly	2570	2575	2580
Ala Arg Pro Gln Leu Gln Asp Ala Arg Arg Gly Pro Arg Glu Pro	2585	2590	2595
Gly Pro Ala Gly Arg Gly Asp Gly Asp Ser Gly Arg Ser Gln Arg	2600	2605	2610
Glu Gly Gln Gly Glu Gly Glu Thr Gln Glu Ala Ala Ala Ala Ala			

ES 2 703 943 T3

2615		2620		2625
Ala Ala 2630	Ala Arg Arg Gln Glu	Gln Thr Leu Arg Asp	Ala Thr Met	
Glu Val 2645	Gln Arg Gly Gln Phe	Gln Gly Arg Pro Val	Ser Val Trp	
Asp Val 2660	Leu Phe Ser Ser Tyr	Leu Ser Glu Ala Arg	Arg Asp Glu	
Leu Leu 2675	Ala Gln His Ala Ala	Gly Ala Leu Gly Leu	Pro Asp Leu	
Val Ala 2690	Val Leu Thr Arg Val	Ile Glu Glu Thr Glu	Glu Arg Leu	
Ser Lys 2705	Val Ser Phe Arg Gly	Leu Arg Arg Gln Val	Ser Ala Ser	
Glu Leu 2720	His Thr Ser Gly Ile	Leu Gly Pro Glu Thr	Leu Arg Asp	
Leu Ala 2735	Gln Gly Thr Lys Thr	Leu Gln Glu Val Thr	Glu Met Asp	
Ser Val 2750	Lys Arg Tyr Leu Glu	Gly Thr Ser Cys Ile	Ala Gly Val	
Leu Val 2765	Pro Ala Lys Asp Gln	Pro Gly Arg Gln Glu	Lys Met Ser	
Ile Tyr 2780	Gln Ala Met Trp Lys	Gly Val Leu Arg Pro	Gly Thr Ala	
Leu Val 2795	Leu Leu Glu Ala Gln	Ala Ala Thr Gly Phe	Val Ile Asp	
Pro Val 2810	Arg Asn Leu Arg Leu	Ser Val Glu Glu Ala	Val Ala Ala	
Gly Val 2825	Val Gly Gly Glu Ile	Gln Glu Lys Leu Leu	Ser Ala Glu	
Arg Ala 2840	Val Thr Gly Tyr Thr	Asp Pro Tyr Thr Gly	Gln Gln Ile	

ES 2 703 943 T3

Ser	Leu	Phe	Gln	Ala	Met	Gln	Lys	Asp	Leu	Ile	Val	Arg	Glu	His
2855						2860					2865			
Gly	Ile	Arg	Leu	Leu	Glu	Ala	Gln	Ile	Ala	Thr	Gly	Gly	Val	Ile
2870						2875					2880			
Asp	Pro	Val	His	Ser	His	Arg	Val	Pro	Val	Asp	Val	Ala	Tyr	Arg
2885						2890					2895			
Arg	Gly	Tyr	Phe	Asp	Glu	Glu	Met	Asn	Arg	Val	Leu	Ala	Asp	Pro
2900						2905					2910			
Ser	Asp	Asp	Thr	Lys	Gly	Phe	Phe	Asp	Pro	Asn	Thr	His	Glu	Asn
2915						2920					2925			
Leu	Thr	Tyr	Val	Gln	Leu	Leu	Arg	Arg	Cys	Val	Pro	Asp	Pro	Asp
2930						2935					2940			
Thr	Gly	Leu	Tyr	Met	Leu	Gln	Leu	Ala	Gly	Arg	Gly	Ser	Ala	Val
2945						2950					2955			
His	Gln	Leu	Ser	Glu	Glu	Leu	Arg	Cys	Ala	Leu	Arg	Asp	Ala	Arg
2960						2965					2970			
Val	Thr	Pro	Gly	Ser	Gly	Ala	Leu	Gln	Gly	Gln	Ser	Val	Ser	Val
2975						2980					2985			
Trp	Glu	Leu	Leu	Phe	Tyr	Arg	Glu	Val	Ser	Glu	Asp	Arg	Arg	Gln
2990						2995					3000			
Asp	Leu	Leu	Ser	Arg	Tyr	Arg	Ala	Gly	Thr	Leu	Thr	Val	Glu	Glu
3005						3010					3015			
Leu	Gly	Ala	Thr	Leu	Thr	Ser	Leu	Leu	Ala	Gln	Ala	Gln	Ala	Gln
3020						3025					3030			
Ala	Arg	Ala	Glu	Ala	Glu	Ala	Gly	Ser	Pro	Arg	Pro	Asp	Pro	Arg
3035						3040					3045			
Glu	Ala	Leu	Arg	Ala	Ala	Thr	Met	Glu	Val	Lys	Val	Gly	Arg	Leu
3050						3055					3060			
Arg	Gly	Arg	Ala	Val	Pro	Val	Trp	Asp	Val	Leu	Ala	Ser	Gly	Tyr
3065						3070					3075			
Val	Ser	Gly	Ala	Ala	Arg	Glu	Glu	Leu	Leu	Ala	Glu	Phe	Gly	Ser
3080						3085					3090			

ES 2 703 943 T3

Gly	Thr	Leu	Asp	Leu	Pro	Ala	Leu	Thr	Arg	Arg	Leu	Thr	Ala	Ile
3095						3100					3105			
Ile	Glu	Glu	Ala	Glu	Glu	Ala	Pro	Gly	Ala	Arg	Pro	Gln	Leu	Gln
3110						3115					3120			
Asp	Ala	Trp	Arg	Gly	Pro	Arg	Glu	Pro	Gly	Pro	Ala	Gly	Arg	Gly
3125						3130					3135			
Asp	Gly	Asp	Ser	Gly	Arg	Ser	Gln	Arg	Glu	Gly	Gln	Gly	Glu	Gly
3140						3145					3150			
Glu	Thr	Gln	Glu	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	Arg	Arg	Gln
3155						3160					3165			
Glu	Gln	Thr	Leu	Arg	Asp	Ala	Thr	Met	Glu	Val	Gln	Arg	Gly	Gln
3170						3175					3180			
Phe	Gln	Gly	Arg	Pro	Val	Ser	Val	Trp	Asp	Val	Leu	Phe	Ser	Ser
3185						3190					3195			
Tyr	Leu	Ser	Glu	Ala	Arg	Arg	Asp	Glu	Leu	Leu	Ala	Gln	His	Ala
3200						3205					3210			
Ala	Gly	Ala	Leu	Gly	Leu	Pro	Asp	Leu	Val	Ala	Val	Leu	Thr	Arg
3215						3220					3225			
Val	Ile	Glu	Glu	Thr	Glu	Glu	Arg	Leu	Ser	Lys	Val	Ser	Phe	Arg
3230						3235					3240			
Gly	Leu	Arg	Arg	Gln	Val	Ser	Ala	Ser	Glu	Leu	His	Thr	Ser	Gly
3245						3250					3255			
Ile	Leu	Gly	Pro	Glu	Thr	Leu	Arg	Asp	Leu	Ala	Gln	Gly	Thr	Lys
3260						3265					3270			
Thr	Leu	Gln	Glu	Val	Thr	Glu	Met	Asp	Ser	Val	Lys	Arg	Tyr	Leu
3275						3280					3285			
Glu	Gly	Thr	Ser	Cys	Ile	Ala	Gly	Val	Leu	Val	Pro	Ala	Lys	Asp
3290						3295					3300			
Gln	Pro	Gly	Arg	Gln	Glu	Lys	Met	Ser	Ile	Tyr	Gln	Ala	Met	Trp
3305						3310					3315			
Lys	Gly	Val	Leu	Arg	Pro	Gly	Thr	Ala	Leu	Val	Leu	Leu	Glu	Ala
3320						3325					3330			

ES 2 703 943 T3

Gln Ala	Ala Thr Gly Phe Val	Ile Asp Pro Val Arg	Asn Leu Arg
3335	3340	3345	
Leu Ser	Val Glu Glu Ala Val	Ala Ala Gly Val Val	Gly Gly Glu
3350	3355	3360	
Ile Gln	Glu Lys Leu Leu Ser	Ala Glu Arg Ala Val	Thr Gly Tyr
3365	3370	3375	
Thr Asp	Pro Tyr Thr Gly Gln	Gln Ile Ser Leu Phe	Gln Ala Met
3380	3385	3390	
Gln Lys	Asp Leu Ile Val Arg	Glu His Gly Ile Arg	Leu Leu Glu
3395	3400	3405	
Ala Gln	Ile Ala Thr Gly Gly	Val Ile Asp Pro Val	His Ser His
3410	3415	3420	
Arg Val	Pro Val Asp Val Ala	Tyr Arg Arg Gly Tyr	Phe Asp Glu
3425	3430	3435	
Glu Met	Asn Arg Val Leu Ala	Asp Pro Ser Asp Asp	Thr Lys Gly
3440	3445	3450	
Phe Phe	Asp Pro Asn Thr His	Glu Asn Leu Thr Tyr	Val Gln Leu
3455	3460	3465	
Leu Arg	Arg Cys Val Pro Asp	Pro Asp Thr Gly Leu	Tyr Met Leu
3470	3475	3480	
Gln Leu	Ala Gly Arg Gly Ser	Ala Val His Gln Leu	Ser Glu Glu
3485	3490	3495	
Leu Arg	Cys Ala Leu Arg Asp	Ala Arg Val Thr Pro	Gly Ser Gly
3500	3505	3510	
Ala Leu	Gln Gly Gln Ser Val	Ser Val Trp Glu Leu	Leu Phe Tyr
3515	3520	3525	
Arg Glu	Val Ser Glu Asp Arg	Arg Gln Asp Leu Leu	Ser Arg Tyr
3530	3535	3540	
Arg Ala	Gly Thr Leu Thr Val	Glu Glu Leu Gly Ala	Thr Leu Thr
3545	3550	3555	
Ser Leu	Leu Ala Gln Ala Gln	Ala Gln Ala Arg Ala	Glu Ala Glu

ES 2 703 943 T3

3560		3565		3570
Ala Gly Ser Pro Arg Pro Asp	Pro Arg Glu Ala Leu Arg Ala Ala			
3575	3580	3585		
Thr Met Glu Val Lys Val Gly	Arg Leu Arg Gly Arg Ala Val Pro			
3590	3595	3600		
Val Trp Asp Val Leu Ala Ser	Gly Tyr Val Ser Gly Ala Ala Arg			
3605	3610	3615		
Glu Glu Leu Leu Ala Glu Phe	Gly Ser Gly Thr Leu Asp Leu Pro			
3620	3625	3630		
Ala Leu Thr Arg Arg Leu Thr	Ala Ile Ile Glu Glu Ala Glu Glu			
3635	3640	3645		
Ala Pro Gly Ala Arg Pro Gln	Leu Gln Asp Ala Trp Arg Gly Pro			
3650	3655	3660		
Arg Glu Pro Gly Pro Ala Gly	Arg Gly Asp Gly Asp Ser Gly Arg			
3665	3670	3675		
Ser Gln Arg Glu Gly Gln Gly	Glu Gly Glu Thr Gln Glu Ala Ala			
3680	3685	3690		
Ala Ala Ala Ala Ala Arg	Arg Gln Glu Gln Thr Leu Arg Asp			
3695	3700	3705		
Ala Thr Met Glu Val Gln Arg	Gly Gln Phe Gln Gly Arg Pro Val			
3710	3715	3720		
Ser Val Trp Asp Val Leu Phe	Ser Ser Tyr Leu Ser Glu Ala Arg			
3725	3730	3735		
Arg Asp Glu Leu Leu Ala Gln	His Ala Ala Gly Ala Leu Gly Leu			
3740	3745	3750		
Pro Asp Leu Val Ala Val Leu	Thr Arg Val Ile Glu Glu Thr Glu			
3755	3760	3765		
Glu Arg Leu Ser Lys Val Ser	Phe Arg Gly Leu Arg Arg Gln Val			
3770	3775	3780		
Ser Ala Ser Glu Leu His Thr	Ser Gly Ile Leu Gly Pro Glu Thr			
3785	3790	3795		

ES 2 703 943 T3

Leu	Arg	Asp	Leu	Ala	Gln	Gly	Thr	Lys	Thr	Leu	Gln	Glu	Val	Thr
3800						3805					3810			
Glu	Met	Asp	Ser	Val	Lys	Arg	Tyr	Leu	Glu	Gly	Thr	Ser	Cys	Ile
3815						3820					3825			
Ala	Gly	Val	Leu	Val	Pro	Ala	Lys	Asp	Gln	Pro	Gly	Arg	Gln	Glu
3830						3835					3840			
Lys	Met	Ser	Ile	Tyr	Gln	Ala	Met	Trp	Lys	Gly	Val	Leu	Arg	Pro
3845						3850					3855			
Gly	Thr	Ala	Leu	Val	Leu	Leu	Glu	Ala	Gln	Ala	Ala	Thr	Gly	Phe
3860						3865					3870			
Val	Ile	Asp	Pro	Val	Arg	Asn	Leu	Arg	Leu	Ser	Val	Glu	Glu	Ala
3875						3880					3885			
Val	Ala	Ala	Gly	Val	Val	Gly	Gly	Glu	Ile	Gln	Glu	Lys	Leu	Leu
3890						3895					3900			
Ser	Ala	Glu	Arg	Ala	Val	Thr	Gly	Tyr	Thr	Asp	Pro	Tyr	Thr	Gly
3905						3910					3915			
Gln	Gln	Ile	Ser	Leu	Phe	Gln	Ala	Met	Gln	Lys	Asp	Leu	Ile	Val
3920						3925					3930			
Arg	Glu	His	Gly	Ile	Arg	Leu	Leu	Glu	Ala	Gln	Ile	Ala	Thr	Gly
3935						3940					3945			
Gly	Val	Ile	Asp	Pro	Val	His	Ser	His	Arg	Val	Pro	Val	Asp	Val
3950						3955					3960			
Ala	Tyr	Arg	Arg	Gly	Tyr	Phe	Asp	Glu	Glu	Met	Asn	Arg	Val	Leu
3965						3970					3975			
Ala	Asp	Pro	Ser	Asp	Asp	Thr	Lys	Gly	Phe	Phe	Asp	Pro	Asn	Thr
3980						3985					3990			
His	Glu	Asn	Leu	Thr	Tyr	Val	Gln	Leu	Leu	Arg	Arg	Cys	Val	Pro
3995						4000					4005			
Asp	Pro	Asp	Thr	Gly	Leu	Tyr	Met	Leu	Gln	Leu	Ala	Gly	Arg	Gly
4010						4015					4020			
Ser	Ala	Val	His	Gln	Leu	Ser	Glu	Glu	Leu	Arg	Cys	Ala	Leu	Arg
4025						4030					4035			

ES 2 703 943 T3

Asp	Ala	Arg	Val	Thr	Pro	Gly	Ser	Gly	Ala	Leu	Gln	Gly	Gln	Ser
4040						4045					4050			
Val	Ser	Val	Trp	Glu	Leu	Leu	Phe	Tyr	Arg	Glu	Val	Ser	Glu	Asp
4055						4060					4065			
Arg	Arg	Gln	Asp	Leu	Leu	Ser	Arg	Tyr	Arg	Ala	Ser	Thr	Leu	Thr
4070						4075					4080			
Val	Glu	Glu	Leu	Gly	Ala	Thr	Leu	Thr	Ser	Leu	Leu	Ala	Gln	Ala
4085						4090					4095			
Gln	Ala	Gln	Ala	Arg	Ala	Glu	Ala	Glu	Ala	Gly	Ser	Pro	Arg	Pro
4100						4105					4110			
Asp	Pro	Arg	Glu	Ala	Leu	Arg	Ala	Ala	Thr	Met	Glu	Val	Lys	Val
4115						4120					4125			
Gly	Arg	Leu	Arg	Gly	Arg	Ala	Val	Pro	Val	Trp	Asp	Val	Leu	Ala
4130						4135					4140			
Ser	Gly	Tyr	Val	Ser	Arg	Ala	Ala	Arg	Glu	Glu	Leu	Leu	Ala	Glu
4145						4150					4155			
Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Leu	Asp	Leu	Pro	Ala	Leu	Thr	Arg	Arg	Leu
4160						4165					4170			
Thr	Ala	Ile	Ile	Glu	Glu	Ala	Glu	Glu	Ala	Pro	Gly	Ala	Arg	Pro
4175						4180					4185			
Gln	Leu	Gln	Asp	Ala	Trp	Arg	Gly	Pro	Arg	Glu	Pro	Gly	Pro	Ala
4190						4195					4200			
Gly	Arg	Gly	Asp	Gly	Asp	Ser	Gly	Arg	Ser	Gln	Arg	Glu	Gly	Gln
4205						4210					4215			
Gly	Glu	Gly	Glu	Thr	Gln	Glu	Ala	Ala	Ala	Ala	Thr	Ala	Ala	Ala
4220						4225					4230			
Arg	Arg	Gln	Glu	Gln	Thr	Leu	Arg	Asp	Ala	Thr	Met	Glu	Val	Gln
4235						4240					4245			
Arg	Gly	Gln	Phe	Gln	Gly	Arg	Pro	Val	Ser	Val	Trp	Asp	Val	Leu
4250						4255					4260			
Phe	Ser	Ser	Tyr	Leu	Ser	Glu	Ala	Arg	Arg	Asp	Glu	Leu	Leu	Ala
4265						4270					4275			

