

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 745 014**

51 Int. Cl.:

**A61K 39/395** (2006.01)

**C07K 14/705** (2006.01)

**C07K 16/30** (2006.01)

**C12Q 1/6886** (2008.01)

**G01N 33/574** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2008** **E 16183598 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019** **EP 3118220**

54 Título: **Proteína**

30 Prioridad:

**26.02.2007 US 903510 P**

**26.02.2007 US 903509 P**

**25.02.2008 WO PCT/GB2008/050124**

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

**27.02.2020**

73 Titular/es:

**OXFORD BIOTHERAPEUTICS LTD (100.0%)**  
**94A Innovation Drive, Milton Park, Abingdon**  
**Oxfordshire OX14 4RZ, GB**

72 Inventor/es:

**ROHLFF, CHRISTIAN y**  
**STAMPS, ALASDAIR**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**ES 2 745 014 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**

Proteína

Introducción

5 La presente invención se relaciona con la identificación de una proteína de membrana asociada con cáncer de pulmón, y cáncer de ovario la cual tiene utilidad como marcador para metástasis de cáncer de pulmón, y metástasis de cáncer de ovario y que también forma una diana biológica contra la cual pueden hacerse anticuerpos terapéuticos (u otros reactivos de afinidad) u otros agentes farmacéuticos.

Antecedentes de la invención

Cáncer de pulmón

10 El cáncer de pulmón es la forma más común de cáncer en todo el mundo (representa aproximadamente el 12% de los casos de cáncer) y la principal causa de muerte por cáncer (representa aproximadamente el 18% de las muertes).

15 La incidencia mundial de cáncer de pulmón supera los 1,300,000 por año, con un número de muertes superior a 1,100,000. En los Estados Unidos, hay alrededor de 170,000 casos nuevos por año (alrededor del 13% de todos los cánceres), con alrededor de 160,000 muertes (alrededor del 28% de las muertes por cáncer). El cáncer de pulmón es mucho más frecuente entre hombres que mujeres. Casi el 70% de las personas diagnosticadas con cáncer de pulmón son mayores de 65 años; Menos del 3% de todos los casos se encuentran en personas menores de 45 años. Alrededor del 15% de todos los cánceres de pulmón son de tipo de células pequeñas (SCLC), que tienden a extenderse ampliamente por el cuerpo, mientras que el 85% restante no son células pequeñas (NSCLC). Se estima que cada año se gastan aproximadamente US \$ 9,600 millones en los Estados Unidos en el tratamiento del cáncer de pulmón.

20 Diagnóstico del cáncer de pulmón

25 El cáncer de pulmón es una enfermedad potencialmente mortal porque a menudo hace metástasis incluso antes de que pueda detectarse en una radiografía de tórax. Usualmente, los síntomas del cáncer de pulmón no aparecen hasta que la enfermedad se encuentra en una etapa avanzada. Hasta el momento, no existe una prueba de cribado que haya demostrado que mejore las posibilidades de cura de una persona. Las pruebas de imagen, tales como una radiografía de tórax, barrido CT, barrido MRI o barrido PET pueden usarse para detectar el cáncer de pulmón. Luego se realizan pruebas para confirmar el diagnóstico e incluyen citología de esputo, biopsia con aguja, broncoscopia, ultrasonido endobronquial y recuento sanguíneo completo (CBC).

Estratificación del cáncer de pulmón

30 Casi el 60% de las personas diagnosticadas con cáncer de pulmón mueren dentro del año posterior al diagnóstico; el 75% muere en 2 años. La tasa de supervivencia a 5 años para las personas diagnosticadas con NSCLC es de aproximadamente el 15%; para SCLC la tasa de supervivencia a 5 años es de aproximadamente 6%. El NSCLC se estratifica mediante el sistema TNM de - Etapa 0 - Etapa IV del American Joint Committee on Cancer (AJCC). Las tasas de supervivencia a 5 años por etapa son las siguientes: etapa I: 47%; etapa II; 26%; Etapa III: 8% y Etapa IV: 2%. El SCLC tiene un sistema de 2 etapas: etapa limitada y etapa extensa. Aproximadamente dos tercios de los

35 pacientes con SCLC tienen una enfermedad extensa en el momento del diagnóstico. Si el SCLC se encuentra muy temprano y se localiza solo en el pulmón, la tasa de supervivencia a 5 años es de alrededor del 21%, pero solo el 6% de los pacientes entran en esta categoría. Cuando el cáncer se ha diseminado, la supervivencia a 5 años es de alrededor del 11%. Para los pacientes con enfermedad extensa, la supervivencia a 5 años es solo del 2%.

Tratamiento para el cáncer de pulmón

40 La cirugía es el único método confiable para curar el NSCLC. Los tipos de cirugía incluyen lobectomía, neumonectomía, segmentectomía y cirugía torácica asistida por video (para tumores pequeños).

45 La radioterapia de haz externo a veces se usa como tratamiento primario, especialmente si la salud del paciente es demasiado mala para someterse a una cirugía. La radioterapia también se puede usar después de la cirugía. La quimioterapia se puede administrar como tratamiento primario o como adyuvante de la cirugía. La terapia dirigida utilizando antagonistas del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) tales como gefitinib o erlotinib también se puede administrar después de que otros tratamientos hayan fallado. Se ha encontrado que los fármacos antiangiogénicos, tales como el bevacizumab, prolongan la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón avanzado. La terapia fotodinámica también se está investigando como tratamiento para el cáncer de pulmón.

50 El tratamiento principal para el SCLC es la quimioterapia, ya sea sola o en combinación con radioterapia de haz externo y, muy raramente, cirugía.

Los agentes quimioterapéuticos utilizados para NSCLC y SCLC incluyen cisplatino, carboplatino, mitomicina C, ifosfamida, vinblastina, gemcitabina, etopósido, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel e irinotecán.

Cáncer de ovario

El cáncer de ovario representa alrededor del 1.9% de los casos de cáncer en todo el mundo y alrededor del 1.8% de las muertes. La incidencia global de cáncer de ovario es de alrededor de 205,000, predominantemente en mujeres posmenopáusicas en países desarrollados, con alrededor de 125,000 muertes. Alrededor del 85% al 90% de los cánceres de ovario son carcinomas epiteliales de ovario. Alrededor del 5% de los cánceres de ovario son tumores de células germinales y un porcentaje menor son tumores del estroma. El cáncer de ovario es el octavo cáncer más común entre las mujeres. En los EE. UU., Se diagnostican aproximadamente 20,200 nuevos casos de cáncer de ovario cada año y representa aproximadamente el 3% de todos los cánceres en mujeres. El riesgo de desarrollar y morir de cáncer de ovario es mayor para las mujeres blancas que para las negras. Alrededor de dos tercios de las mujeres con cáncer de ovario tienen 55 años o más. El cáncer de ovario ocupa el quinto lugar en muertes por cáncer entre mujeres en los EE. UU., lo que representa más muertes que cualquier otro cáncer del sistema reproductivo femenino. Hay alrededor de 15,300 muertes en los Estados Unidos por cáncer de ovario cada año. Se estima que cada año se gastan aproximadamente US \$ 2,200 millones en los Estados Unidos en el tratamiento del cáncer de ovario.

Diagnóstico de cáncer de ovario

Actualmente es difícil diagnosticar el cáncer de ovario en una etapa temprana. Las pruebas de imagen tales como el ultrasonido, la tomografía computarizada y la resonancia magnética pueden confirmar si hay una masa pélvica presente. Se realizan análisis de sangre, incluida una prueba de CA-125 y una laparoscopia. El cáncer de ovario se confirma mediante biopsia.

Estratificación del cáncer de ovario

El cáncer de ovario se estratifica mediante el sistema TNM de - etapa I - IV del American Joint Committee on Cancer (AJCC). También se utiliza el sistema FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics). Los cánceres de ovario también reciben una calificación de 1-3. Alrededor del 76% de las mujeres con cáncer de ovario sobreviven 1 año después del diagnóstico, y el 45% sobrevive más de 5 años después del diagnóstico. Si se diagnostica y trata mientras el cáncer no se ha diseminado fuera del ovario, la tasa de supervivencia a 5 años es del 94%. Sin embargo, solo el 19% de todos los cánceres de ovario se encuentran en esta etapa temprana.

Tratamiento del cáncer de ovario

La cirugía para el cáncer de ovario incluye histerectomía, salpingectomía bilateral, ooforectomía bilateral y omentectomía. La reducción de volumen se realiza en mujeres en quienes el cáncer se ha diseminado ampliamente por todo el abdomen.

El enfoque estándar es la quimioterapia intraperitoneal (IP) que usa una terapia combinada que usa un compuesto de platino, tal como cisplatino o carboplatino, y un taxano, tal como paclitaxel o docetaxel. La recurrencia tumoral a veces se trata con ciclos adicionales de un compuesto de platino y/o un taxano. En otros casos, la recurrencia se trata con otros fármacos, tales como topotecan, antraciclinas tal como doxorubicina (Adriamycin) y doxorubicina liposomal (Doxil), gemcitabina, ciclofosfamida, vinorelbina (Navelbine), hexametilmelamina, ifosfamida y etopósido. La resistencia a los agentes quimioterapéuticos disponibles actualmente es un problema importante. Aunque se logra una respuesta clínica completa en el 75% de los pacientes después del tratamiento inicial, la mayoría desarrollará enfermedad recurrente y requerirá un nuevo tratamiento.

La radioterapia de haz externo también se puede usar a veces.

Supervivencia del cáncer de ovario por etapa

Etapa	Tasa relativa de supervivencia a 5 años
IA	92.7%
IB	85.4%
IC	84.7%
IIA	78.6%
IIB	72.4%
IIC	64.4%

Etapa	Tasa relativa de supervivencia a 5 años
IIIA	50.8%
IIIB	42.4%
IIIC	31.5%
IV	17.5%

#### Retos terapéuticos

- Los principales retos en el tratamiento del cáncer de pulmón y del cáncer de ovario es mejorar las ratas de detección tempranas, para encontrar nuevos marcadores no invasivos que puedan ser utilizados para seguir la progresión de la enfermedad e identificar los relapsos, y para encontrar terapias mejoradas y menos tóxicas, especialmente para una enfermedad más avanzada donde la supervivencia de 5 años es aún pobre. Hay una gran necesidad de identificar dianas que sean más específicas para las células cancerosas, por ejemplo, aquellas que se expresan sobre la superficie de las células tumorales de tal manera que puedan ser atacadas por metodologías nuevas prometedoras como inmunoterapia y toxinas direccionadas.
- 5 La WO2004/053138 describe variantes de empalme DEC 205 asociadas con la enfermedad de Hodgkin. Estas variantes de empalme han sido identificadas en células Reed-Sternberg y sugirieron así tener aplicación en la terapia e investigación de esta enfermedad.

La WO2005/016962 describe composiciones que contienen proteínas y métodos novedosos para utilizar estas composiciones para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades relacionadas con el sistema inmune.

#### 15 Resumen de la invención

- La presente invención provee métodos y composiciones para diagnóstico y terapia del cáncer de pulmón y del cáncer de ovario, también describiéndose en la presente divulgación métodos para cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica, estratificación de pacientes con cáncer ovárico o pancreático, para monitorización de la efectividad del tratamiento para cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica, cáncer ovárico o cáncer pancreático, y para el desarrollo de fármacos para el tratamiento de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica, cáncer ovárico o cáncer pancreático.

- 25 Se ha utilizado utilizado espectrometría de masas para identificar péptidos generados por electroforesis en gel o etiquetado con reactivos iTRAQ y digestión triptica de proteínas de la membrana extraídas de muestras de tejido de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica, cáncer ovárico o cáncer pancreático. Se compararon secuencias de péptidos con bases de datos existentes de proteínas y ADNc y se identificaron las secuencias genéticas correspondientes. La proteína de la invención no ha sido reportada previamente originada en membranas celulares de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica, cáncer ovárico o cáncer pancreático y representa una proteína de nuevo valor diagnóstico y terapéutico.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención se provee un anticuerpo que es capaz de enlazarse específicamente al antígeno 75 de linfocitos para el uso en el tratamiento cáncer de pulmón y del cáncer de ovario en donde dicho anticuerpo contiene o esta conjugado a una unidad estructural terapéutica.

- 35 En una realización, el anticuerpo para uso es un anticuerpo monoclonal aislado, o una porción de enlazamiento a antígeno del mismo, o un fragmento de anticuerpo.

En una realización adicional el anticuerpo monoclonal aislado para uso es:

- (A) un anticuerpo de longitud completa de un isotipo IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4;
- (B) seleccionado del grupo consistente de un anticuerpo completo, un fragmento de anticuerpo, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo de cadena sencilla, un inmunocombinado, un anticuerpo defucosilado, y un anticuerpo biespecífico;
- 40 (C) el fragmento de anticuerpo es un anticuerpo de dominio;

(D) un anticuerpo monoclonal capaz de enlazarse específicamente al antígeno 75 de linfocito y que tiene citotoxicidad contra células que expresan el antígeno 75 de linfocito en la presencia de un complemento humano; o

(E) un anticuerpo monoclonal capaz de enlazarse específicamente al antígeno 75 de linfocito y que tiene citotoxicidad contra células que expresan el antígeno 75 de linfocito en la presencia de células efectoras inmunes humanas.

- 5 En una realización adicional la unidad estructural terapéutica es una unidad estructural citotóxica o un isótopo radioactivo o en donde el reactivo de afinidad es un conjugado de fármaco anticuerpo.

En una realización adicional el anticuerpo es un anticuerpo completamente humano o humanizado que es capaz de inducir citotoxicidad mediada por células dirigida a anticuerpo (ADCC).

- 10 La divulgación provee un método para detectar, diagnosticar y/o cribar o monitorizar la progresión de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfóide (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático o para monitorizar el efecto de un fármaco o terapia anticáncer colorrectal, anticáncer de riñón, anticáncer de hígado, anticáncer de pulmón, antileucemia linfóide (particularmente leucemia linfocítica crónica), anticáncer ovárico o anticáncer pancreático en un sujeto que comprende detectar la presencia o nivel de OGTA076, o uno o más fragmentos del mismo o la presencia o nivel de un ácido nucleico que codifica OGTA076 o la presencia o nivel de la actividad de OGTA076 o que comprende detectar un cambio en el nivel del mismo en dicho sujeto.

- 20 También se describe un método para detectar, diagnosticar y/o cribar cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfóide (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático en un sujeto candidato que comprende detectar la presencia de OGTA076 o uno o más fragmentos del mismo, o la presencia de un ácido nucleico que codifica OGTA076 o la presencia de la actividad de OGTA076 en dicho sujeto candidato, en el cual (a) la presencia de un nivel elevado de OGTA076 o dicho uno o más fragmentos del mismo o un nivel elevado de un ácido nucleico que codifica OGTA076 o la presencia de un nivel elevado de actividad de OGTA076 en el sujeto candidato en comparación con el nivel de un sujeto saludable o (b) la presencia de un nivel detectable de OGTA076 o dicho uno o más fragmentos del mismo o un nivel detectable de un ácido nucleico que codifica OGTA076 o la presencia de un nivel detectable de actividad de OGTA076 en el sujeto candidato en comparación con un nivel correspondiente no detectable en un sujeto saludable indica la presencia de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfóide (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático en dicho sujeto.

- 30 Se describe adicionalmente un método para monitorizar la progresión de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfóide (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático en un sujeto o para monitorizar el efecto de un fármaco o terapia anticáncer colorrectal, anticáncer de riñón, anticáncer de hígado, anticáncer de pulmón, antileucemia linfóide (particularmente leucemia linfocítica crónica), anticáncer ovárico o anticáncer pancreático que comprende detectar la presencia de OGTA076, o uno o más fragmentos del mismo, o la presencia de un ácido nucleico que codifica OGTA076 o la presencia de la actividad de OGTA076 en dicho sujeto candidato en un primer punto de tiempo y en un punto de tiempo posterior, la presencia de un nivel elevado o disminuido de OGTA076 o dicho uno o más fragmentos del mismo o un nivel elevado o disminuido de un ácido nucleico que codifica OGTA076 o la presencia de un nivel elevado o disminuido de actividad de OGTA076 en el sujeto en el último momento del tiempo en comparación con el nivel en el sujeto en dicho primer momento de tiempo, indicando la progresión o regresión de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfóide (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático o indicando el efecto o no efecto de un fármaco o terapia anticáncer colorrectal, anticáncer de riñón, anticáncer de hígado, anticáncer de pulmón, antileucemia linfóide (particularmente leucemia linfocítica crónica), anticáncer ovárico o anticáncer pancreático en dicho sujeto.

- 45 La presencia de OGTA076 o uno o más fragmentos del mismo, o la presencia de un ácido nucleico que codifica OGTA076 o la presencia de la actividad de OGTA076 puede ser detectada, por ejemplo, mediante el análisis de una muestra biológica obtenida de dicho sujeto.

El método descrito puede incluir típicamente la etapa de obtener una muestra biológica para análisis a partir de dicho sujeto. Sin embargo, en uno o más ejemplos el método no incluye la etapa de obtener la muestra biológica.

- 50 La muestra biológica usada puede ser de cualquier fuente tal como una muestra de suero o una muestra de tejido, por ejemplo, tejido colorrectal, de riñón, de hígado, de pulmón, linfóide, ovárico o pancreático. Por ejemplo, cuando se busca evidencia de metástasis de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfóide (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático metastásicos, por ejemplo, el hígado, la cavidad peritoneal, la pelvis, el retroperitoneo y los pulmones para cáncer colorrectal; los huesos, los pulmones y el hígado para cáncer de riñón; los pulmones y huesos para cáncer de hígado; el cerebro, el hígado, los huesos y glándulas adrenales para el cáncer de pulmón; el abdomen para cáncer ovárico y el hígado para cáncer pancreático.

Alternativamente, la presencia de OGTA076 o uno o más fragmentos del mismo, o la presencia de un ácido nucleico que codifica OGTA076 o la presencia de la actividad de OGTA076 pueden ser detectadas por análisis *in situ*.

En ciertos ejemplos, los métodos de diagnóstico descritos aquí pueden ser al menos parcialmente, o completamente, llevados a cabo *in vitro*.

De manera adecuada la presencia de OGTA076, o uno o más fragmentos del mismo, o la presencia de un ácido nucleico que codifica OGTA076 o la presencia de la actividad de OGTA076 se detecta cuantitativamente.

5 Por ejemplo, la detección cuantitativa puede comprender:

(a) poner en contacto una muestra biológica con un reactivo de afinidad que es específico para OGTA076, estando opcionalmente conjugado dicho reactivo de afinidad con un marcador detectable: y

(b) detectar si ha ocurrido enlazamiento entre el reactivo de afinidad y la al menos una especie en la muestra, llevándose a cabo dicha detección bien sea directa o indirectamente.

10 Alternativamente la presencia de OGTA076, o uno o más fragmentos del mismo, o la presencia de un ácido nucleico que codifica OGTA076 o la presencia de la actividad de OGTA076 pueden detectarse cuantitativamente por medios que involucran el uso de una tecnología de generación de imágenes.

15 En otro ejemplo, el método de la divulgación involucra el uso de inmunohistoquímica sobre secciones de tejido con el fin de determinar la presencia de OGTA076, o uno o más fragmentos del mismo, o la presencia de un ácido nucleico que codifica OGTA076 o la presencia de la actividad de OGTA076, y por lo tanto para localizar células de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica, cáncer ovárico o cáncer pancreático.

20 En un ejemplo la presencia de OGTA076 o uno o más fragmentos que contienen epítipo del mismo se detecta, por ejemplo, utilizando un reactivo de afinidad capaz de enlazarse específicamente a OGTA076 o uno o más fragmentos del mismo, tales como un anticuerpo.

En otro ejemplo se detecta la actividad de OGTA076.

25 De acuerdo con un aspecto de la invención se provee un método para detectar, diagnosticar y/o cribar o monitorizar la progresión de cáncer de pulmón o de cáncer de ovario o de monitorizar el efecto de un fármaco o terapia anticáncer de pulmón o anticáncer de ovario en un sujeto que comprende detectar la presencia o nivel de anticuerpos capaces de enlazarse inmunoespecíficamente a OGTA076, o uno o más fragmentos que contienen epítipo del mismo o que comprende detectar un cambio en el nivel del mismo en dicho sujeto.

30 De acuerdo con otro aspecto de la invención se provee también un método para detectar, diagnosticar y/o cribar cáncer de pulmón o cáncer de ovario en un sujeto que comprende detectar la presencia de anticuerpos capaces de enlazamiento inmunoespecífico a OGTA076, o uno o más fragmentos que contienen epítipo del mismo en dicho sujeto, en el cual (a) la presencia de un nivel elevado de anticuerpos capaces de enlazamiento inmunoespecífico a OGTA076 o dicho uno o más fragmentos que contienen epítipo del mismo en dicho sujeto en comparación con el nivel en un sujeto saludable o (b) la presencia de un nivel detectable de anticuerpos capaces de enlazamiento inmunoespecífico a OGTA076 o dicho uno o más fragmentos del mismo que contienen epítipo en dicho sujeto en comparación con un nivel correspondiente no detectable en un sujeto saludable indica la presencia de cáncer de pulmón o cáncer de ovario en dicho sujeto.

Un método particular para detección, diagnóstico y/o criba de cáncer de pulmón o cáncer de ovario comprende:

(a) poner en contacto con una muestra biológica que se va a probar para OGTA076, uno o más fragmentos que contienen epítipo del mismo; y

40 (b) detectar la presencia de anticuerpos en el sujeto capaces de enlazarse de manera inmunoespecífica a OGTA076, o uno o más fragmentos que contiene epítipo del mismo.

45 También se describe un método para monitorizar la progresión de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica, cáncer ovárico o cáncer pancreático o monitorizar el efecto de un fármaco o terapia anticáncer colorrectal, anticáncer de riñón, anticáncer de hígado, anticáncer de pulmón, antileucemia linfocítica crónica, anticáncer ovárico o anticáncer pancreático en un sujeto que comprende detectar la presencia de anticuerpos capaces de enlazarse de manera inmunoespecífica a OGTA076, uno o más fragmentos que contienen epítipos del mismo en dicho sujeto en un primer punto del tiempo y en un punto final del tiempo, la presencia de un nivel elevado o disminuido de anticuerpos capaces de enlazarse de manera inmunoespecífica a OGTA076, uno o más fragmentos de epítipo del mismo en dicho sujeto en un punto del tiempo posterior en comparación con el nivel en dicho sujeto en dicho primer punto del tiempo, indicando la progresión o regresión de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica, cáncer ovárico o cáncer pancreático de su fármaco o terapia en dicho sujeto.

50 La presencia de anticuerpos capaces de enlazamiento inmunoespecífico a OGTA076, uno o más fragmentos que contienen epítipos del mismo se detecta típicamente mediante el análisis de una muestra biológica obtenida a partir

de dicho sujeto (muestras biológicas de ejemplo son las mencionadas más arriba, por ejemplo, la muestra es una muestra de tejido colorrectal, de riñón, de hígado, de pulmón, linfoide, ovárico o pancreático, o aún más una muestra de sangre o saliva.

El método puede incluir la etapa de obtener dicha muestra biológica para análisis a partir de dicho sujeto.

5 Los anticuerpos que pueden ser detectados incluyen los anticuerpos IgA, IgM e IgG.

En cualquiera de los métodos anteriores, el nivel que puede ser detectado en el sujeto candidato que tiene cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfoide (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático es 2 o más veces más alto que el nivel en el sujeto saludable.

10 También se divulga un agente capaz de enlazarse específicamente a OGTA076, o un fragmento del mismo, o un agente de hibridación capaz de hibridarse al ácido nucleico que codifica OGTA076 o un agente para detectar la actividad de OGTA076 para uso en la criba de, detección y/o diagnóstico de una enfermedad, tal como cáncer, y especialmente cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfoide (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático.

15 También se describe OGTA076, o un fragmento de los mismos para uso en la criba, detección y/o diagnóstico de una enfermedad tal como cáncer, y especialmente cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfoide (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático.

20 Se describe adicionalmente un reactivo de afinidad capaz de enlazarse específicamente a OGTA076 o a un fragmento del mismo, por ejemplo un reactivo de afinidad que contiene o está conjugado a un marcador detectable o contiene o esta conjugado a una unidad estructural terapéutica tal como una unidad estructural citotóxica. El reactivo de afinidad, por ejemplo, puede ser un anticuerpo.

También se describe un agente de hibridación capaz de hibridar a ácido nucleico que codifica OGTA076, por ejemplo un agente de hibridación que contiene o esta conjugado a un marcador detectable. Un ejemplo de un agente de hibridación es un ARN inhibidor (iARN). Otros ejemplos incluyen oligonucleótidos antisentido y ribozimas.

25 La divulgación también describe un kit que contiene OGTA076 y/o uno o más fragmentos de los mismos o contiene uno o más de los reactivos de afinidad y/o agentes de hibridación antes mencionados y contiene uno o más agentes capaces de detectar la actividad de OGTA076 junto con instrucciones para su uso en un método antes mencionado. El kit puede contener adicionalmente reactivos capaces de detectar y reportar el enlazamiento de dicho reactivos de afinidad y/o agentes de hibridación a sus asociados de enlazamiento.

30 También se divulga una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un reactivo de afinidad capaz de enlazarse específicamente a OGTA076 o un fragmento del mismo.

Se divulga adicionalmente un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable y una composición farmacéutica que comprende uno o más de los reactivos de afinidad o agentes de hibridación como se indicó anteriormente y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un ejemplo el cáncer que se va a detectar, prevenir o tratar es un cáncer colorrectal.

35 En otro ejemplo el cáncer que se va a detectar, prevenir o tratar es cáncer de riñón.

En otro ejemplo el cáncer que se va a detectar, prevenir o tratar es cáncer de hígado.

En otra realización el cáncer que se va a detectar, prevenir o tratar es cáncer de pulmón.

En otro ejemplo el cáncer que se va a detectar, prevenir o tratar es leucemia linfoide (particularmente leucemia linfocítica crónica).

40 En otra realización el cáncer que se va a detectar, prevenir o tratar es cáncer ovárico.

En otro ejemplo el cáncer que se va a detectar, prevenir o tratar es cáncer pancreático.

Breve descripción de las figuras

45 La figura 1 muestra las secuencias de aminoácidos de las tres isoformas de la proteína de la divulgación. Los péptidos trípticos detectados experimentalmente por espectrometría de masas están resaltados –los péptidos con coincidencia de masas se muestran resaltados, los péptidos en tándem están subrayados.

La figura 2 muestra el *Protein Index* para la proteína de la divulgación.

Descripción detallada de la invención

La invención descrita en detalle a continuación provee métodos y composiciones para criba, diagnosis y prognosis

clínica de cáncer de pulmón y cáncer de ovario. También se describen métodos y composiciones para la criba, diagnóstico y pronóstico clínica de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), o cáncer pancreático en un sujeto mamífero para identificar pacientes que respondan lo más probablemente a un tratamiento terapéutico particular, para monitorizar los resultados de la terapia para cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático, para criba de fármacos y desarrollo de fármacos. La invención también abarca la administración de composiciones farmacéuticas a un mamífero sujeto al tratamiento de cáncer de pulmón o cáncer de ovario. La divulgación también describe la administración de composiciones terapéuticas a un sujeto mamífero para tratar o prevenir cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), o cáncer pancreático. El sujeto mamífero puede ser un mamífero no humano, por ejemplo un humano, tal como un humano adulto, esto es, un sujeto humano de al menos 21 (por ejemplo al menos 35, al menos 50, al menos 60, al menos 70 o al menos 80) años de edad. Los métodos y composiciones de la presente invención están adecuados especialmente para criba, diagnóstico y pronóstico de un sujeto vivo, pero también pueden ser utilizados para un diagnóstico post mortem en un sujeto, por ejemplo, para identificar miembros de la familia en riesgo de desarrollar la misma enfermedad.

#### OGTA076

Tal como se describe aquí, una electroforesis unidimensional o etiquetas isobáricas para cuantificación relativa y absoluta (iTRAQ) u otros métodos apropiados se utilizan para analizar muestras de tejido de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático de un sujeto, preferiblemente un sujeto vivo, con el fin de medir la expresión de la proteína para criba o diagnóstico de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático, para determinar la prognosis de un paciente de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático, para monitorizar la efectividad de una terapia para cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático, o para el desarrollo de fármacos.

Tal como se utiliza aquí, el término "Proteína de la divulgación" o "OGTA076", se refiere a la proteína ilustrada en la figura 1 en todas sus isoformas, en particular en sus tres isoformas diferentes detectadas experimentalmente por electroforesis en gel 1D y análisis iTRAQ de muestras de tejido de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático (OGTA076a [SEQ ID No: 1]; OGTA076b [SEQ ID No: 2] y OGTA076c [SEQ ID No: 3]). Los derivados proteínicos de estas secuencias también pueden ser útiles para los mismos propósitos descritos aquí.

Esta proteína ha sido identificada en extractos proteínicos de membrana de muestras de tejido de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático tomadas de pacientes con cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático, a través de los métodos y aparatos de las tecnologías preferidas (electroforesis en gel 1D o iTRAQ junto con digestión triptica de extractos proteínicos de la membrana). Las secuencias de péptidos fueron comparadas con las bases de datos SWISS-PROT y trEMBL (mantenidas por el Swiss Institute of Bioinformatics (SIB) y el European Bioinformatics Institute (EBI) que están disponibles en [www.expasy.com](http://www.expasy.com)), y las siguientes entradas: 060449, se identificó el antígeno 75 de linfocitos.

De acuerdo con el SWISS-PROT, el antígeno 75 de linfocitos se expresa en linfocitos de bazo, timo, colón y sangre periférica. Se ha detectado en líneas celulares mieloides y linfoides B. Las isoformas OGTA076b y OGTA076c se expresan en células de linfoma de Hodgkin malignas denominadas células de Hodgkin y de Reed-Sternberg (HRS). Los antígenos 75 de linfocito actúan como un receptor endocítico para dirigir antígenos capturados desde el espacio extracelular a un compartimiento especializado en el procesamiento de antígenos. Produce una proliferación reducida de linfocitos B.

La proteína de la divulgación es útil puesto que son fragmentos particularmente epítopos que contienen fragmentos por ejemplo, fragmentos antigénicos o inmunogénicos de los mismos y derivados de los mismos. Los fragmentos que contienen epítopos incluyendo fragmentos antigénicos o inmunogénicos tendrán típicamente una longitud de 12 aminoácidos o más, por ejemplo 20 aminoácidos o más, por ejemplo 50 o 100 aminoácidos o más. Los fragmentos pueden tener el 95% o más de la longitud de la proteína completa, por ejemplo 90% o más, por ejemplo 75% o más o 50% o 25% o 10% o más de la longitud de la proteína completa.

Los fragmentos que contienen epítopo incluyendo fragmentos antigénicos o inmunogénicos serán capaces de provocar una respuesta inmune relevante en un paciente, por ejemplo, cuando se presentan al sistema inmune en una forma apropiada tal como una formulación que contiene uno o más adyuvantes. El ADN que codifica la proteína de la divulgación también es útil como son los fragmentos del mismo, por ejemplo, fragmentos que codifican ADN de la proteína de la divulgación tales como fragmentos inmunogénicos de la misma. Los fragmentos de ácido nucleico (por ejemplo ADN) que codifica la proteína de la divulgación pueden tener 95% o más de la longitud de la región de codificación completa por ejemplo 90% o más por ejemplo 75% o 50% o 25% o 10% o más de la longitud de la región

de codificación completa. Los fragmentos del ácido nucleico (por ejemplo ADN) pueden tener 36 nucleótidos o más, por ejemplo 60 nucleótidos o más por ejemplo 150 o 300 nucleótidos o más de longitud.