ES 2 703 943 T3

Gln His	Ala Ala Gly Ala Leu	Gly Leu Pro Asp Leu	Val Ala Val
4280	4285	4290	
Leu Thr	Arg Val Ile Glu Glu	Thr Glu Glu Arg Leu	Ser Lys Val
4295	4300	4305	
Ser Phe	Arg Gly Leu Arg Arg	Gln Val Ser Ala Ser	Glu Leu His
4310	4315	4320	
Thr Ser	Gly Ile Leu Gly Pro	Glu Thr Leu Arg Asp	Leu Ala Gln
4325	4330	4335	
Gly Thr	Lys Thr Leu Gln Glu	Val Thr Glu Met Asp	Ser Val Lys
4340	4345	4350	
Arg Tyr	Leu Glu Gly Thr Ser	Cys Ile Ala Gly Val	Leu Val Pro
4355	4360	4365	
Ala Lys	Asp Gln Pro Gly Arg	Gln Glu Lys Met Ser	Ile Tyr Gln
4370	4375	4380	
Ala Met	Trp Lys Gly Val Leu	Arg Pro Gly Thr Ala	Leu Val Leu
4385	4390	4395	
Leu Glu	Ala Gln Ala Ala Thr	Gly Phe Val Ile Asp	Pro Val Arg
4400	4405	4410	
Asn Leu	Arg Leu Ser Val Glu	Glu Ala Val Ala Ala	Gly Val Val
4415	4420	4425	
Gly Gly	Glu Ile Gln Glu Lys	Leu Leu Ser Ala Glu	Arg Ala Val
4430	4435	4440	
Thr Gly	Tyr Thr Asp Pro Tyr	Thr Gly Gln Gln Ile	Ser Leu Phe
4445	4450	4455	
Gln Ala	Met Gln Lys Asp Leu	Ile Val Arg Glu His	Gly Ile Arg
4460	4465	4470	
Leu Leu	Glu Ala Gln Ile Ala	Thr Gly Gly Val Ile	Asp Pro Val
4475	4480	4485	
His Ser	His Arg Val Pro Val	Asp Val Ala Tyr Arg	Arg Gly Tyr
4490	4495	4500	
Phe Asp	Glu Glu Met Asn Arg	Val Leu Ala Asp Pro	Ser Asp Asp

ES 2 703 943 T3

4505	4510	4515
Thr Lys Gly Phe Phe Asp Pro Asn Thr His Glu Asn Leu Thr Tyr 4520 4525 4530		
Val Gln Leu Leu Arg Arg Cys Val Pro Asp Pro Asp Thr Gly Leu 4535 4540 4545		
Tyr Met Leu Gln Leu Ala Gly Arg Gly Ser Ala Val His Gln Leu 4550 4555 4560		
Ser Glu Glu Leu Arg Cys Ala Leu Arg Asp Ala Arg Val Thr Pro 4565 4570 4575		
Gly Ser Gly Ala Leu Gln Gly Gln Ser Val Ser Val Trp Glu Leu 4580 4585 4590		
Leu Phe Tyr Arg Glu Val Ser Glu Asp Arg Arg Gln Asp Leu Leu 4595 4600 4605		
Ser Arg Tyr Arg Ala Gly Thr Leu Thr Val Glu Glu Leu Gly Ala 4610 4615 4620		
Thr Leu Thr Ser Leu Leu Ala Gln Ala Gln Ala Gln Ala Arg Ala 4625 4630 4635		
Glu Ala Glu Ala Gly Ser Pro Arg Pro Asp Pro Arg Glu Ala Leu 4640 4645 4650		
Arg Ala Ala Thr Met Glu Val Lys Val Gly Arg Leu Arg Gly Arg 4655 4660 4665		
Ala Val Pro Val Trp Asp Val Leu Ala Ser Gly Tyr Val Ser Gly 4670 4675 4680		
Ala Ala Arg Glu Glu Leu Leu Ala Glu Phe Gly Ser Gly Thr Leu 4685 4690 4695		
Asp Leu Pro Ala Leu Thr Arg Arg Leu Thr Ala Ile Ile Glu Glu 4700 4705 4710		
Ala Glu Glu Ala Pro Gly Ala Arg Pro Gln Leu Gln Asp Ala Trp 4715 4720 4725		
Arg Gly Pro Arg Glu Pro Gly Pro Ala Gly Arg Gly Asp Gly Asp 4730 4735 4740		

ES 2 703 943 T3

Ser Gly 4745	Arg Ser Gln Arg	Glu 4750	Gly Gln Gly Glu Gly	Glu Thr Gln 4755
Glu Ala 4760	Ala Ala Ala Ala Ala	Ala 4765	Ala Ala Arg Arg Gln	Glu Gln Thr 4770
Leu Arg 4775	Asp Ala Thr Met	Glu 4780	Val Gln Arg Gly Gln	Phe Gln Gly 4785
Arg Pro 4790	Val Ser Val Trp Asp	Val Leu Phe Ser Ser	Tyr Leu Ser 4800	
Glu Ala 4805	Arg Arg Asp Glu Leu	Leu Ala Gln His Ala	Ala Gly Ala 4815	
Leu Gly 4820	Leu Pro Asp Leu Val	Ala Val Leu Thr Arg	Val Ile Glu 4830	
Glu Thr 4835	Glu Glu Arg Leu Ser	Lys Val Ser Phe Arg	Gly Leu Arg 4845	
Arg Gln 4850	Val Ser Ala Ser Glu	Leu His Thr Ser Gly	Ile Leu Gly 4860	
Pro Glu 4865	Thr Leu Arg Asp Leu	Ala Gln Gly Thr Lys	Thr Leu Gln 4875	
Glu Val 4880	Thr Glu Met Asp Ser	Val Lys Arg Tyr Leu	Glu Gly Thr 4890	
Ser Cys 4895	Ile Ala Gly Val Leu	Val Pro Ala Lys Asp	Gln Pro Gly 4905	
Arg Gln 4910	Glu Lys Met Ser Ile	Tyr Gln Ala Met Trp	Lys Gly Val 4920	
Leu Arg 4925	Pro Gly Thr Ala Leu	Val Leu Leu Glu Ala	Gln Ala Ala 4935	
Thr Gly 4940	Phe Val Ile Asp Pro	Val Arg Asn Leu Arg	Leu Ser Val 4950	
Glu Glu 4955	Ala Val Ala Ala Gly	Val Val Gly Gly Glu	Ile Gln Glu 4965	
Lys Leu 4970	Leu Ser Ala Glu Arg	Ala Val Thr Gly Tyr	Thr Asp Pro 4980	

ES 2 703 943 T3

Tyr Thr Gly Gln Gln Ile Ser Leu Phe Gln Ala Met Gln Lys Asp
4985 4990 4995

Leu Ile Val Arg Glu His Gly Ile Arg Leu Leu Glu Ala Gln Ile
5000 5005 5010

Ala Thr Gly Gly Val Ile Asp Pro Val His Ser His Arg Val Pro
5015 5020 5025

Val Asp Val Ala Tyr Arg Arg Gly Tyr Phe Asp Glu Glu Met Asn
5030 5035 5040

Arg Val Leu Ala Asp Pro Ser Asp Asp Thr Lys Gly Phe Phe Asp
5045 5050 5055

Pro Asn Thr His Glu Asn Leu Thr Tyr Leu Gln Leu Leu Gln Arg
5060 5065 5070

Ala Thr Leu Asp Pro Glu Thr Gly Leu Leu Phe Leu Ser Leu Ser
5075 5080 5085

Leu Gln
5090

<210> 5
<211> 515
5 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<221> misc_feature
10 <223> Isoforma 1 corta de glucosa-6-fosfato 1-dehidrogenasa

<400> 5

Met Ala Glu Gln Val Ala Leu Ser Arg Thr Gln Val Cys Gly Ile Leu
1 5 10 15

Arg Glu Glu Leu Phe Gln Gly Asp Ala Phe His Gln Ser Asp Thr His
20 25 30

Ile Phe Ile Ile Met Gly Ala Ser Gly Asp Leu Ala Lys Lys Lys Ile
35 40 45

Tyr Pro Thr Ile Trp Trp Leu Phe Arg Asp Gly Leu Leu Pro Glu Asn
50 55 60

Thr Phe Ile Val Gly Tyr Ala Arg Ser Arg Leu Thr Val Ala Asp Ile
65 70 75 80

ES 2 703 943 T3

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

ES 2 703 943 T3

```

325                               330                               335

Phe Ala Ala Val Val Leu Tyr Val Glu Asn Glu Arg Trp Asp Gly Val
340                               345                               350

Pro Phe Ile Leu Arg Cys Gly Lys Ala Leu Asn Glu Arg Lys Ala Glu
355                               360                               365

Val Arg Leu Gln Phe His Asp Val Ala Gly Asp Ile Phe His Gln Gln
370                               375                               380

Cys Lys Arg Asn Glu Leu Val Ile Arg Val Gln Pro Asn Glu Ala Val
385                               390                               395                               400

Tyr Thr Lys Met Met Thr Lys Lys Pro Gly Met Phe Phe Asn Pro Glu
405                               410                               415

Glu Ser Glu Leu Asp Leu Thr Tyr Gly Asn Arg Tyr Lys Asn Val Lys
420                               425                               430

Leu Pro Asp Ala Tyr Glu Arg Leu Ile Leu Asp Val Phe Cys Gly Ser
435                               440                               445

Gln Met His Phe Val Arg Ser Asp Glu Leu Arg Glu Ala Trp Arg Ile
450                               455                               460

Phe Thr Pro Leu Leu His Gln Ile Glu Leu Glu Lys Pro Lys Pro Ile
465                               470                               475                               480

Pro Tyr Ile Tyr Gly Ser Arg Gly Pro Thr Glu Ala Asp Glu Leu Met
485                               490                               495

Lys Arg Val Gly Phe Gln Tyr Glu Gly Thr Tyr Lys Trp Val Asn Pro
500                               505                               510

His Lys Leu
515

```

<210> 6

<211> 561

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> misc_feature

10 <223> Isoforma 2 larga de glucosa-6-fosfato 1-deshidrogenasa

<400> 6

ES 2 703 943 T3

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

ES 2 703 943 T3

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

ES 2 703 943 T3

Pro Leu Leu His Gln Ile Glu Leu Glu Lys Pro Lys Pro Ile Pro Tyr
515 520 525

Ile Tyr Gly Ser Arg Gly Pro Thr Glu Ala Asp Glu Leu Met Lys Arg
530 535 540

Val Gly Phe Gln Tyr Glu Gly Thr Tyr Lys Trp Val Asn Pro His Lys
545 550 555 560

Leu

<210> 7

<211> 545

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> misc_feature

<223> Isoforma 3 corta de glucosa-6-fosfato 1-deshidrogenasa

<400> 7

Met Gly Arg Arg Gly Ser Ala Pro Gly Asn Gly Arg Thr Leu Arg Gly
1 5 10 15

Cys Glu Arg Gly Gly Arg Arg Arg Arg Ser Ala Asp Ser Val Met Ala
20 25 30

Glu Gln Val Ala Leu Ser Arg Thr Gln Val Cys Gly Ile Leu Arg Glu
35 40 45

Glu Leu Phe Gln Gly Asp Ala Phe His Gln Ser Asp Thr His Ile Phe
50 55 60

Ile Ile Met Gly Ala Ser Gly Asp Leu Ala Lys Lys Lys Ile Tyr Pro
65 70 75 80

Thr Ile Trp Trp Leu Phe Arg Asp Gly Leu Leu Pro Glu Asn Thr Phe
85 90 95

Ile Val Gly Tyr Ala Arg Ser Arg Leu Thr Val Ala Asp Ile Arg Lys
100 105 110

Gln Ser Glu Pro Phe Phe Lys Ala Thr Pro Glu Glu Lys Leu Lys Leu
115 120 125

Glu Asp Phe Phe Ala Arg Asn Ser Tyr Val Ala Gly Gln Tyr Asp Asp

ES 2 703 943 T3

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

ES 2 703 943 T3

Ile Leu Arg Cys Gly Lys Ala Leu Asn Glu Arg Lys Ala Glu Val Arg
385 390 395 400

Leu Gln Phe His Asp Val Ala Gly Asp Ile Phe His Gln Gln Cys Lys
405 410 415

Arg Asn Glu Leu Val Ile Arg Val Gln Pro Asn Glu Ala Val Tyr Thr
420 425 430

Lys Met Met Thr Lys Lys Pro Gly Met Phe Phe Asn Pro Glu Glu Ser
435 440 445

Glu Leu Asp Leu Thr Tyr Gly Asn Arg Tyr Lys Asn Val Lys Leu Pro
450 455 460

Asp Ala Tyr Glu Arg Leu Ile Leu Asp Val Phe Cys Gly Ser Gln Met
465 470 475 480

His Phe Val Arg Ser Asp Glu Leu Arg Glu Ala Trp Arg Ile Phe Thr
485 490 495

Pro Leu Leu His Gln Ile Glu Leu Glu Lys Pro Lys Pro Ile Pro Tyr
500 505 510

Ile Tyr Gly Ser Arg Gly Pro Thr Glu Ala Asp Glu Leu Met Lys Arg
515 520 525

Val Gly Phe Gln Tyr Glu Gly Thr Tyr Lys Trp Val Asn Pro His Lys
530 535 540

Leu
545

<210> 8

<211> 452

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> misc_feature

10 <223> Isocitrato deshidrogenasa [NADP]

<400> 8

Met Ala Gly Tyr Leu Arg Val Val Arg Ser Leu Cys Arg Ala Ser Gly
1 5 10 15

Ser Arg Pro Ala Trp Ala Pro Ala Ala Leu Thr Ala Pro Thr Ser Gln
20 25 30

ES 2 703 943 T3

Glu	Gln	Pro	Arg	Arg	His	Tyr	Ala	Asp	Lys	Arg	Ile	Lys	Val	Ala	Lys	35	40	45
Pro	Val	Val	Glu	Met	Asp	Gly	Asp	Glu	Met	Thr	Arg	Ile	Ile	Trp	Gln	50	55	60
Phe	Ile	Lys	Glu	Lys	Leu	Ile	Leu	Pro	His	Val	Asp	Ile	Gln	Leu	Lys	65	70	75
Tyr	Phe	Asp	Leu	Gly	Leu	Pro	Asn	Arg	Asp	Gln	Thr	Asp	Asp	Gln	Val	85	90	95
Thr	Ile	Asp	Ser	Ala	Leu	Ala	Thr	Gln	Lys	Tyr	Ser	Val	Ala	Val	Lys	100	105	110
Cys	Ala	Thr	Ile	Thr	Pro	Asp	Glu	Ala	Arg	Val	Glu	Glu	Phe	Lys	Leu	115	120	125
Lys	Lys	Met	Trp	Lys	Ser	Pro	Asn	Gly	Thr	Ile	Arg	Asn	Ile	Leu	Gly	130	135	140
Gly	Thr	Val	Phe	Arg	Glu	Pro	Ile	Ile	Cys	Lys	Asn	Ile	Pro	Arg	Leu	145	150	155
Val	Pro	Gly	Trp	Thr	Lys	Pro	Ile	Thr	Ile	Gly	Arg	His	Ala	His	Gly	165	170	175
Asp	Gln	Tyr	Lys	Ala	Thr	Asp	Phe	Val	Ala	Asp	Arg	Ala	Gly	Thr	Phe	180	185	190
Lys	Met	Val	Phe	Thr	Pro	Lys	Asp	Gly	Ser	Gly	Val	Lys	Glu	Trp	Glu	195	200	205
Val	Tyr	Asn	Phe	Pro	Ala	Gly	Gly	Val	Gly	Met	Gly	Met	Tyr	Asn	Thr	210	215	220
Asp	Glu	Ser	Ile	Ser	Gly	Phe	Ala	His	Ser	Cys	Phe	Gln	Tyr	Ala	Ile	225	230	235
Gln	Lys	Lys	Trp	Pro	Leu	Tyr	Met	Ser	Thr	Lys	Asn	Thr	Ile	Leu	Lys	245	250	255
Ala	Tyr	Asp	Gly	Arg	Phe	Lys	Asp	Ile	Phe	Gln	Glu	Ile	Phe	Asp	Lys	260	265	270
His	Tyr	Lys	Thr	Asp	Phe	Asp	Lys	Asn	Lys	Ile	Trp	Tyr	Glu	His	Arg	275	280	285