Los derivados de la proteína de la divulgación incluyen variantes en la secuencia en la cual se han hecho una o más (por ejemplo 1-20 tal como 15 aminoácidos, o hasta 20% tal como 10% o 5% o 1% por número de aminoácidos con base en la longitud total de la proteína) eliminaciones, inserciones o sustituciones. Las sustituciones pueden típicamente ser sustituciones conservadoras. Los derivados típicamente tendrán esencialmente la misma función biológica que la proteína de la cual son derivados. Los derivados típicamente serán comparablemente antigénicos o inmunogénicos a la proteína de la cual son derivados. Los derivados típicamente tendrán actividad de enlazamiento a ligando, con la capacidad de formar un complejo receptor activo, o preferiblemente ambos, de la proteína de la cual son derivados.

Las Tablas 1a-1f más abajo ilustran las presencias diferentes de OGTA076 tal como se detectan por iTRAQ y espectrometría de masas de extractos proteínicos de la membrana de muestras de tejido colorrectal, de riñón, de hígado, de pulmón y ovárico de pacientes con cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer ovárico respectivamente. La primera columna provee el número de lote de las muestras, la segunda columna da el número de experimento iTRAQ para aquellas muestras y la última columna provee una lista de secuencias observadas por espectrometría de masas y las correspondientes SEQ ID Nos.

Las Tablas 2a-2c más abajo ilustran las presencias diferentes de OGTA076 tal como se detectan por electroforesis en gel 1D y espectrometría de masas de extractos proteínicos de membrana de muestras de tejido colorrectal, linfoide y pancreático de pacientes con cáncer colorrectal, leucemia linfocítica crónica y cáncer pancreático respectivamente. La primera columna provee el peso molecular, la segunda columna da información sobre el protocolo de subfraccionamiento usado, si lo hay (véase Ejemplo 1 más abajo), y la última columna provee una lista de secuencias observadas por espectrometría de masas y los correspondientes SEQ ID Nos.

Tabla 1a – iTRAQ de cáncer colorrectal

Lote de muestras No.	Experimento No.	Trípticos identificados [SEQ ID No]
Muestras 1	Experimento 1	EGIAK [14], IIPK [28], LALK [35], LNPK [40]
Muestras 1	Experimento 2	EGIAK [14], LALK [35]
Muestras 1	Experimento 3	EGIAK [14], IIPK [28], LALK [35]
Muestras 1	Experimento 4	LNPK [40]

Tabla 1b –iTRAQ de cáncer de riñón

Muestra No.	Experimento No.	Trípticos identificados [SEQ ID No]
Muestras 1	Experimento 1	EGIAK [14], LALK [35], LNPK [40], YLNNLYK [66]
Muestras 1	Experimento 2	LALK [35]

Tabla 1c – ITRAQ de cáncer de hígado

Muestra No.	Experimento No.	Trípticos identificados [SEQ ID No]
Muestras 1	Experimento 1	YLNNLYK [66]

Tabla 1d – iTRAQ de cáncer de pulmón de células no pequeñas

Muestra No.	Experimento No.	Trípticos identificados [SEQ ID No]
Muestras 1	Experimento 1	YLNNLYK [66]
Muestras 1	Experimento 2	LALK [35]
Muestras 2	Experimento 1	IIPK [28], LALK [35], YLNNLYK [66]

ES 2 745 014 T3

Muestras 2	Experimento 2	YLNNLYK [66]
------------	---------------	--------------

Tabla 1e – iTRAQ de cáncer de pulmón de células pequeñas

Muestra No.	Experimento No.	Tripticos identificados [SEQ ID No]
Muestras 1	Experimento 1	EGIAK [14]
Muestras 1	Experimento 2	EGIAK [14]

Tabla 1f – iTRAQ de cáncer ovárico

Muestra No.	Experimento No.	Tripticos identificados [SEQ ID No]
Muestras 1	Experimento 1	LALK [35]
Muestras 1	Experimento 2	LALK [35], YLNNLYK [66]
Muestras 1	Experimento 3	LALK [35]

5

Tabla 2 a – Gel 1D de cáncer colorrectal

PM (Da)	Subfraccionamiento	Tripticos identificados [SEQ ID No]
167535		CLGLDITK [7], DGAICYKPTK [9], DVDSCEGEYNWATVGGRRR [11], EEVWIGLK [12], ENNNITMR [16], EVKPVDSVK [17], GWHFYDDR [21], HDHSATIVSIK [22], HFVSLCQK [23], HGETCYK [24], IPENFFEEESR [29], KYFWTGLR [34], LNDASSDK [39], LPFICEK [41], MCPPDEGWKR [42], MFSCDSSAMLWWK [43], NNSLMWFDK [45], QTLQNASETVK [47], RHGETCYK [49], TLTWHS AK [56], TPDWYNPDR [57]

Tabla 2b – Gel 1D de leucemia crónica linfocítica

PM (Da)	Subfraccionamiento	Tripticos identificados [SEQ ID No]
198008		AANDPFTIVHGNTGK [4], CSMLIASNETWKK [8], DGAICYKPTK [9], ELTYSNFHPLLVS GR [15], FEQEYLN DLMK [18], GWHFYDDR [21], HDHSATIVSIK [22], HMATTQDEVHTK [25], IPENFFEEESR [29], ISEWPIDDHFTYSR [30], KYFWTGLR [34], LFHLHSQK [36], NWE EAER [46], RGWHFYDDR [48], SHILSIR [53], SPDLQGSWQWSDR [55], TPLSYTHWR [58], TPVSTIIMPNEFQQDYDIR [59], VFHRPWR [61], VQCSEQWIPFQNK [63], WVSQHR [64], YFWTGLR [65]

22356 8		AANDPFTIVHGNTGK [4], DGAICYKPTK [9], GWHFYDDR [21], HDHSATIVSIK [22], HFVSLCQK [23], HMATTQDEVHTK [25], IPENFFEEESR [29], KVECEHGFGR [33], LFHLHSQK [36], LHNEDIK [38], NWEEAER [46], SDQALHSFSEAK [52], SHILSIR [53], SNFHPLLVSGR [54], TPLSYTHWR [58], VFHRPWR [61], VQCSEQWIPFQNK [63], WVSQHR [64], YLNNLYK [66]
23864 4		CEHHSLYGAAR [6], CLGLDITK [7], IEMVDYK [27], IPENFFEEESR [29], KGNCESVSSVEGTLCK [31], KVECEHGFGR [33], LFHLHSQK [36], LHNEDIK [38], RGWHFYDDR [48], RLHFSR [50], RNWEAER [51], SDQALHSFSEAK [52], SHILSIR [53], TPLSYTHWR [58], VECEHGFGR [60], YFWTGLR [65], YLNNLYK [66]

Tabla 2c – Gel 1D de cáncer pancreático

PM (Da)	Subfraccionamiento	Tripticos identificados [SEQ ID No]
16131 4		DGAICYKPTK [9], EFIYLRPFACDTK [13], FPVTFGEECLYMSAK [19], GWHFYDDR [21], HFVSLCQK [23], IPENFFEEESR [29], ISEWPIDDHFTYSR [30], KRNWEAER [32], NNSLMWFDK [45], RGWHFYDDR [48], RHGETCYK [49], SNFHPLLVSGR [54], SPDLQGSWQWSDR [55], TLTWHSK [56], TPDWYNPDR [57], TPLSYTHWR [58], VQCSEQWIPFQNK [63], WVSQHR [64]
16843 0		DGAICYKPTK [9], EEVWIGLK [12], EFIYLRPFACDTK [13], FEQEYLNDLMK [18], FPVTFGEECLYMSAK [19], GWHFYDDR [21], HFVSLCQK [23], IANISGDGQK [26], IPENFFEEESR [29], ISEWPIDDHFTYSR [30], KRNWEAER [32], KYFWTGLR [34], MSGPLGPEEASPK [44], NNSLMWFDK [45], RGWHFYDDR [48], RHGETCYK [49], SDQALHSFSEAK [52], SHILSIR [53], SPDLQGSWQWSDR [55], TPDWYNPDR [57], TPLSYTHWR [58], TPVSTIIMPNEFQQDYDIR [59], VECEHGFGR [60], VFHRPWR [61], VIEEAVYFHQH [62], VQCSEQWIPFQNK [63], WVSQHR [64], YFWTGLR [65]

17613 5		DGAICYKPTK [9], EEVWIGLK [12], FEQEYLNDLMK [18], FPVTFGEECLYMSAK [19], GNCEVSSVEGTLCK [20], GWHFYDDR [21], HMATTQDEVHTK [25], IANISGDGQK [26], IPENFFEEESR [29], ISEWPIDDHFTYSR [30], LHLAGFSSVR [37], NNSLMWFDK [45], RNWEEAER [51], SDQALHSFSEAK [52], SPDLQGSWQWSDR [55], TPDWYNPDR [57], TPLSYTHWR [58], VECEHGFR [60], VFHRPWR [61], VQCSEQWIPFQNK [63], WVSQHR [64], YFWTGLR [65]
20741 9		AFSSDLISIHSLADVEVVVTK [5], CLGLDITK [7], DVDSGGEYNWATVGGRRR [11], EEVWIGLK [12], FEQEYLNDLMK [18], FPVTFGEECLYMSAK [19], HMATTQDEVHTK [25], IPENFFEEESR [29], RGWHFYDDR [48], RHGETCYK [49], SHILSIR [53], TLTWHSK [56]
26197 6		AFSSDLISIHSLADVEVVVTK [5], DGAICYKPTK [9], DGHGTAISNASDVWKK [10], DVDSGGEYNWATVGGRRR [11], EEVWIGLK [12], EFIYLRPFACDTK [13], FEQEYLNDLMK [18], FPVTFGEECLYMSAK [19], GWHFYDDR [21], HMATTQDEVHTK [25], IPENFFEEESR [29], ISEWPIDDHFTYSR [30], LHLAGFSSVR [37], RGWHFYDDR [48], SPDLQGSWQWSDR [55], TPLSYTHWR [58], TPVSTIIMPNEFQQDYDIR [59], VFHRPWR [61], VIEEAVYFHQH [62], YFWTGLR [65]

5 Para el OGTA076 el nivel detectado obtenido por análisis del tejido de sujetos que tienen cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático con respecto al nivel detectado obtenido al analizar tejido de sujetos libres de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático dependerá del protocolo analítico y de la técnica de detección en particular que están siendo utilizados. De acuerdo con lo anterior, la presente divulgación contempla que cada laboratorio establecerá un rango de referencia en sujetos libres de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático de acuerdo con el protocolo analítico y técnicas de detección en uso, como es convencional en el arte diagnóstico. Preferiblemente, al menos una muestra de tejido positiva de control de un sujeto conocido por tener cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático o al menos una muestra de tejido negativo de control de un sujeto conocido por estar libre de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático (más preferiblemente muestras de control tanto positivas como negativas) se incluyen en cada lote de las muestras de prueba analizadas.

10 Las OGTA076 pueden ser utilizada para detección, pronóstico, diagnóstico o monitorización de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático o para el desarrollo de fármacos. En un ejemplo, un tejido de un sujeto (por ejemplo un sujeto del que se sospecha tiene cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático) es analizado por electroforesis en gel 1D o iTRAQ para la detección de OGTA076. Una abundancia incrementada de OGTA076 en el tejido del sujeto con respecto al tejido de un sujeto o sujetos libres de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático (por ejemplo una muestra de control) o un rango de referencia previamente determinado indica la

presencia de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático.

En relación con los fragmentos, fragmentos que contienen epítomos, fragmentos inmunogénicos o fragmentos antigénicos de OGTA076:

- 5 - para aplicaciones en cáncer colorrectal, pueden comprender las secuencias identificadas como secuencias tríptico en la 3a columna de la Tabla 1a o en la 3a columna de la Tabla 2a;
- para aplicaciones en cáncer de riñón, pueden comprender las secuencias identificadas como secuencias tríptico en la 3a columna de la Tabla 1b;
- 10 - para aplicaciones en cáncer de hígado, pueden comprender las secuencias identificadas como secuencias tríptico en la 3a columna de la Tabla 1c;
- para aplicaciones en cáncer de pulmón de células no pequeñas, pueden comprender las secuencias identificadas como secuencias trípticas en la 3a columna de la Tabla 1d;
- para aplicaciones en cáncer de pulmón de células pequeñas, pueden comprender las secuencias identificadas como secuencias trípticas en la 3a columna de la Tabla 1e;
- 15 - para aplicaciones en cáncer ovárico, pueden comprender las secuencias identificadas como secuencias trípticas en la 3a columna en la Tabla 1f;
- para aplicaciones en leucemia linfocítica crónica, pueden comprender las secuencias identificadas como secuencias trípticas de la 3a columna de la Tabla 2b;
- 20 - para aplicaciones en cáncer pancreático, pueden comprender las secuencias identificadas como secuencias trípticas en la 3a columna de la Tabla 2c.

25 Tal como se utiliza aquí, OGTA076 está "aislado" cuando está presente en la preparación que está sustancialmente libre de proteínas contaminantes, esto es una preparación en la cual menos del 10% (por ejemplo menos del 5%, tal como menos del 1%) de la proteína total presente es proteína contaminante. Una proteína contaminante es una proteína que tiene una secuencia de aminoácidos significativamente diferente de la del OGTA076 aislado, según se determina por análisis de espectrometría de masas. Tal como se utiliza aquí, una secuencia "significativamente diferente" es aquella que permite que la proteína contaminante sea resuelta de la OGTA076 por análisis espectral de masas, llevado a cabo de acuerdo con los Protocolos de Referencia.

30 La OGTA076 puede ser probada por cualquier método conocido por los experimentados en el arte, incluyendo pero no limitándose a, las tecnologías preferidas descritas aquí, ensayos con quinasa, ensayos con enzimas, ensayos de enlazamiento y otros ensayos funcionales, inmunoensayos, e inmunoprecipitación western. En un ejemplo, la OGTA076 es separada sobre un gel 1D por virtud de su peso molecular y se visualiza tiñendo el gel. En un ejemplo, la OGTA076 se tiñe con un colorante fluorescente y se genera imágenes con un escáner fluorescente. El Spyro Red (Molecular Probes, Inc., Eugene, Oregon) es un colorante adecuado para este propósito. Un colorante fluorescente preferido está divulgado en la solicitud de los Estados Unidos No. 09/412,168, presentada el 5 de octubre de 1999. En otro ejemplo, el OGTA076 es analizado utilizando etiquetas isobáricas para cuantificación relativa y absoluta (iTRAQ).

35 Alternativamente, la OGTA076 puede ser detectada en un inmunoensayo. En un ejemplo, un inmunoensayo se lleva a cabo poniendo en contacto una muestra de un sujeto que va a ser probado con un anticuerpo anti-OGTA076 (u otro reactivo de afinidad) bajo condiciones tales que el enlazamiento (por ejemplo enlazamiento inmuno-específico) puede ocurrir si está presente la OGTA076, y detectar o medir la cantidad de cualquier enlazamiento (por ejemplo, enlazamiento inmuno-específico) por el agente. Los agentes de enlazamiento de OGTA076 pueden ser producidos por los métodos y técnicas enseñados aquí.

40 La OGTA076 puede ser detectada en virtud de la detección de un fragmento de la misma, por ejemplo un epítomo contenido (por ejemplo uno inmunogénico o antigénico) entre un fragmento del mismo. Los fragmentos pueden tener una longitud de al menos 10, más típicamente al menos 20 aminoácidos por ejemplo al menos 50 o 100 aminoácidos, por ejemplo al menos 200 o 500 aminoácidos, por ejemplo al menos 1000 o 1500 aminoácidos.

45 En uno o más ejemplos la OGTA076 es expresada diferencialmente en pacientes/sujetos con cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático. Por expresado diferencialmente se entiende referencia a un nivel de expresión más alto o más bajo en una muestra relevante en comparación con una muestra libre de cáncer/saludable.

50 En un ejemplo, el enlazamiento de un reactivo de afinidad (por ejemplo un anticuerpo) en secciones de tejido puede utilizarse para detectar localización aberrante de OGTA076 o un nivel aberrante de OGTA076. En un ejemplo específico, un anticuerpo (u otro reactivo de afinidad) para OGTA076 puede ser utilizado para probar un tejido de un paciente (por ejemplo, un tejido colorrectal, de riñón, de hígado, de pulmón, linfocítico, ovárico o pancreático) en cuanto al nivel de OGTA076 donde un nivel aberrante de OGTA076 es indicativo de cáncer colorrectal, cáncer de riñón,

cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfóide (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático. Tal como se utiliza aquí, un "nivel aberrante" significa un nivel que es incrementado en comparación con el nivel de un sujeto libre de un cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfóide (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático o un nivel de referencia.

Puede utilizarse cualquier inmunoensayo adecuado, incluyendo, sin limitación, sistema de ensayo competitivo y no competitivos usando técnicas tales como inmunoprecipitación western, radioinmunoensayos, ELISA (ensayo inmunosorbente enlazado a enzima), inmunoensayos "sándwich", ensayos de inmunoprecipitación, reacciones de precipitina, reacciones de precipitina por difusión en gel, ensayos de inmunodifusión, ensayos de aglutinación, ensayos de fijación a complemento, ensayos inmunoradiométricos, inmunoensayos fluorescentes e inmunoensayos con proteína A.

Por ejemplo, la OGTA076 puede ser detectada en una muestra fluida (por ejemplo sangre, orina o saliva) por medio de un ensayo sándwich de dos etapas. En la primera etapa, un reactivo de captura (por ejemplo un anticuerpo anti-OGTA076 u otro reactivo de afinidad) se utiliza para capturar OGTA076. El reactivo de captura puede ser inmovilizado opcionalmente sobre una fase sólida. En la segunda etapa, un reactivo de detección directa o indirectamente marcado se utiliza para detectar la OGTA076. En un ejemplo, el reactivo de detección es una lectina. Puede utilizarse cualquier lectina para este propósito que, por ejemplo, se enlace a OGTA076 más que a otras isoformas que tienen la misma proteína núcleo que OGTA076 o a otras proteínas que comparten el determinante antigénico reconocido por el anticuerpo. En un ejemplo preferido, la lectina escogida se enlaza a OGTA076 con al menos una afinidad 2 veces mayor, más preferiblemente con una afinidad al menos 5 veces mayor, todavía más preferiblemente al menos una afinidad al menos 10 veces mayor de tal manera que otras isoformas que tengan la misma proteína de núcleo como OGTA076 o a dichas proteínas que comparten el determinante antigénico reconocido por el reactivo de afinidad. Con base en la presente descripción, una lectina que es adecuada para detectar OGTA076 puede ser identificada fácilmente por métodos bien conocidos en el arte, por ejemplo, al probar una o más lectinas enumeradas en la Tabla I en las páginas 158-159 de Sumar et al., *Lectins as Indicators of Disease-Associated Glycoforms*, In: Gabius H-J & Gabius S (eds.), 1993, *Lectins and Glycobiology*, at pp. 158-. En un ejemplo alternativo, el reactivo de detección es un anticuerpo (u otro reactivo de afinidad), por ejemplo un anticuerpo que detecta específicamente (por ejemplo, inmunoespecíficamente) otras modificaciones postraduccion, tales como un anticuerpo que se enlaza inmunoespecíficamente a los aminoácidos fosforilados. Ejemplos de tales anticuerpos incluyen los enlazados a fosfotirosina (BD Transduction Laboratories, catálogos nos.: P11230-050/P11230-150; P11120; P38820; P39020), aquellos que se enlazan a fosfoserina (Zymed Laboratories Inc., South San Francisco, CA, catálogo no. 61-8100) y aquellos que se enlazan a fosfotreonina (Zymed Laboratories Inc., South San Francisco, CA, catálogos nos. 71-8200, 13-9200).

Si se desea, un gen que codifica OGTA076, un gen relacionado, o secuencias o subsecuencias relacionadas de los ácidos nucleicos, incluyendo secuencias complementarias, también pueden ser utilizados en los ensayos de hibridación. Un nucleótido que codifica OGTA076, o subsecuencias del mismo que comprenden al menos 8 nucleótidos, al menos 12 nucleótidos, tales como al menos 15 nucleótidos pueden ser utilizados como una sonda de hibridación. Los ensayos de hibridación pueden ser usados para la detección, prognosis, diagnóstico o monitorización de condiciones, trastornos o estados de enfermedad, asociados con expresión aberrante del gen que codifica OGTA076, o para diagnóstico diferencial de sujetos con signos o síntomas que sugieren cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfóide (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático. En particular, tal ensayo de hibridación puede ser llevado a cabo por un método que comprende poner en contacto una muestra de un sujeto que contiene ácido nucleico con una sonda de ácido nucleico capaz de hibridar a ADN o ARN que codifica OGTA076, bajo condiciones tales que la hibridación pueda ocurrir, y se pueda detectar o medir cualquier hibridación resultante.

Por lo tanto el ácido nucleico que codifica OGTA076 (por ejemplo ADN o de manera más adecuada ARN) puede ser detectado, por ejemplo, usando un agente de hibridación capaz de hibridar al ácido nucleico que codifica OGTA076.

Un tal método de ejemplo comprende:

(a) poner en contacto una o más sondas de oligonucleótidos que comprenden 10 o más nucleótidos consecutivos complementarios a una secuencia de nucleótidos que codifica OGTA076, con un ARN obtenido a partir de una muestra biológica del sujeto o con un ADNc copiado del ARN, en donde dicho contacto ocurre bajo condiciones que permiten la hibridación de la sonda a la secuencia de nucleótidos si está presente;

(b) detectar hibridación, si la hay, entre la sonda y la secuencia de nucleótidos; y

(c) comparar la hibridación, si la hay, detectada en la etapa (b) con la hibridación detectada en una muestra de control, o con un rango de referencia previamente determinado.

La divulgación también provee kits de diagnóstico, que comprende un anticuerpo anti-OGTA076 (u otro reactivo de afinidad). Además, tal kit puede comprender opcionalmente uno o más de los siguientes: (1) instrucciones para usar el reactivo de afinidad anti-OGTA076 para diagnóstico, prognosis, monitorización terapéutica o cualquier combinación

de estas aplicaciones; (2) un asociado de enlazamiento marcado al reactivo de afinidad; (3) una fase sólida (tal como una tira de reactivo) sobre la cual se inmoviliza el reactivo de afinidad anti-OGTA076; y (4) una etiqueta o inserto que indique la aprobación reguladora para el uso diagnóstico, pronóstico o terapéutico o cualquier combinación de los mismos. Si no se proveen ningún asociado de enlazamiento marcado al reactivo de afinidad, el reactivo de afinidad anti-OGTA076 por sí mismo puede ser marcado por un marcador detectable, por ejemplo, una unidad estructural quimioluminiscente, enzimática, fluorescente o radioactiva.

La invención también provee un kit que comprende una sonda de ácido nucleico capaz de hibridar ácido nucleico, de manera adecuada ARN, que codifica OGTA076. En un ejemplo específico, un kit comprende en uno o más contenedores un par de cebadores (por ejemplo cada uno en un rango de tamaño de 6-30 nucleótidos, más preferiblemente 10-30 nucleótidos y todavía más preferiblemente 10-20 nucleótidos), que bajo condiciones apropiadas de reacción puede cebar la amplificación de al menos una porción de ácido nucleico que codifica OGTA076, tal como por una reacción en cadena de polimerasa (véase, por ejemplo, Innis et al., 1990, PCR Protocols, Academic Press, Inc., San Diego, CA), reacción en cadena de ligasa (véase EP 320,308) uso de Q $\beta$  replicasa, reacción de sonda cíclica, u otros métodos conocidos en el arte.

Un kit puede comprender adicionalmente de forma opcional una cantidad predeterminada de OGTA076 o un ácido nucleico que codifica OGTA076, por ejemplo, para uso como estándar o control.

#### Uso en estudios clínicos

Los métodos de diagnóstico y composiciones de la presente invención pueden ayudar en la monitorización de un estudio clínico, por ejemplo para evaluar fármacos para terapia de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica, cáncer ovárico o cáncer pancreático. En un ejemplo, las moléculas candidato son probadas en cuanto a su capacidad para restaurar los niveles de OGTA076 en un sujeto que tiene cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica, cáncer ovárico o cáncer pancreático a niveles encontrados en sujetos libres de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica, cáncer ovárico o cáncer pancreático o, en un sujeto tratado, para preservar los niveles de OGTA076 en o cerca de valores sin cáncer colorrectal, sin cáncer de riñón, sin cáncer de hígado, sin cáncer de pulmón, sin leucemia linfocítica crónica, sin cáncer ovárico y sin cáncer pancreático.

En otro ejemplo, los métodos y composiciones de la presente invención se utilizan para cribar candidatos para un estudio clínico con el fin de identificar individuos que tienen cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica, cáncer ovárico o cáncer pancreático; tales individuos pueden ser excluidos entonces del estudio o pueden ser colocados en una cohorte separada para tratamiento o análisis.

#### Producción de la proteína de la divulgación y el ácido nucleico correspondiente

Un ADN de la presente divulgación puede ser obtenido por aislamiento como un fragmento de ADNc a partir de genotecas de ADNc utilizando como materiales de partida ARNm comerciales y determinando e identificando las secuencias de nucleótidos de los mismos. Esto es, específicamente, los clones son aislados aleatoriamente de genotecas de ADNc, las cuales se preparan de acuerdo con Ohara et al's method (DNA Research Vol.4, 53-59 (1997)). A continuación, a través de hibridación, se retiran los clones duplicados (los que aparecen repetidamente) y luego se llevan a cabo transcripción y traducción *in vitro*. Se determinan las secuencias de nucleótidos de ambos terminales de los clones, para las cuales se confirman productos de 50 kDa o más.

Adicionalmente, se busca en base de datos de genes conocidos en cuanto a homología utilizando las secuencias de nucleótidos terminales así obtenidas como interrogadores. Se determina la secuencia completa de nucleótido de un clon que se revela como novedosa como resultado. Además del método de criba anterior, las secuencias terminales 5'y 3'del ADNc son relacionadas con una secuencia de genoma humano. Se confirma entonces un gen de cadena larga no conocido en una región entre las secuencias, y la longitud completa del ADNc es analizada. De esta manera, un gen desconocido que no puede ser obtenido por un método de clonación convencional que depende de genes conocidos puede ser clonado sistemáticamente.

Además, todas las regiones del gen derivado de humano que contiene un ADN de la presente divulgación también pueden prepararse utilizando un método de PCR tal como RACE mientras sea atención suficiente a evitar errores artificiales que tienen lugar en fragmentos cortos o secuencias obtenidas. Como se describió más arriba, pueden obtenerse clones que tienen ADN de la presente divulgación.

En otro medio para clonar ADN de la presente divulgación, se produce un cebador de ADN sintético que tiene una secuencia de nucleótidos apropiada de una porción de un polipéptido de la presente divulgación, seguido por amplificación por el método de PCR utilizando una genoteca apropiada. Alternativamente, la selección puede llevarse a cabo por hibridación del ADN de la presente divulgación con un ADN que ha sido incorporado en un vector apropiado y marcado con un fragmento de ADN o un ADN sintético que codifica algunas o todas las regiones de polipéptido de la presente divulgación. La hibridación puede ser llevada a cabo, por ejemplo, por el método descrito en Current

Protocols in Molecular Biology (edited by Frederick M. Ausubel et al., 1987). El ADN de la presente divulgación puede ser cualquier ADN, en tanto contenga secuencias de nucleótidos que codifiquen los polipéptidos de la presente divulgación como se describió más arriba. Tal ADN puede ser un ADNc identificado y aislado de genotecas de ADNc o similares que se derivan de tejido colorrectal, de riñón, de hígado, de pulmón, linfóide, ovárico o pancreático. Tal ADN también puede ser un ADN sintético o similares. Los vectores para uso en la construcción de la genoteca pueden ser cualesquiera de bacteriófagos, plásmidos, cósmidos, fagémidos o similares. Adicionalmente, mediante el uso de una fracción de ARN total o una fracción de ARNm preparada a partir de las células y/o tejidos anteriores, puede llevarse a cabo la amplificación mediante una reacción en cadena de polimerasa acoplada a transcripción reversa directa (denominado de aquí en adelante como "método RT-PCR").

El ADN que codifica el polipéptido anterior consiste de una secuencia de aminoácidos que es sustancialmente idéntica a la secuencia de aminoácidos de OGTA076 o el ADN que codifica el polipéptido anterior consistente de una secuencia de aminoácidos derivada de la secuencia de aminoácidos de OGTA076 por eliminación, sustitución, o adición de uno o más aminoácidos que componen una porción de la secuencia de aminoácidos puede ser producido fácilmente mediante una combinación apropiada de, por ejemplo, un método de mutagénesis dirigida al sitio, un método de recombinación homóloga del gen, un método de elongación del cebador, y el método de PCR conocidos por personas experimentadas en el arte. Además, en este momento, un posible método para causar que un polipéptido tenga actividad biológica sustancialmente equivalente de la sustitución de aminoácidos homólogos (por ejemplo, aminoácidos polares y no polares, aminoácidos hidrófobos e hidrofílicos, aminoácidos cargados positivamente y cargados negativamente, y aminoácidos aromáticos) entre aminoácidos que componen el polipéptido. Adicionalmente, para mantener una actividad biológica sustancialmente equivalente, los aminoácidos dentro de los dominios funcionales contenidos en el polipéptido de la presente divulgación son conservados preferiblemente.

Además, ejemplos de ADN de la presente divulgación incluyen un ADN que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de OGTA076 y ADN que es hibridado bajo condiciones restrictivas al ADN y codifica un polipéptido (proteína) que tiene actividad (función) biológica equivalente a la función del polipéptido que consiste de la secuencia de aminoácidos de OGTA076. Bajo tales condiciones, un ejemplo de tal ADN capaz de hibridar a ADN que comprende la secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de OGTA076 es un ADN que comprende una secuencia de nucleótidos que tienen un grado de homología media global con la secuencia de nucleótidos completa del ADN, tal como de aproximadamente 80% o más, preferiblemente de manera aproximada 90% o más, y más preferiblemente de manera aproximada 95% o más. La hibridación puede llevarse a cabo de acuerdo con un método conocido en el arte tal como el método descrito en Current Protocols in Molecular Biology (edited by Frederick M. Ausubel et al., 1987) o un método de acuerdo al mismo. Aquí, "condiciones restrictivas" son, por ejemplo, condiciones de aproximadamente "1\*SSC, 0.1% SDS y 37°C, condiciones más restrictivas de aproximadamente "0.5\*SSC, 0.1% SDS y 42°C, o incluso condiciones más restrictivas de aproximadamente "0.2\*SSC, 0.1% SDS y 65°C. Con condiciones de hibridación más restrictivas, puede esperarse el aislamiento de un ADN que tenga homología con una secuencia de sonda. Las combinaciones anteriores de SSC, SDS, y condiciones de temperatura se dan para propósitos ilustrativos. Una restricción similar a lo anterior puede alcanzarse por personas experimentadas en el arte usando una combinación apropiada de los factores anteriores u otros factores (por ejemplo, concentración de la sonda, longitud de la sonda y tiempo de reacción para la hibridación) para la determinación de la restricción de la hibridación.

Un ADN clonado de la presente divulgación puede ser usado directamente o usado, si se desea, después de la digestión con una enzima de restricción o la adición de un enlazante, dependiendo de los propósitos. El ADN puede tener ATG como codón de iniciación de la traducción en el lado del terminal 5' y tener TAA, TGA o TAG como codón de terminación de la traducción en el sitio del terminal 3'. Estos codones de iniciación de la traducción y de terminación de la traducción también pueden ser agregados utilizando un adaptador de ADN sintético apropiado.

Cuando se provee para uso con los métodos de la divulgación el OGTA076 puede ser provisto, por ejemplo, en forma aislada. En un ejemplo el polipéptido de OGTA076 ha sido purificado hasta al menos cierto grado. El polipéptido de OGTA076 puede ser provisto en forma sustancialmente pura, es decir libre, hasta un grado sustancial, de otras proteínas. El polipéptido de OGTA076 también puede ser producido utilizando métodos recombinantes, producidos sintéticamente o producido por una combinación de estos métodos. El OGTA076 puede ser preparado fácilmente por cualquier método conocido por personas experimentadas en el arte, el cual involucra producir un vector de expresión que contiene un ADN de la presente divulgación o un gen que contiene un ADN de la presente divulgación, cultivando un transformante transformado usando el vector de expresión, generando y acumulando un polipéptido de la presente divulgación o una proteína recombinante que contiene el polipéptido, y luego recolectando el resultante.

El polipéptido de OGTA076 recombinante puede ser preparado por procesos bien conocidos en el arte a partir de células huésped modificadas genéticamente que comprenden sistemas de expresión. De acuerdo con lo anterior, la presente divulgación también se relaciona con sistemas de expresión que comprenden un polipéptido o ácido nucleico de OGTA076, a células huésped que son modificadas genéticamente con tales sistemas de expresión y con la producción de un polipéptido de OGTA076 por técnicas recombinantes. Para la producción del polipéptido de OGTA076 recombinante, las células huésped pueden ser modificadas genéticamente para incorporar sistemas de expresión o porciones de los mismos para ácidos nucleicos. Tal incorporación puede llevarse a cabo usando métodos bien conocidos en el arte, tales como transfección con fosfato de calcio, transfección mediada con DEAD dextrano, transvección, microinyección, transfección mediada por lípidos catiónicos, electroporación, transducción, carga de

raspado, introducción balística o infección (véase por ejemplo Davis et al., *Basic Methods in Molecular Biology*, 1986 y Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2nd Ed., Cold Spring Harbour laboratory Press, Cold Spring Harbour, NY, 1989).

5 Como células huésped, por ejemplo, se usan bacterias de los géneros *Escherichia*, *Streptococci*, *Staphylococci*, *Streptomyces*, bacterias del género *Bacillus*, levadura, células de *Aspergillus*, células de insectos, insectos, y células animales. Ejemplos específicos de bacterias del género *Escherichia*, que se utilizan aquí, incluyen *Escherichia coli* K12 y DH1 (*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, Vol. 60, 160 (1968)), JM103 (*Nucleic Acids Research*, Vol. 9, 309 (1981)), JA221 (*Journal of Molecular Biology*, Vol. 120, 517 (1978)), y HB101 (*Journal of Molecular Biology*, Vol. 41, 459 (1969)).  
 10 Como bacterias del género *Bacillus*, por ejemplo, se utilizan *Bacillus subtilis* M114 (*Gene*, Vol. 24, 255 (1983)) a 207-21 (*Journal of Biochemistry*, Vol. 95, 87 (1984)). Como levaduras, por ejemplo, se utilizan *Saccaromyces cerevisiae* AH22, AH22R-, NA87-11A, DKD-5D, y 20B-12, *Schizosaccaromyces pombe* NCYC1913 y NCYC2036, y *Pichia pastoris*. Como células de insectos, por ejemplo, se utilizan células de *Drosophila* S2 y *Spodoptera* Sf9. Como células animales, por ejemplo, se utilizan células de COS-7 y mono Vero, células de hámster chino CHO (denominadas de aquí en adelante células CHO), células de CHO deficientes en gen *dhfr*, células L de ratón, células AtT-20 de ratón,  
 15 células de mieloma de ratón, células GH3 de rata, células FL humanas, COS, HeLa, C127,3T3, HEK 293, BHK y células de melanoma de Bowes.

Los sistemas de traducción libres de células también pueden ser empleados para producir polipéptidos recombinantes (por ejemplo, lisado de reticulocitos de conejo, lisado de germen de trigo, SP6/T7 *in vitro* T&T y kits de transcripción y traducción de *E. Coli* HY RTS 100 de Roche Diagnostics Ltd., Lewes, Reino Unido y el sistema acoplado de transcripción/traducción TNT Quick de Promega Reino Unido, Southampton, Reino Unido).  
 20

El vector de expresión puede ser producido de acuerdo con un método conocido en el arte. Por ejemplo, el vector puede ser producido mediante (1) escisión de un fragmento de ADN que contiene un ADN de la presente divulgación o un gen que contiene un ADN de la presente divulgación y (2) ligar el fragmento de ADN corriente abajo del promotor en un vector de expresión apropiado. Puede usarse una amplia variedad de sistemas de expresión, tales como y sin limitación, sistemas cromosómicos, episomales y derivados de virus, por ejemplo, plásmidos derivados de *Escherichia coli* (por ejemplo, pBR322, pBR325, pUC18 y pUC118), plásmidos derivados de *Bacillus subtilis* (por ejemplo, pUB110, pTP5 y pC194), de bacteriófagos, de transposones, de episomas de levadura (por ejemplo, pSH19 y pSH15), de elementos de inserción, de elementos cromosómicos de levadura, de virus tales como baculovirus, virus papova tales como SV40, virus de vaccinia, adenovirus, virus de viruela, virus de pseudorrabia y retrovirus, y vectores derivados de combinaciones de los mismos, tales como los derivados de elementos genéticos de plásmidos y bacteriófagos (tales como fago [lambda]), tales como cósmidos y fagémidos. Los sistemas de expresión pueden contener regiones de control que regulan así como engendran la expresión. Los promotores que van a ser usados en la presente divulgación pueden ser cualquier promotor en tanto sean apropiados para que los genes los usen para la expresión genética. Por ejemplo, cuando un huésped es *Escherichia coli*, se prefieren un promotor *trp*, un promotor *lac*, un promotor *recA*, un promotor *pL*, un promotor *lpp*, y similares. Cuando un huésped es *Bacillus subtilis*, se prefiere un promotor SPO1, un promotor SPO2, un promotor *penP* y similares. Cuando un huésped es una levadura, se prefieren un promotor PHO5, un promotor PGK, un promotor GAP y un promotor ADH y similares. Cuando se utiliza una célula animal como huésped, ejemplos de promotores para uso en este caso incluyen un promotor SRa, un promotor SV40, un promotor LTR, un promotor CMV, y un promotor HSV-TK. En general, puede usarse cualquier sistema o vector que sea capaz de mantener, propagar o expresar un ácido nucleico para producir un polipéptido en un huésped.  
 25  
 30  
 35  
 40

La secuencias de ácidos nucleicos asociada puede ser insertada en un sistema de expresión mediante una variedad de técnicas bien conocidas y de rutina, tales como las definidas en Sambrook et al., *supra*. Las señales de secreción apropiadas pueden ser incorporadas en el polipéptido de OGTA076 para permitir la secreción de la proteína traducida en el lumen del retículo endoplasmático, el espacio periplásmico o en el ambiente extracelular. Estas señales pueden ser endógenas al polipéptido de OGTA076 o pueden ser señales heterólogas. La transformación de las células huésped puede llevarse a cabo de acuerdo con métodos conocidos en el arte. Por ejemplo, puede hacerse referencia a los siguientes documentos: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, Vol. 69, 2110 (1972); *Gene*, Vol. 17, 107 (1982); *Molecular & General Genetics*, Vol. 168, 111 (1979); *Methods in Enzymology*, Vol. 194, 182-187 (1991); *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, Vol. 75, 1929 (1978); *Cell Technology*, separate volume 8, *New Cell Technology*, Experimental Protocol. 263-267 (1995) (editado por Shujunsha); y *Virology*, Vol. 52, 456 (1973). El transformante así obtenido transformado con un vector de expresión que contiene un ADN de la presente divulgación o un gen que contiene un ADN de la presente divulgación puede ser cultivado de acuerdo con un método conocido en el arte. Por ejemplo, cuando los huéspedes son bacterias del género *Escherichia*, las bacterias son cultivadas generalmente a aproximadamente 15°C hasta 43°C durante aproximadamente 3 a 24 horas. Si es necesario, puede agregarse también aireación o agitación. Cuando los huéspedes son bacterias del género *Bacillus*, las bacterias son cultivadas en general a aproximadamente 30°C a 40°C durante aproximadamente 6 a 24 horas. Si es necesario, puede agregarse aireación o agitación. Cuando se cultivan transformantes cuyos huéspedes son levaduras, el cultivo se lleva a cabo generalmente a aproximadamente 20°C hasta 35°C durante aproximadamente 24 a 72 horas usando medios con pH ajustado para ser aproximadamente 5 a 8. Si es necesario, también puede agregarse aireación o agitación. Cuando se cultivan transformantes cuyos huéspedes son células animales, las células son cultivadas generalmente a aproximadamente 30°C hasta aproximadamente 40°C durante aproximadamente 15 a 60 horas usando medios con el pH ajustado para ser de aproximadamente 6 a 8. Si es necesario, también puede agregarse aireación o agitación.  
 45  
 50  
 55  
 60

Si un polipéptido de OGTA076 va a ser expresado para uso en ensayos de criba basados en células, se prefiere que el polipéptido sea producido en la superficie celular. En este evento, las células pueden ser recolectadas antes del uso en el ensayo de criba. Si el polipéptido de OGTA076 es secretado hacia el medio, el medio puede ser recuperado con el fin de aislar dicho polipéptido. Si se produce intracelularmente, las células pueden ser sometidas a lisis primero antes de que el polipéptido OGTA076 sea recuperado.

El polipéptido OGTA076 puede ser recuperado y purificado a partir de cultivos de células recombinantes o de otras fuentes biológicas por métodos bien conocidos que incluyen, precipitación con sulfato de amonio o etanol, extracción ácida, cromatografía de intercambio aniónico o catiónico, cromatografía en fosfocelulosa, cromatografía de afinidad, cromatografía de interacción hidrófoba, cromatografía con hidroxilapatita, cromatografía con tamizado molecular, métodos de centrifugación, métodos de electroforesis y cromatografía con lectina. En un ejemplo, se utiliza una combinación de estos métodos. En otro ejemplo, se utiliza cromatografía líquida de alto rendimiento. En un ejemplo adicional, puede utilizarse un anticuerpo que se enlace específicamente a un polipéptido de OGTA076 para anular una muestra que comprende un polipéptido de OGTA076 de dicho polipéptido para purificar dicho polipéptido.

Para separar y purificar un polipéptido o una proteína de la presente divulgación a partir de los productos del cultivo, por ejemplo, después del cultivo, se recolectan los cuerpos microbianos o células mediante un método conocido, son suspendidos en un regulador apropiado, los cuerpos microbianos o las células son destruidos, por ejemplo, mediante ondas ultrasónicas, liozimas y congelación descongelación, el resultante es sometido entonces a centrifugación o filtración y luego puede obtenerse un extracto crudo de la proteína. El regulador también puede contener un agente de desnaturalización de proteínas tal como urea o clorhidrato de guanidina o un tensoactivo tal como Triton X-100(TM). Cuando la proteína es secretada en una solución de cultivo, los cuerpos microbianos o células y un sobrenadante son separados por un método conocido después de la terminación del cultivo y luego se recolecta sobrenadante. La proteína contenida en el sobrenadante de cultivo así obtenido o el extracto puede ser purificada mediante una combinación apropiada de métodos de separación y purificación conocidos. El polipéptido (proteína) así obtenido de la presente divulgación puede ser convertido en una sal por un método conocido o un método de acuerdo con la misma. Por el contrario, cuando el polipéptido (proteína) de la presente divulgación se obtiene en la forma de una sal, puede ser convertido en una proteína o péptido libre o en otra sal por un método conocido o un método de acuerdo con el mismo. Adicionalmente, se hace que una enzima de modificación de proteínas apropiada tal como tripsina o quimiotripsina actúe sobre una proteína producida por un recombinante antes o después de la purificación, de tal manera que la modificación pueda ser agregada arbitrariamente o pueda retirarse parcialmente un polipéptido. La presencia de un polipéptido (proteína) de la presente divulgación o una sal del mismo puede medirse mediante diversos ensayos de enlazamiento, inmunoensayos enzimáticos utilizando anticuerpos específicos, y similares.

Pueden utilizarse técnicas bien conocidas en el arte para replegar las conformaciones nativas o activas del polipéptido de OGTA076 cuando el polipéptido ha sido desnaturalizado durante el aislamiento y/o la purificación. En el contexto de la presente divulgación, el polipéptido de OGTA076 puede ser obtenido a partir de una muestra biológica de cualquier fuente, tal como y sin limitación, una muestra de sangre o una muestra de tejido, por ejemplo, una muestra de tejido colorrectal, de riñón, de hígado, de pulmón, linfóide, ovárico o pancreático.

El polipéptido de OGTA076 puede estar en la forma de una "proteína madura" o puede ser parte de una proteína más grande tal como una proteína de fusión. Frecuentemente es ventajoso incluir una secuencia de aminoácidos adicional que contiene secuencias secretoras o de guía, una secuencia de pre, pro o preproteína, o una secuencia que ayuda en la purificación tal como una etiqueta de afinidad, por ejemplo, pero sin limitación residuos de histidina múltiples, una etiqueta FLAG, una etiqueta HA o una etiqueta myc.

También puede utilizarse una secuencia adicional que pueda proveer estabilidad durante la producción del recombinante. Tales secuencias pueden ser retiradas opcionalmente según se requiere incorporando una secuencia escindible como secuencia adicional o parte de la misma. Así, un polipéptido de OGTA076 puede ser fusionado a otras unidades estructurales incluyendo otros polipéptidos o proteínas (por ejemplo, glutatona S-transferasa y proteína A). Tal proteína de fusión puede ser escindida utilizando una proteasa apropiada, y luego separada en cada proteína. Tales secuencias adicionales y etiquetas de afinidad son bien conocidas en el arte. Además de lo anterior, características conocidas en el arte, tales como un potenciador, una señal de empalme, una señal de adición poliA, un marcador de selección y un origen de replicación SV40 pueden ser agregados al vector de expresión, si se desea.

#### Producción de reactivos de afinidad para OGTA076

De acuerdo con los experimentados en el arte, hay tres tipos principales de reactivo de inmunofinidad –anticuerpos monoclonales, anticuerpos de despliegue de fago y moléculas derivadas de anticuerpo más pequeñas tales como aficuerpos, anticuerpos de domino (dAbs), nanocuerpos y unicuerpos. En general, en aplicaciones de acuerdo con la presente invención donde el uso de anticuerpos está establecido, pueden emplearse otros reactivos de afinidad (por ejemplo, aficuerpos, anticuerpos de dominio, nanocuerpos o unicuerpos). Se puede decir que tales sustancias son capaces de enlazamiento inmunoespecífico a OGTA076. Cuando es apropiado el término "agente de afinidad" debe ser considerado por abarcar reactivos de inmunofinidad y otras sustancias capaces de enlazamiento específico a OGTA076 incluyendo pero no limitándose a ligandos, lectinas, estreptavidinas, imitadores de anticuerpos y agentes de enlazamiento sintéticos.

## Producción de anticuerpos para OGTA076

De acuerdo con la invención el OGTA076, un análogo del OGTA076 y una proteína relacionada con el OGTA076 o un fragmento o derivado de cualquiera de los anteriores puede utilizarse como inmunógeno para generar anticuerpos que se enlazan inmunoespecíficamente a un inmunógeno. Tales inmunógenos pueden ser aislados por medios convenientes, que incluyen los métodos descritos más arriba. El término "anticuerpo" tal como se utiliza aquí se refiere a un péptido o polipéptido derivado de, modelado a partir de o codificado sustancialmente por un gen de inmunoglobulina o genes de inmunoglobulina, o fragmentos de los mismos, capaces de enlazarse específicamente a un antígeno o epítipo. Véase, por ejemplo, *Fundamental Immunology*, 3rd Edition, W.E. Paul, ed., Raven Press, N.Y. (1993); Wilson (1994) *J. Immunol. Methods* 175:267-273; Yarmush (1992) *J. Biochem. Biophys. Methods* 25:85-97. El término anticuerpo incluye porciones de enlazamiento a anticuerpos, esto es, "sitios de enlazamiento a antígenos" (por ejemplo fragmentos, subsecuencias, regiones determinantes complementarias (CDRs)) que retienen la capacidad de enlazarse a antígenos, incluyendo (i) un fragmento Fab, un fragmento monovalente consistente de los dominios VL, VH, CL y CH1; (ii) un fragmento F(ab')<sub>2</sub>, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab enlazados por un puente de disulfuro en la región bisagra; (iii) un fragmento de Fd que consiste de los dominios VH y CH1; (iv) un fragmento de Fv consistente de los dominios VL y VH de un brazo sencillo de un anticuerpo, (v) un fragmento dAb (Ward et al., (1989) *Nature* 341:544-546), el cual consiste de un dominio VH; y (vi) una región determinante de complementariedad aislada (CDR). Anticuerpos de cadena sencilla también están incluidos por referencia en el término "anticuerpo". Los anticuerpos de la invención incluyen, pero no se limitan a anticuerpos policlonales, monoclonales, biespecíficos, humanizados o quiméricos, anticuerpos de cadena sencilla, fragmentos de Fab y fragmentos de F(ab')<sub>2</sub>, fragmentos producidos por una genoteca de expresión Fab, anticuerpos anti-idiotípicos (anti-Id) y fragmentos de enlazamiento a epítopos de cualquiera de los anteriores. Las moléculas de inmunoglobulina de la invención pueden ser de cualquier clase (por ejemplo, IgG, IgE, IgM, IgD e IgA) o subclases de la molécula de inmunoglobulina.

El término "se enlaza específicamente" (o "se enlaza inmunoespecíficamente") no pretende indicar que el anticuerpo se enlace exclusivamente a su objetivo previsto. En vez de ello, un anticuerpo "se enlaza específicamente" y su afinidad por su objetivo previsto es típicamente aproximadamente 5 veces mayor cuando se compara con la afinidad por una molécula no objetivo. De manera adecuada, no hay una reacción cruzada significativa o enlazamiento cruzado con sustancias indeseadas, especialmente proteínas o tejidos de origen natural de una persona o animal saludables. En una realización la afinidad del anticuerpo será de al menos 5 veces aproximadamente, por ejemplo 10 veces, tales como 25 veces, particularmente 50 veces y especialmente 100 veces o más, mayor para una molécula diana que su afinidad para una molécula no objetivo. En algunas realizaciones, el puente específico entre un anticuerpo u otro agente de enlazamiento y un antígeno significa una afinidad de enlazamiento de al menos  $10^6 \text{ M}^{-1}$ . Los anticuerpos con afinidades de al menos  $10^7 \text{ M}^{-1}$ , por ejemplo entre  $10^8 \text{ M}^{-1}$  hasta aproximadamente  $10^9 \text{ M}^{-1}$ , aproximadamente  $10^9 \text{ M}^{-1}$  hasta aproximadamente  $10^{10} \text{ M}^{-1}$ , o aproximadamente  $10^{10} \text{ M}^{-1}$  hasta aproximadamente  $10^{11} \text{ M}^{-1}$  pueden ser particularmente adecuados para uso en la invención.

La afinidad se calcula como  $K_d = k_{\text{off}}/k_{\text{on}}$  ( $k_{\text{off}}$  es la rata de disociación constante,  $k_{\text{on}}$  es la rata de asociación constante y  $k_d$  es la constante de equilibrio. La afinidad puede ser determinada en equilibrio midiendo la fracción enlazada (r) delegando marcado a diversas concentraciones (c). Los datos se representan gráficamente utilizando la ecuación de Scatchard:  $r/c = K(n-r)$ : donde

r = moles de ligando enlazado/mol de receptor en equilibrio;

c = concentración de ligando libre en equilibrio;

K = constante de asociación en equilibrio; y

n = número de sitios de enlazamiento de ligando por molécula receptora.

Mediante el análisis gráfico, se representa gráficamente r/c sobre el eje Y versus r sobre el eje X produciendo así una gráfica de Scatchard. La afinidad es la pendiente negativa de la línea.  $k_{\text{off}}$  puede ser determinado compitiendo el ligando marcado enlazado con el ligando no marcado en exceso (véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 6,316,409). La afinidad de un agente de direccionamiento por su molécula diana es preferiblemente al menos aproximadamente  $1 \times 10^{-6}$  moles/litro, más preferiblemente al menos aproximadamente  $1 \times 10^{-7}$  moles/litro, e incluso más preferible a al menos  $1 \times 10^{-8}$  moles/litro, en aún más preferiblemente al menos aproximadamente  $1 \times 10^{-9}$  moles/litro, y en lo más preferiblemente al menos aproximadamente  $1 \times 10^{-10}$  moles/litro. La medición de afinidad del anticuerpo por el análisis de Scatchard es bien conocida en el arte. Véase por ejemplo, van Erp et al., *J. Immunoassay* 12: 425-43, 1991; Nelson y Griswold, *Comput. Methods Programs Biomed.* 27: 65-8, 1988.

En una realización, los anticuerpos que reconocen los productos genéticos de genes que codifican un OGTA076 están disponibles públicamente. En otra realización, los métodos conocidos para los experimentados en el arte se utilizan para producir anticuerpos que reconocen OGTA076, un análogo de OGTA076, y un polipéptido relacionado con OGTA076, o un fragmento derivado de cualquiera de los anteriores. Una persona experimentada en el arte reconocerá que hay disponibles muchos procedimientos para la producción de anticuerpos, por ejemplo, como se describe en *Anticuerpos, A Laboratory Manual*, Ed Harlow and David Lane, Cold Spring Harbor Laboratory (1988), Cold Spring

Harbor N.Y. Una persona experimentada en el arte apreciará que los fragmentos de enlazamiento o fragmentos Fab con anticuerpos mínimos también pueden ser preparados a partir de información genética por diversos procedimientos (Antibody Engineering: A Practical Approach (Borrebaeck, C., ed.), 1995, Oxford University Press, Oxford; J. Immunol. 149, 3914-3920 (1992)).

- 5 En un ejemplo, se producen anticuerpos a un dominio específico de OGTA076. En un ejemplo específico, los fragmentos hidrofílicos de OGTA076 se utilizan como inmunógenos para la producción de anticuerpos.

En la producción de anticuerpos, la criba para el anticuerpo deseado puede ser logrado por técnicas conocidas en el arte, por ejemplo, ELISA (ensayo inmunosorbente enlazado a enzima). Por ejemplo, para seleccionar anticuerpos que reconocen un dominio específico de OGTA076, se pueden probar hibridomas generados para un producto que se enlaza a un fragmento de OGTA076 que contiene tal dominio. Para la selección de un anticuerpo que se enlaza específicamente a un primer homólogo de OGTA076 pero que no se enlaza específicamente a (o se enlaza con menos avidez a) un segundo homólogo de OGTA076, se puede seleccionar sobre la base de enlazamiento positivo al primer homólogo de OGTA076 y una carencia de enlazamiento a (o enlazamiento reducido a) el segundo homólogo de OGTA076. De manera similar, para la selección de un anticuerpo que se enlaza específicamente a OGTA076 pero que no se enlaza específicamente a (o se enlaza con menos avidez a) una isoforma diferente de la misma proteína (tal como una glicofoma diferente que tiene el mismo péptido de núcleo como OGTA076), se puede seleccionar sobre la base de enlazamiento positivo a OGTA076 y una carencia de enlazamiento a (o enlazamiento reducido a) la isoforma diferente (por ejemplo una glicofoma diferente). Así, la presente invención provee un anticuerpo (preferiblemente un anticuerpo monoclonal) que se enlaza con mayor afinidad (por ejemplo al menos 2 veces, tal como al menos 5 veces, particularmente al menos 10 veces más de afinidad) al OGTA076 que a una isoforma o isoformas diferentes (por ejemplo glicofomas) de OGTA076.

Los anticuerpos policlonales que pueden ser usados en los métodos de la invención son poblaciones heterogéneas de moléculas de anticuerpo derivadas de los sueros de animales inmunizados. El suero inmune no fraccionado también puede ser utilizado. Pueden utilizarse diversos procedimientos conocidos en el arte para la producción de anticuerpos policlonales a OGTA076, un fragmento de OGTA076, un polipéptido relacionado con OGTA076, o un fragmento de un polipéptido relacionado con OGTA076. Por ejemplo, una manera es purificar polipéptidos de interés o sintetizar los polipéptidos de interés utilizando, por ejemplo, métodos de síntesis de péptidos en fase sólida bien conocida en el arte. Véase, por ejemplo Guide to Protein Purification, Murray P. Deutcher, ed., Meth. Enzymol. Vol 182 (1990); Solid Phase Peptide Synthesis, Greg B. Fields ed., Meth. Enzymol. Vol 289 (1997); Kiso et al., Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 38: 1192-99, 1990; Mostafavi et al., Biomed. Pept. Proteins Nucleic Acids 1: 255-60, 1995; Fujiwara et al., Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 44: 1326-31, 1996. Los polipéptidos seleccionados pueden ser utilizados entonces para inmunizar por inyección diversos animales huésped, incluyendo pero no limitándose a conejos, ratones, ratas, etc., para generar anticuerpos policlonales o monoclonales. La tecnología preferida descrita aquí en el Ejemplo 1 provee OGTA076 adecuado para tal inmunización. Si el OGTA076 es purificado por electroforesis en gel, el OGTA076 puede ser usado para inmunización con o sin extracción previa a partir del gel de poliácridamida. Pueden utilizarse diversos adyuvantes (esto es, inmunoestimuladores) para potenciar la respuesta inmunológica, dependiendo de las especies huésped, incluyendo, pero no limitándose a, adyuvante de Freund completo o incompleto, un gel mineral tal como hidróxido de aluminio, una sustancia con actividad superficial tal como lisolecitina, un poliol plurónico, un polianion, un péptido, una emulsión oleosa, hemocianina de lapa, dinitrofenol, y un adyuvante tal como BCG (bacilo Calmette-Guerin) o *Corynebacterium parvum*. En el arte son conocidos también adyuvantes adicionales.

Para la preparación de anticuerpos monoclonales (mAbs) dirigidos hacia OGTA076, puede utilizarse un fragmento de OGTA076, un polipéptido relacionado con OGTA076, o un fragmento de un polipéptido relacionado con OGTA076, cualquier técnica que provee la producción de moléculas de anticuerpos por líneas celulares continuas en cultivo. Por ejemplo, la técnica del hibridoma desarrollado originalmente por Kohler y Milstein (1975, Nature 256:495-497), así como la técnica del trioma, la técnica del hibridoma de células B humanas (Kosbor et al., 1983, immunology Today 4:72), y la técnica del hibridoma EBV para producir anticuerpos monoclonales humanos (Cole et al., 1985, in Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, Inc., pp. 77-96). Tales anticuerpos pueden ser de cualquier clase de inmunoglobulina incluyendo IgG, IgM, IgE, IgA, IgD y cualquier subclase de las mismas. El hibridoma que produce el mAbs de la invención puede ser cultivado *in vitro* o *in vivo*. En un ejemplo adicional, los anticuerpos monoclonales pueden ser producidos en animales libres de germen utilizando tecnología conocida (PCT/US90/02545).

Los anticuerpos monoclonales incluyen pero no se limitan a anticuerpos monoclonales humanos y anticuerpos monoclonales quiméricos (por ejemplo, quimeras humana-ratón). Un anticuerpo quimérico es una molécula en la cual diferentes porciones son derivadas de diferentes especies animales, tales como las que tienen una región constante de inmunoglobulina humana y una región variable derivada de un mAb murínico. (Véase, por ejemplo Cabilly et al., Patente de los Estados Unidos No. 4,816,567; y Boss et al., Patente de los Estados Unidos No. 4,816,397). Los anticuerpos humanizados son moléculas de anticuerpo de especies no humanas que tienen una o más regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de la especie no humana y una región marco de una molécula de inmunoglobulina humana (véase, por ejemplo, Queen, Patente de los Estados Unidos No. 5,585,089).

Los anticuerpos monoclonales quiméricos y humanizados pueden ser producidos por técnicas de ADN recombinante conocidas en el arte, por ejemplo, utilizando métodos descritos en la publicación PCT No WO 87/02671; Solicitud de Patente Europea 184,187; Solicitud de Patente Europea 171,496; Solicitud de Patente Europea 173,494; PCT

Publication No. WO 86/01533; Patente de los Estados Unidos No. 4,816,567; Solicitud de Patente Europea 125,023; Better et al., 1988, *Science* 240:1041-1043; Liu et al., 1987, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:3439-3443; Liu et al., 1987, *J. Immunol.* 139:3521-3526; Sun et al., 1987, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:214-218; Nishimura et al., 1987, *Canc. Res.* 47:999-1005; Wood et al., 1985, *Nature* 314:446-449; and Shaw et al., 1988, *J. Natl. Cancer Inst.* 80:1553-1559; Morrison, 1985, *Science* 229:1202-1207; Oi et al., 1986, *Bio/Techniques* 4:214; Patente de los Estados Unidos 5,225,539; Jones et al., 1986, *Nature* 321:552-525; Verhoeyan et al. (1988) *Science* 239:1534; y Beidler et al., 1988, *J. Immunol.* 141:4053-4060.

Los anticuerpos completamente humanos son particularmente deseables para el tratamiento terapéutico de sujetos humanos. Tales anticuerpos pueden ser producidos utilizando ratones transgénicos que son incapaces de expresar genes de cadena pesada y liviana de inmunoglobulina endógenos, pero que pueden expresar genes de cadena pesada y liviana humanos. Los ratones transgénicos son inmunizados en la forma normal con un antígeno seleccionado, por ejemplo, todo o una porción OGTA076. Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el antígeno pueden ser obtenidos utilizando tecnología de hibridoma convencional. Los transgenes de inmunoglobulina humana alojados por los ratones transgénicos se reordenan durante la diferenciación de las células B, y subsecuentemente experimentan conmutación de clase y mutación somática. Así, utilizando tal técnica, es posible producir anticuerpos de IgG, IgA, IgM e IgE terapéuticamente útiles. Para una revisión de esta tecnología para producir anticuerpos humanos, véase Lomborg y Huszar (1995, *Int. Rev. Immunol.* 13:65-93). Para una discusión detallada de esta tecnología para producir anticuerpos humanos y anticuerpos monoclonales humanos y protocolos para producir tales anticuerpos, véase, por ejemplo, Patente de los Estados Unidos 5,625,126; Patente de los Estados Unidos 5,633,425; Patente de los Estados Unidos 5,569,825; Patente de los Estados Unidos 5,661,016; y Patente de los Estados Unidos 5,545,806. Además, compañías tales como Abgenix, Inc. (Freemont, CA) y Genpharm (San Jose, CA) pueden ser requeridas para proveer anticuerpos humanos dirigidos contra un antígeno seleccionado utilizando una tecnología similar a la descrita más arriba.

Los anticuerpos completamente humanos que reconocen un epítipo seleccionado pueden ser generados utilizando una técnica denominada como "selección guiada". En esta metodología un anticuerpo monoclonal no humano seleccionado, por ejemplo un anticuerpo de ratón, se utiliza para guiar la selección de un anticuerpo completamente humano reconociendo el mismo epítipo (Jespers et al., (1994) *Bio/technology* 12:899-903).