ES 2 703 943 T3

Leu Ile Asp Asp Met Val Ala Gln Val Leu Lys Ser Ser Gly Gly Phe
290 295 300

Val Trp Ala Cys Lys Asn Tyr Asp Gly Asp Val Gln Ser Asp Ile Leu
305 310 315 320

Ala Gln Gly Phe Gly Ser Leu Gly Leu Met Thr Ser Val Leu Val Cys
325 330 335

Pro Asp Gly Lys Thr Ile Glu Ala Glu Ala Ala His Gly Thr Val Thr
340 345 350

Arg His Tyr Arg Glu His Gln Lys Gly Arg Pro Thr Ser Thr Asn Pro
355 360 365

Ile Ala Ser Ile Phe Ala Trp Thr Arg Gly Leu Glu His Arg Gly Lys
370 375 380

Leu Asp Gly Asn Gln Asp Leu Ile Arg Phe Ala Gln Met Leu Glu Lys
385 390 395 400

Val Cys Val Glu Thr Val Glu Ser Gly Ala Met Thr Lys Asp Leu Ala
405 410 415

Gly Cys Ile His Gly Leu Ser Asn Val Lys Leu Asn Glu His Phe Leu
420 425 430

Asn Thr Thr Asp Phe Leu Asp Thr Ile Lys Ser Asn Leu Asp Arg Ala
435 440 445

Leu Gly Arg Gln
450

<210> 9

<211> 400

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> misc_feature

10 <223> Queratina de tipo I del citoesqueleto 19

<400> 9

Met Thr Ser Tyr Ser Tyr Arg Gln Ser Ser Ala Thr Ser Ser Phe Gly
1 5 10 15

Gly Leu Gly Gly Gly Ser Val Arg Phe Gly Pro Gly Val Ala Phe Arg

ES 2 703 943 T3

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

ES 2 703 943 T3

Ser Arg Thr Glu Glu Leu Asn Arg Glu Val Ala Gly His Thr Glu Gln
275 280 285

Leu Gln Met Ser Arg Ser Glu Val Thr Asp Leu Arg Arg Thr Leu Gln
290 295 300

Gly Leu Glu Ile Glu Leu Gln Ser Gln Leu Ser Met Lys Ala Ala Leu
305 310 315 320

Glu Asp Thr Leu Ala Glu Thr Glu Ala Arg Phe Gly Ala Gln Leu Ala
325 330 335

His Ile Gln Ala Leu Ile Ser Gly Ile Glu Ala Gln Leu Gly Asp Val
340 345 350

Arg Ala Asp Ser Glu Arg Gln Asn Gln Glu Tyr Gln Arg Leu Met Asp
355 360 365

Ile Lys Ser Arg Leu Glu Gln Glu Ile Ala Thr Tyr Arg Ser Leu Leu
370 375 380

Glu Gly Gln Glu Asp His Tyr Asn Asn Leu Ser Ala Ser Lys Val Leu
385 390 395 400

<210> 10

<211> 483

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> misc_feature

10 <223> Isoforma 1 de queratina de tipo I del citoesqueleto 8

<400> 10

Met Ser Ile Arg Val Thr Gln Lys Ser Tyr Lys Val Ser Thr Ser Gly
1 5 10 15

Pro Arg Ala Phe Ser Ser Arg Ser Tyr Thr Ser Gly Pro Gly Ser Arg
20 25 30

Ile Ser Ser Ser Ser Phe Ser Arg Val Gly Ser Ser Asn Phe Arg Gly
35 40 45

Gly Leu Gly Gly Gly Tyr Gly Gly Ala Ser Gly Met Gly Gly Ile Thr
50 55 60

Ala Val Thr Val Asn Gln Ser Leu Leu Ser Pro Leu Val Leu Glu Val
65 70 75 80

ES 2 703 943 T3

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

ES 2 703 943 T3

Asp Ala Glu Gln Arg Gly Glu Leu Ala Ile Lys Asp Ala Asn Ala Lys
340 345 350

Leu Ser Glu Leu Glu Ala Ala Leu Gln Arg Ala Lys Gln Asp Met Ala
355 360 365

Arg Gln Leu Arg Glu Tyr Gln Glu Leu Met Asn Val Lys Leu Ala Leu
370 375 380

Asp Ile Glu Ile Ala Thr Tyr Arg Lys Leu Leu Glu Gly Glu Glu Ser
385 390 395 400

Arg Leu Glu Ser Gly Met Gln Asn Met Ser Ile His Thr Lys Thr Thr
405 410 415

Ser Gly Tyr Ala Gly Gly Leu Ser Ser Ala Tyr Gly Gly Leu Thr Ser
420 425 430

Pro Gly Leu Ser Tyr Ser Leu Gly Ser Ser Phe Gly Ser Gly Ala Gly
435 440 445

Ser Ser Ser Phe Ser Arg Thr Ser Ser Ser Arg Ala Val Val Val Lys
450 455 460

Lys Ile Glu Thr Arg Asp Gly Lys Leu Val Ser Glu Ser Ser Asp Val
465 470 475 480

Leu Pro Lys

<210> 11

<211> 511

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> misc_feature

10 <223> Isoforma 2 de queratina de tipo I del citoesqueleto 8

<400> 11

Met Asn Gly Val Ser Trp Ser Gln Asp Leu Gln Glu Gly Ile Ser Ala
1 5 10 15

Trp Phe Gly Pro Pro Ala Ser Thr Pro Ala Ser Thr Met Ser Ile Arg
20 25 30

Val Thr Gln Lys Ser Tyr Lys Val Ser Thr Ser Gly Pro Arg Ala Phe

ES 2 703 943 T3

35					40					45					
Ser	Ser	Arg	Ser	Tyr	Thr	Ser	Gly	Pro	Gly	Ser	Arg	Ile	Ser	Ser	Ser
50						55					60				
Ser	Phe	Ser	Arg	Val	Gly	Ser	Ser	Asn	Phe	Arg	Gly	Gly	Leu	Gly	Gly
65					70					75					80
Gly	Tyr	Gly	Gly	Ala	Ser	Gly	Met	Gly	Gly	Ile	Thr	Ala	Val	Thr	Val
				85					90					95	
Asn	Gln	Ser	Leu	Leu	Ser	Pro	Leu	Val	Leu	Glu	Val	Asp	Pro	Asn	Ile
			100					105					110		
Gln	Ala	Val	Arg	Thr	Gln	Glu	Lys	Glu	Gln	Ile	Lys	Thr	Leu	Asn	Asn
		115					120					125			
Lys	Phe	Ala	Ser	Phe	Ile	Asp	Lys	Val	Arg	Phe	Leu	Glu	Gln	Gln	Asn
	130					135					140				
Lys	Met	Leu	Glu	Thr	Lys	Trp	Ser	Leu	Leu	Gln	Gln	Gln	Lys	Thr	Ala
145					150					155					160
Arg	Ser	Asn	Met	Asp	Asn	Met	Phe	Glu	Ser	Tyr	Ile	Asn	Asn	Leu	Arg
				165					170					175	
Arg	Gln	Leu	Glu	Thr	Leu	Gly	Gln	Glu	Lys	Leu	Lys	Leu	Glu	Ala	Glu
			180					185					190		
Leu	Gly	Asn	Met	Gln	Gly	Leu	Val	Glu	Asp	Phe	Lys	Asn	Lys	Tyr	Glu
		195					200					205			
Asp	Glu	Ile	Asn	Lys	Arg	Thr	Glu	Met	Glu	Asn	Glu	Phe	Val	Leu	Ile
	210					215					220				
Lys	Lys	Asp	Val	Asp	Glu	Ala	Tyr	Met	Asn	Lys	Val	Glu	Leu	Glu	Ser
225					230					235					240
Arg	Leu	Glu	Gly	Leu	Thr	Asp	Glu	Ile	Asn	Phe	Leu	Arg	Gln	Leu	Tyr
				245					250					255	
Glu	Glu	Glu	Ile	Arg	Glu	Leu	Gln	Ser	Gln	Ile	Ser	Asp	Thr	Ser	Val
			260					265					270		
Val	Leu	Ser	Met	Asp	Asn	Ser	Arg	Ser	Leu	Asp	Met	Asp	Ser	Ile	Ile
		275					280					285			

ES 2 703 943 T3

Ala Glu Val Lys Ala Gln Tyr Glu Asp Ile Ala Asn Arg Ser Arg Ala
290 295 300

Glu Ala Glu Ser Met Tyr Gln Ile Lys Tyr Glu Glu Leu Gln Ser Leu
305 310 315 320

Ala Gly Lys His Gly Asp Asp Leu Arg Arg Thr Lys Thr Glu Ile Ser
325 330 335

Glu Met Asn Arg Asn Ile Ser Arg Leu Gln Ala Glu Ile Glu Gly Leu
340 345 350

Lys Gly Gln Arg Ala Ser Leu Glu Ala Ala Ile Ala Asp Ala Glu Gln
355 360 365

Arg Gly Glu Leu Ala Ile Lys Asp Ala Asn Ala Lys Leu Ser Glu Leu
370 375 380

Glu Ala Ala Leu Gln Arg Ala Lys Gln Asp Met Ala Arg Gln Leu Arg
385 390 395 400

Glu Tyr Gln Glu Leu Met Asn Val Lys Leu Ala Leu Asp Ile Glu Ile
405 410 415

Ala Thr Tyr Arg Lys Leu Leu Glu Gly Glu Glu Ser Arg Leu Glu Ser
420 425 430

Gly Met Gln Asn Met Ser Ile His Thr Lys Thr Thr Ser Gly Tyr Ala
435 440 445

Gly Gly Leu Ser Ser Ala Tyr Gly Gly Leu Thr Ser Pro Gly Leu Ser
450 455 460

Tyr Ser Leu Gly Ser Ser Phe Gly Ser Gly Ala Gly Ser Ser Ser Phe
465 470 475 480

Ser Arg Thr Ser Ser Ser Arg Ala Val Val Val Lys Lys Ile Glu Thr
485 490 495

Arg Asp Gly Lys Leu Val Ser Glu Ser Ser Asp Val Leu Pro Lys
500 505 510

<210>12

<211>570

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> misc_feature

10 <223> Isoforma 1 de proteína 3 relacionada con dihidropirimidinasa

ES 2 703 943 T3

<400> 12

Met Ser Tyr Gln Gly Lys Lys Asn Ile Pro Arg Ile Thr Ser Asp Arg
1 5 10 15

Leu Leu Ile Lys Gly Gly Arg Ile Val Asn Asp Asp Gln Ser Phe Tyr
20 25 30

Ala Asp Ile Tyr Met Glu Asp Gly Leu Ile Lys Gln Ile Gly Asp Asn
35 40 45

Leu Ile Val Pro Gly Gly Val Lys Thr Ile Glu Ala Asn Gly Lys Met
50 55 60

Val Ile Pro Gly Gly Ile Asp Val His Thr His Phe Gln Met Pro Tyr
65 70 75 80

Lys Gly Met Thr Thr Val Asp Asp Phe Phe Gln Gly Thr Lys Ala Ala
85 90 95

Leu Ala Gly Gly Thr Thr Met Ile Ile Asp His Val Val Pro Glu Pro
100 105 110

Glu Ser Ser Leu Thr Glu Ala Tyr Glu Lys Trp Arg Glu Trp Ala Asp
115 120 125

Gly Lys Ser Cys Cys Asp Tyr Ala Leu His Val Asp Ile Thr His Trp
130 135 140

Asn Asp Ser Val Lys Gln Glu Val Gln Asn Leu Ile Lys Asp Lys Gly
145 150 155 160

Val Asn Ser Phe Met Val Tyr Met Ala Tyr Lys Asp Leu Tyr Gln Val
165 170 175

Ser Asn Thr Glu Leu Tyr Glu Ile Phe Thr Cys Leu Gly Glu Leu Gly
180 185 190

Ala Ile Ala Gln Val His Ala Glu Asn Gly Asp Ile Ile Ala Gln Glu
195 200 205

Gln Thr Arg Met Leu Glu Met Gly Ile Thr Gly Pro Glu Gly His Val
210 215 220

Leu Ser Arg Pro Glu Glu Leu Glu Ala Glu Ala Val Phe Arg Ala Ile
225 230 235 240

ES 2 703 943 T3

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

ES 2 703 943 T3

485

490

495

Gly Met Tyr Asp Gly Pro Val Phe Asp Leu Thr Thr Thr Pro Lys Gly
500 505 510

Gly Thr Pro Ala Gly Ser Ala Arg Gly Ser Pro Thr Arg Pro Asn Pro
515 520 525

Pro Val Arg Asn Leu His Gln Ser Gly Phe Ser Leu Ser Gly Thr Gln
530 535 540

Val Asp Glu Gly Val Arg Ser Ala Ser Lys Arg Ile Val Ala Pro Pro
545 550 555 560

Gly Gly Arg Ser Asn Ile Thr Ser Leu Ser
565 570

<210> 13

<211> 684

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> misc_feature

10 <223> Isoforma LCRMP-4 de proteína 3 relacionada con dihidropirimidinasa

<400> 13

Met Ala Ser Gly Arg Arg Gly Trp Asp Ser Ser His Glu Asp Asp Leu
1 5 10 15

Pro Val Tyr Leu Ala Arg Pro Gly Thr Thr Asp Gln Val Pro Arg Gln
20 25 30

Lys Tyr Gly Gly Met Phe Cys Asn Val Glu Gly Ala Phe Glu Ser Lys
35 40 45

Thr Leu Asp Phe Asp Ala Leu Ser Val Gly Gln Arg Gly Ala Lys Thr
50 55 60

Pro Arg Ser Gly Gln Gly Ser Asp Arg Gly Ser Gly Ser Arg Pro Gly
65 70 75 80

Ile Glu Gly Asp Thr Pro Arg Arg Gly Gln Gly Arg Glu Glu Ser Arg
85 90 95

Glu Pro Ala Pro Ala Ser Pro Ala Pro Ala Gly Val Glu Ile Arg Ser
100 105 110

ES 2 703 943 T3

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

ES 2 703 943 T3

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

ES 2 703 943 T3

Lys Gly Gly Thr Pro Ala Gly Ser Ala Arg Gly Ser Pro Thr Arg Pro
625 630 635 640

Asn Pro Pro Val Arg Asn Leu His Gln Ser Gly Phe Ser Leu Ser Gly
645 650 655

Thr Gln Val Asp Glu Gly Val Arg Ser Ala Ser Lys Arg Ile Val Ala
660 665 670

Pro Pro Gly Gly Arg Ser Asn Ile Thr Ser Leu Ser
675 680

<210> 14

<211> 1170

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> misc_feature

10 <223> Trombospondina-1

<400> 14

Met Gly Leu Ala Trp Gly Leu Gly Val Leu Phe Leu Met His Val Cys
1 5 10 15

Gly Thr Asn Arg Ile Pro Glu Ser Gly Gly Asp Asn Ser Val Phe Asp
20 25 30

Ile Phe Glu Leu Thr Gly Ala Ala Arg Lys Gly Ser Gly Arg Arg Leu
35 40 45

Val Lys Gly Pro Asp Pro Ser Ser Pro Ala Phe Arg Ile Glu Asp Ala
50 55 60

Asn Leu Ile Pro Pro Val Pro Asp Asp Lys Phe Gln Asp Leu Val Asp
65 70 75 80

Ala Val Arg Ala Glu Lys Gly Phe Leu Leu Leu Ala Ser Leu Arg Gln
85 90 95

Met Lys Lys Thr Arg Gly Thr Leu Leu Ala Leu Glu Arg Lys Asp His
100 105 110

Ser Gly Gln Val Phe Ser Val Val Ser Asn Gly Lys Ala Gly Thr Leu
115 120 125

Asp Leu Ser Leu Thr Val Gln Gly Lys Gln His Val Val Ser Val Glu

ES 2 703 943 T3

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

ES 2 703 943 T3

Trp Ser Glu Trp Thr Ser Cys Ser Thr Ser Cys Gly Asn Gly Ile Gln
 385 390 395 400
 Gln Arg Gly Arg Ser Cys Asp Ser Leu Asn Asn Arg Cys Glu Gly Ser
 405 410 415
 Ser Val Gln Thr Arg Thr Cys His Ile Gln Glu Cys Asp Lys Arg Phe
 420 425 430
 Lys Gln Asp Gly Gly Trp Ser His Trp Ser Pro Trp Ser Ser Cys Ser
 435 440 445
 Val Thr Cys Gly Asp Gly Val Ile Thr Arg Ile Arg Leu Cys Asn Ser
 450 455 460
 Pro Ser Pro Gln Met Asn Gly Lys Pro Cys Glu Gly Glu Ala Arg Glu
 465 470 475 480
 Thr Lys Ala Cys Lys Lys Asp Ala Cys Pro Ile Asn Gly Gly Trp Gly
 485 490 495
 Pro Trp Ser Pro Trp Asp Ile Cys Ser Val Thr Cys Gly Gly Gly Val
 500 505 510
 Gln Lys Arg Ser Arg Leu Cys Asn Asn Pro Thr Pro Gln Phe Gly Gly
 515 520 525
 Lys Asp Cys Val Gly Asp Val Thr Glu Asn Gln Ile Cys Asn Lys Gln
 530 535 540
 Asp Cys Pro Ile Asp Gly Cys Leu Ser Asn Pro Cys Phe Ala Gly Val
 545 550 555 560
 Lys Cys Thr Ser Tyr Pro Asp Gly Ser Trp Lys Cys Gly Ala Cys Pro
 565 570 575
 Pro Gly Tyr Ser Gly Asn Gly Ile Gln Cys Thr Asp Val Asp Glu Cys
 580 585 590
 Lys Glu Val Pro Asp Ala Cys Phe Asn His Asn Gly Glu His Arg Cys
 595 600 605
 Glu Asn Thr Asp Pro Gly Tyr Asn Cys Leu Pro Cys Pro Pro Arg Phe
 610 615 620
 Thr Gly Ser Gln Pro Phe Gly Gln Gly Val Glu His Ala Thr Ala Asn
 625 630 635 640