Los anticuerpos de la presente invención también pueden ser generados mediante el uso de la tecnología de despliegue de fagos para producir y cribar genotecas de polipéptidos para enlazar a una diana seleccionada. Véase, por ejemplo, Cwirla et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87, 6378-82, 1990; Devlin et al., *Science* 249, 404-6, 1990; Scott and Smith, *Science* 249, 386-88, 1990; y Ladner et al., U.S. Pat. No. 5,571,698. Un concepto básico de métodos para despliegue de fagos es el establecimiento de una asociación física entre el ADN que codifica un polipéptido que va a ser cribado y el polipéptido. Esta asociación física es provista por la partícula de fago, la cual despliega un polipéptido como parte de un cápsido que incluye el genoma del fago que codifica el polipéptido. El establecimiento de una asociación física entre polipéptidos y su material genético permite la criba de masas simultánea de números muy grandes de fagos que portan diferentes polipéptidos. El fago que despliega un polipéptido con afinidad a una diana se enlaza a la diana y estos fagos son enriquecidos por criba por afinidad a la diana. La identidad de los polipéptidos desplegados a partir de este fago puede ser determinada a partir de sus genomas respectivos. Utilizando estos métodos pueden sintetizarse un polipéptido identificado por tener una afinidad de enlazamiento por una diana deseada en volumen por medios convencionales. Véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 6,057,098. En particular, tal fago puede ser utilizado para desplegar dominios de enlazamiento a antígeno expresados a partir de un repertorio o de una genoteca de anticuerpos combinacional (por ejemplo, humana o murínica). Los fagos que expresan un dominio de enlazamiento a antígeno que se enlaza al antígeno de interés puede seleccionarse o identificarse con el antígeno, por ejemplo, utilizando un antígeno marcado o un antígeno enlazado o capturado a una superficie o perla sólida. El fago usado en estos métodos es típicamente un fago filamentosos que incluye los dominios de enlazamiento fd y M13 que expresados a partir del fago con Fab, Fv o dominios de anticuerpos Fv estabilizados con disulfuro fusionados por vía recombinante bien sea a la proteína de fago del gen III o el gen VIII. Los métodos de despliegue de fago que pueden ser utilizados para ser los anticuerpos de la presente invención incluyen los divulgados en Brinkman et al., *J. Immunol. Methods* 182:41-50 (1995); Ames et al., *J. Immunol. Methods* 184:177-186 (1995); Kettleborough et al., *Eur. J. Immunol.* 24:952-958 (1994); Persic et al., *Gene* 187 9-18 (1997); Burton et al., *Advances in Immunology* 57:191-280 (1994); PCT Application No. PCT/GB91/01134; PCT Publications WO 90/02809; WO 91/10737; WO 92/01047; WO 92/18619; WO 93/11236; WO 95/15982; WO 95/20401; y Patente de los Estados Unidos Nos. 5,698,426; 5,223,409; 5,403,484; 5,580,717; 5,427,908; 5,750,753; 5,821,047; 5,571,698; 5,427,908; 5,516,637; 5,780,225; 5,658,727; 5,733,743 y 5,969,108.

Como se describió en referencias anteriores, después de la selección del fago, las regiones de codificación del anticuerpo del fago pueden ser aisladas y utilizadas para generar anticuerpos completos, incluyendo anticuerpos humanos, o cualquier otro fragmento de enlazamiento a antígeno deseado, y expresados en cualquier huésped deseado, incluyendo células de mamíferos, células de insectos, células vegetales, levaduras y bacterias, por ejemplo como se describe en detalle más adelante. Por ejemplo, las técnicas para producir de manera recombinante los fragmentos Fab, Fab' y F(ab')<sub>2</sub> pueden ser empleadas utilizando métodos conocidos en el arte tales como los divulgados en la publicación PCT WO 92/22324; Mullinax et al., *BioTechniques* 12(6):864-869 (1992); y Sawai et al., *AJRI* 34:26-34 (1995); y Better et al., *Science* 240:1041-1043 (1988).

Ejemplos de técnicas que pueden ser usadas para producir Fvs y anticuerpos de cadena sencilla incluyen las descritas en las Patentes de los Estados Unidos 4,946,778 y 5,258,498; Huston et al., *Methods in Enzymology* 203:46-88 (1991); Shu et al., *PNAS* 90:7995-7999 (1993); y Skerra et al., *Science* 240:1038-1040 (1988).

5 La invención provee adicionalmente el uso de anticuerpos biespecíficos los cuales pueden hacerse por métodos conocidos en el arte. La producción tradicional de anticuerpos biespecíficos de longitud completa se basa en la coexpresión de dos pares de cadena pesada-cadena liviana de inmunoglobulina, en donde las dos cadenas tienen especificidades diferentes (Milstein et al., 1983, *Nature* 305:537-539). Debido a la distribución aleatoria de las cadenas pesada y liviana de inmunoglobulina, estos hibridomas (cuadromas) producen una mezcla potencial de 10 moléculas de anticuerpos diferentes, de las cuales solo una tiene la estructura biespecífica correcta. La purificación de la molécula correcta, la cual se realiza usualmente por etapas de cromatografía de afinidad, es más bien engorrosa, y los rendimientos del producto son bajos. Procedimientos similares están descritos en la WO 93/08829, publicada el 13 de mayo de 1993, y en Traunecker et al., 1991, *EMBO J.* 10:3655-3659.

15 De acuerdo con una metodología diferente y más preferida, los dominios variables de anticuerpos con las especificidades de enlazamiento deseadas (sitios de combinación anticuerpo-antígeno) se fusionan a secuencias de dominio constante de inmunoglobulina. La fusión preferiblemente es con un dominio constante de cadena pesada de inmunoglobulina, que comprende al menos parte de la bisagra, regiones CH2 y CH3. Se prefiere tener la primera región constante de cadena pesada (CH1) con el contenido del sitio necesario para el enlazamiento de la cadena liviana, presente en al menos una de las fusiones. Los ADN que codifican las fusiones de cadena pesada de inmunoglobulina y, si se desea, la cadena liviana de inmunoglobulina, se insertan en vectores de expresión separados, y son cotransfectados a un organismo huésped adecuado. Esto provee gran flexibilidad para el ajuste de las proporciones mutuas de los tres fragmentos de polipéptidos en ejemplos en donde las relaciones desiguales de las tres cadenas de polipéptidos utilizadas en la construcción proveen los rendimientos óptimos. Esto es, sin embargo posible insertar las secuencias de codificación para dos o todas las tres cadenas de polipéptidos en un vector de expresión cuando la expresión de al menos dos cadenas de polipéptidos en proporciones iguales da como resultado altos rendimientos o cuando las proporciones no tienen significado particular.

25 En un ejemplo de esta metodología, los anticuerpos biespecíficos están compuestos de una cadena pesada de inmunoglobulina híbrida con una primera especificidad de enlazamiento en un brazo y un par de cadena pesada-cadena liviana de inmunoglobulina híbrido (que provee una segunda especificidad de enlazamiento) en el otro brazo. Se ha encontrado que esta estructura asimétrica facilita la separación del compuesto biespecífico deseado de combinaciones de cadena de inmunoglobulina no deseadas, como la presencia de una cadena liviana de inmunoglobulina en solamente la mitad de la molécula biespecífica provee una manera fácil de separación. Esta metodología esta divulgada en WO 94/04690 publicada el 3 de marzo de 1994. Para detalles adicionales para la generación de anticuerpos biespecíficos véase, por ejemplo, Suresh et al., *Methods in Enzymology*, 1986, 121:210.

30 Esta invención provee fragmentos funcionalmente activos, derivados o análogos de las moléculas de inmunoglobulina anti-OGTA076. Los medios funcionalmente activos significan que el fragmento, derivado o análogo es capaz de provocar anticuerpos anti-anti-idiotipo (esto es anticuerpos terciarios) que reconocen el mismo antígeno que es reconocido por el anticuerpo del cual el fragmento, derivado o análogo es derivado. Específicamente, en un ejemplo preferido la antigenicidad del idiotipo de la molécula de inmunoglobulina puede ser potenciada eliminando el marco y las secuencias de CDR que son C terminales a la secuencia de CDR que reconoce específicamente el antígeno. Para determinar cuáles secuencias CDR se enlazan al antígeno, pueden utilizarse péptidos sintéticos que contienen la secuencia CDR en ensayos de enlazamiento con el antígeno por cualquier método de ensayo de enlazamiento conocido en el arte.

35 La presente invención provee fragmentos de anticuerpos tales como, pero no limitándose a, fragmentos  $F(ab')_2$  y fragmentos Fab. Los fragmentos de anticuerpos que reconocen epítopos específicos pueden ser generados por técnicas conocidas. Los fragmentos  $F(ab')_2$  consisten de la región variable, la región constante de cadena liviana y el dominio CH1 de la cadena pesada y son generados por digestión con pepsina de la molécula de anticuerpo. Los fragmentos Fab son generados por reducción de los puentes disulfuro de los fragmentos  $F(ab')_2$ . La invención también provee dímeros de cadena pesada y cadena liviana de los anticuerpos de la invención, o cualquier fragmento mínimo de los mismos tal como anticuerpos Fvs o de cadena sencilla (SCAs) (por ejemplo, como se describe en la Patente de los Estados Unidos 4,946,778; Bird, 1988, *Science* 242:423-42; Huston et al., 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883; y Ward et al., 1989, *Nature* 334:544-54), o cualquier otra molécula con la misma especificidad que el anticuerpo de la invención. Los anticuerpos de cadena sencilla se forman enlazando los fragmentos de cadena pesada y liviana en la región Fv a través de un puente de aminoácido, dando como resultado un polipéptido de cadena sencilla. Pueden usarse técnicas para ensamblaje de fragmentos de Fv funcionales en *E. coli* (Skerra et al., 1988, *Science* 242:1038-1041).

45 En otros ejemplos, la divulgación provee proteínas de fusión de las inmunoglobulinas de la invención (o fragmentos funcionalmente activos de las mismas), por ejemplo en las cuales la inmunoglobulina es fusionada a través de un enlace covalente (por ejemplo, un enlace peptídico), bien sea el terminal N o el terminal C de una secuencia de aminoácidos de otra proteína (o porción de la misma, preferiblemente una porción de al menos 10, 20 o 50 aminoácidos de la proteína) que no es la inmunoglobulina. Preferiblemente la inmunoglobulina, o un fragmento de la misma, esta enlazada covalentemente a la otra proteína en el terminal N del dominio constante. Como se estableció más arriba,

tales proteínas de fusión pueden facilitar la purificación, incrementar la vida media *in vivo* y potenciar el suministro de un antígeno a través de una barrera epitelial al sistema inmune.

5 Las inmunoglobulinas de la invención incluyen análogos y derivados que son modificados, esto es, por la unión covalente de cualquier tipo de molécula en tanto tal unión covalente no impida el enlazamiento inmuno-específico. Por ejemplo, pero no a manera de limitación, los derivados y análogos de las inmunoglobulinas incluyen aquellos que han sido modificados adicionalmente, por ejemplo, por glicosilación, acetilación, pegilación, fosfilación, amidación, derivación por grupos protectores/bloqueadores conocidos, escisión proteolítica, enlazamiento a un ligando celular u otra proteína, etc. Cualquiera de las numerosas modificaciones químicas puede llevarse a cabo por técnicas conocidas, incluyendo, pero no limitándose a escisión química, acetilación, formilación, etc. Adicionalmente, el análogo o derivado puede contener uno o más aminoácidos no clásicos.

Los anticuerpos anteriores pueden ser utilizados en métodos conocidos en el arte con relación a la localización y actividad de OGTA076, por ejemplo, para generar imágenes de esta proteína, medir niveles de la misma en muestras fisiológicas apropiadas, en métodos de diagnóstico, etc.

#### Producción de Aficuerpos a OGTA076

15 Las moléculas de Aficuerpos representan una nueva clase de proteínas de afinidad basadas en un dominio de proteína de 58 residuos de aminoácidos, derivado de uno de los dominios de enlazamiento de IgG de la proteína A de estafilococos. Este dominio en has de tres hélices ha sido utilizado como armazón para la construcción de genotecas de fagémidos combinacionales, a partir de los cuales las variantes Aficuerpo que apuntan a las moléculas deseadas pueden seleccionarse utilizando la tecnología de despliegue de fagos (Nord K, Gunneriusson E, Ringdahl J, Stahl S, Uhlen M, Nygren PA, Binding proteins selected from combinatorial libraries of an  $\alpha$ -helical bacterial receptor domain, Nat Biotechnol 1997;15:772-7. Ronmark J, Gronlund H, Uhlen M, Nygren PA, Human immunoglobulin A (IgA)-specific ligands from combinatorial engineering of protein A, Eur J Biochem 2002;269:2647-55.). La estructura simple, robusta de las moléculas Aficuerpo en combinación con su bajo peso molecular (6 kDa) las hace adecuadas para una amplia variedad de aplicaciones por ejemplo como reactivos de detección (Ronmark J, Hansson M, Nguyen T, et al, Construction and characterization of Affibody-Fc chimeras produced in Escherichia coli, J Immunol Methods 2002;261:199-211) y para inhibir las interacciones con el receptor (Sandstorm K, Xu Z, Forsberg G, Nygren PA, Inhibition of the CD28-CD80 co-stimulation signal by a CD28-binding Affibody ligand developed by combinatorial protein engineering, Protein Eng 2003;16:691-7). Detalles adicionales de Aficuerpos y métodos de producción de los mismos pueden obtenerse con referencia a la Patente de los Estados Unidos 5831012.

30 Los Aficuerpos marcados también pueden ser útiles en aplicación de generación de imágenes para determinar la abundancia de isoformas.

#### Producción de anticuerpos de dominio OGTA076

35 Las referencias a anticuerpos aquí abarcan referencias a anticuerpos de dominio. Los anticuerpos de dominio (dAbs) son las unidades de enlazamiento funcionales más pequeñas de los anticuerpos, correspondientes a regiones variables de las cadenas pesada ( $V_H$ ) o liviana ( $V_L$ ) de anticuerpos humanos. Los anticuerpos de dominio tienen un peso molecular de aproximadamente 13 kDa. Domantis han desarrollado una serie de genotecas grandes y altamente funcionales de dAbs  $V_H$  y  $V_L$  completamente humanas (más de diez miles de millones de secuencias diferentes en cada genoteca), y utilizan estas genotecas para seleccionar dAbs que sean específicos a las dianas terapéuticas. En contraste con muchos anticuerpos convencionales, los anticuerpos de dominio son bien expresados en sistema bacterianos, de levaduras y de células de mamífero. Detalles adicionales sobre los anticuerpos de dominio y métodos de producción de los mismos pueden obtenerse por referencia a las Patentes de los Estados Unidos 6,291,158; 6,582,915; 6,593,081; 6,172,197; 6,696,245; US Serial No. 2004/0110941; Solicitud de Patente Europea No. 1433846 y Patentes Europeas 0368684 & 0616640; WO05/035572, WO04/101790, WO04/081026, WO04/058821, WO04/003019 y WO03/002609.

#### 45 Producción de nanocuerpos a OGTA076

Los nanocuerpos son proteínas terapéuticas derivadas de anticuerpos que contienen las propiedades estructurales y funcionales únicas de los anticuerpos de cadena pesada de origen natural. Estos anticuerpos de cadena pesada contienen un dominio variable sencillo (VHH) y dos dominios constantes ( $C_H2$  y  $C_H3$ ). De manera importante, el dominio clonado y aislado VHH es un polipéptido perfectamente estable que aloja la capacidad de enlazamiento a antígeno completa del anticuerpo de cadena pesada original. Los nanocuerpos tienen una alta homología con los dominios VH de los anticuerpos humanos y pueden ser humanizados adicionalmente sin ninguna pérdida de actividad. De forma importante, los nanocuerpos tienen un potencial inmunogénico bajo, lo cual ha sido confirmado en estudios con primates con compuestos candidatos de nanocuerpos.

55 Los nanocuerpos combinan las ventajas de los anticuerpos convencionales con importantes características de fármacos de molécula pequeña. Como los anticuerpos convencionales, los nanocuerpos muestran alta especificidad a la diana, alta afinidad por su diana y baja toxicidad inherente. Sin embargo, al igual que los fármacos de molécula pequeña pueden inhibir enzimas y tener fácilmente acceso a las hendiduras reptoras. Adicionalmente, los nanocuerpos son extremadamente estables, pueden ser administrados por medios diferentes a la inyección (véase por ejemplo la

WO 04/041867) y son fáciles de manufacturar. Otras ventajas de los nanocuerpos incluyen un reconocimiento poco común o epítomos ocultos como resultado de su pequeño tamaño, enlazamiento en cavidades o sitios activos de dianas proteínicas con alta afinidad y selectividad debido a su tridimensionalidad única, flexibilidad al formato de fármaco, ajuste de la vida media y facilidad y velocidad de descubrimiento de fármacos.

- 5 Los nanocuerpos son codificados por genes individuales y son producidos eficientemente en casi todo los huéspedes procariotas y eucariotas, por ejemplo, *E. coli* (véase, por ejemplo US 6,765,087), mohos, por ejemplo *Aspergillus* o *Trichoderma* y levaduras (por ejemplo *Saccharomyces*, *Kluyveromyces*, *Hansenula* o *Pichia*) (véase por ejemplo la US 6,838,254). El proceso de producción es escalable y han sido producidas cantidades de multikilogramos. Puesto que los nanocuerpos exhiben una estabilidad superior en comparación con los anticuerpos convencionales, pueden ser formulados como una solución de vida útil larga, lista para el uso.

El método de nanoclón (véase, por ejemplo la WO 06/079372) es un método original para la generación de nanocuerpos contra una diana deseada, con base en una selección exhaustiva automatizada de células B.

#### Producción de unicuerpos para OGTA076

- 15 Un unicuerpo es una nueva tecnología de anticuerpos original que crea un formato de anticuerpo estable, más pequeño con una ventana terapéutica más larga anticipada que los formatos de anticuerpos pequeños corrientes. Los anticuerpos de IgG4 se consideran inertes y así no interactúan con el sistema inmune. Genmab modificó los anticuerpos IgG4 completamente humanos eliminando la región bisagra del anticuerpo. A diferencia del anticuerpo IgG4 de tamaño completo, el fragmento de molécula media es muy estable y se denomina un unicuerpo. Al dividir por la mitad la molécula de IgG4 se deja solamente un área del unicuerpo que puede enlazarse a dianas de enfermedades
- 20 y el unicuerpo por lo tanto se enlaza de manera univalente a solamente un sitio sobre las células diana. Este enlazamiento univalente no estimula que las células cancerosas crezcan como podrían hacerlo los anticuerpos bivalentes y abre la puerta al tratamiento de algunos tipos de cáncer que los anticuerpos ordinarios no pueden tratar.

- El unicuerpo tiene aproximadamente la mitad del tamaño de un anticuerpo IgG4 regular. Este tamaño pequeño puede ser de gran beneficio cuando se tratan algunas formas de cáncer, permitiendo una mejor distribución de la molécula a lo largo de tumores sólidos más grandes y potencialmente incrementando su eficacia.

Las Fabs típicamente no tienen una vida media muy larga. Los unicuerpos, sin embargo, fueron eliminados a una rata similar a los anticuerpos IgG4 completos y fueron capaces de enlazarse así como los anticuerpos completos y los fragmentos de anticuerpos en estudios preclínicos. Otros anticuerpos trabajan primariamente matando las células diana mientras que los unicuerpos solamente inhiben o silencian las células.

- 30 Pueden obtenerse detalles adicionales de los unicuerpos con referencia a la Patente WO2007/059782.

#### Expresión de reactivos de afinidad

##### Expresión de anticuerpos

- Los anticuerpos de la invención pueden ser producidos por cualquier método conocido en el arte para la síntesis de anticuerpos, en particular, por síntesis química o por expresión recombinante, y son producidos preferiblemente por técnicas de expresión recombinante.

- La expresión recombinante de anticuerpos, o fragmentos, derivados o análogos de los mismos, requiere la construcción de un ácido nucleico que codifica el anticuerpo. Si la secuencia de nucleótidos del anticuerpo es conocida, puede ensamblarse un ácido nucleico que codifica el anticuerpo a partir de oligonucleótidos sintetizados químicamente (por ejemplo como lo describe Kutmeier et al., 1994, *BioTechniques* 17:242), lo cual, en resumen, involucra la síntesis de oligonucleótidos superpuestos que contienen porciones de la secuencia que codifica el anticuerpo, fusionando y ligando estos oligonucleótidos, y luego la amplificación de los oligonucleótidos ligados por PCR.

- Alternativamente, el ácido nucleico que codifica el anticuerpo puede ser obtenido clonando el anticuerpo. Si un clon que contiene el ácido nucleico que codifica el anticuerpo particular no está disponible, pero la secuencia de la molécula de anticuerpo es conocida, puede obtenerse un ácido nucleico que codifica el anticuerpo a partir de una fuente adecuada (por ejemplo, una genoteca de ADNc del anticuerpo, o una genoteca de ADNc generada de cualquier tejido o células que expresen el anticuerpo) para purificación por PCR utilizando cebadores sintético hibridables en los extremos 3' y 5' de la secuencia o por clonación utilizando una sonda de oligonucleótidos específica para la secuencia genética particular.

- Si una molécula de anticuerpo que reconoce específicamente un antígeno particular no está disponible (o una fuente para una genoteca de ADNc para clonar un ácido nucleico que codifique tal anticuerpo), los anticuerpos específicos para un antígeno particular pueden ser generados por cualquier método conocido en el arte, por ejemplo, inmunizando un animal, tal como un conejo, para generar anticuerpos policlonales o, más preferiblemente generando anticuerpos monoclonales. Alternativamente, un clon que codifica al menos la porción Fab del anticuerpo puede ser obtenido cribando las genotecas de expresión de Fab (por ejemplo como describe Huse et al., 1989, *Science* 246:1275-1281) para clones de fragmentos de Fab que se enlazan al antígeno específico o cribando genotecas de anticuerpos (véase,

por ejemplo, Clackson et al., 1991, Nature 352:624; Hane et al., 1997 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:4937).

Una vez que se obtiene un ácido nucleico que codifica al menos el dominio variable de la molécula de anticuerpo, puede ser introducido en un vector que contiene la secuencia de nucleótidos que codifica la región constante de la molécula de anticuerpo (véase, por ejemplo, la Publicación PCT WO 86/05807; la Publicación PCT WO 89/01036 y la Patente de los Estados Unidos No. 5,122,464). Los vectores que contienen la cadena liviana o pesada completa para la coexpresión con el ácido nucleico para permitir la coexpresión de una molécula de anticuerpo completo también están disponibles. Entonces, el ácido nucleico que codifica el anticuerpo puede ser usado para introducir las sustituciones o eliminaciones de nucleótidos necesarias para sustituir (o eliminar) el uno o más residuos de cisteína de la región variable que participan en un puente de disulfuro intracadena con un residuo de aminoácidos que no contiene un grupo sulfhidrilo. Tales modificaciones pueden llevarse a cabo por cualquier método conocido en el arte para la introducción de mutaciones o eliminaciones específicas en una secuencia de nucleótidos, por ejemplo, pero no limitándose a, mutagénesis química, mutagénesis dirigida al sitio *in vitro* (Hutchinson et al., 1978, J. Biol. Chem. 253:6551), métodos basados en PCT, etc.

Además, pueden utilizarse técnicas desarrolladas para la producción de "anticuerpos quiméricos" (Morrison et al., 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. 81:851-855; Neuberger et al., 1984, Nature 312:604-608; Takeda et al., 1985, Nature 314:452-454) empalmado genes de una molécula de anticuerpo de ratón de especificidad antígeno apropiada junto con genes de una molécula de anticuerpo humana de actividad biológica apropiada. Como se describió más arriba, un anticuerpo quimérico es una molécula en la cual diferentes porciones son derivadas de diferentes especies animales, tales como aquellas que tienen una región variable derivada de un mAb murínico y una región constante de anticuerpo humano, por ejemplo, anticuerpos humanizados.

Una vez que un ácido nucleico que codifica una molécula de anticuerpo de la invención ha sido obtenido, el vector para la producción de la molécula de anticuerpo puede ser producido por tecnología de ADN recombinante utilizando técnicas bien conocidas en el arte. Así, se describen aquí métodos para preparar la proteína de la invención expresando ácido nucleico que contiene las secuencias de la molécula de anticuerpo. Los métodos que son bien conocidos para los experimentados en el arte pueden ser utilizados para construir vectores de expresión que contienen una molécula de anticuerpo que codifica secuencias y señales de control transcripcionales y de traducción apropiadas. Estos métodos incluyen, por ejemplo, técnicas de ADN recombinante *in vitro*, técnicas sintéticas, y recombinación genética *in vivo*. Véanse, por ejemplo, las técnicas descritas en Sambrook et al., (1990, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 2nd Ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY) y Ausubel et al. (eds., 1998, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY).

El vector de expresión es transferido a una célula huésped por técnicas convencionales y las células transfectadas son cultivadas entonces por técnicas convencionales para producir un anticuerpo de la invención.

Las células huésped usadas para expresar un anticuerpo recombinante de la invención pueden ser bien células bacterianas tales como *Escherichia coli*, o, preferiblemente, células eucariotas, especialmente para la expresión de la molécula de anticuerpo recombinante entera. En particular, células de mamíferos tales como células de ovario de hámster chino (CHO), en conjunción con un vector tal como el elemento promotor del gen temprano intermedio principal para citomegalovirus humano son un sistema de expresión efectivo para anticuerpos (Foecking et al., 1986, Gene 45:101; Cockett et al., 1990, Bio/Technology 8:2).

Puede utilizarse una variedad de sistemas de vector de expresión en huéspedes para expresar una molécula de anticuerpo de la invención. Tales sistemas de expresión de huéspedes representan vehículos mediante los cuales la secuencias de codificación de interés pueden ser producidas y subsecuentemente purificadas, pero también representa células que pueden, cuando se transforman o transfectan con la secuencia de codificación de nucleótidos apropiadas, expresan la molécula de anticuerpo de la invención *in situ*. Incluyen pero no se limitan a microorganismos tales como bacterias (por ejemplo, *E. coli*, *B. subtilis*) transformadas con bacteriófago recombinante ADN, vectores de expresión de ADN de plásmidos o de ADN de cósmidos que contienen secuencias de codificación de anticuerpos; levaduras (por ejemplo, *Saccharomyces*, *Pichia*) transformadas con vectores de expresión recombinantes en levadura que contienen secuencias de codificación de anticuerpos; sistemas celulares de insectos infectados con vectores de expresión de virus recombinante (por ejemplo, baculovirus) que contienen las secuencias de codificación de anticuerpos; sistemas celulares vegetales infectados con vectores de expresión de virus recombinantes (por ejemplo, virus mosaico de la coliflor, CaMV, virus mosaico del tabaco, TMV) o transformados con vectores de expresión en plásmidos recombinantes (por ejemplo, plásmido Ti) que contienen secuencias de codificación de anticuerpos; o sistemas celulares de mamíferos (por ejemplo, células COS, CHO, BHK, 293, 3T3) que alojan constructos de expresión recombinante que contienen promotores derivados del genoma de células de mamíferos (por ejemplo, promotor de la metalotioneína) a partir de virus de mamífero (por ejemplo, el promotor tardío de adenovirus; el promotor de virus de vaccinia de 7.5K).

En sistemas bacterianos, una serie de vectores de expresión pueden ser seleccionada ventajosamente dependiendo del uso previsto para la molécula de anticuerpo que está siendo expresada. Por ejemplo, cuando se va a producir una gran cantidad de tal proteína, para la generación de composiciones farmacéuticas que comprenden una molécula de anticuerpo, puede ser deseable vectores que dirijan la expresión de altos niveles de productos de proteína de fusión que son purificados fácilmente. Tales vectores incluyen, pero no se limitan a, vector de expresión de *E. coli* pUR278

- (Ruther et al., 1983, EMBO J. 2:1791) en el cual la secuencia de codificación del anticuerpo puede ser ligada individualmente al vector en marco con la región de modificación lac Z de tal manera que se produzca una proteína de fusión; vectores pIN (Inouye & Inouye, 1985, Nucleic Acids Res. 13:3101-3109; Van Heeke & Schuster, 1989, J. Biol. Chem. 24:5503-5509); y similares. Los vectores pGEX también pueden ser utilizados para expresar polipéptidos foráneos como proteínas de fusión con glutatona S-transferasa (GST). En general, tales proteínas de fusión son solubles y pueden ser purificadas fácilmente a partir de células lisadas por adsorción y enlazamiento a una matriz de perlas de glutatona-agarosa seguida por elusión en la presencia de glutatona libre. Los vectores pGEX son diseñados para incluir sitios de escisión de trombina o factor Xa proteasa de tal manera que el producto genético diana clonado pueda ser liberado de la unidad estructural de GST.
- 5
- 10 En un sistema en insectos, el virus de polihedrosis nuclear *Autographa californica* (AcNPV) como vector para expresar genes foráneos. El virus crece en células de *Spodoptera frugiperda*. El anticuerpo que codifica la secuencia puede ser clonado individualmente en regiones no esenciales (por ejemplo el gen de polihedrina) del virus y colocado bajo control de un promotor AcNPV (por ejemplo el promotor de polihedrina). En células huésped de mamíferos, puede utilizarse una serie de sistemas de expresión basados en virus (por ejemplo un sistema de expresión de adenovirus).
- 15 Como se discutió más arriba, una cepa de células huésped puede ser escogida de manera que module la expresión de secuencias insertadas, o modifique y procese el producto genético en la forma específica deseada. Tales modificaciones (por ejemplo glicosilación) y procesamiento (por ejemplo escisión) de productos proteínicos pueden ser importantes para la función de la proteína.
- 20 Para la producción a largo plazo con alto rendimiento de anticuerpos recombinantes, se prefiere la expresión estable. Por ejemplo, pueden producirse líneas celulares que expresen de manera estable un anticuerpo de interés transfectando las células con un vector de expresión que comprende la secuencia de nucleótidos del anticuerpo y la secuencia de nucleótidos de un seleccionable (por ejemplo neomicina o higromicina) y seleccionando la expresión del marcador seleccionable. Tales líneas celulares modificadas pueden ser útiles particularmente en la criba y evaluación de compuestos que interactúan directa o indirectamente con la molécula de anticuerpo.
- 25 Los niveles de expresión de la molécula de anticuerpo pueden ser incrementados por amplificación con vector (para una revisión, véase Bebbington and Hentschel, The use of vectors based on gene amplification for the expression of cloned genes in mammalian cells in DNA cloning, Vol.3. (Academic Press, New York, 1987)). Cuando un marcador en el sistema de vector que expresa el anticuerpo es amplificable, un incremento en el nivel del inhibidor presente en el cultivo de la célula huésped incrementará el número de copias del gen marcador. Puesto que la región amplificada está asociada con el gen del anticuerpo, la producción del anticuerpo también se incrementará (Crouse et al., 1983, Mol. Cell. Biol. 3:257).
- 30 La célula huésped puede ser cotransfectada con dos vectores de expresión de la divulgación, codificando el primer vector un polipéptido derivado de cadena pesada y codificando el segundo vector un polipéptido derivado de cadena liviana. Los dos vectores pueden contener marcadores seleccionables idénticos que permiten la expresión igualada de los polipéptidos de cadena pesada y liviana. Alternativamente, puede usarse un vector individual que codifica ambos polipéptidos de cadena pesada y liviana. En tales situaciones, la cadena liviana debería ser colocada antes de la cadena pesada para evitar un exceso de cadena pesada libre tóxica (Proudfoot, 1986, Nature 322:52; Kohler, 1980, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:2197). Las secuencias de codificación para las cadenas pesada y liviana puede comprender ADNc o ADN genómico.
- 35
- 40 Una vez que la molécula de anticuerpo de la invención ha sido expresada de forma recombinante, puede ser purificada por cualquier método conocido en el arte para purificación de una molécula de anticuerpo, por ejemplo, por cromatografía (por ejemplo, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía de afinidad tal como con proteína A o antígeno específico, y cromatografía en columna por tamaño), centrifugación. Solubilidad diferencial, o por cualquier otra técnica estándar para la purificación de proteínas.
- 45 Alternativamente, cualquier proteína de fusión puede ser purificada fácilmente utilizando un anticuerpo específico para la proteína de fusión que está siendo expresada. Por ejemplo, un sistema descrito por Janknecht et al., permite la purificación rápida de proteínas de fusión no desnaturalizadas expresadas en líneas celulares humana (Janknecht et al., 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:8972-897). En este sistema, el gen de interés es subclonado en un plásmido de recombinación de vaccinia de tal manera que el marco de lectura abierto del gen es fusionado por traslación a una etiqueta terminal amino que consiste de seis residuos de histidina. La etiqueta sirve como dominio de enlazamiento a matriz para la proteína de fusión. Los extractos de células infectadas con el virus de vaccinia recombinante son cargadas sobre columnas de Ni<sup>2+</sup> ácido nitriloacético-agarosa y las proteínas etiquetadas con histidina son eluidas selectivamente con reguladores que contienen imidazol.
- 50
- 55 Los anticuerpos que son generados por estos métodos pueden ser seleccionados entonces por una primera criba en cuanto a la afinidad y especificidad con el polipéptido purificado de interés y, si se requiere, comparando los resultados con la afinidad y especificidad de los anticuerpos con polipéptidos que se desean excluir del enlazamiento. El procedimiento de criba puede involucrar la inmovilización de los polipéptidos purificados en pozos separados de las placas de microtitulación. La solución que contiene un anticuerpo o grupos de anticuerpos potenciales es colocado entonces en los pozos de microtitulación respectivos e incubados durante aproximadamente 30 minutos hasta 2 horas.

Los pozos de microtitulación son lavados entonces y se agrega un anticuerpo secundario marcado (por ejemplo, un anticuerpo anti-ratón conjugado a fosfatasa alcalina si los anticuerpos surgidos son anticuerpos de ratón) a los pozos e incubados durante aproximadamente 30 minutos y luego lavados. Se agrega sustrato a los pozos y aparecerá una reacción con color donde el anticuerpo del polipéptido inmovilizado está presente.

- 5 Los anticuerpos así identificados pueden ser analizados posteriormente en cuanto a la afinidad y especificidad en el diseño de ensayo seleccionado. En el desarrollo de inmunoensayos para una proteína diana, la proteína diana purificada actúa como un estándar con el cual juzgar la sensibilidad y especificidad del inmunoensayo utilizando los anticuerpos que han sido seleccionados. Debido a que la afinidad a enlazamiento de diversos anticuerpos puede diferir, ciertos pares de anticuerpos que (por ejemplo en ensayos en sándwich) pueden interferir con otro estéricamente, etc., el rendimiento del ensayo de un anticuerpo puede ser una medida más importante que la afinidad y especificidad absolutas de un anticuerpo.

Los experimentados en el arte reconocerán que muchas metodologías pueden abordarse en la producción de anticuerpos o fragmentos de enlazamiento y en la criba y selección en cuanto a afinidad y especificidad para los diversos polipéptidos, pero estas metodologías no cambian el alcance de la invención.

- 15 Para aplicaciones terapéuticas, los anticuerpos (particularmente anticuerpos monoclonales) pueden ser adecuadamente humanos o animales humanizados (por ejemplo, ratón). Los anticuerpos animales pueden ser obtenidos en animales utilizando la proteína humana (por ejemplo OGTA076) como inmunógeno. La humanización involucra típicamente el injerto de CDR identificados de esta manera en regiones marco humanas. Normalmente se requiere una retromutación subsecuente para optimizar la conformación de las cadenas. Tales procesos son conocidos por personas experimentadas en el arte.

#### Expresión de Aficuerpos

- La construcción de aficuerpos ha sido descrita en otros lugares ((Ronmark J, Gronlund H, Uhle' n, M., Nygren P.A°, Human immunoglobulin A (IgA)-specific ligands from combinatorial engineering of protein A, 2002, Eur. J. Biochem. 269, 2647-2655.), incluyendo la construcción de genotecas de despliegue de fagos aficuerpo (Nord, K., Nilsson, J., Nilsson, B., Uhle' n, M. & Nygren, P.A, A combinatorial library of an a-helical bacterial receptor domain, 1995, Protein Eng. 8, 601-608. Nord, K., Gunneriusson, E., Ringdahl, J., Stahl, S., Uhle' n, M. & Nygren, P.A, Binding proteins selected from combinatorial libraries of an a-helical bacterial receptor domain, 1997, Nat. Biotechnol.15, 772-777.)

- Los análisis por biosensor para investigar las variantes de aficuerpo óptimas utilizando estudios de enlazamiento de biosensores también han sido descritos en otros lugares (Ronmark J, Gronlund H, Uhle' n, M., Nygren P.A, Human immunoglobulin A (IgA)-specific ligands from combinatorial engineering of protein A, 2002, Eur. J. Biochem. 269, 2647-2655).

#### Modificaciones en los reactivos de afinidad

- En una realización, los reactivos de afinidad anti-OGTA076 tales como anticuerpos o fragmentos de los mismos son conjugados a una unidad estructural de diagnóstico (tal como un marcador detectable) o una unidad estructural terapéutica. Los anticuerpos pueden ser usados para diagnóstico o para determinar la eficacia de un régimen de tratamiento dado. La detección puede ser facilitada acoplando el anticuerpo a una sustancia detectable (marcador). Ejemplos de sustancias detectables incluyen diversas enzimas, grupos prostéticos, materiales fluorescentes, materiales luminiscentes, materiales bioluminiscentes, núclidos radiactivos, metales emisores de positrones (para uso en tomografía por emisión de positrones) e iones metálicos paramagnéticos no radioactivos. Véase en general la Patente de los Estados Unidos No. 4,741,900, para iones metálicos que pueden ser conjugados a anticuerpos como uso diagnóstico de acuerdo con la presente invención. Enzimas adecuadas incluyen peroxidasa de rábano, fosfatasa alcalina, beta-galactosidasa o acetilcolinesterasa; grupos prostéticos adecuados incluyen estreptavidina, avidina y biotina; materiales fluorescentes adecuados incluyen umbeliferona, fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, diclorotiazinilamina fluoresceína, cloruro de dansilo y ficoeritrina; materiales luminiscentes adecuados incluyen luminol; materiales bioluminiscentes adecuados incluyen luciferasa, luciferina y aecuerina; y núclidos radioactivos adecuados incluyen <sup>125</sup>I, <sup>131</sup>I, y <sup>111</sup>In y <sup>99</sup>Tc. El <sup>68</sup>Ga también puede ser empleado.

- Los anticuerpos anti-OGTA076 o fragmentos de los mismos así como otros reactivos de afinidad pueden ser conjugados a un agente terapéutico o unidad estructural de fármaco para modificar una respuesta biológica dada. Un agente terapéutico de ejemplo al cual el reactivo de afinidad puede ser conjugado es una unidad estructural citotóxica. El agente terapéutico o unidad estructural de fármaco no debe considerarse como limitado a los agentes terapéuticos químicos clásicos. Por ejemplo, la unidad estructural de fármaco puede ser una proteína o polipéptido que posee una actividad biológica deseada. Tales proteínas pueden incluir, por ejemplo, una toxina tal como abrina, ricina A, exotoxina de pseudomonas, o toxinas de difteria; una proteína tal como un factor de necrosis tumoral, alfa-interferón, beta-interferón, factor de crecimiento de nervios, factor de crecimiento derivado de plaquetas, activador de plasminógeno de tejidos, un agente trombótico o un agente antiangiogénico, por ejemplo, angiestatina o endostatina; o, un modificador de la respuesta biológica tal como una linfoquina, interleucina-1 (IL-1) interleucina-2 (IL2), interleucina-6 (IL-6), factor estimulador de colonias de macrófagos de granulocitos (GM-CSF), factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF), factor de crecimiento de nervios (NGF) u otro factor de crecimiento.

- Las técnicas para conjugar tal unidad estructural de agentes terapéuticos a anticuerpos son bien conocidas, véase por ejemplo Arnon et al., "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy", in *Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy*, Reisfeld et al. (eds.), pp. 243-56 (Alan R. Liss, Inc. 1985); Hellstrom et al., "Antibodies For Drug Delivery", in *Controlled Drug Delivery (2nd Ed.)*, Robinson et al. (eds.), pp. 623-53 (Marcel Dekker, Inc. 1987);
- 5 Thorpe, "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review", in *Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications*, Pinchera et al. (eds.), pp. 475-506 (1985); "Analysis, Results, And Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy", in *Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy*, Baldwin et al. (eds.), pp. 303-16 (Academic Press 1985), and Thorpe et al., "The Preparation And Cytotoxic Properties Of Antibody-Toxin Conjugates", *Immunol. Rev.*, 62:119-58 (1982).
- 10 Alternativamente, un anticuerpo puede ser conjugado a un segundo anticuerpo para formar un heteroconjugado de anticuerpos tal como lo describe Segal en la Patente de los Estados Unidos No. 4,676,980.
- Un anticuerpo con o sin una unidad estructural terapéutica conjugada al mismo puede ser utilizado como un agente terapéutico que es administrado solo o en combinación con factores citotóxicos y/o citoquinas.
- 15 La invención también provee anticuerpos completamente humanos o humanizados para inducir citotoxicidad mediada por células dirigida a anticuerpos (ADCC). Un anticuerpo completamente humano es aquel en el cual las secuencias de proteínas son codificadas por secuencias de inmunoglobulina humana de origen natural, bien sea a partir de linfocitos B humanos productores de anticuerpos aislados o a partir de linfocitos B murínicos transgénicos de ratones en los cuales la inmunoglobulina murínica que codifica regiones cromosómicas ha sido reemplazada por secuencias humanas ortólogas. Los anticuerpos transgénicos de este último tipo incluyen, pero no se restringen a, HuMab (Medarex, Inc, CA) y Xenomouse (Abgenix Inc., CA). Un anticuerpo humanizado es aquel en el cual la región constante de una molécula de anticuerpo no humana de especificidad a antígeno apropiada, es reemplazada por la región constante de un anticuerpo humano, por ejemplo del subtipo IgG, con funciones efectoras apropiadas (Morrison et al., 1984, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 81:851-855; Neuberger et al., 1984, *Nature* 312:604-608; Takeda et al., 1985, *Nature* 314:452-454). Funciones efectoras apropiadas incluyen ADCC, la cual es un proceso natural mediante el cual los anticuerpos completamente humanos o los anticuerpos humanizados, cuando se unen a dianas sobre la superficie de las células cancerosas, conmutan las propiedades de matanza celular de los linfocitos que son parte del sistema inmune normal. Estos linfocitos activos, denominados células asesinas naturales (NK), utilizan un proceso citotóxico para destruir células vivas a las cuales están enlazados los anticuerpos. La actividad ADCC puede ser detectada y cuantificada midiendo la liberación de Europium (Eu3+) de células vivas marcadas con Eu3+ en la presencia de un anticuerpo específico para el antígeno y células mononucleares de sangre periférica extraídas de un sujeto humano vivo inmunocompetente. El proceso ADCC esta descrito en detalle en Janeway Jr. C.A. et al., *Immunobiology*, 5th ed., 2001, Garland Publishing, ISBN 0-8153-3642-X; Pier G.B. et al., *Immunology, Infection, and Immunity*, 2004, p246-5; Albanell J. et al., *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2003, 532:p2153-68 y Weng, W.-K. et al., *Journal of Clinical Oncology*, 2003, 21:p 3940-3947. Métodos adecuados para la detección y cuantificación de ADCC pueden ser encontrados en Blomberg et al., *Journal of Immunological Methods*. 1986, 86:p225-9; Blomberg et al., *Journal of Immunological Methods*. 1986, 21;92:p117-23 y Patel & Boyd, *Journal of Immunological Methods*. 1995, 184:p29-38.
- 20 El ADCCC involucra típicamente la activación de células NK y depende del reconocimiento de células recubiertas con anticuerpo por receptores Fc sobre la superficie de la célula NK. Los receptores Fc reconocen la porción Fc (cristalina) de los anticuerpos tales como IgG, enlazados específicamente a la superficie de una célula diana. El receptor Fc que dispara la activación de la célula NK se denomina CD16 o FcγR111a. Una vez que el receptor FcγR111a esta enlazado a la IgG Fc, la célula NK libera citoquinas tales como IFN-γ, y gránulos citotóxicos que contienen perforina y granzimas para entrar a la célula diana y promover la muerte celular disparando la apoptosis.
- 25 La inducción de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) por un anticuerpo puede ser potenciada por modificaciones que alteran las interacciones entre la región constante del anticuerpo (Fc) y diversos receptores que están presentes sobre la superficie de células del sistema inmune. Tales modificaciones incluyen la reducción o ausencia de unidades estructurales de fucosa enlazadas por alfa 1,6 en las cadenas de oligosacárido complejas que son agregadas nuevamente al Fc de los anticuerpos durante la síntesis natural o recombinante en células de mamíferos. En una realización, se producen reactivos de afinidad no fucosilados anti-OGTA076 tales como anticuerpos o fragmentos de los mismos para el propósito de potenciar su capacidad para inducir la respuesta ADCC.
- 30 Las técnicas para reducir o recortar las unidades estructurales de fucosa enlazadas por alfa 1,6 en las cadenas de oligosacáridos del Fc están bien establecidas. En un ejemplo, el anticuerpo recombinante es sintetizado en una línea celular que está impedida en su capacidad de agregar fucosa en un enlace alfa 1,6 en la N-acetilglucosamina más interna de los oligosacáridos Fc del tipo complejo bicatenario enlazado en N. Tales líneas celulares incluyen, pero no se limitan a, el hibridoma de ratas YB2/0, el cual expresa un nivel reducido del gen alfa 1,6-fucosil transferasa, FUT8.
- 35 Por ejemplo, el anticuerpo es sintetizado en una línea celular que es incapaz de agregar unidades estructurales fucosilo enlazadas en alfa 1,6 a cadenas de oligosacáridos complejas, debido a la eliminación de ambas copias del gen FUT8. Tales líneas celulares incluyen, pero no se limitan a, líneas celulares FUT8-/- CHO/DG44. Las técnicas para sintetizar anticuerpos parcialmente fucosilados o no fucosilados y reactivos de afinidad están descritos en Shinkawa et al., *J. Biol. Chem.* 278:3466-34735 (2003); Yamane-Ohnuki et al., *Biotechnology and Bioengineering* 87: 614-22 (2004) y en WO00/61739 A1, WO02/31140 A1 y WO03/085107 A1. En un segundo ejemplo, la fucosilación de un anticuerpo recombinante es reducida o abolida por síntesis en una línea celular que ha sido modificada genéticamente para
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60

sobreexpresar una glicosil transferasa que modifica glicoproteínas a un nivel que maximiza la producción de oligosacáridos complejos enlazados por N que portan N-acetilglucosamina bisectante. Por ejemplo, el anticuerpo es sintetizado en una línea celular de ovarios de hámster chino que expresa la enzima N-acetil glucosamina transferasa III (GnT III). Las líneas celulares transfectadas de manera estable con las glicosil transferasas que modifican las glicoproteínas adecuadas, y métodos para sintetizar anticuerpos en estas células están descritas en WO9954342.

Un anticuerpo no fucosilado o un reactivo de afinidad pueden ser utilizados como un agente terapéutico que se administra solo o en combinación con factores citotóxicos y/o citoquinas.

En una modificación adicional, las secuencias de aminoácidos del anticuerpo Fc son alteradas de la manera que potencian la activación de ADCC, sin afectar la afinidad del ligando. Ejemplos de tales modificaciones están descritos en Lazar et al., Proceedings of the National Academy of Sciences 2006, 103:p4005-4010; WO03074679 y WO2007039818. En estos ejemplos, la sustitución de aminoácidos en el anticuerpo Fc, tal como aspartato por serina en la posición 239, e isoleucina por glutamato en la posición 332, alteró la afinidad de enlazamiento de un anticuerpo por los receptores de Fc, llevando un incremento en la activación de ADCC.

Un reactivo anticuerpo con activación de ADCC potenciada debido a la sustitución de aminoácidos puede ser utilizado como un agente terapéutico que se administra solo o en combinación con factores citotóxicos y/o citoquinas.

Diagnóstico de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático

De acuerdo con la presente divulgación, las muestras de prueba de tejido colorrectal, riñón, hígado, pulmón, linfocitos, ovárico o pancreático, suero, plasma u orina obtenidos de un sujeto del que se sospecha tiene o se sabe que tiene cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático pueden ser utilizadas para diagnóstico o monitorización. En un ejemplo, un cambio en la abundancia de OGTA076 en una muestra de prueba con respecto a una muestra de control (de un sujeto o sujetos libres de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático) o un rango de referencia previamente determinado indica la presencia de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático. En otro ejemplo, la abundancia relativa de OGTA076 en una muestra de prueba en comparación con una muestra de control o con un rango de referencia previamente determinado indica un subtipo de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático (por ejemplo cáncer colorrectal familiar o esporádico, carcinoma fibrolamelar hepatocelular, carcinoma escamoso de células pulmonares, leucemia linfocítica crónica de células T, adenocarcinoma seroso papilar maligno o tumores endocrinos del páncreas). Es aún otro ejemplo, la abundancia relativa de OGTA076 en una muestra de prueba con respecto a una muestra de control o un rango de referencia previamente determinado indica el grado o severidad de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático (por ejemplo la probabilidad de metástasis). En cualquiera de los métodos antes citados, la detección de OGTA076 puede ser combinada opcionalmente con la detección de uno o más biomarcadores adicionales para cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático. Cualquier método adecuado en el arte puede ser empleado para medir el nivel de OGTA076, incluyendo pero no limitándose a las tecnologías preferidas descritas aquí, ensayos de quinasas, inmunoensayos para detectar y/o visualizar el OGTA076 (por ejemplo, inmunoprecipitación western, inmunoprecipitación seguida por electroforesis en gel con dodecil sulfato de sodio poliácridamida, inmunohistoquímica, etc. En un ejemplo adicional, un cambio en la abundancia de ARNm que codifica OGTA076 en una muestra de prueba con una muestra de control o un rango de referencia previamente determinado indica la presencia de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático. Cualquier ensayo de hibridación adecuado puede ser utilizado para detectar la expresión de OGTA076 detectando y/o visualizando el ARNm que codifica el OGTA076 (por ejemplo, ensayos Northern, inmunoprecipitación en puntos, hibridación *in situ*, etc.

En otro ejemplo de la divulgación, pueden utilizarse anticuerpos marcados (u otros reactivos de afinidad), derivados y análogos de los mismos, los cuales se enlazan específicamente a OGTA076 para propósitos de diagnóstico para detectar, diagnosticar y monitorizar cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático. Preferiblemente, el cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático se detectan en un animal, más preferiblemente en un mamífero y lo más preferiblemente en un humano.

Ensayos de criba

La divulgación provee métodos para identificar agentes (por ejemplo compuestos candidatos o compuestos de prueba) que se enlazan a OGTA076 o tienen un efecto estimulador o inhibidor sobre la expresión o actividad de OGTA076. La divulgación también provee métodos para identificar agentes, compuestos candidato o compuestos de prueba que se

enlazan a un polipéptido relacionado con OGTA076 o a una proteína de fusión de OGTA076 o tienen un efecto estimulador o inhibidor sobre la expresión o actividad de un polipéptido relacionado con OGTA076 o una proteína de fusión de OGTA076. Ejemplos de agentes, compuestos candidatos o compuestos de prueba incluyen, pero no se limitan a, ácidos nucleicos (por ejemplo ADN y ARN), carbohidratos, lípidos, proteínas, péptidos, peptidomiméticos, moléculas pequeñas y otros fármacos. Los agentes pueden ser obtenidos utilizando cualquiera de las numerosas metodologías en los métodos de genoteca combinatorial conocidos en el arte, incluyendo:

genotecas biológicas: genotecas en fase sólida o en fase de solución paralelas direccionables; métodos de genotecas sintéticas que requieren desconvolución; el método de genoteca de "una perla o un compuesto"; y métodos de genoteca sintéticos que utilizan selección por cromatografía de afinidad. La metodología de genoteca biológica está limitada a genotecas de péptidos, mientras que las otras cuatro metodologías son aplicables a péptidos, oligómeros no peptídicos o genotecas de compuestos de molécula pequeña (Lam, 1997, *Anticancer Drug Des.* 12:145; Patente de los Estados Unidos No. 5,738,996; and Patente de los Estados Unidos No. 5,807,683).

Ejemplos de métodos para la síntesis de genotecas moleculares pueden encontrarse en el arte, por ejemplo en: DeWitt et al., 1993, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6909; Erb et al., 1994, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:11422; Zuckermann et al., 1994, *J. Med. Chem.* 37:2678; Cho et al., 1993, *Science* 261:1303; Carrell et al., 1994, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 33:2059; Carell et al., 1994, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 33:2061; and Gallop et al., 1994, *J. Med. Chem.* 37:1233.

Pueden presentarse genotecas de compuestos, por ejemplo presentarse en solución (por ejemplo, Houghten, 1992, *Bio/Techniques* 13:412-421), o sobre perlas (Lam, 1991, *Nature* 354:82-84), chips (Fodor, 1993, *Nature* 364:555-556), bacterias (Patente de los Estados Unidos No. 5,223,409), esporas (Patent Nos. 5,571,698; 5,403,484; y 5,223,409), plásmidos (Cull et al., 1992, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:1865-1869) o fagos (Scott and Smith, 1990, *Science* 249:386-390; Devlin, 1990, *Science* 249:404-406; Cwirla et al., 1990, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:6378-6382; y Felici, 1991, *J. Mol. Biol.* 222:301-310).

En un ejemplo, los agentes que interactúan con (esto es se enlazan a) OGTA076, como un fragmento de OGTA076 (por ejemplo un fragmento funcionalmente activo), un polipéptido relacionado con OGTA076, un fragmento de un polipéptido relacionado con OGTA076, o una proteína de fusión de OGTA076 son identificados en un sistema de ensayo con base en células. De acuerdo con este ejemplo, las células que expresan OGTA076, un fragmento de un OGTA076, un polipéptido relacionado con OGTA076, un fragmento del polipéptido relacionado con OGTA076, o una proteína de fusión de OGTA076 se ponen en contacto con un compuesto candidato o un compuesto de control y se determina la capacidad del compuesto candidato para interactuar con el OGTA076. Si se desea, este ensayo puede ser utilizado para cribar una pluralidad (por ejemplo, una genoteca) de compuestos candidato. La célula, por ejemplo, puede ser de origen procarionota (por ejemplo *E. coli*) u origen eucariota (por ejemplo levadura o mamífero). Adicionalmente, las células pueden expresar OGTA076, un fragmento de OGTA076, un polipéptido relacionado con OGTA076, un fragmento del polipéptido relacionado con OGTA076, o una proteína de fusión de OGTA076 endógenamente o ser modificada genéticamente para expresar OGTA076, un fragmento de OGTA076, un polipéptido relacionado con OGTA076, un fragmento del polipéptido relacionado con OGTA076, o una proteína de fusión de OGTA076. En ciertos casos, el OGTA076, un fragmento de OGTA076, un polipéptido relacionado con OGTA076, un fragmento de polipéptido relacionado con OGTA076, o una proteína de fusión de OGTA076 o el compuesto candidato es marcado, por ejemplo, con un marcador radioactivo (tal como <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, y <sup>125</sup>I) o un marcador fluorescente (tales como isotiocianato de fluoresceína, rodamina, ficoeritrina, ficocianina, alofocianina, o-ftaldehído o fluorescamina) para permitir la detección de una interacción entre OGTA076 y un compuesto candidato. La capacidad del compuesto candidato para interactuar directamente o indirectamente con OGTA076, un fragmento de un OGTA076, un polipéptido relacionado con OGTA076, un fragmento de un polipéptido relacionado con OGTA076, o una proteína de fusión de OGTA076 puede ser determinada por métodos conocidos para los experimentados en el arte. Por ejemplo, la interacción entre un compuesto candidato y OGTA076, un polipéptido relacionado con OGTA076, un fragmento de un polipéptido relacionado con OGTA076, o una proteína de fusión de OGTA076 puede ser determinado por citometría de flujo, un ensayo de centelleo, inmunoprecipitación o análisis por inmunoprecipitación western.

En otro ejemplo los agentes que interactúan con (se enlazan a) OGTA076, como un fragmento de OGTA076 (por ejemplo un fragmento funcionalmente activo), un polipéptido relacionado con OGTA076, un fragmento de un polipéptido relacionado con OGTA076, o una proteína de fusión de OGTA076 son identificados en un sistema de ensayo libre de células. De acuerdo con este ejemplo, un OGTA076 o fragmento del mismo nativo o recombinante, o un polipéptido relacionado con OGTA076 nativo o recombinante o un fragmento del mismo, o una proteína de fusión de OGTA076 o fragmento del mismo, se pone en contacto con un compuesto candidato o con un compuesto de control y se determina la capacidad del compuesto candidato para interactuar con OGTA076 o polipéptido relacionado con OGTA076, o proteína de fusión de OGTA076. Si se desea, este ensayo puede ser utilizado para cribar una pluralidad (por ejemplo una genoteca) de compuestos candidatos. Por ejemplo, un OGTA076, como un fragmento de OGTA076, un polipéptido relacionado con OGTA076, un fragmento de un polipéptido relacionado con OGTA076, o una proteína de fusión de OGTA076 es inmovilizado primero, por ejemplo, poniendo en contacto un OGTA076, como un fragmento de OGTA076, un polipéptido relacionado con OGTA076, un fragmento de un polipéptido relacionado con OGTA076, o una proteína de fusión de OGTA076 con un anticuerpo inmovilizado (u otro reactivo de afinidad) que lo reconoce específicamente y lo enlaza, o poniendo en contacto una preparación purificada de OGTA076, como un fragmento de OGTA076, un polipéptido relacionado con OGTA076, un fragmento de un polipéptido relacionado con OGTA076, o

una proteína de fusión de OGTA076 con una superficie diseñada para enlazar proteínas. El OGTA076, como un fragmento de OGTA076, un polipéptido relacionado con OGTA076, un fragmento de un polipéptido relacionado con OGTA076, o una proteína de fusión de OGTA076 puede ser parcial o completamente purificado (por ejemplo parcial o completamente libre de otros polipéptidos) o parte de un lisado celular. Adicionalmente, un OGTA076, un fragmento de OGTA076, un polipéptido relacionado con OGTA076, o un fragmento de un polipéptido relacionado con OGTA076 pueden ser una proteína de fusión que comprende un OGTA076 o una porción biológicamente activa del mismo, o un polipéptido relacionado con un OGTA076 y un dominio tal como glutationa-S-transferasa. Alternativamente, OGTA076, como un fragmento de OGTA076, un polipéptido relacionado con OGTA076, un fragmento de un polipéptido relacionado con OGTA076, o una proteína de fusión de OGTA076 puede ser biotinilado utilizando técnicas bien conocidas para los experimentados en el arte (por ejemplo kit de biotinilación, Pierce Chemicals; Rockford, IL). La capacidad del compuesto candidato para interactuar con OGTA076, OGTA076, como un fragmento de OGTA076, un polipéptido relacionado con OGTA076, un fragmento de un polipéptido relacionado con OGTA076, o una proteína de fusión de OGTA076 puede determinarse mediante métodos conocidos para los experimentados en el arte.

En otro ejemplo, se utiliza un sistema de ensayo basado en células para identificar agentes que se enlazan a o modulan la actividad de una proteína, tal como una enzima, o una porción biológicamente activa de la misma, la cual es responsable de la producción o degradación de OGTA076 o el responsable de la modificación postraducción de OGTA076. En una criba primaria, una pluralidad (por ejemplo una genoteca) de compuestos se pone en contacto con células que de forma natural o recombinante expresan: (i) OGTA076, una isoforma de OGTA076, un homólogo de OGTA076, un polipéptido relacionado con OGTA076, una proteína de fusión de OGTA076, o un fragmento biológicamente activo de cualquiera de los anteriores y (ii) una proteína que es responsable por el procesamiento de OGTA076, una isoforma de OGTA076, un homólogo de OGTA076, un polipéptido relacionado con OGTA076, una proteína de fusión de OGTA076, o un fragmento con el fin de identificar compuestos que modulan la producción, degradación o modificación postraducción de OGTA076, una isoforma de OGTA076, un homólogo de OGTA076, un polipéptido relacionado con OGTA076, una proteína de OGTA076 o fragmento. Si se desea, los compuestos identificados en la criba primaria pueden ser luego probados en una segunda criba contra células que de manera natural o recombinante expresan OGTA076. La capacidad del compuesto candidato para modular la producción, degradación o modificación postraducción de OGTA076, isoforma, homólogo, polipéptido relacionado con OGTA076 o proteína de fusión de OGTA076 puede determinarse por métodos conocidos para los experimentados en el arte, incluyendo sin limitación, citometría de flujo, un ensayo de centelleo, inmunoprecipitación o análisis por inmunoprecipitación western.

En otro ejemplo, los agentes que interactúan competitivamente con (esto es se enlazan a) OGTA076, como un fragmento de OGTA076, un polipéptido relacionado con OGTA076, un fragmento de un polipéptido relacionado con OGTA076, o una proteína de fusión de OGTA076 se identifican en un ensayo de enlazamiento competitivo. De acuerdo con este ejemplo, las células que expresan OGTA076, como un fragmento de OGTA076, un polipéptido relacionado con OGTA076, un fragmento de un polipéptido relacionado con OGTA076, o una proteína de fusión de OGTA076 se ponen en contacto con un compuesto candidato y un compuesto conocido para interactuar con OGTA076, como un fragmento de OGTA076, un polipéptido relacionado con OGTA076, un fragmento de un polipéptido relacionado con OGTA076, o una proteína de fusión de OGTA076; se determina entonces la capacidad del compuesto candidato para interactuar preferencialmente con OGTA076, como un fragmento de OGTA076, un polipéptido relacionado con OGTA076, un fragmento de un polipéptido relacionado con OGTA076, o una proteína de fusión de OGTA076. Alternativamente, los agentes que interactúan preferencialmente con (esto es, se enlazan a) OGTA076, un fragmento de OGTA076, un polipéptido relacionado con OGTA076 o fragmento de un polipéptido relacionado con OGTA076 son identificados en un sistema de ensayo libre de células poniendo en contacto OGTA076, como un fragmento de OGTA076, un polipéptido relacionado con OGTA076, un fragmento de un polipéptido relacionado con OGTA076, o una proteína de fusión de OGTA076 con un compuesto candidato y un compuesto conocido por interactuar con OGTA076, un polipéptido relacionado con OGTA076 o una proteína de fusión de OGTA076. Como se estableció más arriba, la capacidad del compuesto candidato para interactuar con OGTA076, como un fragmento de OGTA076, un polipéptido relacionado con OGTA076, un fragmento de un polipéptido relacionado con OGTA076, o una proteína de fusión de OGTA076 puede ser determinada por métodos conocidos por los experimentados en el arte. Estos ensayos, bien sea basados en células o libres de células pueden ser utilizados para cribar una pluralidad (por ejemplo una biblioteca) de compuestos candidatos.

En otro ejemplo, los agentes que modulan (esto es sobrerregulan o subregulan) la expresión o actividad de OGTA076 o un polipéptido relacionado con OGTA076 son identificados poniendo en contacto las células (por ejemplo células de origen procariota u origen eucariota) que expresan OGTA076 o un polipéptido relacionado con OGTA076 con un compuesto candidato o un compuesto de control (por ejemplo una solución salina regulada con fosfato PBS)) y determinando la expresión de OGTA076, polipéptido relacionado con OGTA076 o proteína de fusión de OGTA076, ARNm que codifica OGTA076, o ARNm que codifica el polipéptido relacionado con OGTA076. El nivel de expresión de OGTA076, polipéptido relacionado con OGTA076, ARNm que codifica OGTA076, o ARNm que codifica el polipéptido relacionado con OGTA076 en la presencia del compuesto candidato se compara con el nivel de expresión de OGTA076, polipéptido relacionado con OGTA076, ARNm que codifica OGTA076, o ARNm que codifica el polipéptido relacionado con OGTA076 en la ausencia del compuesto candidato (por ejemplo en la presencia de un compuesto de control). El compuesto candidato puede ser identificado entonces como modulador de la expresión de OGTA076, o el polipéptido relacionado con OGTA076 con base en esta comparación. Por ejemplo, cuando la

expresión de OGTA076 o ARNm significativamente mayor en la presencia del compuesto candidato que en su ausencia, el compuesto candidato se identifica como un estimulador de la expresión de OGTA076 o ARNm. Alternativamente, cuando la expresión de OGTA076 o ARNm es significativamente menor en la presencia del compuesto candidato que en su ausencia, el compuesto candidato es identificado como un inhibidor de la expresión de OGTA076 o ARNm. El nivel de expresión de OGTA076 o el ARNm que lo codifica puede ser determinado por métodos conocidos para los experimentados en el arte. Por ejemplo, la expresión de ARNm puede ser establecida por análisis de inmunoprecipitación Northern o RTPCR y los niveles de proteína pueden ser establecidos por análisis de inmunoprecipitación western.