ES 2 703 943 T3

Lys Gln Val Cys Lys Pro Arg Asn Pro Cys Thr Asp Gly Thr His Asp
 645 650 655
 Cys Asn Lys Asn Ala Lys Cys Asn Tyr Leu Gly His Tyr Ser Asp Pro
 660 665 670
 Met Tyr Arg Cys Glu Cys Lys Pro Gly Tyr Ala Gly Asn Gly Ile Ile
 675 680 685
 Cys Gly Glu Asp Thr Asp Leu Asp Gly Trp Pro Asn Glu Asn Leu Val
 690 695 700
 Cys Val Ala Asn Ala Thr Tyr His Cys Lys Lys Asp Asn Cys Pro Asn
 705 710 715 720
 Leu Pro Asn Ser Gly Gln Glu Asp Tyr Asp Lys Asp Gly Ile Gly Asp
 725 730 735
 Ala Cys Asp Asp Asp Asp Asp Asn Asp Lys Ile Pro Asp Asp Arg Asp
 740 745 750
 Asn Cys Pro Phe His Tyr Asn Pro Ala Gln Tyr Asp Tyr Asp Arg Asp
 755 760 765
 Asp Val Gly Asp Arg Cys Asp Asn Cys Pro Tyr Asn His Asn Pro Asp
 770 775 780
 Gln Ala Asp Thr Asp Asn Asn Gly Glu Gly Asp Ala Cys Ala Ala Asp
 785 790 795 800
 Ile Asp Gly Asp Gly Ile Leu Asn Glu Arg Asp Asn Cys Gln Tyr Val
 805 810 815
 Tyr Asn Val Asp Gln Arg Asp Thr Asp Met Asp Gly Val Gly Asp Gln
 820 825 830
 Cys Asp Asn Cys Pro Leu Glu His Asn Pro Asp Gln Leu Asp Ser Asp
 835 840 845
 Ser Asp Arg Ile Gly Asp Thr Cys Asp Asn Asn Gln Asp Ile Asp Glu
 850 855 860
 Asp Gly His Gln Asn Asn Leu Asp Asn Cys Pro Tyr Val Pro Asn Ala
 865 870 875 880
 Asn Gln Ala Asp His Asp Lys Asp Gly Lys Gly Asp Ala Cys Asp His
 885 890 895

ES 2 703 943 T3

Asp Asp Asp Asn Asp Gly Ile Pro Asp Asp Lys Asp Asn Cys Arg Leu
 900 905 910

Val Pro Asn Pro Asp Gln Lys Asp Ser Asp Gly Asp Gly Arg Gly Asp
 915 920 925

Ala Cys Lys Asp Asp Phe Asp His Asp Ser Val Pro Asp Ile Asp Asp
 930 935 940

Ile Cys Pro Glu Asn Val Asp Ile Ser Glu Thr Asp Phe Arg Arg Phe
 945 950 955 960

Gln Met Ile Pro Leu Asp Pro Lys Gly Thr Ser Gln Asn Asp Pro Asn
 965 970 975

Trp Val Val Arg His Gln Gly Lys Glu Leu Val Gln Thr Val Asn Cys
 980 985 990

Asp Pro Gly Leu Ala Val Gly Tyr Asp Glu Phe Asn Ala Val Asp Phe
 995 1000 1005

Ser Gly Thr Phe Phe Ile Asn Thr Glu Arg Asp Asp Asp Tyr Ala
 1010 1015 1020

Gly Phe Val Phe Gly Tyr Gln Ser Ser Ser Arg Phe Tyr Val Val
 1025 1030 1035

Met Trp Lys Gln Val Thr Gln Ser Tyr Trp Asp Thr Asn Pro Thr
 1040 1045 1050

Arg Ala Gln Gly Tyr Ser Gly Leu Ser Val Lys Val Val Asn Ser
 1055 1060 1065

Thr Thr Gly Pro Gly Glu His Leu Arg Asn Ala Leu Trp His Thr
 1070 1075 1080

Gly Asn Thr Pro Gly Gln Val Arg Thr Leu Trp His Asp Pro Arg
 1085 1090 1095

His Ile Gly Trp Lys Asp Phe Thr Ala Tyr Arg Trp Arg Leu Ser
 1100 1105 1110

His Arg Pro Lys Thr Gly Phe Ile Arg Val Val Met Tyr Glu Gly
 1115 1120 1125

Lys Lys Ile Met Ala Asp Ser Gly Pro Ile Tyr Asp Lys Thr Tyr

ES 2 703 943 T3

1130

1135

1140

Ala Gly Gly Arg Leu Gly Leu Phe Val Phe Ser Gln Glu Met Val
1145 1150 1155

Phe Phe Ser Asp Leu Lys Tyr Glu Cys Arg Asp Pro
1160 1165 1170

<210> 15

<211> 471

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> misc_feature

10 <223> Isoforma 1 de triptofanil-ARNt sintetasa

<400> 15

Met Pro Asn Ser Glu Pro Ala Ser Leu Leu Glu Leu Phe Asn Ser Ile
1 5 10 15

Ala Thr Gln Gly Glu Leu Val Arg Ser Leu Lys Ala Gly Asn Ala Ser
20 25 30

Lys Asp Glu Ile Asp Ser Ala Val Lys Met Leu Val Ser Leu Lys Met
35 40 45

Ser Tyr Lys Ala Ala Ala Gly Glu Asp Tyr Lys Ala Asp Cys Pro Pro
50 55 60

Gly Asn Pro Ala Pro Thr Ser Asn His Gly Pro Asp Ala Thr Glu Ala
65 70 75 80

Glu Glu Asp Phe Val Asp Pro Trp Thr Val Gln Thr Ser Ser Ala Lys
85 90 95

Gly Ile Asp Tyr Asp Lys Leu Ile Val Arg Phe Gly Ser Ser Lys Ile
100 105 110

Asp Lys Glu Leu Ile Asn Arg Ile Glu Arg Ala Thr Gly Gln Arg Pro
115 120 125

His His Phe Leu Arg Arg Gly Ile Phe Phe Ser His Arg Asp Met Asn
130 135 140

Gln Val Leu Asp Ala Tyr Glu Asn Lys Lys Pro Phe Tyr Leu Tyr Thr
145 150 155 160

ES 2 703 943 T3

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

ES 2 703 943 T3

Arg Lys Asp Tyr Thr Ser Gly Ala Met Leu Thr Gly Glu Leu Lys Lys
420 425 430

Ala Leu Ile Glu Val Leu Gln Pro Leu Ile Ala Glu His Gln Ala Arg
435 440 445

Arg Lys Glu Val Thr Asp Glu Ile Val Lys Glu Phe Met Thr Pro Arg
450 455 460

Lys Leu Ser Phe Asp Phe Gln
465 470

<210> 16

<211> 424

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> misc_feature

10 <223> Isoforma 2 de triptofanil-ARNt sintetasa

<400> 16

Met Ser Tyr Lys Ala Ala Ala Gly Glu Asp Tyr Lys Ala Asp Cys Pro
1 5 10 15

Pro Gly Asn Pro Ala Pro Thr Ser Asn His Gly Pro Asp Ala Thr Glu
20 25 30

Ala Glu Glu Asp Phe Val Asp Pro Trp Thr Val Gln Thr Ser Ser Ala
35 40 45

Lys Gly Ile Asp Tyr Asp Lys Leu Ile Val Arg Phe Gly Ser Ser Lys
50 55 60

Ile Asp Lys Glu Leu Ile Asn Arg Ile Glu Arg Ala Thr Gly Gln Arg
65 70 75 80

Pro His His Phe Leu Arg Arg Gly Ile Phe Phe Ser His Arg Asp Met
85 90 95

Asn Gln Val Leu Asp Ala Tyr Glu Asn Lys Lys Pro Phe Tyr Leu Tyr
100 105 110

Thr Gly Arg Gly Pro Ser Ser Glu Ala Met His Val Gly His Leu Ile
115 120 125

Pro Phe Ile Phe Thr Lys Trp Leu Gln Asp Val Phe Asn Val Pro Leu
130 135 140

ES 2 703 943 T3

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

ES 2 703 943 T3

385 390 395 400

Arg Arg Lys Glu Val Thr Asp Glu Ile Val Lys Glu Phe Met Thr Pro
405 410 415

Arg Lys Leu Ser Phe Asp Phe Gln
420

<210> 17

<211> 626

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> misc_feature

10 <223> Isoforma 1 de proteina 1 de contiene dominio SAM y dominio HD

<400> 17

Met Gln Arg Ala Asp Ser Glu Gln Pro Ser Lys Arg Pro Arg Cys Asp
1 5 10 15

Asp Ser Pro Arg Thr Pro Ser Asn Thr Pro Ser Ala Glu Ala Asp Trp
20 25 30

Ser Pro Gly Leu Glu Leu His Pro Asp Tyr Lys Thr Trp Gly Pro Glu
35 40 45

Gln Val Cys Ser Phe Leu Arg Arg Gly Gly Phe Glu Glu Pro Val Leu
50 55 60

Leu Lys Asn Ile Arg Glu Asn Glu Ile Thr Gly Ala Leu Leu Pro Cys
65 70 75 80

Leu Asp Glu Ser Arg Phe Glu Asn Leu Gly Val Ser Ser Leu Gly Glu
85 90 95

Arg Lys Lys Leu Leu Ser Tyr Ile Gln Arg Leu Val Gln Ile His Val
100 105 110

Asp Thr Met Lys Val Ile Asn Asp Pro Ile His Gly His Ile Glu Leu
115 120 125

His Pro Leu Leu Val Arg Ile Ile Asp Thr Pro Gln Phe Gln Arg Leu
130 135 140

Arg Tyr Ile Lys Gln Leu Gly Gly Gly Tyr Tyr Val Phe Pro Gly Ala
145 150 155 160

ES 2 703 943 T3

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

ES 2 703 943 T3

Glu Ala Tyr Thr Lys Leu Thr Asp Asn Ile Phe Leu Glu Ile Leu Tyr
420 425 430

Ser Thr Asp Pro Lys Leu Lys Asp Ala Arg Glu Ile Leu Lys Gln Ile
435 440 445

Glu Tyr Arg Asn Leu Phe Lys Tyr Val Gly Glu Thr Gln Pro Thr Gly
450 455 460

Gln Ile Lys Ile Lys Arg Glu Asp Tyr Glu Ser Leu Pro Lys Glu Val
465 470 475 480

Ala Ser Ala Lys Pro Lys Val Leu Leu Asp Val Lys Leu Lys Ala Glu
485 490 495

Asp Phe Ile Val Asp Val Ile Asn Met Asp Tyr Gly Met Gln Glu Lys
500 505 510

Asn Pro Ile Asp His Val Ser Phe Tyr Cys Lys Thr Ala Pro Asn Arg
515 520 525

Ala Ile Arg Ile Thr Lys Asn Gln Val Ser Gln Leu Leu Pro Glu Lys
530 535 540

Phe Ala Glu Gln Leu Ile Arg Val Tyr Cys Lys Lys Val Asp Arg Lys
545 550 555 560

Ser Leu Tyr Ala Ala Arg Gln Tyr Phe Val Gln Trp Cys Ala Asp Arg
565 570 575

Asn Phe Thr Lys Pro Gln Asp Gly Asp Val Ile Ala Pro Leu Ile Thr
580 585 590

Pro Gln Lys Lys Glu Trp Asn Asp Ser Thr Ser Val Gln Asn Pro Thr
595 600 605

Arg Leu Arg Glu Ala Ser Lys Ser Arg Val Gln Leu Phe Lys Asp Asp
610 615 620

Pro Met
625

<210> 18
<211> 602
5 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<221> misc_feature
10 <223> Isoforma 2 de proteína 1 que contiene dominio SAM y dominio HD

ES 2 703 943 T3

<400> 18

Met Gln Arg Ala Asp Ser Glu Gln Pro Ser Lys Arg Pro Arg Cys Asp
1 5 10 15

Asp Ser Pro Arg Thr Pro Ser Asn Thr Pro Ser Ala Glu Ala Asp Trp
20 25 30

Ser Pro Gly Leu Glu Leu His Pro Asp Tyr Lys Thr Trp Gly Pro Glu
35 40 45

Gln Val Cys Ser Phe Leu Arg Arg Gly Gly Phe Glu Glu Pro Val Leu
50 55 60

Leu Lys Asn Ile Arg Glu Asn Glu Ile Thr Gly Ala Leu Leu Pro Cys
65 70 75 80

Leu Asp Glu Ser Arg Phe Glu Asn Leu Gly Val Ser Ser Leu Gly Glu
85 90 95

Arg Lys Lys Leu Leu Ser Tyr Ile Gln Arg Leu Val Gln Ile His Val
100 105 110

Asp Thr Pro Gln Phe Gln Arg Leu Arg Tyr Ile Lys Gln Leu Gly Gly
115 120 125

Gly Tyr Tyr Val Phe Pro Gly Ala Ser His Asn Arg Phe Glu His Ser
130 135 140

Leu Gly Val Gly Tyr Leu Ala Gly Cys Leu Val His Ala Leu Gly Glu
145 150 155 160

Lys Gln Pro Glu Leu Gln Ile Ser Glu Arg Asp Val Leu Cys Val Gln
165 170 175

Ile Ala Gly Leu Cys His Asp Leu Gly His Gly Pro Phe Ser His Met
180 185 190

Phe Asp Gly Arg Phe Ile Pro Leu Ala Arg Pro Glu Val Lys Trp Thr
195 200 205

His Glu Gln Gly Ser Val Met Met Phe Glu His Leu Ile Asn Ser Asn
210 215 220

Gly Ile Lys Pro Val Met Glu Gln Tyr Gly Leu Ile Pro Glu Glu Asp

ES 2 703 943 T3

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

ES 2 703 943 T3

Met Asp Tyr Gly Met Gln Glu Lys Asn Pro Ile Asp His Val Ser Phe
485 490 495

Tyr Cys Lys Thr Ala Pro Asn Arg Ala Ile Arg Ile Thr Lys Asn Gln
500 505 510

Val Ser Gln Leu Leu Pro Glu Lys Phe Ala Glu Gln Leu Ile Arg Val
515 520 525

Tyr Cys Lys Lys Val Asp Arg Lys Ser Leu Tyr Ala Ala Arg Gln Tyr
530 535 540

Phe Val Gln Trp Cys Ala Asp Arg Asn Phe Thr Lys Pro Gln Asp Gly
545 550 555 560

Asp Val Ile Ala Pro Leu Ile Thr Pro Gln Lys Lys Glu Trp Asn Asp
565 570 575

Ser Thr Ser Val Gln Asn Pro Thr Arg Leu Arg Glu Ala Ser Lys Ser
580 585 590

Arg Val Gln Leu Phe Lys Asp Asp Pro Met
595 600

<210> 19
<211> 102
5 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<221> misc_feature
10 <223> proteína de choque térmico de 10 kDa, mitocondrial

<400> 19

Met Ala Gly Gln Ala Phe Arg Lys Phe Leu Pro Leu Phe Asp Arg Val
1 5 10 15

Leu Val Glu Arg Ser Ala Ala Glu Thr Val Thr Lys Gly Gly Ile Met
20 25 30

Leu Pro Glu Lys Ser Gln Gly Lys Val Leu Gln Ala Thr Val Val Ala
35 40 45

Val Gly Ser Gly Ser Lys Gly Lys Gly Gly Glu Ile Gln Pro Val Ser
50 55 60

Val Lys Val Gly Asp Lys Val Leu Leu Pro Glu Tyr Gly Gly Thr Lys
65 70 75 80

ES 2 703 943 T3

Val Val Leu Asp Asp Lys Asp Tyr Phe Leu Phe Arg Asp Gly Asp Ile
85 90 95

Leu Gly Lys Tyr Val Asp
100

<210> 20

<211> 330

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> misc_feature

10 <223> Región de cadena C de Ig gamma-1

<400> 20

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

ES 2 703 943 T3

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 21

<211> 917

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> misc_feature

10 <223> Isoforma 1 de hexocinasa-1

<400> 21

Met Ile Ala Ala Gln Leu Leu Ala Tyr Tyr Phe Thr Glu Leu Lys Asp
1 5 10 15

Asp Gln Val Lys Lys Ile Asp Lys Tyr Leu Tyr Ala Met Arg Leu Ser
20 25 30

Asp Glu Thr Leu Ile Asp Ile Met Thr Arg Phe Arg Lys Glu Met Lys

ES 2 703 943 T3

35					40					45					
Asn	Gly	Leu	Ser	Arg	Asp	Phe	Asn	Pro	Thr	Ala	Thr	Val	Lys	Met	Leu
50						55					60				
Pro	Thr	Phe	Val	Arg	Ser	Ile	Pro	Asp	Gly	Ser	Glu	Lys	Gly	Asp	Phe
65					70					75					80
Ile	Ala	Leu	Asp	Leu	Gly	Gly	Ser	Ser	Phe	Arg	Ile	Leu	Arg	Val	Gln
				85					90					95	
Val	Asn	His	Glu	Lys	Asn	Gln	Asn	Val	His	Met	Glu	Ser	Glu	Val	Tyr
			100					105					110		
Asp	Thr	Pro	Glu	Asn	Ile	Val	His	Gly	Ser	Gly	Ser	Gln	Leu	Phe	Asp
		115					120					125			
His	Val	Ala	Glu	Cys	Leu	Gly	Asp	Phe	Met	Glu	Lys	Arg	Lys	Ile	Lys
	130					135					140				
Asp	Lys	Lys	Leu	Pro	Val	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Phe	Pro	Cys	Gln	Gln
145					150					155					160
Ser	Lys	Ile	Asp	Glu	Ala	Ile	Leu	Ile	Thr	Trp	Thr	Lys	Arg	Phe	Lys
				165					170					175	
Ala	Ser	Gly	Val	Glu	Gly	Ala	Asp	Val	Val	Lys	Leu	Leu	Asn	Lys	Ala
			180					185					190		
Ile	Lys	Lys	Arg	Gly	Asp	Tyr	Asp	Ala	Asn	Ile	Val	Ala	Val	Val	Asn
		195					200					205			
Asp	Thr	Val	Gly	Thr	Met	Met	Thr	Cys	Gly	Tyr	Asp	Asp	Gln	His	Cys
	210					215					220				
Glu	Val	Gly	Leu	Ile	Ile	Gly	Thr	Gly	Thr	Asn	Ala	Cys	Tyr	Met	Glu
225					230					235					240
Glu	Leu	Arg	His	Ile	Asp	Leu	Val	Glu	Gly	Asp	Glu	Gly	Arg	Met	Cys
				245					250					255	
Ile	Asn	Thr	Glu	Trp	Gly	Ala	Phe	Gly	Asp	Asp	Gly	Ser	Leu	Glu	Asp
			260					265					270		
Ile	Arg	Thr	Glu	Phe	Asp	Arg	Glu	Ile	Asp	Arg	Gly	Ser	Leu	Asn	Pro
			275				280					285			