En otro ejemplo, los agentes que modulan la actividad de OGTA076 o un polipéptido de OGTA076 son identificados poniendo en contacto una preparación que contiene OGTA076 o polipéptidos relacionados con OGTA076 o células (por ejemplo células procariontas o eucariotas) que expresan OGTA076 o el polipéptido relacionado con OGTA076 con un compuesto de prueba o un compuesto de control y determinando la capacidad del compuesto de prueba para modular (por ejemplo estimular o inhibir) la actividad de OGTA076 o el polipéptido relacionado con OGTA076. La actividad de OGTA076 o un polipéptido relacionado con OGTA076 puede establecerse detectando la inducción de una ruta de transducción de la señal celular de OGTA076 o el polipéptido relacionado con OGTA076 (por ejemplo, Ca<sup>2+</sup> intracelular, diacilglicerol, IP3, etc.), detectando la actividad catalítica o enzimática de la diana sobre un sustrato adecuado, detectando la inducción de un gen informador (por ejemplo un elemento regulador que responde a OGTA076 o un polipéptido relacionado con OGTA076 y esta enlazado operativamente a un ácido nucleico que codifica un marcador detectable, por ejemplo luciferasa, o detectando una respuesta celular, por ejemplo, diferenciación celular, o proliferación celular. Con base en la presente descripción, las técnicas conocidas para aquellos de experiencia en el arte pueden ser utilizadas para medir estas actividades (véase, por ejemplo, Patente de los Estados Unidos No. 5,401,639). El compuesto candidato puede ser identificado entonces como un modulador de la actividad de OGTA076 o un polipéptido relacionado con OGTA076 comparando los efectos del compuesto candidato con el compuesto de control. Los compuestos de control adecuados incluyen solución salina regulada con fosfato (PBS) y solución salina normal (NS).

En otro ejemplo, los agentes que modulan (esto es sobrerregulan o subregulan) la expresión, actividad o tanto la expresión y la actividad de OGTA076 o un polipéptido relacionado con OGTA076 son identificados en un modelo animal. Ejemplos de animales adecuados incluyen, pero no se limitan a ratones, ratas, conejos, monos, cobayas, perros y gatos. Preferiblemente, el animal usado representa un modelo de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático (por ejemplo xenoinjertos de líneas celulares de cáncer colorrectal tales como MDA-MB-345 en ratones SCID privados de estrógeno, Eccles et al. 1994 Cell Biophysics 24/25, 279; xenoinjertos de líneas celulares de cáncer de células renales tales como LABAZ1 en ratones con compromiso inmune, Zisman et al, Cancer Research 63, 4952-4959, August 15, 2003; xenoinjertos de líneas celulares de carcinoma hepatocelular tales como MHCC97 en ratones desnudos, Tian et al., Br J 5 Cancer 1999 Nov;81(5):814-21; xenoinjertos de líneas celulares de cáncer de pulmón de células no pequeñas tales como A549 y H460 y xenoinjertos de líneas celulares de cáncer pulmonar de células pequeñas tales como NCI-H345; xenoinjertos de líneas celulares de leucemia linfocítica crónica tales como WSU-CLL en ratones SCID, Mohammad et al, Leukaemia. 1996 Jan;10(1): 130-7; xenoinjertos de líneas celulares de cáncer ovárico tales como IGROV1 en ratones desnudos, Benard et al, Cancer Res. 1985 Oct;45(10):4970-9 o xenoinjertos de líneas de células de cáncer pancreático tales como MIA PaCa-2 en ratones desnudos, Marincola et al., J Surg Res 1989 Dec;47(6):520-9). Estos pueden ser utilizados para probar compuestos que modulan los niveles de OGTA076, puesto que la patología exhibida en estos modelos es similar a la del cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático. De acuerdo con este ejemplo, el compuesto de prueba o un compuesto de control se administra (por ejemplo oralmente, por vía rectal o parenteral tal como intraperitoneal o intravenosa) a un animal adecuado y se determina el efecto de la expresión, actividad o expresión y actividad de OGTA076 o el polipéptido relacionado con OGTA076. Los cambios en la expresión de OGTA076 o de un polipéptido relacionado con OGTA076 pueden ser establecidos por los métodos delineados más arriba.

En aún otro ejemplo, el OGTA076 o un polipéptido relacionado con OGTA076 se utiliza como una "proteína cebo" en un ensayo de dos híbridos o en un ensayo de tres híbridos para identificar otras proteínas que se enlazan a interactúan con OGTA076 o con un polipéptido relacionado con OGTA076 (véase, por ejemplo, Patente de los Estados Unidos No. 5,283,317; Zervos et al. (1993) Cell 72:223-232; Madura et al. (1993) J. Biol. Chem. 268:12046-12054; Bartel et al. (1993) Bio/Techniques 14:920-924; Iwabuchi et al. (1993) Oncogene 8:1693-1696; y la Publicación PCT No. WO 94/10300). Como será evidente para los experimentados en el arte, tales proteínas de enlazamiento también probablemente estén involucradas en la propagación de señales por OGTA076 tales como, por ejemplo, elementos corriente arriba y corriente abajo de una ruta de señalización que involucra OGTA076.

Esta divulgación provee adicionalmente agentes novedosos identificados por los ensayos de criba descritos anteriormente y usos de los mismos para los tratamientos tal como se describió aquí. Además, la divulgación también provee el uso de un agente que interactúa con, o modula la actividad de, OGTA076 en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático.

Uso terapéutico de OGTA076

La divulgación provee tratamiento o prevención de diversas enfermedades y trastornos por la administración de un compuesto terapéutico. Tales compuestos incluyen pero no se limitan a: OGTA076, análogos de OGTA076, polipéptidos relacionados con OGTA076 y derivados (incluyendo fragmentos) de los mismos; anticuerpos (u otros reactivos de afinidad) para los anteriores; ácidos nucleicos que codifican OGTA076, análogos de OGTA076, polipéptidos relacionados con OGTA076 y fragmentos de los mismos; ácidos nucleicos antisentido a un gen que codifica OGTA076 o a un polipéptido relacionado con OGTA076; y moduladores (por ejemplo, agonistas y antagonistas) de un gen que codifica OGTA076 o un polipéptido relacionado con OGTA076. Un rasgo importante de la presente divulgación es la identificación de genes que codifican OGTA076 involucrados en cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica, cáncer ovárico o cáncer pancreático. El cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático pueden ser tratados (por ejemplo para mejorar los síntomas o para retardar la aparición o progresión) o evitados mediante la administración de un compuesto terapéutico que reduce la función o expresión de OGTA076 en el suero o tejido de sujetos que tienen cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático. Así se proveen aquí una o más de las unidades estructurales antes mencionadas para uso en el tratamiento o profilaxis, por ejemplo en el tratamiento o profilaxis de cáncer, tal como un cáncer definido aquí. La invención también se extiende al uso de dichas unidades estructurales en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de cáncer, por ejemplo un cáncer descrito aquí y usos en un método para el tratamiento del cáncer, por ejemplo un cáncer descrito aquí.

En una realización, uno o más anticuerpos (u otros reactivos de afinidad) enlazándose cada uno específicamente a OGTA076 se administran solos o en combinación con uno o más compuestos terapéuticos o tratamientos adicionales.

En una realización adicional, un producto biológico tal como un anticuerpo (u otro reactivo de afinidad) es alogénico al sujeto al cual es administrado. En otro ejemplo, un OGTA076 humano o un polipéptido relacionado con un OGTA076 humano, una secuencia de nucleótidos que codifica un OGTA076 humano o un polipéptido relacionado con un OGTA076 humano o un anticuerpo (u otro reactivo de afinidad) a un OGTA076 humano o a un polipéptido relacionado con OGTA076 humano, es administrado a un sujeto humano para terapia (por ejemplo para mejorar síntomas o para retardar la aparición o progresión) o profilaxis.

Sin estar limitados por la teoría, se concibe que la actividad terapéutica de los anticuerpos (u otros reactivos de afinidad) que se enlazan específicamente a OGTA076 puede ser alcanzada a través del fenómeno de Citotoxicidad Mediada por Células Dependiente de Anticuerpos (ADCC) (véase, por ejemplo Janeway Jr. C.A. et al., Immunobiology, 5th ed., 2001, Garland Publishing, ISBN 0-8153-3642-X; Pier G.B. et al., Immunology, Infection, and Immunity, 2004, p246-5; Albanell J. et al., Advances in Experimental Medicine and Biology, 2003, 532:p2153-68 and Weng, W.-K. et al., Journal of Clinical Oncology, 2003, 21:p 3940-3947).

Tratamiento y prevención de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático

El cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático se trata o previene mediante la administración a un sujeto que se sospecha de tener o del que se sabe que tiene cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático o que está en riesgo de desarrollar cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático de un compuesto que modula (esto es incrementa o hace disminuir) el nivel de actividad (esto es función) de OGTA076 que esta diferencialmente presente en el suero o tejido de sujetos que tienen cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático en comparación con suero o tejido de sujetos libres de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático. En un ejemplo, el cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático es tratado o evitado administrando a un sujeto del que se sospecha que tiene o se sabe que tiene cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático o que está en riesgo de desarrollar cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático un compuesto que sobre regula (esto es incrementa) el nivel de actividad (esto es función) de OGTA076 que disminuyen en el suero o tejido de sujetos que tienen cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático. Ejemplos de tales compuestos incluyen pero no se limitan a, oligonucleótidos de OGTA076 antisentido, ribozimas, anticuerpos (u otros reactivos de afinidad dirigidos contra OGTA076 y compuestos que inhiben la actividad enzimática de OGTA076. Otros compuestos útiles por ejemplo antagonistas de OGTA076 y moléculas pequeñas antagonistas de OGTA076, pueden ser identificados utilizando ensayos *in vitro*.

El cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático también es tratado o evitado por la administración a

un sujeto del que se sospecha que tiene o se sabe que tiene cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica, cáncer ovárico o cáncer pancreático o que está en riesgo de desarrollar cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica, cáncer ovárico o cáncer pancreático de un compuesto que subregula el nivel de actividad (esto es función) de OGTA076 que se incrementa en el suero o tejidos de sujetos que tienen cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica, cáncer ovárico o cáncer pancreático. Ejemplos de tal compuesto incluyen pero no se limitan a: OGTA076, fragmentos de OGTA076 y polipéptidos relacionados con OGTA076; ácidos nucleicos que codifican OGTA076, un fragmento de OGTA076 y un polipéptido relacionado con OGTA076 (por ejemplo para uso en terapia genética); y para aquellos OGTA076 o polipéptidos relacionados con OGTA076 con actividad enzimática, compuestos o moléculas conocidos por modular la actividad enzimática. Otros compuestos que pueden ser utilizados, por ejemplo agonistas de OGTA076 pueden ser identificados utilizando ensayos *in vitro*.

En otro ejemplo, la terapia o la profilaxis son ajustadas a las necesidades de un sujeto individual. Así en ejemplos específicos, los compuestos que proveen el nivel o función de OGTA076 se administran terapéutica o profilácticamente a un sujeto del que se sospecha que tiene o se sabe que tiene cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica, cáncer ovárico o cáncer pancreático, en quien los niveles de funciones de OGTA076 están ausentes o disminuidos con respecto a un control o a un rango de referencia normal. En ejemplos adicionales, los compuestos que proveen nivel o función de OGTA076 son administrados terapéuticamente o profilácticamente a un sujeto del que se sospecha que tiene o se sabe que tiene cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica, cáncer ovárico o cáncer pancreático en quien los niveles de función de OGTA076 están incrementados con respecto a un control o a un rango de referencia. En ejemplos adicionales, los compuestos que hacen disminuir el nivel de función de OGTA076 son administrados terapéutica o profilácticamente a un sujeto del que se sospecha que tiene o se sabe que tiene cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica, cáncer ovárico o cáncer pancreático en quien los niveles y funciones de OGTA076 están incrementados con respecto a un control o a un rango de referencia. En ejemplos adicionales, los compuestos que hacen disminuir el nivel o función de OGTA076 son administrados terapéutica o profilácticamente a un sujeto del que se sospecha que tiene o se sabe que tiene cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica, cáncer ovárico o cáncer pancreático en quien los niveles o funciones de OGTA076 están disminuidos con respecto a un control o a un rango de referencia. El cambio en la función o nivel de OGTA076 debido a la administración de tales compuestos puede ser detectado fácilmente, por ejemplo, obteniendo una muestra (por ejemplo sangre u orina) y probando *in vitro* los niveles o actividades de OGTA076, o los niveles de ARNm que codifican OGTA076, o cualquier combinación de los anteriores. Tales ensayos pueden ser llevados a cabo antes o después de la administración del compuesto como se describe aquí.

Los compuestos de la divulgación incluyen pero no se limitan a cualquier compuesto, por ejemplo, una molécula orgánica pequeña, proteína, péptido, anticuerpo (u otro reactivo de afinidad), ácido nucleico, etc., que restaura el perfil de OGTA076 hacia lo normal. Los compuestos de la divulgación pueden ser dados en combinación con cualesquiera otros fármacos quimioterapéuticos.

#### 40 Terapia de vacuna

También se describe aquí una composición inmunogénica a una composición farmacéutica, de forma adecuada a una composición de vacuna que comprende OGTA076 o un epítipo que contiene un fragmento del mismo, o un ácido nucleico que codifica OGTA076 o un fragmento del mismo opcionalmente junto con un inmunoadyuvante. La invención también se extiende a dichas composiciones para uso en el tratamiento, por ejemplo para el tratamiento o profilaxis de cáncer, tal como un cáncer descrito aquí. La invención se extiende adicionalmente al uso de dichas composiciones para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de cáncer, por ejemplo un cáncer descrito y el uso de las composiciones en el tratamiento del mismo.

También se provee un método para elevar una respuesta inmune que comprende administrar a un sujeto tales composiciones y un método para tratar o evitar cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica, cáncer ovárico o cáncer pancreático que comprende administrar a un sujeto que así lo requiere una cantidad terapéuticamente efectiva de tales composiciones y tales composiciones para uso en prevenir o tratar un cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica, cáncer ovárico o cáncer pancreático.

Así, el OGTA076 puede ser útil como material antigénico, y puede ser usado en la producción de vacunas para tratamiento o profilaxis de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica, cáncer ovárico o cáncer pancreático. Tal material puede ser "antigénico" y/o "inmunogénico". En general, "antigénico" se entiende con el significado de que la proteína es capaz de ser usada para elevar anticuerpos (u otros reactivos de afinidad) o en efecto es capaz de inducir una respuesta de anticuerpos en un sujeto o un animal experimental. "Inmunogénico" se entiende en el sentido de que la proteína es capaz de provocar una respuesta inmune, por ejemplo, una respuesta inmune protectora en un sujeto o animal experimental. Así, en este último caso, la proteína puede ser capaz no solamente de generar una respuesta de anticuerpos, sino

además, respuestas inmunes no basadas en anticuerpos. “Inmunogénico” también abarca si la proteína puede provocar una respuesta similar a una inmune en una determinación in vitro, por ejemplo, un ensayo de proliferación de células T.

5 La persona experimentada notará que los homólogos o derivados de OGTA076 también encontrará el uso como material antigénico/inmunogénico. Así, por ejemplo las proteínas que incluyen una o más adiciones, eliminaciones, sustituciones o similares son abarcadas por la presente divulgación. Además, puede ser posible reemplazar un aminoácido con otro de “tipos” similar. Por ejemplo, el reemplazo de un aminoácido hidrófobo con otro. Se puede utilizar un programa tal como el programa CLUSTAL para comparar secuencias de aminoácidos. Este programa compara secuencias de aminoácidos y encuentra el alineamiento óptimo insertando espacios en cualquier secuencia según sea apropiado. Es posible calcular la identidad o similitud de aminoácidos (identidad más conservación del tipo de aminoácidos) para un alineamiento óptimo. Un programa como BLASTx alineará el estiramiento más largo de secuencias similares y asignará un valor al ajuste. Es posible así obtener una comparación en donde se encuentran varias regiones de similitud, teniendo cada una calificación diferente. Ambos tipos de análisis son contemplados en la presente divulgación.

15 En el caso de homólogos y derivados, el grado de identidad con una proteína tal como se describe aquí es menos importante que el homólogo o derivado de la misma si retiene su antigenicidad y/o inmunogenicidad. Sin embargo, de manera adecuada se proveen los homólogos o derivados que tienen al menos 60% de similitud (como se discutió más arriba) con las proteínas o polipéptidos descritos aquí. En un ejemplo, se proveen homólogos o derivados que tienen al menos 70% de similitud, por ejemplo al menos 80% de similitud, tales como homólogos o derivados que tienen al menos 90% o incluso 95% de similitud. De manera adecuada, homólogos o derivados tienen al menos 60% de identidad de secuencia con las proteínas o polipéptidos descritos aquí. En un ejemplo homólogos o derivados tienen al menos 70% de identidad, más preferiblemente al menos 80% de identidad. Lo más preferiblemente, homólogos o derivados tiene al menos 90% o incluso 95% de identidad.

20 En una metodología alternativa, los homólogos o derivados podrían ser proteínas de fusión, que incorporan unidades estructurales que hacen más fácil la purificación, por ejemplo, marcando de manera efectiva la proteína o polipéptido deseados. Puede ser necesario retirar la “etiqueta” o puede ser el caso que la proteína de fusión por sí misma retenga suficiente antigenicidad para ser útil.

25 Es bien sabido que es posible cribar una proteína o polipéptido antigénicos para identificar regiones epitópicas, esto es, aquellas regiones que son responsables por la antigenicidad o inmunogenicidad de la proteína o polipéptido. Pueden utilizarse métodos bien conocidos por la persona experimentada para probar fragmentos y/o homólogos y/o derivados en cuanto a antigenicidad. Así, los fragmentos de la presente divulgación deberían incluir una o más de tales regiones epitópicas o ser suficientemente similares a tales regiones para retener sus propiedades antigénicas/inmunogénicas. Así, para fragmentos de acuerdo con la presente divulgación el grado de identidad es tal vez irrelevante, puesto que pueden ser 100% idénticas a una parte particular de una proteína o polipéptido, homólogo o derivado como se describe aquí. El problema clave, una vez más, es que el fragmento retenga las propiedades antigénicas/inmunogénicas de la proteína de la cual se deriva.

30 Lo que es importante para homólogos, derivados y fragmentos es que posean al menos un grado de la antigenicidad/inmunogenicidad de la proteína o polipéptido de los cuales se derivan. Así, en un ejemplo adicional, se proveen fragmentos antigénicos o inmunogénicos de OGTA076, o de homólogos o derivados de los mismos.

35 El OGTA076, o fragmentos antigénicos del mismo, pueden proveerse solos, como una preparación purificada o aislada. Pueden ser provistos como parte de una mezcla con una o más proteínas adicionales de la divulgación, o fragmentos antigénicos de las mismas. En un ejemplo adicional, por lo tanto, la divulgación provee una composición antigénica que comprende OGTA076 y/o uno o más fragmentos antigénicos del mismo. Tal composición puede ser usada para la detección y/o diagnóstico de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático.

40 Las composiciones de vacuna de acuerdo con la divulgación pueden ser bien sea una composición de vacuna profiláctica o terapéutica.

45 Las composiciones de vacuna de la divulgación pueden incluir uno o más adyuvantes (inmunoestimulantes). Ejemplos bien conocidos en el arte incluyen geles inorgánicos tales como hidróxido de aluminio, emulsiones de agua en aceite tales como adyuvante incompleto de Freund. Otros adyuvantes útiles serán bien conocidos para la persona experimentada.

50 Adyuvantes adecuados para uso en composiciones de vacunas para el tratamiento de cáncer incluyen: lípido A monofosforilo 3De-O-acilado (conocido como 3D-MPL o simplemente MPL, véase WO92/116556), una saponina, por ejemplo QS21 o QS7, y agonistas de TLR4 tales como una molécula que contiene CpG, por ejemplo como se divulga en WO95/26204.

55 Los adyuvantes empleados pueden ser una combinación de componentes, por ejemplo MPL y QS21 o MPL, QS21 y una unidad estructural que contiene CpG.

Los adyuvantes pueden ser formulados en emulsiones de aceite en agua o formulaciones liposómicas.

Tales preparaciones pueden incluir otros vehículos.

5 En otro ejemplo, una preparación de oligonucleótidos que comprende 10 o más nucleótidos consecutivos complementarios a una secuencia de nucleótidos que codifica OGTA076 o fragmentos de un péptido de OGTA076 se utiliza en vacunas para el tratamiento de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático. Tales preparaciones pueden incluir adyuvantes u otros vehículos.

Inhibición de OGTA076 para tratar cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático

10 En un ejemplo, el cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático son tratados o evitados por la administración de un compuesto que antagoniza (inhibe) los niveles y/o funciones de OGTA076 los cuales son elevados en el suero o tejido de sujetos que tienen cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático en  
15 comparación con suero o tejido de sujetos libres de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático.

Los compuestos útiles para este propósito incluyen pero no se limitan a anticuerpos anti-OGTA076 (u otros reactivos de afinidad, y fragmentos y derivados que contienen la región de enlazamiento de los mismos), OGTA076 antisentido o ácidos nucleicos de ribozima, y ácidos nucleicos que codifican OGTA076 disfuncional que son utilizados para  
20 “anular” la función de OGTA076 endógena por recombinación homóloga (véase, por ejemplo Capecchi, 1989, Science 244:1288-1292). Otros compuestos que inhiben la función de OGTA076 pueden ser identificados por el uso de ensayos *in vitro* conocidos, por ejemplo ensayos de la capacidad de un compuesto de prueba para inhibir el enlazamiento de OGTA076 a otra proteína u otro asociado de enlazamiento, o para inhibir una función de OGTA076 conocida. De manera preferible tal inhibición es probada *in vitro* o en un cultivo celular, pero también pueden emplearse  
25 ensayos genéticos. Las tecnologías preferidas pueden ser usadas también para detectar niveles de OGTA076 antes y después de la administración del compuesto. Preferiblemente, se utilizan ensayos *in vitro* o *in vivo* adecuados para determinar el efecto de un compuesto específico y si su administración es indicada para el tratamiento del tejido afectado, tal como se describe en más detalle más adelante.

30 En un ejemplo específico, un compuesto que inhibe la función (actividad) de OGTA076 se administra terapéutica o profilácticamente a un sujeto en quien se detecta un nivel incrementado en suero o tejido o actividad funcional de OGTA076 (por ejemplo mayor que el nivel normal o nivel deseado) en comparación con suero o tejido de sujetos libres de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático o un rango de referencia predeterminado. Pueden emplearse métodos estándar en el arte para medir el incremento en el nivel o función de OGTA076, como se delinea  
35 más arriba. Composiciones inhibitorias de OGTA076 preferidas incluyen moléculas pequeñas, esto es, moléculas de 1000 daltons o menos. Tales moléculas pequeñas pueden ser identificadas por los métodos de criba descritos aquí.

Ensayos para compuestos terapéuticos o profilácticos

La presente divulgación también provee ensayos para uso en descubrimiento de fármacos con el fin de identificar o verificar la eficacia de compuestos para el tratamiento o prevención de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer  
40 pancreático.

Así se provee un método para cribar compuestos que modulan la actividad de OGTA076, comprendiendo el método: (a) poner en contacto OGTA076 o una porción biológicamente activa del mismo con un compuesto candidato; (b) determinar si la actividad de OGTA076 es modulada por el mismo. Tal proceso puede comprender (a) poner en  
45 contacto OGTA076 o una porción biológicamente activa del mismo con un compuesto candidato en una muestra; y (b) comparar la actividad de OGTA076 o una porción biológicamente activa del mismo en dicha muestra después de entrar en contacto con dicho compuesto candidato con actividad de OGTA076 a una porción biológicamente activa del mismo en dicha muestra antes de entrar en contacto con dicho compuesto candidato, o con un nivel de referencia de actividad.

50 El método de criba puede ser un método de criba para compuestos que inhiben la actividad de OGTA076.

El OGTA076 o una porción biológicamente activa del mismo pueden, por ejemplo, ser expresados en o por una célula. El OGTA076 o una porción biológicamente activa del mismo pueden, por ejemplo, ser aislados a partir de células que lo expresan. El OGTA076 o una porción biológicamente activa del mismo pueden ser, por ejemplo, inmovilizados sobre una fase sólida.

55 También se provee un método para cribar compuestos que modulen la expresión de OGTA076 o un ácido nucleico que codifica OGTA076, comprendiendo el método: (a) poner en contacto células que expresan OGTA076 o ácido

nucleico que codifica OGTA076 con un compuesto candidato; (b) determinar si la expresión de OGTA076 o un ácido nucleico que codifica OGTA076 es modulada por el mismo. Tal proceso puede comprender (a) poner en contacto células que expresen OGTA076 o un ácido nucleico que codifica OGTA076 con un compuesto candidato en una muestra; y (b) comparar la expresión de OGTA076 o un ácido nucleico que codifica OGTA076 por células en dicha muestra después de entrar en contacto con dicho compuesto candidato con la expresión de OGTA076 o un ácido nucleico que codifica OGTA076 de células en dicha muestra antes de entrar en contacto con dicho compuesto candidato, o con un nivel de expresión de referencia.

El método puede ser un método para cribar compuestos que inhiben la expresión de OGTA076 o un ácido nucleico que codifica OGTA076.

- 10 Otros ejemplos de la divulgación incluyen: un compuesto obtenible por un método de criba antes mencionado, un compuesto que modula la actividad o expresión de OGTA076 o un ácido nucleico que codifica OGTA076, por ejemplo un compuesto que inhibe la actividad o expresión de OGTA076 a un ácido nucleico que codifica OGTA076.

15 Tal compuesto es provisto para uso en el tratamiento o prevención de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica, cáncer ovárico o cáncer pancreático. También se provee un método para tratar o prevenir cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica, cáncer ovárico o cáncer pancreático que comprende administrar a un sujeto que así lo requiere una cantidad terapéuticamente efectiva de tal compuesto.

20 Los compuestos de prueba pueden ser ensayados en cuanto a su capacidad para restaurar los niveles de OGTA076 en un sujeto que tiene cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica, cáncer ovárico o cáncer pancreático hacia niveles encontrados en sujetos libres de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica, cáncer ovárico o cáncer pancreático o para producir cambios similares en modelos animales experimentales de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica, cáncer ovárico o cáncer pancreático. Los compuestos capaces de restaurar los niveles de OGTA076 en un sujeto que tiene cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica, cáncer ovárico o cáncer pancreático hacia niveles encontrados en sujetos libres de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica, cáncer ovárico o cáncer pancreático o para producir cambios similares en modelos animales experimentales de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica, cáncer ovárico o cáncer pancreático pueden ser utilizados como compuestos candidato para posterior descubrimiento de fármacos, usados terapéuticamente. La expresión de OGTA076 puede ser probada mediante las Tecnologías Preferidas, inmunoensayos, electroforesis en gel seguida por visualización, detección de actividad de OGTA076, o cualquier otro método revelado aquí o conocido por los experimentados en el arte. Tales ensayos pueden ser utilizados para cribar fármacos candidato, en monitorización clínica o en desarrollo de fármacos, en donde la abundancia de OGTA076 puede servir como un marcador subrogado para la enfermedad clínica.

En diversos ejemplos específicos, los ensayos *in vitro* pueden ser llevados a cabo con células representativas de los tipos celulares involucrados en el trastorno de un sujeto, para determinar si un compuesto tiene efecto deseado sobre tales tipos de células.

40 Los compuestos para uso en terapia pueden ser probados en sistemas de modelo animal adecuados antes de ser probados en humanos, incluyendo pero no limitándose a ratas, ratones, pollos, vacas, monos, conejos, etc. Para pruebas *in vivo*, antes de la administración a humanos, puede usarse cualquier sistema de modelo animal conocido en el arte. Ejemplos de modelos animales de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica, cáncer ovárico o cáncer pancreático incluyen pero no se limitan a xenoinjertos de líneas celulares de cáncer colorrectal humano tales como MDA-MB-345 en ratones SCID deprimidos en estrógenos, Eccles et al. 1994 Cell Biophysics 24/25, 279; xenoinjertos de líneas celulares de cáncer de células renales tales como LABAZ1 en ratones con compromiso inmune, Zisman et al, Cancer Research 63, 4952-4959, August 15, 2003; xenoinjertos de líneas celulares de carcinoma hepatocelular tales como MHCC97 en ratones desnudos, Tian et al., Br J 5 Cancer 1999 Nov;81(5):814-21; xenoinjertos de líneas celulares de cáncer de pulmón de células no pequeñas tales como A549 y H460 y xenoinjertos de líneas celulares de cáncer pulmonar de células pequeñas tales como NCI-H345; xenoinjertos de líneas celulares de leucemia linfocítica crónica tales como WSU-CLL en ratones SCID, Mohammad et al, Leukaemia. 1996 Jan; 10(1):130-7; xenoinjertos de líneas celulares de cáncer ovárico tales como IGROV1 en ratones desnudos, Benard et al, Cancer Res. 1985 Oct;45(10):4970-9 o xenoinjertos de líneas celulares de cáncer pancreático tales como MIA PaCa-2 en ratones desnudos, Marincola et al., J Surg Res 1989 Dec;47(6):520-9. Pueden ser utilizados para probar compuestos que modulan los niveles de OGTA076, puesto que la patología exhibida en estos modelos es similar a la de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica, cáncer ovárico o cáncer pancreático. También es evidente para los experimentados en el arte que con base en la presente divulgación, pueden producirse animales transgénicos con mutaciones "de anulación" del gen o genes que codifican OGTA076. Una mutación "de anulación" de un gen es una mutación que hace que el gen mutado no sea expresado, o expresado de forma aberrante o a un nivel bajo, de tal manera que la actividad asociada con el producto genético es casi o

completamente ausente. Preferiblemente, el animal transgénico es un mamífero; más preferiblemente, el animal transgénico es un ratón.

En un ejemplo, los compuestos de prueba que modulan la expresión de OGTA076 son identificados en animales no humanos (por ejemplo, ratones, ratas, monos, conejos y cobayas), por ejemplo modelos animales no humanos para cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático que expresan OGTA076. De acuerdo con este ejemplo, un compuesto de prueba o un compuesto de control es administrado a los animales, y se determina el efecto de compuestos de pruebas sobre la expresión de OGTA076. Un compuesto de prueba que altera la expresión de OGTA076 puede ser identificado comparando el nivel de OGTA076 (o de ARNm que codifica el mismo) en un animal o grupo de animales tratados con un compuesto de prueba con el nivel de OGTA076 o ARNm en un animal o grupo de animales tratados con un compuesto de control. Las técnicas conocidas para los experimentados en el arte pueden ser utilizadas para determinar los niveles de ARNm y proteína, por ejemplo hibridación *in situ*. Los animales pueden o pueden no ser sacrificados para probar los efectos de un compuesto de prueba.

En otro ejemplo, los compuestos de prueba que modulan la actividad de OGTA076 o una porción biológicamente activa del mismo son identificados en animales no humanos (por ejemplo ratones, ratas, monos, conejos y cobayas), por ejemplo modelos animales no humanos para cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático, que expresan OGTA076. De acuerdo con este ejemplo, un compuesto de prueba o un compuesto de control se administran a los animales, y se determina el efecto de un compuesto de prueba sobre la actividad de OGTA076. Un compuesto de prueba que altera la actividad de OGTA076 puede ser identificado probando animales tratados con un compuesto de control y animales tratados con el compuesto de prueba. La actividad de OGTA076 puede establecerse detectando la inducción de un segundo mensajero celular de OGTA076 (por ejemplo,  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular, diacilglicerol, IP3, etc.), que detecta la actividad catalítica o enzimática de OGTA076 o un asociado de enlazamiento del mismo, detectando la inducción de un gen informador (por ejemplo un elemento regulador que responde a OGTA076 enlazado operativamente a un ácido nucleico que codifica un marcador detectable, tal como luciferasa o proteína fluorescente verde), o detectando una respuesta celular (por ejemplo diferenciación celular o proliferación celular). Las técnicas conocidas por los experimentados en el arte pueden ser utilizadas para detectar cambios en la actividad de OGTA076 (véase, por ejemplo, Patente de los Estados Unidos No.5,401,639).