ES 2 703 943 T3

Gly Lys Gln Leu Phe Glu Lys Met Val Ser Gly Met Tyr Leu Gly Glu
 290 295 300
 Leu Val Arg Leu Ile Leu Val Lys Met Ala Lys Glu Gly Leu Leu Phe
 305 310 315 320
 Glu Gly Arg Ile Thr Pro Glu Leu Leu Thr Arg Gly Lys Phe Asn Thr
 325 330 335
 Ser Asp Val Ser Ala Ile Glu Lys Asn Lys Glu Gly Leu His Asn Ala
 340 345 350
 Lys Glu Ile Leu Thr Arg Leu Gly Val Glu Pro Ser Asp Asp Asp Cys
 355 360 365
 Val Ser Val Gln His Val Cys Thr Ile Val Ser Phe Arg Ser Ala Asn
 370 375 380
 Leu Val Ala Ala Thr Leu Gly Ala Ile Leu Asn Arg Leu Arg Asp Asn
 385 390 395 400
 Lys Gly Thr Pro Arg Leu Arg Thr Thr Val Gly Val Asp Gly Ser Leu
 405 410 415
 Tyr Lys Thr His Pro Gln Tyr Ser Arg Arg Phe His Lys Thr Leu Arg
 420 425 430
 Arg Leu Val Pro Asp Ser Asp Val Arg Phe Leu Leu Ser Glu Ser Gly
 435 440 445
 Ser Gly Lys Gly Ala Ala Met Val Thr Ala Val Ala Tyr Arg Leu Ala
 450 455 460
 Glu Gln His Arg Gln Ile Glu Glu Thr Leu Ala His Phe His Leu Thr
 465 470 475 480
 Lys Asp Met Leu Leu Glu Val Lys Lys Arg Met Arg Ala Glu Met Glu
 485 490 495
 Leu Gly Leu Arg Lys Gln Thr His Asn Asn Ala Val Val Lys Met Leu
 500 505 510
 Pro Ser Phe Val Arg Arg Thr Pro Asp Gly Thr Glu Asn Gly Asp Phe
 515 520 525
 Leu Ala Leu Asp Leu Gly Gly Thr Asn Phe Arg Val Leu Leu Val Lys
 530 535 540

ES 2 703 943 T3

Ile Arg Ser Gly Lys Lys Arg Thr Val Glu Met His Asn Lys Ile Tyr
545 550 555 560

Ala Ile Pro Ile Glu Ile Met Gln Gly Thr Gly Glu Glu Leu Phe Asp
565 570 575

His Ile Val Ser Cys Ile Ser Asp Phe Leu Asp Tyr Met Gly Ile Lys
580 585 590

Gly Pro Arg Met Pro Leu Gly Phe Thr Phe Ser Phe Pro Cys Gln Gln
595 600 605

Thr Ser Leu Asp Ala Gly Ile Leu Ile Thr Trp Thr Lys Gly Phe Lys
610 615 620

Ala Thr Asp Cys Val Gly His Asp Val Val Thr Leu Leu Arg Asp Ala
625 630 635 640

Ile Lys Arg Arg Glu Glu Phe Asp Leu Asp Val Val Ala Val Val Asn
645 650 655

Asp Thr Val Gly Thr Met Met Thr Cys Ala Tyr Glu Glu Pro Thr Cys
660 665 670

Glu Val Gly Leu Ile Val Gly Thr Gly Ser Asn Ala Cys Tyr Met Glu
675 680 685

Glu Met Lys Asn Val Glu Met Val Glu Gly Asp Gln Gly Gln Met Cys
690 695 700

Ile Asn Met Glu Trp Gly Ala Phe Gly Asp Asn Gly Cys Leu Asp Asp
705 710 715 720

Ile Arg Thr His Tyr Asp Arg Leu Val Asp Glu Tyr Ser Leu Asn Ala
725 730 735

Gly Lys Gln Arg Tyr Glu Lys Met Ile Ser Gly Met Tyr Leu Gly Glu
740 745 750

Ile Val Arg Asn Ile Leu Ile Asp Phe Thr Lys Lys Gly Phe Leu Phe
755 760 765

Arg Gly Gln Ile Ser Glu Thr Leu Lys Thr Arg Gly Ile Phe Glu Thr
770 775 780

Lys Phe Leu Ser Gln Ile Glu Ser Asp Arg Leu Ala Leu Leu Gln Val
785 790 795 800

ES 2 703 943 T3

Arg Ala Ile Leu Gln Gln Leu Gly Leu Asn Ser Thr Cys Asp Asp Ser
805 810 815

Ile Leu Val Lys Thr Val Cys Gly Val Val Ser Arg Arg Ala Ala Gln
820 825 830

Leu Cys Gly Ala Gly Met Ala Ala Val Val Asp Lys Ile Arg Glu Asn
835 840 845

Arg Gly Leu Asp Arg Leu Asn Val Thr Val Gly Val Asp Gly Thr Leu
850 855 860

Tyr Lys Leu His Pro His Phe Ser Arg Ile Met His Gln Thr Val Lys
865 870 875 880

Glu Leu Ser Pro Lys Cys Asn Val Ser Phe Leu Leu Ser Glu Asp Gly
885 890 895

Ser Gly Lys Gly Ala Ala Leu Ile Thr Ala Val Gly Val Arg Leu Arg
900 905 910

Thr Glu Ala Ser Ser
915

<210> 22

<211> 916

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> misc_feature

10 <223> Isoforma 2 de hexocinasa-1

<400> 22

Met Asp Cys Glu His Ser Leu Ser Leu Pro Cys Arg Gly Ala Glu Ala
1 5 10 15

Trp Glu Ile Gly Ile Asp Lys Tyr Leu Tyr Ala Met Arg Leu Ser Asp
20 25 30

Glu Thr Leu Ile Asp Ile Met Thr Arg Phe Arg Lys Glu Met Lys Asn
35 40 45

Gly Leu Ser Arg Asp Phe Asn Pro Thr Ala Thr Val Lys Met Leu Pro
50 55 60

Thr Phe Val Arg Ser Ile Pro Asp Gly Ser Glu Lys Gly Asp Phe Ile

ES 2 703 943 T3

65		70		75		80
Ala	Leu	Asp	Leu	Gly	Gly	Val
			85			95
Asn	His	Glu	Lys	Asn	Gln	Val
			100			110
Thr	Pro	Glu	Asn	Ile	Val	His
		115				120
Val	Ala	Glu	Cys	Leu	Gly	Asp
	130					135
Lys	Lys	Leu	Pro	Val	Gly	Phe
145					150	
Lys	Ile	Asp	Glu	Ala	Ile	Leu
						165
Ser	Gly	Val	Glu	Gly	Ala	Asp
			180			185
Lys	Lys	Arg	Gly	Asp	Tyr	Asp
		195				200
Thr	Val	Gly	Thr	Met	Met	Thr
	210					215
Val	Gly	Leu	Ile	Ile	Gly	Thr
225					230	
Leu	Arg	His	Ile	Asp	Leu	Val
				245		
Asn	Thr	Glu	Trp	Gly	Ala	Phe
			260			265
Arg	Thr	Glu	Phe	Asp	Arg	Glu
		275				280
Lys	Gln	Leu	Phe	Glu	Lys	Met
	290					295
Val	Arg	Leu	Ile	Leu	Val	Lys
305					310	

Gly Arg Ile Thr Pro Glu Leu Leu Thr Arg Gly Lys Phe Asn Thr Ser
 325 330 335

Asp Val Ser Ala Ile Glu Lys Asn Lys Glu Gly Leu His Asn Ala Lys
 340 345 350

Glu Ile Leu Thr Arg Leu Gly Val Glu Pro Ser Asp Asp Asp Cys Val
 355 360 365

Ser Val Gln His Val Cys Thr Ile Val Ser Phe Arg Ser Ala Asn Leu
 370 375 380

Val Ala Ala Thr Leu Gly Ala Ile Leu Asn Arg Leu Arg Asp Asn Lys
 385 390 395 400

Gly Thr Pro Arg Leu Arg Thr Thr Val Gly Val Asp Gly Ser Leu Tyr
 405 410 415

Lys Thr His Pro Gln Tyr Ser Arg Arg Phe His Lys Thr Leu Arg Arg
 420 425 430

Leu Val Pro Asp Ser Asp Val Arg Phe Leu Leu Ser Glu Ser Gly Ser
 435 440 445

Gly Lys Gly Ala Ala Met Val Thr Ala Val Ala Tyr Arg Leu Ala Glu
 450 455 460

Gln His Arg Gln Ile Glu Glu Thr Leu Ala His Phe His Leu Thr Lys
 465 470 475 480

Asp Met Leu Leu Glu Val Lys Lys Arg Met Arg Ala Glu Met Glu Leu
 485 490 495

Gly Leu Arg Lys Gln Thr His Asn Asn Ala Val Val Lys Met Leu Pro
 500 505 510

Ser Phe Val Arg Arg Thr Pro Asp Gly Thr Glu Asn Gly Asp Phe Leu
 515 520 525

Ala Leu Asp Leu Gly Gly Thr Asn Phe Arg Val Leu Leu Val Lys Ile
 530 535 540

Arg Ser Gly Lys Lys Arg Thr Val Glu Met His Asn Lys Ile Tyr Ala
 545 550 555 560

Ile Pro Ile Glu Ile Met Gln Gly Thr Gly Glu Glu Leu Phe Asp His
 565 570 575

ES 2 703 943 T3

Ile	Val	Ser	Cys 580	Ile	Ser	Asp	Phe	Leu 585	Asp	Tyr	Met	Gly	Ile 590	Lys	Gly
Pro	Arg	Met 595	Pro	Leu	Gly	Phe	Thr 600	Phe	Ser	Phe	Pro	Cys 605	Gln	Gln	Thr
Ser	Leu	Asp 610	Ala	Gly	Ile	Leu 615	Ile	Thr	Trp	Thr	Lys 620	Gly	Phe	Lys	Ala
Thr 625	Asp	Cys	Val	Gly	His 630	Asp	Val	Val	Thr	Leu 635	Leu	Arg	Asp	Ala	Ile 640
Lys	Arg	Arg	Glu	Glu 645	Phe	Asp	Leu	Asp 650	Val	Val	Ala	Val	Val	Asn 655	Asp
Thr	Val	Gly	Thr 660	Met	Met	Thr	Cys	Ala 665	Tyr	Glu	Glu	Pro	Thr 670	Cys	Glu
Val	Gly	Leu 675	Ile	Val	Gly	Thr	Gly 680	Ser	Asn	Ala	Cys	Tyr 685	Met	Glu	Glu
Met	Lys 690	Asn	Val	Glu	Met	Val 695	Glu	Gly	Asp	Gln	Gly 700	Gln	Met	Cys	Ile
Asn 705	Met	Glu	Trp	Gly	Ala 710	Phe	Gly	Asp	Asn	Gly 715	Cys	Leu	Asp	Asp	Ile 720
Arg	Thr	His	Tyr	Asp 725	Arg	Leu	Val	Asp	Glu 730	Tyr	Ser	Leu	Asn	Ala 735	Gly
Lys	Gln	Arg	Tyr 740	Glu	Lys	Met	Ile	Ser 745	Gly	Met	Tyr	Leu	Gly 750	Glu	Ile
Val	Arg	Asn 755	Ile	Leu	Ile	Asp	Phe 760	Thr	Lys	Lys	Gly	Phe 765	Leu	Phe	Arg
Gly	Gln 770	Ile	Ser	Glu	Thr	Leu 775	Lys	Thr	Arg	Gly	Ile 780	Phe	Glu	Thr	Lys
Phe 785	Leu	Ser	Gln	Ile	Glu 790	Ser	Asp	Arg	Leu	Ala 795	Leu	Leu	Gln	Val	Arg 800
Ala	Ile	Leu	Gln	Gln 805	Leu	Gly	Leu	Asn	Ser 810	Thr	Cys	Asp	Asp	Ser 815	Ile
Leu	Val	Lys	Thr 820	Val	Cys	Gly	Val	Val 825	Ser	Arg	Arg	Ala	Ala 830	Gln	Leu

Cys Gly Ala Gly Met Ala Ala Val Val Asp Lys Ile Arg Glu Asn Arg
835 840 845

Gly Leu Asp Arg Leu Asn Val Thr Val Gly Val Asp Gly Thr Leu Tyr
850 855 860

Lys Leu His Pro His Phe Ser Arg Ile Met His Gln Thr Val Lys Glu
865 870 875 880

Leu Ser Pro Lys Cys Asn Val Ser Phe Leu Leu Ser Glu Asp Gly Ser
885 890 895

Gly Lys Gly Ala Ala Leu Ile Thr Ala Val Gly Val Arg Leu Arg Thr
900 905 910

Glu Ala Ser Ser
915

<210> 23

<211> 921

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> misc_feature

10 <223> Isoforma 3 de hexocinasa-1

<400> 23

Met Gly Gln Ile Cys Gln Arg Glu Ser Ala Thr Ala Ala Glu Lys Pro
1 5 10 15

Lys Leu His Leu Leu Ala Glu Ser Glu Ile Asp Lys Tyr Leu Tyr Ala
20 25 30

Met Arg Leu Ser Asp Glu Thr Leu Ile Asp Ile Met Thr Arg Phe Arg
35 40 45

Lys Glu Met Lys Asn Gly Leu Ser Arg Asp Phe Asn Pro Thr Ala Thr
50 55 60

Val Lys Met Leu Pro Thr Phe Val Arg Ser Ile Pro Asp Gly Ser Glu
65 70 75 80

Lys Gly Asp Phe Ile Ala Leu Asp Leu Gly Gly Ser Ser Phe Arg Ile
85 90 95

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

ES 2 703 943 T3

100	105	110
Ser Glu Val Tyr Asp Thr Pro Glu Asn Ile Val His Gly Ser Gly Ser		
115	120	125
Gln Leu Phe Asp His Val Ala Glu Cys Leu Gly Asp Phe Met Glu Lys		
130	135	140
Arg Lys Ile Lys Asp Lys Lys Leu Pro Val Gly Phe Thr Phe Ser Phe		
145	150	155
Pro Cys Gln Gln Ser Lys Ile Asp Glu Ala Ile Leu Ile Thr Trp Thr		
165	170	175
Lys Arg Phe Lys Ala Ser Gly Val Glu Gly Ala Asp Val Val Lys Leu		
180	185	190
Leu Asn Lys Ala Ile Lys Lys Arg Gly Asp Tyr Asp Ala Asn Ile Val		
195	200	205
Ala Val Val Asn Asp Thr Val Gly Thr Met Met Thr Cys Gly Tyr Asp		
210	215	220
Asp Gln His Cys Glu Val Gly Leu Ile Ile Gly Thr Gly Thr Asn Ala		
225	230	235
Cys Tyr Met Glu Glu Leu Arg His Ile Asp Leu Val Glu Gly Asp Glu		
245	250	255
Gly Arg Met Cys Ile Asn Thr Glu Trp Gly Ala Phe Gly Asp Asp Gly		
260	265	270
Ser Leu Glu Asp Ile Arg Thr Glu Phe Asp Arg Glu Ile Asp Arg Gly		
275	280	285
Ser Leu Asn Pro Gly Lys Gln Leu Phe Glu Lys Met Val Ser Gly Met		
290	295	300
Tyr Leu Gly Glu Leu Val Arg Leu Ile Leu Val Lys Met Ala Lys Glu		
305	310	315
Gly Leu Leu Phe Glu Gly Arg Ile Thr Pro Glu Leu Leu Thr Arg Gly		
325	330	335
Lys Phe Asn Thr Ser Asp Val Ser Ala Ile Glu Lys Asn Lys Glu Gly		
340	345	350