En aún otro ejemplo, compuestos de prueba que modulan el nivel de expresión de OGTA076 son identificados en sujetos humanos que tienen cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático, por ejemplo, aquellos que tienen cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático severo. De acuerdo con este ejemplo, un compuesto de prueba o un compuesto de control es administrado al sujeto humano, y se determina el efecto de un compuesto de prueba sobre la expresión de OGTA076 analizando la expresión de OGTA076 o el ARNm que codifica el mismo en una muestra biológica (por ejemplo suero, plasma u orina). Un compuesto de prueba que altera la expresión de OGTA076 puede ser identificado comparando el nivel de OGTA076 o de ARNm que codifica el mismo en un sujeto o grupo de sujetos tratados con un compuesto de control con respecto a aquel sujeto o grupo de sujetos tratados con un compuesto de prueba. Alternativamente, las alteraciones en la expresión de OGTA076 pueden ser identificadas comparando el nivel de OGTA076 o ARNm que codifica el mismo en un sujeto o grupo de sujetos antes y después de la administración de un compuesto de prueba. Las técnicas conocidas por los experimentados en el arte pueden ser usados para obtener la muestra biológica y analizar el ARNm o la expresión proteínica. Por ejemplo, las Tecnologías Preferidas descritas aquí pueden ser utilizadas para establecer cambios en el nivel de OGTA076.

En otro ejemplo, los compuestos de prueba que modulan la actividad de OGTA076 son identificados en sujetos humanos que tienen cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático (preferiblemente aquellos con cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático severo). En este ejemplo, un compuesto de prueba o un compuesto de control es administrado al sujeto humano, y se determina el efecto de un compuesto de prueba sobre la actividad de OGTA076. Un compuesto de prueba que altera la actividad de OGTA076 puede ser identificado comparando muestras biológicas de sujetos tratados con un compuesto de control con muestras de sujetos tratados con el compuesto de prueba. Alternativamente, las alteraciones en la actividad de OGTA076 pueden ser identificadas comparando la actividad de OGTA076 en un sujeto o grupo de sujetos antes y después de la administración de un compuesto de prueba. La actividad de OGTA076 puede ser establecida detectando en una muestra biológica (por ejemplo, suero, plasma u orina) la inducción de una ruta de transducción de la señalización celular de OGTA076 (por ejemplo  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular, diacilglicerol, IP3, etc.), actividad catalítica o enzimática de OGTA076 o un asociado de enlazamiento del mismo, o una respuesta celular, por ejemplo, diferenciación celular, o proliferación celular. Pueden usarse técnicas conocidas para los experimentados en el arte para detectar cambios en la inducción de un segundo mensajero de OGTA076 o cambios en una respuesta celular. Por ejemplo, puede usarse RT-PCR para detectar cambios en la inducción de un segundo mensajero celular.

En un ejemplo, se selecciona un compuesto de prueba que cambia el nivel de expresión de OGTA076 hacia niveles detectados en sujetos de control (por ejemplo humanos libres de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado,

cáncer de pulmón, leucemia linfoide (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático) para pruebas o usos terapéuticos posteriores. En otro ejemplo, se selecciona un compuesto de prueba que cambia la actividad de OGTA076 hacia la actividad encontrada en sujetos de control (por ejemplo humanos libres de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfoide (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático para pruebas o usos terapéuticos posteriores.

En otro ejemplo, los compuestos de prueba que reducen la severidad de uno o más síntomas asociados con cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfoide (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático son identificados en sujetos humanos que tienen cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfoide (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático, por ejemplo, sujetos con cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfoide (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático. De acuerdo con este ejemplo, un compuesto de prueba o un compuesto de control es administrado a los sujetos, y se determina el efecto de un compuesto de prueba sobre uno o más síntomas de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfoide (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático. Un compuesto de prueba que reduce uno o más síntomas puede ser identificado comparando los sujetos tratados con un compuesto de control con sujetos tratados con el compuesto de prueba. Las técnicas conocidas para los médicos familiarizados con cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfoide (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático pueden ser utilizados para determinar si un compuesto de prueba reduce uno o más síntomas asociados con cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfoide (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático. Por ejemplo, un compuesto que reduce la carga tumoral en un sujeto que tiene cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfoide (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático será beneficioso para sujetos que tienen cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfoide (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático.

En un ejemplo, un compuesto de prueba que reduce la severidad de uno o más síntomas asociados con cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfoide (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático en un humano que tiene cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfoide (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático es seleccionado para pruebas o usos terapéuticos posteriores.

#### Composiciones terapéuticas y profilácticas y su uso

La invención provee un anticuerpo que es capaz de enlazarse específicamente al antígeno 75 de linfocitos para uso en el tratamiento de cáncer de ovario o cáncer de pulmón en donde dicho anticuerpo contiene o esta conjugado a una unidad estructural terapéutica.

También se divulgan métodos de tratamiento (y profilaxis) que comprenden administrar a un sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la divulgación. En un ejemplo, el compuesto es sustancialmente purificado (por ejemplo sustancialmente libre de sustancias que limitan su efecto o producen efectos laterales indeseados). El sujeto es por ejemplo un animal, incluyendo pero no limitándose a animales tales como vacas, cerdos, caballos, pollos, gatos, perros, etc., tal como un mamífero, en particularmente un humano. En una realización específica, un mamífero no humano es el sujeto.

Se describen más arriba formulaciones y métodos de administración que pueden ser empleados cuando el compuesto comprende un ácido nucleico; a continuación se describen formulaciones y rutas de administración apropiadas adicionales.

Se conocen diversos sistemas de administración y pueden ser utilizados para administrar un compuesto de la invención, por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, células recombinantes capaces de expresar el compuesto, endocitosis mediada por receptores (véase, por ejemplo, Wu y Wu, 1987, J. Biol. Chem. 262:4429-4432), construcción de un ácido nucleico como parte de un vector retroviral u otro, etc. Los métodos de introducción pueden ser entéricos o parenterales e incluyen pero no se limitan a rutas intradérmicas, intramusculares, intraperitoneales, intravenosas, subcutáneas, intranasales, epidurales y orales. Los compuestos pueden ser administrados por cualquier ruta conveniente, por ejemplo por infusión o inyección de bolus, por absorción a través de recubrimientos epiteliales o mucocutáneos (por ejemplo, mucosa oral, mucosa rectal e intestinal, etc.) y pueden ser administrados junto con otros agentes biológicamente activos. La administración puede ser sistémica o local. Además puede ser deseable introducir las composiciones farmacéuticas de la invención en el sistema nervioso central mediante cualquier ruta adecuada, incluyendo inyección intraventricular e intratecal; la inyección intraventricular puede ser facilitada por un catéter intraventricular, por ejemplo, conectado a un depósito, tal como un depósito de Ommaya. La administración pulmonar también puede ser empleada, por ejemplo, mediante el uso de un inhalador nebulizador, y formulación con un agente de formación de aerosoles.

En un ejemplo específico, puede ser deseable administrar las composiciones farmacéuticas de la invención localmente al área que requiere el tratamiento; esto puede lograrse, por ejemplo, y no a manera de limitación, mediante infusión

local durante cirugía, aplicación tópica, por ejemplo por inyección, por medio de un catéter o por medio de un implante, siendo dicho implante de un material poroso, no poroso o gelatinoso, incluyendo membranas, tales como membranas sialásticas o fibras. En un ejemplo, la administración puede ser por inyección directa en un tejido colorrectal, de riñón, de hígado, de pulmón, linfoide, de ovario o pancreático en el sitio (o sitio previo) de un tumor maligno o de un tejido neoplásico o preneoplásico.

En otro ejemplo, el compuesto puede ser administrado en una vesícula, en particular un liposoma (véase Langer, 1990, *Science* 249:1527-1533; Treat et al., in *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer*, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, *ibid.*, pp. 317-327; véase en general *ibid.*).

En aún otro ejemplo, el compuesto puede ser administrado en un sistema de liberación controlada. En un ejemplo, puede usarse una bomba (véanse Langer, *supra*; Sefton, 1987, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201; Buchwald et al., 1980, *Surgery* 88:507; Saudek et al., 1989, *N. Engl. J. Med.* 321:574). En otro ejemplo, pueden usarse materiales poliméricos (véase *Medical Applications of Controlled Release*, Langer and Wise (eds.), CRC Press, Boca Raton, Florida (1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance*, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas, J., 1983, *Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23:61; see also Levy et al., 1985, *Science* 228:190; During et al., 1989, *Ann. Neurol.* 25:351; Howard et al., 1989, *J. Neurosurg.* 71:105). En aún otro ejemplo, puede colocarse un sistema de liberación controlada en proximidad a la diana terapéutica, esto es el colon, riñón, hígado, pulmón, ovario o páncreas requiriendo así solamente una fracción de la dosis sistémica (véanse, por ejemplo Goodson, in *Medical Applications of Controlled Release*, *supra*, vol. 2, pp. 115-138 (1984)).

Otros sistemas de liberación controlada son discutidos en la revisión hecha por Langer (1990, *Science* 249:1527-1533).

En un ejemplo específico donde el compuesto de la divulgación es un ácido nucleico que codifica una proteína, el ácido nucleico puede ser administrado *in vivo* para promover la expresión de su proteína codificada, construyéndolo como parte de un vector de expresión de ácido nucleico y administrándolo de tal manera que se haga intracelular, por ejemplo, mediante el uso de un vector retroviral (véase la Patente de los Estados Unidos No. 4,980,286), o por inyección directa, o mediante el uso de un bombardeo con micropartículas (por ejemplo, una pistola de genes; Biolistic, Dupont), o recubrimiento con lípidos o receptores de la superficie celular o agentes de transfección, o administrándolo en un enlace a un péptido tipo Homeobox del que se sabe entra al núcleo (véase por ejemplo Joliet et al., 1991, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:1864-1868), etc. Alternativamente, un ácido nucleico puede ser introducido por vía intracelular e incorporarse dentro del ADN de la célula huésped para expresión, por recombinación homóloga.

La presente divulgación también provee composiciones farmacéuticas. Tales composiciones comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, y un portador farmacéuticamente aceptable. En un ejemplo específico, el término "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o de un estado o que aparezca listado en la U.S. Pharmacopeia u otra farmacopea reconocida en general para uso en animales, y más particularmente en humanos. El término "portador" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el cual se administra el agente terapéutico. Tales portadores farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluyendo los de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. El agua puede ser un portador adecuado cuando la composición farmacéutica se administra por vía intravenosa. Las soluciones salinas y las soluciones acuosas de dextrosa y glicerol también pueden ser empleadas como portadores líquidos, particularmente para soluciones inyectables. Los excipientes farmacéuticos aceptables incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, sílica gel, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol, propilén glicol, agua, etanoles y similares. La composición, si se desea, puede contener también cantidades menores de agentes humectantes o emulsificantes, o agentes reguladores del pH. Estas composiciones pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida y similares. La composición puede ser formulada como un supositorio, con aglomerantes y portadores tradicionales tales como triglicéridos. La formulación oral puede incluir portadores estándar tales como grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, celulosa, carbonato de magnesio, etc. Ejemplos de portadores farmacéuticos aceptables están descritos en "Remington Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin. Tales composiciones contendrán una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto, por ejemplo, en forma purificada, junto con una cantidad adecuada de un portador de tal forma que provea la forma de administración apropiada al sujeto. La formulación debería adecuarse al modo de administración.

En un ejemplo, la composición es formulada de acuerdo con procedimientos de rutina como una composición farmacéutica adaptada para administración intravenosa a seres humanos. Típicamente las composiciones para administración intravenosa son soluciones en un regulador acuoso isotónico estéril. Cuando sea necesario, la composición puede incluir también un agente solubilizante y un anestésico local tal como lidocaína para suavizar el dolor en el sitio de la inyección. En general, los ingredientes son suministrados bien sea separadamente o mezclados entre sí en formas de dosificación unitaria, por ejemplo, como un polvo liofilizado o un concentrado libre de agua en un recipiente sellado herméticamente tal como una ampolla o saquito que indica la cantidad de agente activo. Cuando la composición va a ser administrada por infusión, puede ser dispensada con una botella de infusión que contiene agua o solución salina de grado farmacéutico estéril. Cuando la composición es administrada por inyección, puede

proveerse una ampolla de agua estéril para inyección o solución salina de tal manera que los ingredientes puedan ser mezclados antes de la administración.

5 Los compuestos de la divulgación pueden ser formulados como fórmulas neutras o en sal. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas con grupos amino libre tales como los derivados de ácidos clorhídrico, fosfórico, acético, oxálico, tartárico, etc., y aquellos formados con grupos carbonilo libre tales como los derivados de sodio, potasio, amonio, calcio, interóxidos férricos, isopropilamina, trietilamina, 2-etilaminoetanol, histidina, procaína, etc.

10 La cantidad del compuesto de la divulgación que será efectivo en el tratamiento de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático puede determinarse mediante técnicas clínicas estándar. Además, pueden emplearse opcionalmente ensayos *in vitro* para ayudar a identificar los rangos de dosificación óptimos. La dosis precisa que se va a emplear en la formulación dependerá también de la ruta de administración, y de las heridas de la enfermedad o trastorno, y deberían ser decididos de acuerdo con el juicio del médico tratante y de las circunstancias de cada sujeto. Sin embargo, los rangos de dosificación adecuados para administración intravenosa son generalmente de 20-500 microgramos de compuesto activo por kilogramo de peso corporal. Los rangos de dosificación adecuados para administración intranasal son en general de aproximadamente 0.01 pg/kg de peso corporal a 100 por ejemplo 10 tal como 1 mg/kg de peso corporal. Las dosis efectivas pueden ser extrapoladas a partir de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de prueba *in vitro* o con modelo animal.

20 Los supositorios contienen en general ingrediente activo en el rango de 0.5% a 10% en peso; las formulaciones orales contienen preferiblemente 10% a 95% de ingrediente activo.

25 La divulgación también provee un paquete o kit farmacéutico que comprende uno o más contenedores rellenos con uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas y la divulgación. Asociados opcionalmente con tales contenedores puede haber una notificación en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regule la manufactura, uso o venta de productos farmacéuticos o biológicos, notificación que refleja (a) la aprobación por la agencia de la manufactura, uso o venta para administración humana, (b) instrucciones para uso, o ambas.

Determinación de la abundancia de OGTA076 por tecnología de generación de imágenes

Una ventaja de la determinación de la abundancia de OGTA076 por la tecnología de generación de imágenes puede ser que tal método es no invasivo (salvo los reactivos que pueden ser necesarios para ser administrados) y no hay necesidad de extraer una muestra del sujeto.

30 Las tecnologías de generación de imágenes adecuadas incluyen tomografía de emisión de positrones (PET) y tomografía computarizada de emisión de fotones individuales. La visualización de OGTA076 utilizando tales técnicas requiere la incorporación o enlazamiento de un marcador adecuado, por ejemplo un radiotrazador tal como <sup>18</sup>F, <sup>11</sup>C o <sup>123</sup>I (véase por ejemplo NeuroRx - The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics (2005) 2(2), 348-360 e *idem* páginas 361-371 para detalles adicionales acerca de las técnicas. Los radiotrazadores u otros marcadores pueden ser incorporados en OGTA076 por administración al sujeto (por ejemplo por inyección) de un ligando específico marcado adecuadamente. Alternativamente puede ser incorporado en un reactivo de afinidad de enlazamiento (por ejemplo anticuerpo) específico para OGTA076 el cual puede ser administrado al sujeto (por ejemplo por inyección). Para discusión acerca del uso de anticuerpos para generación de imágenes véase por ejemplo Orlova A, Magnusson M, Eriksson TL, Nilsson M, Larsson B, Hoiden-Guthenberg I, Widstrom C, Carlsson J, Tolmachev V, Stahl S, Nilsson FY, Tumor imaging using a picomolar affinity HER2 binding Affibody molecule, Cancer Res. 2006 Apr 15;66(8):4339-48).

Diagnostico y tratamiento de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático usando inmunohistoquímica.

45 La inmunohistoquímica es una excelente técnica de detección y por lo tanto puede ser muy útil en el diagnóstico y tratamiento de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático. La inmunohistoquímica puede ser utilizada para detectar, diagnosticar o monitorizar cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer ovárico o cáncer pancreático a través de la localización de antígenos de OGTA076 en secciones de tejido mediante el uso de anticuerpos marcados (u otros reactivos de afinidad), derivados y análogos de los mismos, los cuales se enlazan específicamente a OGTA076, como reactivos específicos a través de interacciones antígeno-anticuerpo que son visualizados por un marcador tal como un colorante fluorescente, enzima, elemento radioactivo u oro coloidal.

55 El avance de la tecnología de anticuerpos monoclonales ha sido de gran significado en el aseguramiento de la ubicación de la inmunohistoquímica en el diagnóstico microscópico exacto moderno de los neoplasmas humanos. La identificación de células transformadas neoplásicamente diseminadas por inmunohistoquímica permite un dibujo más claro de la invasión por cáncer y metástasis, así como de la evolución de la inmunofenotipo asociado a las células tumorales hacia una malignidad incrementada. Las metodologías terapéuticas antineoplásicas futuras pueden incluir

una variedad de inmunoterapias individualizadas, específicas para el patrón inmunofenotípico particular asociado con cada enfermedad neoplásica del paciente individual. Para una discusión adicional véase por ejemplo Bodey B. The significance of immunohistochemistry in the diagnosis and therapy of neoplasms, *Expert Opin Biol Ther.* 2002 Apr;2(4):371-93.

- 5 Ejemplo 1: Identificación de proteínas de membrana expresadas en muestras de sangre y tejido de cáncer colorrectal, leucemia linfocítica crónica y cáncer pancreático utilizando electroforesis en gel 1D

Utilizando el protocolo de referencia siguiente, las proteínas de membrana extraídas de muestras de tejido de cáncer colorrectal, leucemia linfocítica crónica y cáncer pancreático fueron separadas por gel 1D y analizadas.

1.1 Materiales y métodos

- 10 1.1.1- Fraccionamiento de la membrana de plasma

Las células recuperadas del epitelio de un cáncer colorrectal, leucemia linfocítica crónica o cáncer pancreático fueron sometidas a lisis y sometidas a centrifugación a 1000G. El sobrenadante fue separado y subsecuentemente centrifugado a 3000G. Una vez más el sobrenadante fue separado y fue luego centrifugado a 100 000G.

La pella resultante fue recuperada y puesta sobre un gradiente de sacarosa de 15-60%.

- 15 Se utilizó inmunoprecipitación western para identificar marcadores subcelulares, y se reunieron las fracciones de membrana de plasma.

La solución reunida fue analizada directamente sobre geles 1D (véase sección 1.1.4 más abajo), y fraccionada adicionalmente en fracciones para enlazamiento con heparina y enlazamiento con nucleótidos como se describe a continuación.

- 20 1.1.2- Fracción de enlazamiento a heparina de membrana de plasma

La solución reunida de 1.1.1 fue aplicada a una columna de heparina, eluida de la columna y analizada sobre geles 1D (véase sección 1.1.4 más abajo).

1.1.3- Fracción de enlazamiento a nucleótido en plasma

- 25 La solución reunida de 1.1.1 anterior fue aplicada a una columna de Cibacrom Blue 3GA, eluida de la columna y analizada sobre geles 1D (véase sección 1.1.4 más abajo).

1.1.4- Tecnología de gel 1D

Las pellas de proteína o membrana fueron solubilizadas en un regulador de muestra 1D (1-2 µg/µl). El regulador de muestra y la mezcla de proteínas fueron calentados entonces a 95°C durante 3 minutos.

- 30 Un gel de gradiente de acrilamida de 9-16% fue fusionado con un gel de apilamiento y un peine de apilamiento de acuerdo con el procedimiento descrito en Ausubel F.M. et al., eds., 1989, *Current Protocols in Molecular Biology*, Vol. II, Green Publishing Associates, Inc., and John Wiley & Sons, Inc., New York, section 10.2.

30-50 microgramos de las mezclas de proteínas obtenidas del detergente y los estándares de peso molecular (66, 45, 31, 21, 14 kDa) fueron agregados a los geles de apilamiento utilizando una punta de pipeta de 10 microlitros y las muestras fueron analizadas a 40 mA durante 5 horas.

- 35 Las placas fueron entonces abiertas, el gel colocado en una bandeja de fijador (10% de ácido acético, 40% de etanol, 50% de agua) y agitadas durante la noche. Después de esto, el gel fue cebado durante 30 minutos con agitación en una solución de cebador de ácido acético al 7.5% (75ml), SDS al 0.05% (5ml de 10%). El gel fue incubado entonces con un colorante fluorescente (ácido acético al 7.5%, OGS al 0.06% colorante preparado propio (600 µl)) con agitación durante 3 horas. El Sypro Red (Molecular Probes, Inc., Eugene, Oregon) es un colorante adecuado para este propósito.  
40 Se divulga un colorante fluorescente preferido en la Solicitud de los Estados Unidos No. 09/412,168, presentada el 5 de octubre.

- 45 Un resultado elegible por ordenador fue producido generando imágenes de los geles teñidos con fluorescencia con un escáner Apollo 3 (Oxford Glycosciences, Oxford, Reino Unido). Este escáner ha sido desarrollado a partir del escáner descrito en WO 96/36882 y en la tesis de Ph.D. de David A. Basiji, titulada "Development of a High-throughput Fluorescence Scanner Employing Internal Reflection Optics and Phase-sensitive Detection (Total Internal Reflection, Electrophoresis)", University of Washington (1997), Volume 58/12-B of *Dissertation Abstracts International*, página 6686. La última realización de este instrumento en las siguientes mejoras: El gel es transportado a través del escáner sobre un sistema de guía de tornillo de precisión. Esto es preferible para depositar la placa de vidrio sobre el sistema impulsado por una cinta que está definido en la tesis de Basiji puesto que provee un medio reproducible de transportar  
50 de manera exacta la pasta de gel a la óptica de generación de imágenes.

El gel es asegurado en el escáner contra tres topes de alineamiento que sostienen rápidamente la placa de vidrio en

una posición conocida. Haciendo esto en conjunto con el sistema de transporte de precisión anterior y por el hecho de que el gel está unido a la placa de vidrio, la posición absoluta del gel puede ser predicha y registrada. Esto asegura que las coordenadas exactas de cada rasgo del gel puedan ser comunicadas al robot de corte para la escisión. El robot de corte tiene una disposición de montaje idéntica a la de la placa de vidrio para preservar la exactitud posicional.

- 5 El soporte que sostiene el gel en su lugar tiene marcadores fluorescentes integrales (designados M1, M2, M3) que son utilizados para corregir la geometría de la imagen y son una característica de control de calidad para confirmar que el barrido ha sido llevado a cabo correctamente.

10 Los componentes ópticos del sistema han sido invertidos. El láser, el espejo, la guía de onda y otros componentes ópticos están ahora por encima de la placa de vidrio que está siendo escaneada. La realización de la tesis de Basiji los tiene por debajo. La placa de vidrio por lo tanto es montada sobre el lado inferior del gel del escáner, de tal manera que el camino óptico se mantenga a través de la placa de vidrio. Al hacer esto, cualquier partícula de gel que pueda desprenderse de la placa de vidrio caerá sobre la base del instrumento y no sobre la óptica.

15 Al escanear los geles, fueron retirados de la mancha, enjuagados con agua y se dejaron secar al aire brevemente y se sometieron a generación de imágenes en el Apollo 3. Después de la generación de imágenes, los geles fueron sellados en bolsas de polietileno que contenían un pequeño volumen de solución de tinción y luego almacenados a 4°C.

Los pesos moleculares aparentes fueron calculados por interpolación a partir de un conjunto de marcadores de peso molecular conocido corrido junto con las muestras.

#### 1.1.5- Recuperación y análisis de las proteínas seleccionadas

20 Las proteínas fueron escindidas robóticamente desde los geles por el proceso descrito en la Patente de los Estados Unidos No. 6,064,754, Secciones 5.4 y 5.6, 5.7, 5.8, tal como es aplicable a la electroforesis 1D, con modificación del cortador robótico como sigue: el cortador comienza en la parte superior de la línea, y corta un disco de gel de 1.7 mm de diámetro desde el borde izquierdo de la línea. El cortador se mueve entonces 2 mm hacia la derecha, y 0.7 mm hacia abajo y corta un disco siguiente. Esto se repite entonces. El cortador se mueve entonces de regreso a una posición directamente por debajo del primer corte de gel, pero desplazada 2.2 mm hacia abajo, y el patrón de tres cortes diagonales se repite. Esto se continúa a lo largo de la longitud completa del gel.

30 NOTA: Si se observa que la línea se ensancha significativamente puede hacerse entonces una corrección también lateral, esto es en vez de regresar a una posición directamente por debajo de un corte previo en el gel, el corte puede ser desplazado ligeramente hacia la izquierda (sobre la izquierda de la línea) y/o hacia la derecha (sobre el lado derecho de la línea). Las proteínas contenidas dentro de los fragmentos del gel fueron procesadas para generar péptidos tripticos; las secuencias parciales de los aminoácidos de estos péptidos fueron determinadas por espectroscopia de masas como se describe en WO98/53323 y la Solicitud No. 09/094,996, presentada el 15 de junio de 1998.

35 Las proteínas fueron procesadas para generar péptidos digeridos tripticos. Los péptidos tripticos fueron analizados por espectrometría de masas utilizando un espectrómetro de masas PerSeptive Biosystems Voyager- DETM STR Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight (MALDI-TOF), y los péptidos tripticos seleccionados fueron analizados por espectrometría de masas en tándem (MS/MS) utilizando un espectrómetro de masas Micromass Quadrupole Time-of-Flight (Q-TOF) (Micromass, Altrincham, Reino Unido) equipado con una fuente de aspersión Z de electroaspersión nanoflowTM. Para la secuenciación parcial de aminoácidos e identificación de OGTA076, los espectros de masas en tándem no interpretados de los péptidos tripticos fueron investigados utilizando el programa de búsqueda SEQUEST (Eng et al., 1994, J. Am. Soc. Mass Spectrom. 5:976-989), versión v.C.1. Los criterios para la identificación en la base de datos incluyeron: la especificidad de la escisión de la tripsina; la detección de una serie de iones a, b y y en los péptidos retornada desde la base de datos, y un incremento en masas para todos los residuos Cys para tener en cuenta la carbamidometilación. La base de datos investigada fue una base de datos construida de 40 entradas de proteínas en la base de datos no redundante mantenida por el National Centre for Biotechnology Information (NCBI) la cual es accesible en [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov). Después de la identificación de las proteínas a través de la correlación espectral-espectral utilizando el programa SEQUEST, las masas detectadas en los espectros de masas MALDI-TOF fueron asignadas a los péptidos tripticos digeridos dentro de las proteínas identificadas. En casos donde no puedan identificarse secuencias de aminoácidos a través de la búsqueda con espectros MS/MS no interpretados de péptidos tripticos digeridos utilizando el programa SEQUEST, los espectros de masas en tándem de los péptidos fueron interpretados manualmente, utilizando métodos conocidos en el arte (en el caso de interpretación de espectros de masas de fragmentación a baja energía de iones peptídicos véase Gaskell et al., 1992. Rapid Commun. Mass Spectrom. 6:658-662).

55 1.1.6- Discriminación de proteínas asociadas con cáncer colorrectal, leucemia linfocítica crónica o cáncer pancreático

El proceso para identificar OGTA076 utiliza las secuencias peptídicas obtenidas experimentalmente por la espectrometría de masas descrita más arriba de proteínas humanas de origen natural para identificar y organizar exones de codificación en la secuencia del genoma humano publicada.

Los recientes avances dramáticos en la definición de la secuencia química del genoma humano han llevado a la casi terminación de esta inmensa tarea (Venter, J.C. et al. (2001). The sequence of the human genome. Science 16: 1304-51; International Human Genome Sequencing Consortium. (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome Nature 409: 860-921). Hay muy pocas dudas acerca de que esta información de secuencia va a tener un impacto sustancial en nuestro entendimiento de muchos procesos biológicos incluyendo la evolución molecular, genómica comparativa, mecanismos patogénicos y medicina molecular. Para que el valor médico completo inherente en la secuencia del genoma humano sea advertido, el genoma necesita ser “organizado” y comentado. Mediante esto, se entienden al menos las tres siguientes cosas: (i) El ensamble de las secuencias de las porciones individuales del genoma en una secuencia continua coherente para cada cromosoma. (ii) La identificación inambigua de aquellas regiones de cada cromosoma que contienen genes. (iii) Determinación de la estructura fina de los genes y las propiedades de su ARNm y productos proteínicos. Mientras que la definición de un “gen” es un problema crecientemente complejo (H Pearson: What is a gene? Nature (2006) 24: 399 - 401), lo que es de interés inmediato para descubrimiento y desarrollo de fármacos es un catálogo de aquellos genes que codifican proteínas expresadas funcionales. Un subconjunto de estos genes estará involucrado en la base molecular de la mayoría sino de todas las patologías. Por lo tanto una meta importante e inmediata para la industria farmacéutica es identificar todos aquellos genes en el genoma humano y describir su estructura fina.

Procesamiento e integración de las masas peptídicas, señales peptídicas, ESTs y datos de secuencia genómica de dominio público para formar la base de datos OGAP®

Las unidades genéticas discretas (exones, transcriptos y genes) fueron identificadas utilizando las siguientes etapas secuenciales:

1. Se genera un “transcriptoma virtual” que contiene los péptidos trípticos que mapean el genoma humano combinando las identificaciones de genes disponibles de Ensembl y diversos programas de predicción de genes. Esto también incorpora los datos SNP (de dbSNP) y todo el acoplamiento alterno de identificaciones de genes. También se agregaron contaminantes conocidos al transcriptoma virtual.

2. Todos los espectros en tándem en la base de Datos de Espectrometría de Masas OGeS son interpretados con el fin de producir un péptido que pueda ser mapeado a uno en el transcriptoma virtual. Un conjunto de algoritmos de interpretación espectral automatizada fueron utilizados para producir las identificaciones de péptidos.

3. El conjunto de todos los péptidos coincidentes en masas en la Base de datos de Espectrometría de Masas OGeS se genera buscando todos los péptidos de los transcriptos acertados por los péptidos en tándem utilizando una tolerancia basada en la exactitud de masa del espectrómetro de masas, típicamente 20 ppm.

4. Todos los péptidos en tándem y con coincidencia en masas son combinados en la forma de “racimos de proteínas”. Esto se hace utilizando un proceso recursivo que agrupa secuencias en racimos con base en aciertos de péptidos comunes. Las secuencias biológicas son consideradas como pertenecientes al mismo racimo si comparten uno más péptidos en tándem o coincidentes en masas.

5. Después de la filtración inicial para cribar péptidos identificados incorrectamente, los racimos resultantes son mapeados entonces sobre el genoma humano.

6. Los racimos de proteínas son agregados entonces a regiones que definen fronteras genéticas preliminares utilizando su proximidad y la coobservación de péptidos dentro de racimos proteínicos. La proximidad se define como el péptido que está dentro de 80.000 nucleótidos en la misma cadena del mismo cromosoma. Se utilizan diversas reglas de eliminación, con base en la calificación de observación de racimos y mapeo múltiple para el genoma con el fin de refinar los resultados. Los “genes confirmados” resultantes son aquellos que participan mejor en los péptidos y masas observadas por espectrometría de masas en cada racimo. Las coordenadas nominales para el gen también son un resultado de esta etapa.

7. El mejor conjunto de transcriptos para cada gen confirmado se crea a partir de los racimos de proteínas, péptidos, ESTs, exones candidatos y peso molecular de la mancha proteínica original.

8. Cada transcripto identificado fue enlazado a la muestra que provee los péptidos observados.

9. Uso de una aplicación para observar y explorar los datos. El resultado de la etapas 1-8 fue una base de datos que contenía genes, cada uno de los cuales consistía de un cierto número de exones y uno o más transcriptos. Se describió una aplicación para desplegar y buscar estos datos de genoma/proteoma integrados. Cualquier característica (locus de enfermedad OMIM, InterPro etc.) que habían sido mapeados al mismo sistema de coordenadas Golden Path por Ensembl podría recibir referencia cruzada a estos genes por coincidencia de la localización y la estructura fina.