ES 2 703 943 T3

Leu His Asn Ala Lys Glu Ile Leu Thr Arg Leu Gly Val Glu Pro Ser
 355 360 365
 Asp Asp Asp Cys Val Ser Val Gln His Val Cys Thr Ile Val Ser Phe
 370 375 380
 Arg Ser Ala Asn Leu Val Ala Ala Thr Leu Gly Ala Ile Leu Asn Arg
 385 390 395 400
 Leu Arg Asp Asn Lys Gly Thr Pro Arg Leu Arg Thr Thr Val Gly Val
 405 410 415
 Asp Gly Ser Leu Tyr Lys Thr His Pro Gln Tyr Ser Arg Arg Phe His
 420 425 430
 Lys Thr Leu Arg Arg Leu Val Pro Asp Ser Asp Val Arg Phe Leu Leu
 435 440 445
 Ser Glu Ser Gly Ser Gly Lys Gly Ala Ala Met Val Thr Ala Val Ala
 450 455 460
 Tyr Arg Leu Ala Glu Gln His Arg Gln Ile Glu Glu Thr Leu Ala His
 465 470 475 480
 Phe His Leu Thr Lys Asp Met Leu Leu Glu Val Lys Lys Arg Met Arg
 485 490 495
 Ala Glu Met Glu Leu Gly Leu Arg Lys Gln Thr His Asn Asn Ala Val
 500 505 510
 Val Lys Met Leu Pro Ser Phe Val Arg Arg Thr Pro Asp Gly Thr Glu
 515 520 525
 Asn Gly Asp Phe Leu Ala Leu Asp Leu Gly Gly Thr Asn Phe Arg Val
 530 535 540
 Leu Leu Val Lys Ile Arg Ser Gly Lys Lys Arg Thr Val Glu Met His
 545 550 555 560
 Asn Lys Ile Tyr Ala Ile Pro Ile Glu Ile Met Gln Gly Thr Gly Glu
 565 570 575
 Glu Leu Phe Asp His Ile Val Ser Cys Ile Ser Asp Phe Leu Asp Tyr
 580 585 590
 Met Gly Ile Lys Gly Pro Arg Met Pro Leu Gly Phe Thr Phe Ser Phe
 595 600 605

ES 2 703 943 T3

Pro	Cys	Gln	Gln	Thr	Ser	Leu	Asp	Ala	Gly	Ile	Leu	Ile	Thr	Trp	Thr	610	615	620	
Lys	Gly	Phe	Lys	Ala	Thr	Asp	Cys	Val	Gly	His	Asp	Val	Val	Thr	Leu	625	630	635	640
Leu	Arg	Asp	Ala	Ile	Lys	Arg	Arg	Glu	Glu	Phe	Asp	Leu	Asp	Val	Val	645	650	655	
Ala	Val	Val	Asn	Asp	Thr	Val	Gly	Thr	Met	Met	Thr	Cys	Ala	Tyr	Glu	660	665	670	
Glu	Pro	Thr	Cys	Glu	Val	Gly	Leu	Ile	Val	Gly	Thr	Gly	Ser	Asn	Ala	675	680	685	
Cys	Tyr	Met	Glu	Glu	Met	Lys	Asn	Val	Glu	Met	Val	Glu	Gly	Asp	Gln	690	695	700	
Gly	Gln	Met	Cys	Ile	Asn	Met	Glu	Trp	Gly	Ala	Phe	Gly	Asp	Asn	Gly	705	710	715	720
Cys	Leu	Asp	Asp	Ile	Arg	Thr	His	Tyr	Asp	Arg	Leu	Val	Asp	Glu	Tyr	725	730	735	
Ser	Leu	Asn	Ala	Gly	Lys	Gln	Arg	Tyr	Glu	Lys	Met	Ile	Ser	Gly	Met	740	745	750	
Tyr	Leu	Gly	Glu	Ile	Val	Arg	Asn	Ile	Leu	Ile	Asp	Phe	Thr	Lys	Lys	755	760	765	
Gly	Phe	Leu	Phe	Arg	Gly	Gln	Ile	Ser	Glu	Thr	Leu	Lys	Thr	Arg	Gly	770	775	780	
Ile	Phe	Glu	Thr	Lys	Phe	Leu	Ser	Gln	Ile	Glu	Ser	Asp	Arg	Leu	Ala	785	790	795	800
Leu	Leu	Gln	Val	Arg	Ala	Ile	Leu	Gln	Gln	Leu	Gly	Leu	Asn	Ser	Thr	805	810	815	
Cys	Asp	Asp	Ser	Ile	Leu	Val	Lys	Thr	Val	Cys	Gly	Val	Val	Ser	Arg	820	825	830	
Arg	Ala	Ala	Gln	Leu	Cys	Gly	Ala	Gly	Met	Ala	Ala	Val	Val	Asp	Lys	835	840	845	
Ile	Arg	Glu	Asn	Arg	Gly	Leu	Asp	Arg	Leu	Asn	Val	Thr	Val	Gly	Val	850	855	860	

ES 2 703 943 T3

Asp Gly Thr Leu Tyr Lys Leu His Pro His Phe Ser Arg Ile Met His
865 870 875 880

Gln Thr Val Lys Glu Leu Ser Pro Lys Cys Asn Val Ser Phe Leu Leu
885 890 895

Ser Glu Asp Gly Ser Gly Lys Gly Ala Ala Leu Ile Thr Ala Val Gly
900 905 910

Val Arg Leu Arg Thr Glu Ala Ser Ser
915 920

<210> 24

<211> 905

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> misc_feature

10 <223> Isoforma 4 de hexocinasa-1

<400> 24

Met Ala Lys Arg Ala Leu His Asp Phe Ile Asp Lys Tyr Leu Tyr Ala
1 5 10 15

Met Arg Leu Ser Asp Glu Thr Leu Ile Asp Ile Met Thr Arg Phe Arg
20 25 30

Lys Glu Met Lys Asn Gly Leu Ser Arg Asp Phe Asn Pro Thr Ala Thr
35 40 45

Val Lys Met Leu Pro Thr Phe Val Arg Ser Ile Pro Asp Gly Ser Glu
50 55 60

Lys Gly Asp Phe Ile Ala Leu Asp Leu Gly Gly Ser Ser Phe Arg Ile
65 70 75 80

Leu Arg Val Gln Val Asn His Glu Lys Asn Gln Asn Val His Met Glu
85 90 95

Ser Glu Val Tyr Asp Thr Pro Glu Asn Ile Val His Gly Ser Gly Ser
100 105 110

Gln Leu Phe Asp His Val Ala Glu Cys Leu Gly Asp Phe Met Glu Lys
115 120 125

Arg Lys Ile Lys Asp Lys Lys Leu Pro Val Gly Phe Thr Phe Ser Phe

ES 2 703 943 T3

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

ES 2 703 943 T3

Leu Arg Asp Asn Lys Gly Thr Pro Arg Leu Arg Thr Thr Val Gly Val
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Leu Tyr Lys Thr His Pro Gln Tyr Ser Arg Arg Phe His
 405 410 415
 Lys Thr Leu Arg Arg Leu Val Pro Asp Ser Asp Val Arg Phe Leu Leu
 420 425 430
 Ser Glu Ser Gly Ser Gly Lys Gly Ala Ala Met Val Thr Ala Val Ala
 435 440 445
 Tyr Arg Leu Ala Glu Gln His Arg Gln Ile Glu Glu Thr Leu Ala His
 450 455 460
 Phe His Leu Thr Lys Asp Met Leu Leu Glu Val Lys Lys Arg Met Arg
 465 470 475 480
 Ala Glu Met Glu Leu Gly Leu Arg Lys Gln Thr His Asn Asn Ala Val
 485 490 495
 Val Lys Met Leu Pro Ser Phe Val Arg Arg Thr Pro Asp Gly Thr Glu
 500 505 510
 Asn Gly Asp Phe Leu Ala Leu Asp Leu Gly Gly Thr Asn Phe Arg Val
 515 520 525
 Leu Leu Val Lys Ile Arg Ser Gly Lys Lys Arg Thr Val Glu Met His
 530 535 540
 Asn Lys Ile Tyr Ala Ile Pro Ile Glu Ile Met Gln Gly Thr Gly Glu
 545 550 555 560
 Glu Leu Phe Asp His Ile Val Ser Cys Ile Ser Asp Phe Leu Asp Tyr
 565 570 575
 Met Gly Ile Lys Gly Pro Arg Met Pro Leu Gly Phe Thr Phe Ser Phe
 580 585 590
 Pro Cys Gln Gln Thr Ser Leu Asp Ala Gly Ile Leu Ile Thr Trp Thr
 595 600 605
 Lys Gly Phe Lys Ala Thr Asp Cys Val Gly His Asp Val Val Thr Leu
 610 615 620
 Leu Arg Asp Ala Ile Lys Arg Arg Glu Glu Phe Asp Leu Asp Val Val
 625 630 635 640

ES 2 703 943 T3

Ala	Val	Val	Asn	Asp	Thr	Val	Gly	Thr	Met	Met	Thr	Cys	Ala	Tyr	Glu		
			645						650					655			
Glu	Pro	Thr	Cys	Glu	Val	Gly	Leu	Ile	Val	Gly	Thr	Gly	Ser	Asn	Ala		
			660					665					670				
Cys	Tyr	Met	Glu	Glu	Met	Lys	Asn	Val	Glu	Met	Val	Glu	Gly	Asp	Gln		
		675					680					685					
Gly	Gln	Met	Cys	Ile	Asn	Met	Glu	Trp	Gly	Ala	Phe	Gly	Asp	Asn	Gly		
	690					695					700						
Cys	Leu	Asp	Asp	Ile	Arg	Thr	His	Tyr	Asp	Arg	Leu	Val	Asp	Glu	Tyr		
705					710					715					720		
Ser	Leu	Asn	Ala	Gly	Lys	Gln	Arg	Tyr	Glu	Lys	Met	Ile	Ser	Gly	Met		
				725					730					735			
Tyr	Leu	Gly	Glu	Ile	Val	Arg	Asn	Ile	Leu	Ile	Asp	Phe	Thr	Lys	Lys		
			740					745						750			
Gly	Phe	Leu	Phe	Arg	Gly	Gln	Ile	Ser	Glu	Thr	Leu	Lys	Thr	Arg	Gly		
		755					760					765					
Ile	Phe	Glu	Thr	Lys	Phe	Leu	Ser	Gln	Ile	Glu	Ser	Asp	Arg	Leu	Ala		
	770					775					780						
Leu	Leu	Gln	Val	Arg	Ala	Ile	Leu	Gln	Gln	Leu	Gly	Leu	Asn	Ser	Thr		
785					790					795					800		
Cys	Asp	Asp	Ser	Ile	Leu	Val	Lys	Thr	Val	Cys	Gly	Val	Val	Ser	Arg		
				805					810					815			
Arg	Ala	Ala	Gln	Leu	Cys	Gly	Ala	Gly	Met	Ala	Ala	Val	Val	Asp	Lys		
			820					825						830			
Ile	Arg	Glu	Asn	Arg	Gly	Leu	Asp	Arg	Leu	Asn	Val	Thr	Val	Gly	Val		
		835					840					845					
Asp	Gly	Thr	Leu	Tyr	Lys	Leu	His	Pro	His	Phe	Ser	Arg	Ile	Met	His		
	850					855					860						
Gln	Thr	Val	Lys	Glu	Leu	Ser	Pro	Lys	Cys	Asn	Val	Ser	Phe	Leu	Leu		
865					870					875					880		
Ser	Glu	Asp	Gly	Ser	Gly	Lys	Gly	Ala	Ala	Leu	Ile	Thr	Ala	Val	Gly		
			885					890						895			
Val	Arg	Leu	Arg	Thr	Glu	Ala	Ser	Ser									
			900					905									

REIVINDICACIONES

1. Método *in vitro* para diagnosticar y/o pronosticar la recaída o ausencia de recaída de cáncer de mama triple negativo (TNBC) en un sujeto, que comprende las etapas de:

- a) determinar a partir de una muestra biológica de un sujeto el nivel de expresión de al menos dos biomarcadores seleccionados del grupo que consiste en desmoplaquina, proteína 1 activante de Rho GTPasa, epiplaquina, glucosa-6-fosfato 1-deshidrogenasa, isocitrato deshidrogenasa [NADP], queratina de tipo I del citoesqueleto 19, queratina de tipo I del citoesqueleto 8, proteína 3 relacionada con dihidropirimidinas y trombospodina-1, en el que uno de dichos dos biomarcadores es desmoplaquina; y
- b) comparar dicho nivel de expresión con un nivel de expresión de referencia de dichos biomarcadores.

2. Método según la reivindicación 1, en el que dicho nivel de expresión de dichos al menos dos biomarcadores superior a dicho nivel de expresión de referencia obtenido a partir de una muestra biológica de al menos un sujeto sano, es indicativo de que dicho sujeto padece una recaída de cáncer de mama triple negativo, y/o es indicativo de un desenlace clínico negativo.

3. Método según la reivindicación 1 ó 2, que comprende además en la etapa a) la etapa de determinar a partir de dicha muestra el nivel de expresión de al menos dos biomarcadores seleccionados del grupo que consiste en hexocinasa-1, proteína de choque térmico de 10 kDa, región de cadena C de Ig gamma-1, proteína 1 que contiene dominio SAM y dominio HD, y triptofanil-ARNt sintetasa.

4. Método según la reivindicación 3, en el que dicho nivel de expresión de dichos al menos dos biomarcadores seleccionados del grupo que consiste en:

- hexocinasa-1, proteína de choque térmico de 10 kDa, proteína 1 que contiene dominio SAM y dominio HD, y triptofanil-ARNt sintetasa, superior a dicho nivel de expresión de referencia obtenido a partir de una muestra biológica de al menos un sujeto sano, y
 - región de cadena C de Ig gamma-1, inferior a dicho nivel de expresión de referencia de dichos biomarcadores obtenidos a partir de una muestra biológica de al menos un sujeto sano,
- es indicativo de que dicho sujeto no padece una recaída de cáncer de mama triple negativo (TNBC), y/o es indicativo de un desenlace clínico positivo.

5. Método *in vitro* para determinar un fenotipo de respuesta a fármaco o de ausencia de respuesta a fármaco en un sujeto que padece una recaída de cáncer de mama triple negativo, que comprende las etapas de:

- a) determinar a partir de una muestra biológica de dicho sujeto el nivel de expresión de al menos dos biomarcadores según la reivindicación 1, en el que uno de dichos dos biomarcadores es desmoplaquina;
- b) comparar el nivel de expresión en la etapa a) con un nivel de expresión de referencia de dichos biomarcadores; y
- c) determinar el fenotipo de respuesta a fármaco o ausencia de respuesta a fármaco a partir de dicha comparación.

6. Método según la reivindicación 5, que comprende además en la etapa a) la etapa de determinar a partir de dicha muestra biológica el nivel de expresión de al menos dos biomarcadores según la reivindicación 3.

7. Método para diseñar o adaptar un régimen de tratamiento para un sujeto que padece una recaída de cáncer de mama triple negativo, que comprende las etapas de:

- a) determinar a partir de una muestra biológica de dicho sujeto un fenotipo de respuesta o ausencia de respuesta a fármaco según el método según la reivindicación 5 ó 6; y
- b) diseñar o adaptar un régimen de tratamiento para dicho sujeto basándose en dicho fenotipo de respuesta o ausencia de respuesta.

8. Método de examen para identificar un fármaco o una combinación de fármacos adecuados para tratar una recaída de cáncer de mama triple negativo, que comprende las etapas de:

- a) poner en contacto células o una línea celular de cáncer de mama aisladas que presentan un fenotipo de recaída de cáncer de mama triple negativo con un fármaco candidato o combinación de fármacos candidatos;

- 5 b) determinar, a partir de dichas células o línea celular en contacto con dicho fármaco o combinación de fármacos, el nivel de expresión de al menos dos biomarcadores según la reivindicación 1, en el que uno de dichos dos biomarcadores es desmoplaquina; y
- 10 c) comparar el nivel de expresión de dichos biomarcadores en la etapa b) con su nivel de expresión en ausencia de dicho fármaco o combinación de fármacos.
9. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que dicha muestra biológica se selecciona del grupo que consiste en sangre, suero, plasma, linfa, líquido intersticial tumoral, saliva, moco, esputos, sudor, orina, células tumorales circulantes y biopsia tumoral.
10. Método según la reivindicación 9, en el que dicha biopsia tumoral es una biopsia de un tumor de mama o de una metástasis del mismo.
- 15 11. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el nivel de expresión se determina mediante un método seleccionado del grupo que consiste en inmunotransferencia de tipo Western, inmunotransferencia, ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), Immunospot ligado a enzimas (ELISPOT), radioinmunoensayo (RIA), inmunohistoquímica, inmunoprecipitación, clasificación celular activada por fluorescencia (FACS), microscopía, citometría de flujo, microcitometría, ensayo de unión de proteínas, ensayo de unión de ligandos, microalineamiento, electroforesis en gel de poliacrilamida tal como SDS-PAGE, resonancia de plasmón superficial (SPR), transferencia de energía por resonancia Forster (FRET), transferencia de energía por resonancia de bioluminiscencia (BRET), quimioluminiscencia, polarización fluorescente, fosforescencia, espectrometría de masas, obtención de imágenes por resonancia magnética (MRI), y cualquier combinación de los mismos.
- 20 12. Utilización de un kit en un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, comprendiendo dicho kit:
- 30 a) un reactivo que puede determinar específicamente el nivel de expresión de al menos dos biomarcadores según la reivindicación 1, en el que uno de dichos dos biomarcadores es desmoplaquina; y
- b) instrucciones para realizar dicho método.
- 35 13. Utilización de un kit según la reivindicación 12, comprendiendo dicho kit además:
- c) un reactivo que puede determinar específicamente el nivel de expresión de al menos dos biomarcadores según la reivindicación 3.
- 40 14. Utilización de un microalineamiento de proteínas en un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, comprendiendo dicho microalineamiento de proteínas:
- 45 a) un reactivo que puede determinar específicamente el nivel de expresión de al menos dos biomarcadores según la reivindicación 1, en el que uno de dichos dos biomarcadores es desmoplaquina.
15. Utilización de un microalineamiento de proteínas según la reivindicación 14, comprendiendo además dicho microalineamiento de proteínas:
- 50 b) un reactivo que puede determinar específicamente el nivel de expresión de al menos dos biomarcadores según la reivindicación 3.

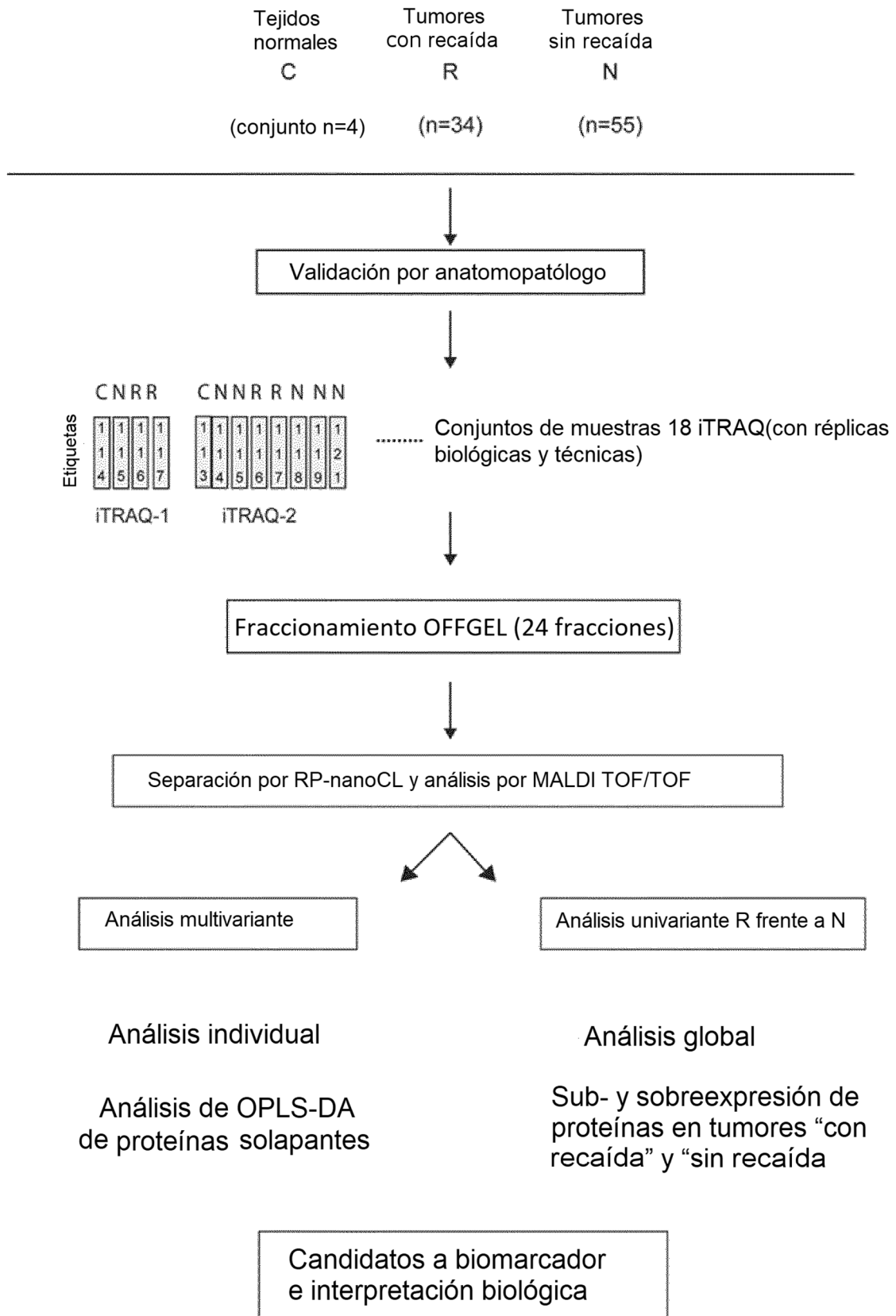
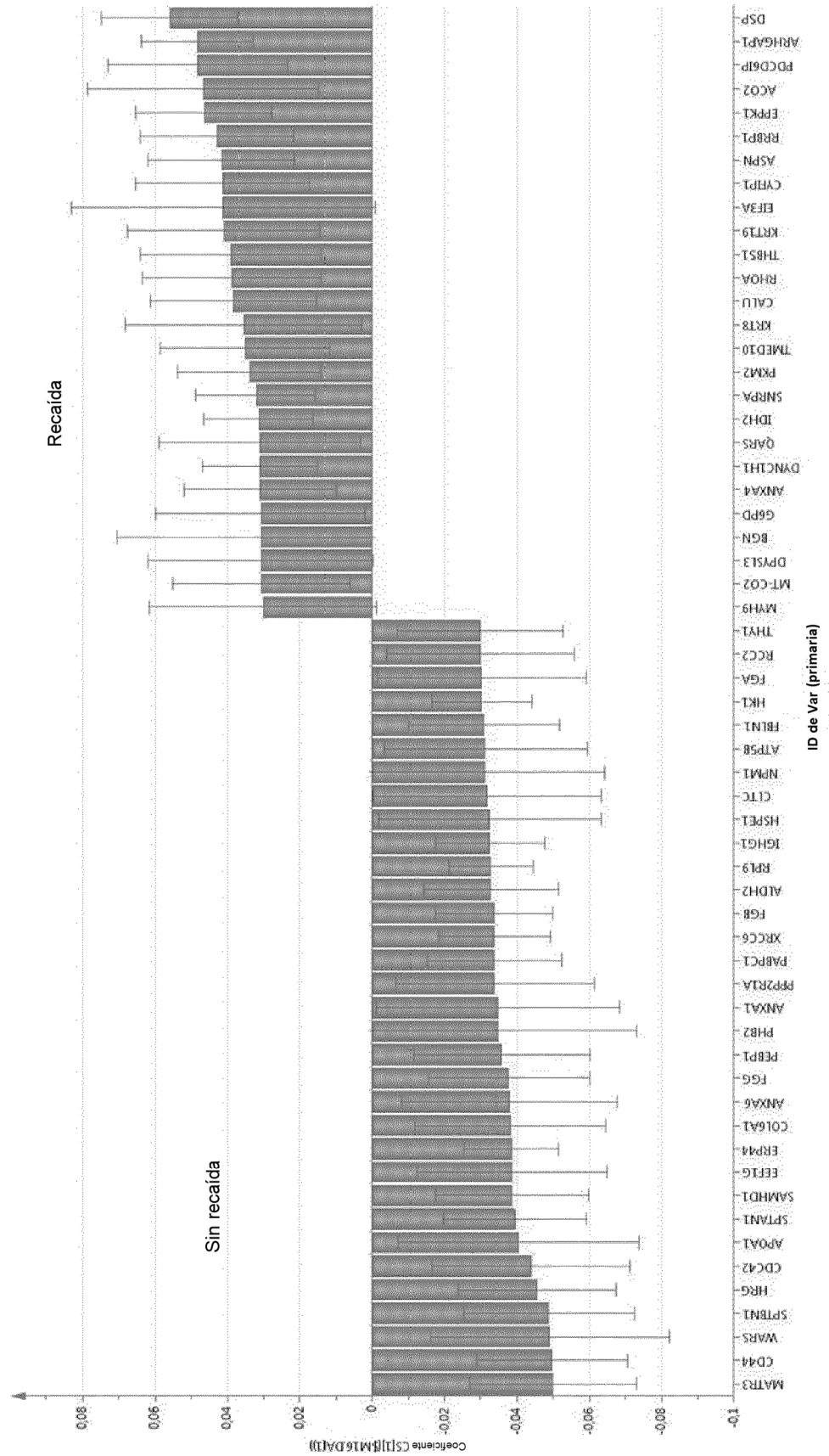
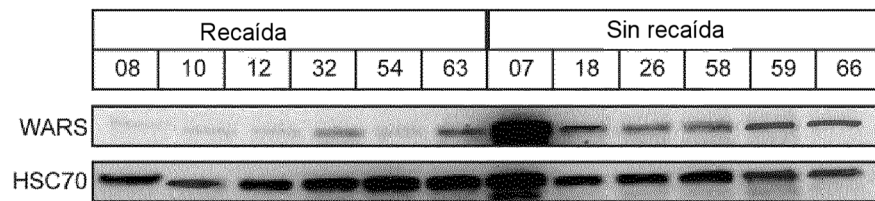


Figura 1

Figura 2



A



B

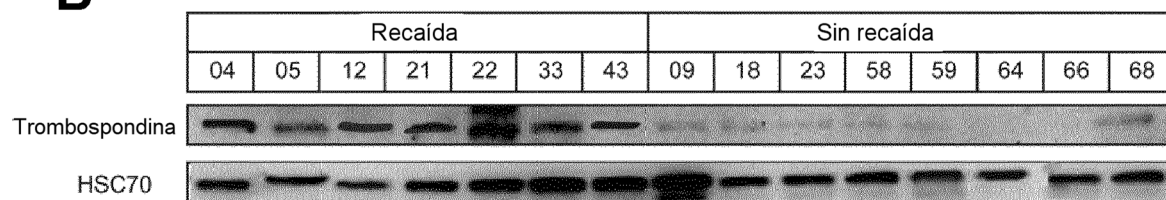


Figura 3

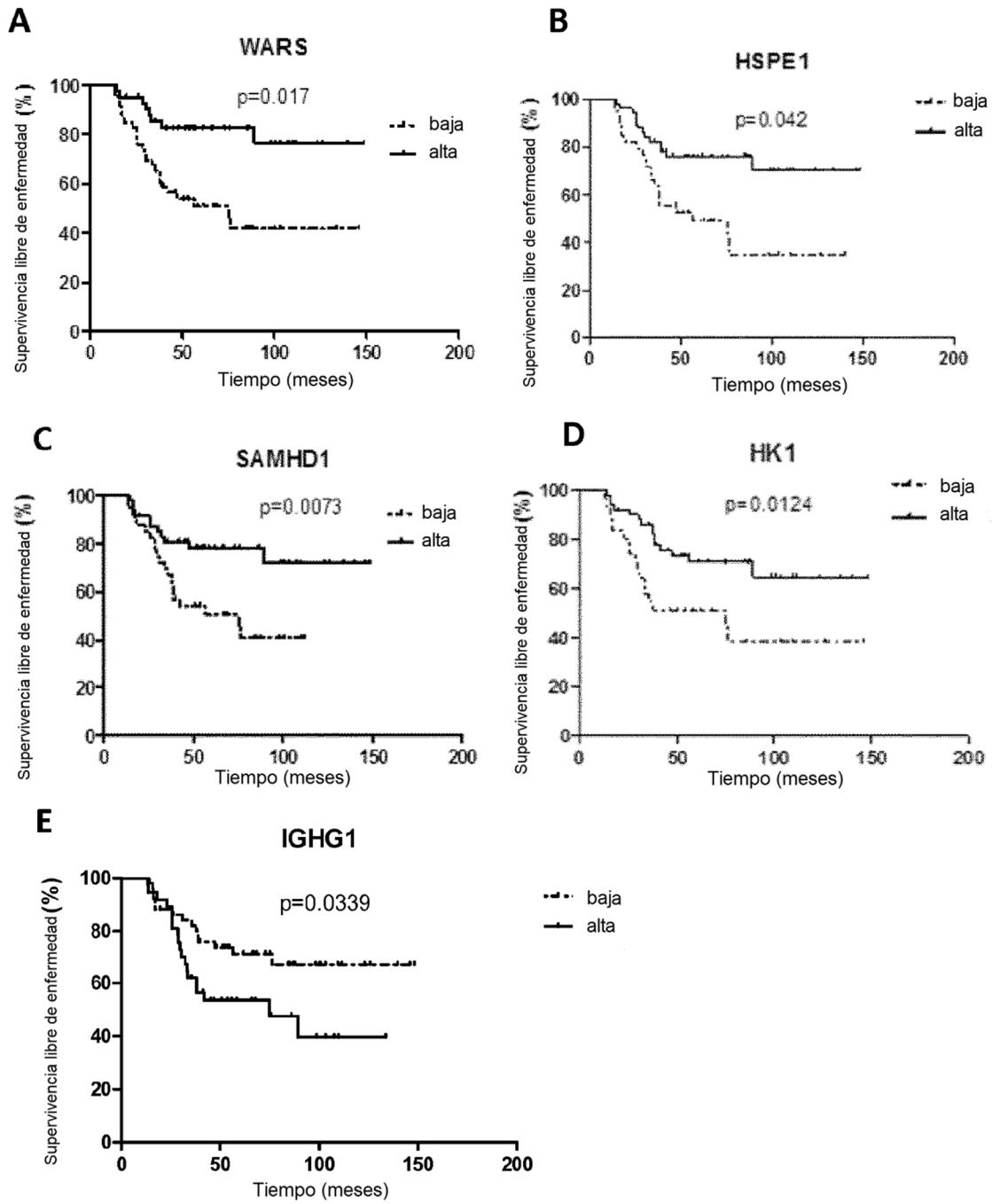


Figura 4

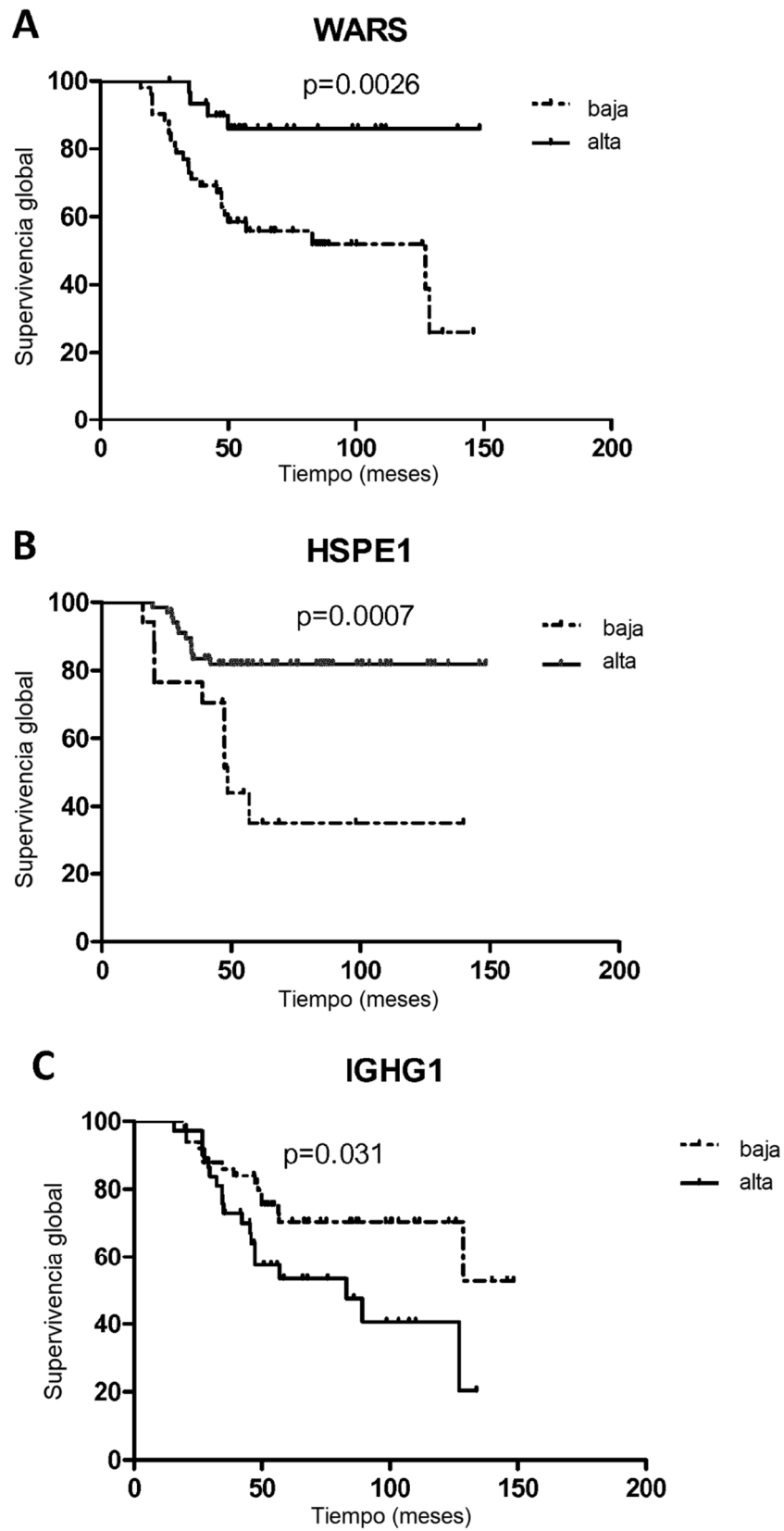


Figura 5

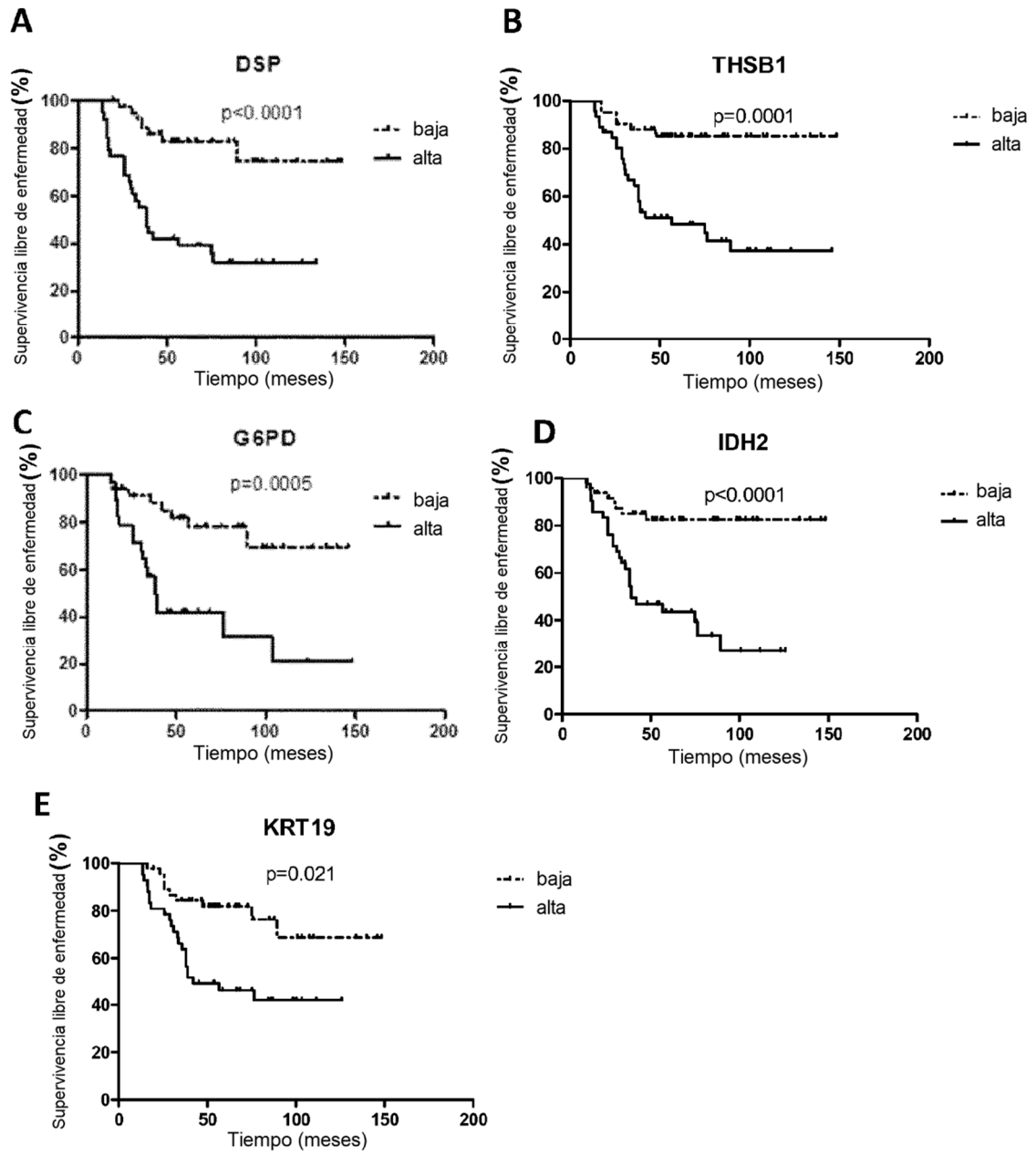


Figura 6

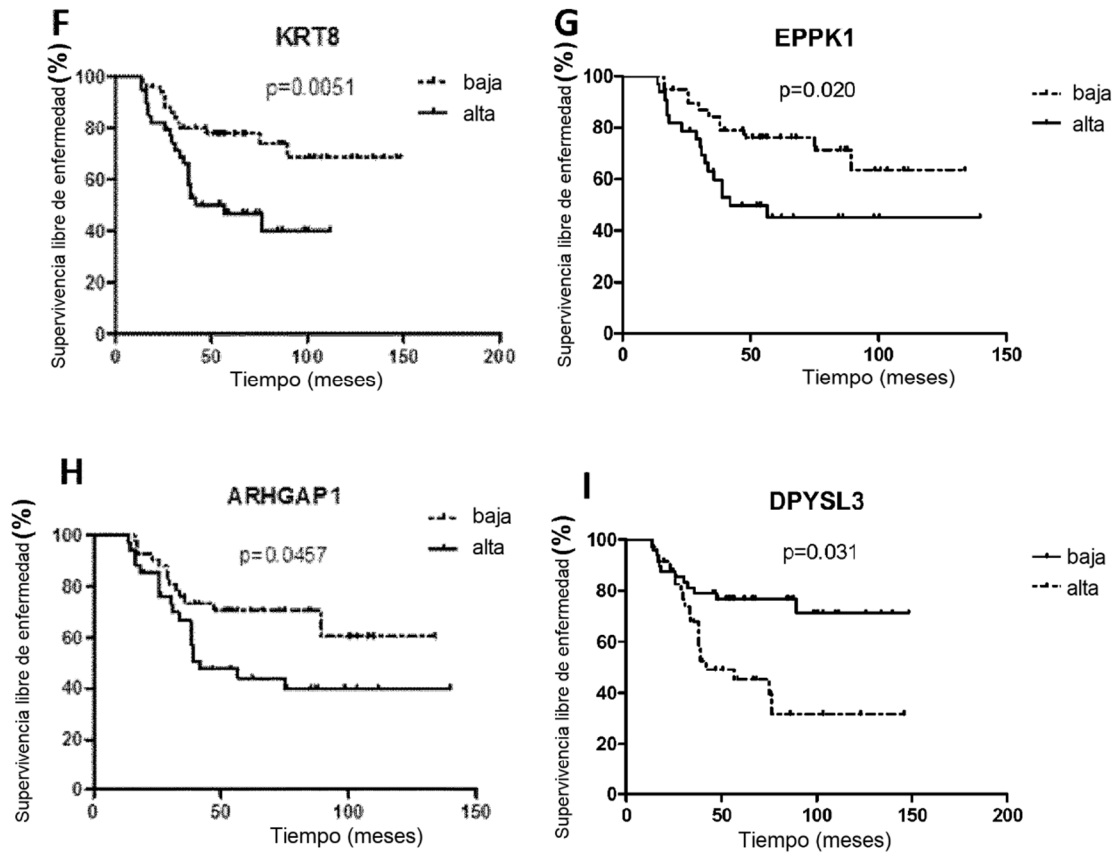


Figura 6 (continuada)

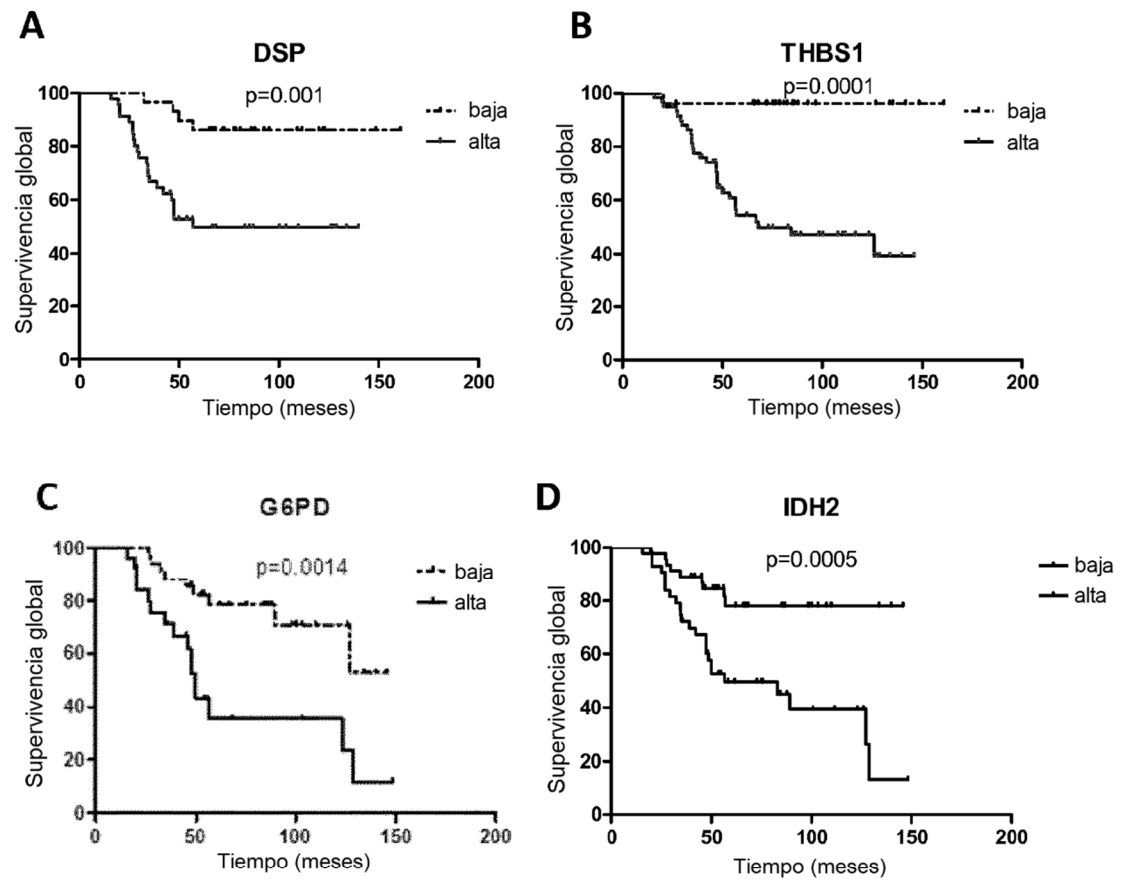


Figura 7

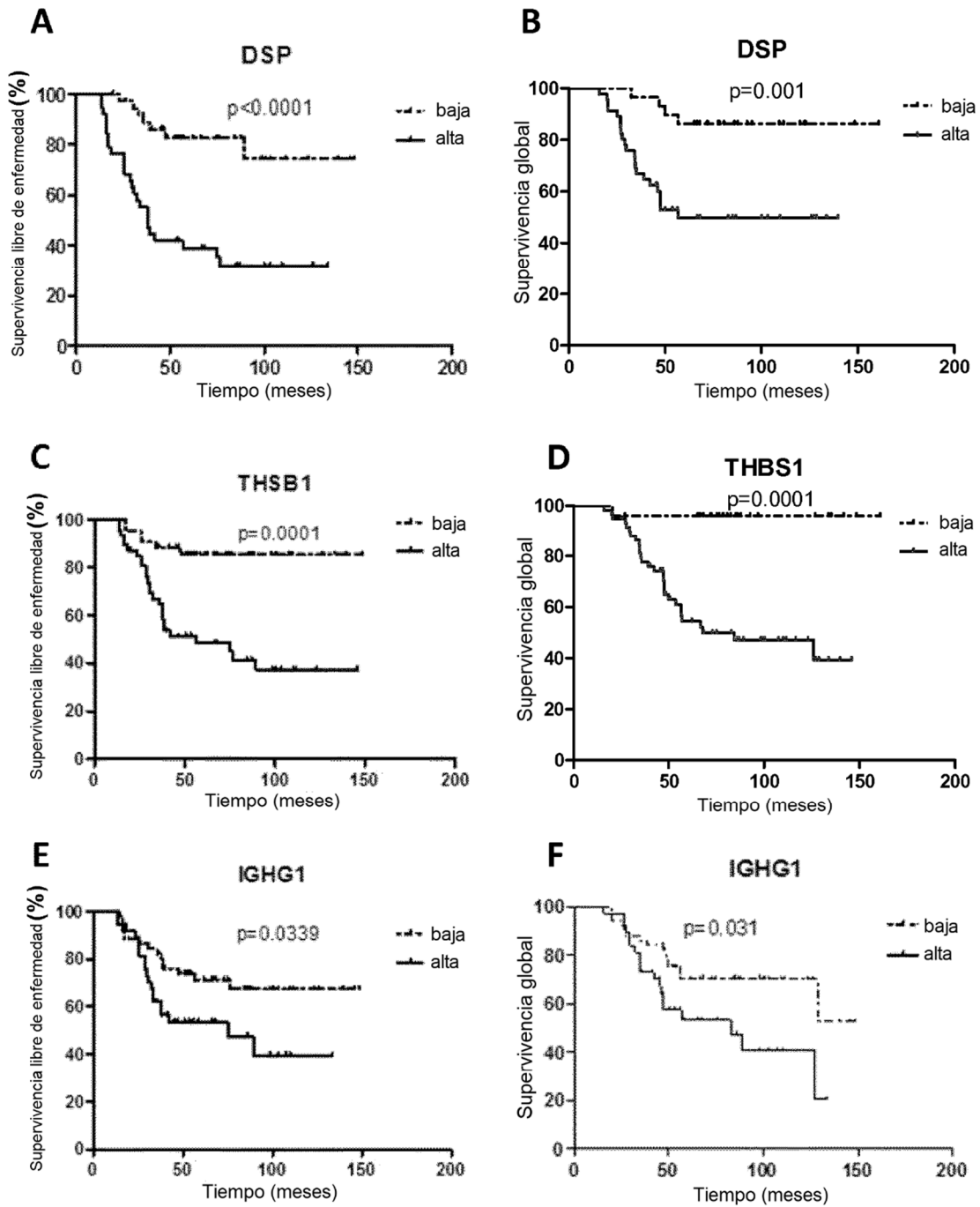


Figura 8

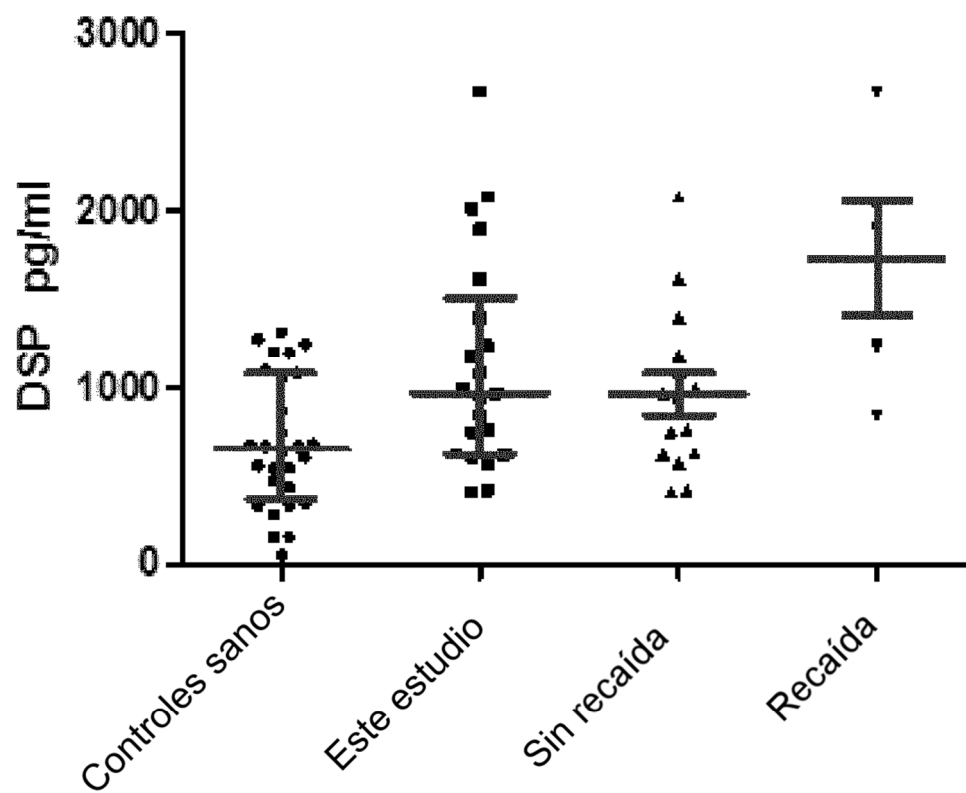


Figura 9