#### Resultados

El proceso fue utilizado para generar aproximadamente 1 millón de secuencias de péptidos para identificar genes que codifican proteínas y sus exones dieron como resultado la identificación de secuencias de proteínas para 18083 genes a través de 67 tejidos y 57 enfermedades diferentes incluyendo 506 genes en cáncer de vejiga, 4,713 genes en cáncer

de mama, 766 genes en linfoma de burkitt, 1,371 genes en cáncer de cérvix, 2,424 genes en leucemia linfocítica crónica, 949 genes en cáncer colorrectal, 1,782 genes en carcinoma hepatocelular, 1,004 genes en cáncer de riñón, 978 genes en cáncer de pulmón, 1,764 genes en melanoma, 1,033 genes en cáncer de ovario, 2,961 genes en cáncer pancreático y 3,307 genes en cáncer de próstata, ilustrados aquí por OGTA076 aislado e identificado a partir de cáncer colorrectal, leucemia linfocita crónica, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer ovárico y cáncer pancreático en muestras. Después de la comparación de las secuencias determinadas experimentalmente con secuencias de las bases de datos OGAP®, el OGTA076 mostró un alto grado de especificidad a todos los cáncer colorrectal, leucemia linfocita crónica, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de de pulmón, cáncer ovárico y cáncer pancreático indicativo de la naturaleza pronóstica y diagnóstica.

10 1.2 Resultados

Estos experimentos identificaron OGTA076, en sus tres isoformas diferentes, como se describe adicionalmente aquí. El OGTA076 de longitud completa fue detectado en la membrana de plasma de muestras de cáncer colorrectal, leucemia linfocítica crónica y cáncer pancreático y no fue detectado en el citosol.

15 La figura 2 muestra el *Protein Index* para OGTA076. Para cada gen, el índice de proteína usa los datos de espectrometría de masas para asignar una calificación a cada enfermedad, con respecto a la base de datos global. El *Protein Index* puede ser utilizado para identificar genes específicos de cáncer con una alta calificación en indicaciones de cáncer y calificaciones bajas/especiales en caso normal y otras enfermedades. El índice contiene ~1 millón de péptidos secuenciados a través de espectrometría de masas de 56 enfermedades. Para cada gen, esto produce una calificación para cada enfermedad y una localización subcelular. Los resultados se resumen a continuación:

20 Reporte del *Protein Index* para OGTA076

Indicaciones positivas:

Cáncer colorrectal

Leucemia linfocítica crónica

Cáncer de riñón

25 Cáncer de hígado

Cáncer de pulmón

Cáncer de ovarios

Cáncer pancreático

Controles de la enfermedad

Leucemia monocítica aguda	Diabetes y obesidad	Migraña, aguda
Leucemia aguda de células T	Diverticulitis	Esclerosis múltiple
Enfermedad de Alzheimer	Dislipidemia	Neuroblastoma
Artritis	Enfisema	Normal
Asma	Metaplasia focal apocrina	Obesidad
Aterosclerosis	Cáncer gástrico	Osteoartritis
Linfoma no Hodgkin de células B	Enfermedad de Gaucher	Osteosarcoma
Carcinoma de vejiga	Glioblastoma	Cáncer de ovario
Cáncer de mama	Hepatoblastoma	Cáncer pancreático
Enfermedades de mama, benignas	Hipertensión	Cáncer de próstata
Linfoma de Burkitt	Focos lactacionales	Enfermedades prostáticas, benignas
Bursitis	Cáncer de riñón	Prostatitis
Cáncer no especificado	Leucemia, no especificada	Retinoblastoma

Cáncer de cérvix	Cáncer de hígado	Esquizofrenia
Leucemia linfocítica crónica	Cirrosis de hígado	Úlcera de piel
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Cáncer de pulmón	Fumadores
Cáncer colorrectal	Linfoma, histiocítico	Teratocarcinoma
Demencia, vascular	Melanoma	
Depresión	Síndrome metabólico X	

Localización subcelular

Gránulos de Birbeck	Membrana	Secretado
Digestión de superficie celular	Fracción de enlazamiento a glicoproteínas de membrana	Fracción soluble
Fracción de cromatina	Mitocondria	Sobrenadante
Membrana celular cruda	Núcleo	Célula entera
Citosol	Perosixomas	
Golgi/Mitocondrias	Membrana de plasma	

5 La figura 2 muestra el *Protein Index* para OGTA076 que es alto en cáncer colorrectal, medio en leucemia linfocítica crónica, medio en cáncer de riñón, bajo en cáncer de hígado, alto en cáncer de pulmón, medio en cáncer de ovario y bajo en cáncer pancreático membrana de plasma y muy bajo en membrana de plasma normal y membrana. El OGTA076 no fue detectado en ninguna otra enfermedad. Esto indica que el OGTA076 es potencialmente un buen marcador para cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica crónica, cáncer de ovario y cáncer pancreático.

10 Ejemplo 2: Identificación de proteínas de membrana expresadas en cáncer colorectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón o cáncer de ovario en muestras de sangre y tejido

15 Usando el siguiente Protocolo de Referencia, las proteínas de membrana extraídas de muestras de tejido de cáncer colorectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón o cáncer de ovario y muestras de tejido adyacente colorectal, de riñón, de hígado, de pulmón y de ovario, fueron digeridas, marcadas con reactivos de *Tagging for Absolute & Relative Quantitation* (iTRAQ; Applied Biosystems, Foster City, CA, Estados Unidos) y los péptidos resultantes fueron secuenciados por espectrometría de masas en tándem.

2.1 Materiales y métodos

2.1.1- Fraccionamiento de membrana de plasma

20 Las células recuperadas de un cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón o cáncer de ovario o tejido normal adyacente colorectal, de riñón, de hígado, de pulmón o de ovario fueron sometidas a lisis y sometidas a centrifugación a 1000G. Se separó el sobrenadante, y se centrifugó subsecuentemente a 3000G. Una vez más, el sobrenadante fue separado, y luego centrifugado a 100000G.

La pella resultante fue recuperada y puesta en gradiente de sacarosa 15-60%.

25 Se utilizó una inmunoprecipitación western para identificar marcadores subcelulares, y se reunieron las fracciones de membrana de plasma.

La solución reunida fue analizada entonces directamente por iTRAQ (véase sección 2.1.2 más abajo),

2.1.2- Metodología iTRAQ

30 Las pellas de proteína de la membrana de tejido de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón o cáncer de ovario y tejido normal adyacente colorectal, de riñón, de hígado, de pulmón o de ovario fueron solubilizadas en un regulador de muestra (2-4 µg/µl en 0.5% de SDS) mediante la adición de regulador y luego calentando a 95°C durante 3 minutos.

A un volumen de cada solución de proteína igual a 50 µg, se agregaron 150 µl o 0.5 M de bicarbonato de trietilamonio (TEAB) en solución. A cada muestra se agregaron 3 µl de tris-(2-carboxietil) fosfina 50 mM y la mezcla se incubó a

60°C durante 1 hora. Se agregó entonces 1 µl de reactivo de bloqueo de cisteína, metanotiosulfonato de metilo 200 mM (MMTS) en isopropanol. Después de incubar a temperatura ambiente durante 10 minutos, se agregaron 15 µl de tripsina 1µg/µl a cada muestra seguida por incubación a 37°C durante la noche.

5 Las muestras digeridas fueron secadas bajo vacío y se reconstituyeron con 30 µl de solución de TEAB 0.5 M. Se agregaron 70 µl de etanol a cada uno de los cuatro reactivos iTRAQ (114/115/116/117) y se agregó un reactivo a cada una de las cuatro muestras analizadas (dos muestras de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón o cáncer de ovario y las dos muestras de tejido adyacentes normales correspondientes) y se dejó a temperatura ambiente durante 1 hora. El reactivo específico agregado a cada muestra fue registrado. Las cuatro muestras marcadas fueron combinadas y sometidas a vórtex.

10 La muestra combinada fue reducida a sequedad bajo vacío y desalinizada cargándola sobre una columna rotatoria C18, lavando con solvente acuoso y luego eluyendo con acetonitrilo al 70%. La fracción de la muestra fue reducida de nuevo a sequedad y luego redisuelta en 40 µl de solvente A (97.9 de agua, 2% de acetonitrilo, 0.1% de ácido fórmico) antes del fraccionamiento por intercambio iónico.

#### 2.1.3- Fraccionamiento y análisis de péptidos marcados

15 La muestra fue fraccionada por cromatografía de intercambio de cationes fuerte utilizando un cromatógrafo Agilent 1200 (Agilent, Santa Clara, CA, Estados Unidos). Las muestras fueron eluidas de una columna Agilent Zorbax Bio-SCXII (3.5 µm; 50 x 0.8 mm) utilizando un gradiente de 20 µl/min de acetato de sodio 0-100 mM durante 20 minutos y luego a 1M durante 10 minutos. Se recolectaron fracciones de 1 minuto a lo largo del recorrido de 30 minutos.

20 Cada fracción fue analizada por cromatografía líquida/espectrometría de masas utilizando un cromatógrafo Agilent 1200 acoplado con un Zorbax 300SB-C18 (150 mm x 75 µm) y un instrumento de cuadrupolo-tiempo de vuelo Agilent 6510 (Agilent, Santa Clara, CA, Estados Unidos). Los péptidos fueron eluidos con un gradiente de 300 nl/minuto creciente desde 15% a 45% de acetonitrilo en 60 minutos. Los datos fueron capturados en modo auto MS/MS de tal forma que se seleccionaron 3 iones precursores por encima del umbral de intensidad y los espectros de iones producidos se acumularon para facilitar la secuenciación de los péptidos marcados. El material crudo fue procesado para crear listas de picos utilizando el software Spectrum Mill (Agilent, Santa Clara, CA, Estados Unidos).

#### 2.1.4 – Análisis de secuencia de aminoácidos de péptidos marcados

30 Para la secuenciación e identificación parcial de los aminoácidos de OGTA076, se buscaron espectros de masas en tándem no interpretados de péptidos trípticos utilizando el programa de búsqueda SEQUEST (Eng et al., 1994, J. Am. Soc. Mass Spectrom. 5:976-989). Los criterios para la identificación en las bases de datos incluyeron: la especificidad de escisión de la tripsina; la detección de un conjunto de iones a, b y y en péptidos retornados desde la base de datos, y un incremento de masas para todos los residuos de cisteína para tener en cuenta la modificación con metanotiosulfonato de metilo y la adición de marcadores de iTRAQ a las aminas libres (terminal N y lisina). Los datos fueron buscados a través de IPI Human v3.23 ([www.ebi.ac.uk/IPI/IPIhuman.html](http://www.ebi.ac.uk/IPI/IPIhuman.html)).

#### 35 2.1.5- Discriminación de proteínas asociadas con cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón o cáncer de ovario

El proceso descrito en el Ejemplo 1 sección 1.1.6 fue empleado para discriminar las proteínas asociadas con cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón y cáncer de ovario en las muestras experimentales.

### 2.2 Resultados

40 Estos experimentos identificaron OGTA076, en sus tres isoformas diferentes, como se describe aquí adicionalmente. El OGTA076 de longitud completa fue detectado en la membrana de plasma de muestras de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón y cáncer de ovario. El análisis con iTRAQ mostró que los niveles de OGTA076 en las muestras de cáncer fueron más altos que en las muestras de tejido adyacente normales correspondientes.

45 La figura 2 muestra el *Protein Index* para OGTA076. Véase Ejemplo 1 sección 1.2 para una descripción del *Protein Index* para OGTA076.

A lo largo de la especificación y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera otra cosa, la palabra “comprenden” y variaciones tales como “comprende” y “que comprende” se entenderán con la implicación de la inclusión de un entero establecido, etapa, grupo de enteros o grupo de etapas pero no la exclusión de ningún otro entero, etapa, grupo de enteros o grupo de etapas.

Secuencia	Seq. ID
<p>MRTGWATPRRPAGLLMLLFWFFDLAEPSCGRAANDPFTIVHGNTGKCIKPVYGIWVADDCDETEDKLWKWVS  QHRLFHLHSQKCLGLDITKSVNELRMFSCDSSAMLWWKCEHHSLYGAARYRLALKDGHGTAISNASDVWKK  GGSEESLCDQPYHEIYTRDGNISYGRPCFEPFLIDGTWHHDCILDEDHSGPWCATTLNIEYDRKWGICLKPE  NGCEDNWEKNEQFGSCYQFNTQTALSWEAYVSCQNGADLLSINSAAELTYLKEKEGIAKIFWIGLNQLY  SARGWEWSDHKPLNPLNWDPRPSAPTIGGSSCARMDAESGLWQSFSCAQPLPVCRKPLNNTVELTDVWT  YSDTRCDAGWLPNNGFCYLLVNESNSWDKAHAKCKAFSSDLISIHSLADVEVVVTKLHNEDIKEEVWIGLK  NINIPTLFQWSDGTEVTTLTYWDENEPNVPYNKTPNCVSYLGELGQWKVQSCREEKLYVCKRKGKELNDASS  DKMCPDDEGWKRHGETCYKIYEDEVFPFGTNCNLITISRFQEYELNDLMKKYDKSLRKYFWTGLRDVDSGCE  YNWATVGGRRRAVTFSNWNFLPASPGGCAMSTGKSVGKWEVKDCRSFKALSICKKMSGPLGPEEASPKP  DDPCPEGWQSFPAASLSCYKVFHAERIVRKRNWEEAERFCQALGAHLSSFSHVDEIKEFLHFLTDQFSGQHW  LWIGLNKRSPLDQGSWQSDRTPVSTIIMPNEFQDDYDIRDCAAVKVFHRPWRRGWHFYDDREFIYLRPFA  CDTKLEWVCQIPKGRTPKTPDWINPDRAGIHGPPLIEGSEYWFVADLHLNIEEAVLYCASNHSFLATITS  FVGLKAIKNKIANISGDGQKWWIRISEWPIDDHFTYSRYPWHRFPVTFGEECLYMSAKTWLIDLKPTDCS  TKLPFICEKYNVSSLEKYS PDSAAKVQCSQWIPFQNKCFLKI KPVSLTFSQASDTCHSYGGTLPVSVLSQI  EQDFITSLLPDMEATLWIGLRWTAYEKINKWTDNRELTYSNFHPLLVSGRLRIPENFFEEESRYHCALILN  LQKSPFTGTWNFTSCSERHFVSLCQKYSEVKSRTLQNASSETVKYLNNLYKIIPKTLTWHSAKRECLKSNM  QLVSI TDPYQQAFLSVQALLHNSLWIGLFSQDDELNFGWSDGKRLHFSRWAETNGQLEDVLDTDGFWK  TVDCNDNQPGAICYSGNETEKEVKPVDSVKCPSVLPNTPWIPFQNCYFIIITKNRHMATQDEVHTKCO  KLNPKSHILSIRDEKENNFVLEQLLYFNMASWVMLGITYRNNSLMWFDKTPLSYTHWRAGRPTIKNEKFL  AGLSTDGFWDIQTFKVIEEAVYFHQHSILACKIEMVDYKEEHNTTLPQFMPYEDGIYSVIQKVTWYEALN  MCSQSGGHLASVHNQNGQLFLEDIVKRDGFPLWVGLSSHGSESSFEWSDGSTFDYIPWKGQTPGNCVLL  DPKGTWKHEKCNVSKDGAICYKPTKSKKLSRLTYSSRCPAAKENGSRWIQYKGCYKSDQALHSFSEAKKL  CSKHDHSATIVSIKDEDENKFVSRMLRENNNITMRVWLGLSQHSVDQSWSWLDGSEVTFVKWENKSKSGVG  RCSMLIASNETWKKVECEHGFGRVVKVPLGPDYTAIAIVATLSILVLMGGLIWFQHRHLHLAGFSSV  RYAQGVNEDEIMLPSFHD</p>	<p>1</p>
<p>MRTGWATPRRPAGLLMLLFWFFDLAEPSCGRAANDPFTIVHGNTGKCIKPVYGIWVADDCDETEDKLWKWVS  QHRLFHLHSQKCLGLDITKSVNELRMFSCDSSAMLWWKCEHHSLYGAARYRLALKDGHGTAISNASDVWKK  GGSEESLCDQPYHEIYTRDGNISYGRPCFEPFLIDGTWHHDCILDEDHSGPWCATTLNIEYDRKWGICLKPE  NGCEDNWEKNEQFGSCYQFNTQTALSWEAYVSCQNGADLLSINSAAELTYLKEKEGIAKIFWIGLNQLY  SARGWEWSDHKPLNPLNWDPRPSAPTIGGSSCARMDAESGLWQSFSCAQPLPVCRKPLNNTVELTDVWT  YSDTRCDAGWLPNNGFCYLLVNESNSWDKAHAKCKAFSSDLISIHSLADVEVVVTKLHNEDIKEEVWIGLK  NINIPTLFQWSDGTEVTTLTYWDENEPNVPYNKTPNCVSYLGELGQWKVQSCREEKLYVCKRKGKELNDASS  DKMCPDDEGWKRHGETCYKIYEDEVFPFGTNCNLITISRFQEYELNDLMKKYDKSLRKYFWTGLRDVDSGCE  YNWATVGGRRRAVTFSNWNFLPASPGGCAMSTGKSVGKWEVKDCRSFKALSICKKMSGPLGPEEASPKP  DDPCPEGWQSFPAASLSCYKVFHAERIVRKRNWEEAERFCQALGAHLSSFSHVDEIKEFLHFLTDQFSGQHW  LWIGLNKRSPLDQGSWQSDRTPVSTIIMPNEFQDDYDIRDCAAVKVFHRPWRRGWHFYDDREFIYLRPFA  CDTKLEWVCQIPKGRTPKTPDWINPDRAGIHGPPLIEGSEYWFVADLHLNIEEAVLYCASNHSFLATITS  FVGLKAIKNKIANISGDGQKWWIRISEWPIDDHFTYSRYPWHRFPVTFGEECLYMSAKTWLIDLKPTDCS  TKLPFICEKYNVSSLEKYS PDSAAKVQCSQWIPFQNKCFLKI KPVSLTFSQASDTCHSYGGTLPVSVLSQI  EQDFITSLLPDMEATLWIGLRWTAYEKINKWTDNRELTYSNFHPLLVSGRLRIPENFFEEESRYHCALILN  LQKSPFTGTWNFTSCSERHFVSLCQKYSEVKSRTLQNASSETVKYLNNLYKIIPKTLTWHSAKRECLKSNM  QLVSI TDPYQQAFLSVQALLHNSLWIGLFSQDDELNFGWSDGKRLHFSRWAETNGQLEDVLDTDGFWK  TVDCNDNQPGAICYSGNETEKEVKPVDSVKCPSVLPNTPWIPFQNCYFIIITKNRHMATQDEVHTKCO  KLNPKSHILSIRDEKENNFVLEQLLYFNMASWVMLGITYRNNSLMWFDKTPLSYTHWRAGRPTIKNEKFL  AGLSTDGFWDIQTFKVIEEAVYFHQHSILACKIEMVDYKEEHNTTLPQFMPYEDGIYSVIQKVTWYEALN  MCSQSGGHLASVHNQNGQLFLEDIVKRDGFPLWVGLSSHGSESSFEWSDGSTFDYIPWKGQTPGNCVLL  DPKGTWKHEKCNVSKDGAICYKPTKSKKLSRLTYSSRCPAAKENGSRWIQYKGCYKSDQALHSFSEAKKL  CSKHDHSATIVSIKDEDENKFVSRMLRENNNITMRVWLGLSQHSVDQSWSWLDGSEVTFVKWENKSKSGVG  RCSMLIASNETWKKVECEHGFGRVVKVPLDPCSSTWIQQDSCYIFLQEAIKVESIEDVRNQCTDHGADM  ISIHNEEENAFILDTLKKQWKGPDDILLGMFYDTHDASFKWFDNSNMTFDKWTQDDDEDLVDTC AFLHIK  TGEWKKGNCEVSSVEGTLCKTAIPYKRKYLSDNHILISALVIASVTIVLVLGAIWFLYKHKHSDSRFTTTF  STAPQSPYNEDCVLVVGEENEYPVQFD</p>	<p>2</p>
<p>MRTGWATPRRPAGLLMLLFWFFDLAEPSCGRAANDPFTIVHGNTGKCIKPVYGIWVADDCDETEDKLWKWVS  QHRLFHLHSQKCLGLDITKSVNELRMFSCDSSAMLWWKCEHHSLYGAARYRLALKDGHGTAISNASDVWKK  GGSEESLCDQPYHEIYTRDGNISYGRPCFEPFLIDGTWHHDCILDEDHSGPWCATTLNIEYDRKWGICLKPE  NGCEDNWEKNEQFGSCYQFNTQTALSWEAYVSCQNGADLLSINSAAELTYLKEKEGIAKIFWIGLNQLY  SARGWEWSDHKPLNPLNWDPRPSAPTIGGSSCARMDAESGLWQSFSCAQPLPVCRKPLNNTVELTDVWT  YSDTRCDAGWLPNNGFCYLLVNESNSWDKAHAKCKAFSSDLISIHSLADVEVVVTKLHNEDIKEEVWIGLK  NINIPTLFQWSDGTEVTTLTYWDENEPNVPYNKTPNCVSYLGELGQWKVQSCREEKLYVCKRKGKELNDASS</p>	<p>3</p>

ES 2 745 014 T3

Secuencia	Seq. ID
DKMCPDEGWKRHGETCYKIYEDEVFFGTNCNLITITSRFEQEYLNDLMKKYDKSLRKYFWTGLRDVDSCE YNWATVGGRRRAVTFSNWNFLFPASPGGCVMSTGKSVGKWEVKDCRSFKALSICKKMSGPLGPEEASPKP DDPCPEGWQSFPAASLSCYKVFHAERIVRKRNWEEAERFCQALGAHLSSFSHVDEIKEFLHFLTDQFSGQHW LWIGLNKRSPDLQGSWQSDRTVPVSTIIMPNEFQDDYDIRDCAAVKVFHRPWRRGWHFYDDREFIYLRPFA CDTKLEWVCQIPKGRTPKTPDWYNPDRAHGPPLIEGSEYWFVADLHLNVEEAVLYCASNHSFLATITS FVGLKAIKNKIANISGDGQKWWIRISEWPIDDHFTYSRYPWHRFPVTFGEECLYMSAKTWLIDLGKPTDCS TKLPFICEKYNVSSLEKYSPPSAAKVQCSEQWIPFQNKCFKIKPVSLTFSQASDTCHSYGGTLPSVLSQI EQDFITSLPDMETLWIGLRWTAYEKINKWTDNRELTYSNFHPLLVSGRRLRIPENFFEEESRYHCALILN LQKSPFTGTWNFTSCSERHFVSLCQKYSEVKSQRQLQNASETVKYLNNLYKIIPKTLTWHSKRECLKSNM QLVSI TDPYQQAFLSVQALLHNSSLWIGLFSQDDELNFGWSDGKRLHFSRWAETNGOLEDCVVLDTDFGWK TDCNDNQPGAICYYSNETEKEVKPVDSVKCPSVLPWIPFQNCYFIITKNRHMATQDEVHTKQ KLNPKSHILSIRDEKENNFVLEQLLYFNYSASWVMLGITYRNNLSMWFDKTPLSYTHWRAGRPTIKNEKFL AGLSTDGFWDIQTFKVIIEAVYFHQHSILACKIEMVDYKEEHNNTLPQFMPYEDGIYSVIQKVTWYEALN MCSQSGGHLASVHNQNGQLFLEDIVKRDGFPLWVGLSSHDSSESSFEWSDGSTFDYIPWKGQTSFGNVCVLL DPKGTWKHEKCNVKGDAICYKPTKSKKLSRLTYSSRCPAAKENGSRWIQYKGHCYKSDQALHSFSEAKKL CSKHDHSATIVSIKDEDENKFSRMLRENNNITMRVWLGLSQHSVDCPSSTWIFQDSCYIFLQEAIKVES IEDVRNQCTDHGADMISIHNEEENAFILDTLKQWKGPPDILLGMFYDTDDASFKWFNDSNMTFDKWTQD DDEDLVDTC AFLHIKTGEWKKGNCEVSSVEGTLCKTAIPYKRKYLSDNHILISALVIASTVILTVLGAIIW FLYKXHSRFTTVFSTAPQSPYNEDCVLVVGEENEYPVQFD	
AANDPFTIVHGNTGK	4
AFSSDLISIHSLADVEVVTK	5
CEHHSLYGAAR	6
CLGLDITK	7
CSMLIASNETWKK	8
DGAICYKPTK	9
DGHGTAISNASDVWKK	10
DVDSCGEYNWATVGGRRR	11
EEVWIGLK	12
EFIYLRPFACDTK	13
EGIAK	14
ELTYSNFHPLLVSGR	15
ENNNITMR	16
EVKPVDSVK	17
FEQEYLNDLMK	18
FPVTFGEECLYMSAK	19
GNCEVSSVEGTLCK	20
GWHFYDDR	21
HDHSATIVSIK	22
HFVSLCQK	23
HGETCYK	24
HMATTQDEVHTK	25
IANISGDGQK	26
IEMVDYK	27
IIPK	28
IPENFFEEESR	29
ISEWPIDDHFTYSR	30
KGNCEVSSVEGTLCK	31

ES 2 745 014 T3

Secuencia	Seq. ID
KRNWEEAER	32
KVECEHGFGFR	33
KYFWTGLR	34
LALK	35
LFHLHSQK	36
LHLAGFSSVR	37
LHNEDIK	38
LNDASSDK	39
LNPK	40
LPFICEK	41
MCPPDEGWKR	42
MFSCDSSAMLWWK	43
MSGPLGPEEASPK	44
NNSLMWFDK	45
NWEEAER	46
QTLQNASETVK	47
RGWHFYDDR	48
RHGETCYK	49
RLHFSR	50
RNWEEAER	51
SDQALHSFSEAK	52
SHILSIR	53
SNFHPLLVSGR	54
SPDLQGSWQWSDR	55
TLTWHS AK	56
TPDWYNPDR	57
TPLSYTHWR	58
TPVSTIIMPNEFQQDYDIR	59
VECEHGFGFR	60
VFHRPWR	61
VIEEAVYFHQH	62
VQCSEQWIPFQNK	63
WVSQHR	64
YFWTGLR	65
YLNNLYK	66

Ejemplos preferidos

Los siguientes son ejemplos preferidos de la divulgación:

1. OGTA076 o un fragmento del mismo, un ácido nucleico que codifica el mismo o una composición inmunogénica que comprende OGTA076 o un epítipo que contiene un fragmento del mismo, o un ácido nucleico que codifica

5

- OGTA076 o un fragmento del mismo opcionalmente junto con un inmunoestimulante.
2. OGTA076, o un fragmento del mismo, o un ácido nucleico que codifica el mismo o una composición inmunogénica tal como se define en la reivindicación 1, donde la composición es una vacuna.
- 5 3. OGTA076, o un fragmento del mismo, un ácido nucleico que codifica el mismo o una composición inmunogénica tal como se define en la reivindicación 1 o 2 para uso en el tratamiento o prevención de la enfermedad.
4. OGTA076, o un fragmento del mismo, un ácido nucleico que codifica el mismo o una composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 3 en donde la enfermedad es cáncer.
- 10 5. OGTA076, o un fragmento del mismo, un ácido nucleico que codifica el mismo o una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 para uso en la prevención o tratamiento de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer de ovario o cáncer pancreático.
- 15 6. Un método para tratar o prevenir cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer de ovario o cáncer pancreático o de elevar una respuesta inmune, que comprende administrar a un sujeto que así lo requiere una cantidad terapéuticamente efectiva de:
- a) OGTA076, o un fragmento inmunogénico del mismo,
- b) un ácido nucleico que codifica OGTA076 o un fragmento inmunogénico del mismo o
- c) una composición inmunogénica que comprende OGTA076 o un epítipo que contiene un fragmento del mismo, o un ácido nucleico que codifica OGTA076 o un fragmento del mismo opcionalmente junto con un inmunoestimulante.
- 20 7. Un método de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el fragmento inmunogénico es un epítipo que contiene un fragmento.
8. Un método de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el inmunoestimulante es un adyuvante.
9. Un reactivo de afinidad capaz de enlazarse específicamente a OGTA076 o un fragmento del mismo.
10. Un reactivo de afinidad de acuerdo con la reivindicación 9 que contiene o está conjugado a un marcador detectable.
- 25 11. Un reactivo de afinidad de acuerdo con la reivindicación 9 que contiene o esta conjugado a una unidad estructural terapéutica.
12. Un reactivo de afinidad de acuerdo con la reivindicación 11 en donde la unidad estructural terapéutica es una unidad estructural citotóxica o un isotipo radioactivo.
13. Un reactivo de afinidad de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12 el cual es un anticuerpo.
- 30 14. Un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 13, el cual es un anticuerpo monoclonal aislado, o una porción de enlazamiento a antígeno del mismo, un fragmento de anticuerpo o un anticuerpo mimético.
15. Un anticuerpo monoclonal aislado de acuerdo con la reivindicación 14, en donde dicho anticuerpo es un anticuerpo de longitud completa de un isotipo IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4.
- 35 16. Un anticuerpo monoclonal aislado de acuerdo con la reivindicación 14, en donde dicho anticuerpo es seleccionado del grupo consistente de un anticuerpo entero, un fragmento de anticuerpo, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo de cadena sencilla, un inmunoconjugado, un anticuerpo defucosilado y un anticuerpo biespecífico.
17. Un fragmento de anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el fragmento es seleccionado del grupo consistente de: un Unicuerpo, un anticuerpo de dominio y un Nanocuerpo.
18. Un anticuerpo mimético de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el mimético es un anticuerpo.
- 40 19. Un anticuerpo monoclonal de acuerdo con la reivindicación 14 el cual tiene citotoxicidad contra células que expresan el antígeno de OGTA076 en la presencia de un complemento humano.
20. Un anticuerpo monoclonal de acuerdo con la reivindicación 14, el cual tiene citotoxicidad contra células que expresan el antígeno de OGTA076 en la presencia de células efectoras inmunes humanas.
- 45 21. Un reactivo de afinidad o un anticuerpo como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 20 para uso en el tratamiento o profilaxis, por ejemplo tratamiento o profilaxis de cáncer tal como cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer de ovario o cáncer pancreático.

22. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un reactivo de afinidad o de un fragmento del mismo o un anticuerpo o un fragmento del mismo tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 21, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
- 5 23. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 22 que comprende uno o más reactivos de afinidad y/o anticuerpos como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 21 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
24. Un agente como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 21 o una composición como se define en la reivindicación 22 o reivindicación 23 para uso en el tratamiento o prevención de la enfermedad.
25. Un agente de acuerdo con la reivindicación 24 en donde la enfermedad es cáncer.
- 10 26. Un agente de acuerdo con la reivindicación 25 en donde el cáncer es cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer de ovario o cáncer pancreático.
- 15 27. Un método para tratar o prevenir el cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer de ovario o cáncer pancreático que comprende administrar a un sujeto que así lo requiere una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 21 o una composición como se define en la reivindicación 22 o reivindicación 23.
28. Una molécula de ácido nucleico aislada que codifica el anticuerpo aislado o porción de enlazamiento a antígeno del mismo de la reivindicación 14.
- 20 29. Un vector de expresión que comprende la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 28.
30. Una célula huésped que comprende el vector de expresión de la reivindicación 29.
31. Un método para preparar un anticuerpo anti-OGTA076, comprendiendo dicho método las etapas de:
- a) obtener una célula huésped que contenga una o más moléculas de ácido nucleico que codifican el anticuerpo de la reivindicación 13;
- 25 b) hacer crecer la célula huésped en un cultivo de células huésped;
- c) proveer el cultivo de células huésped con condiciones en donde la una o más moléculas de ácido nucleico son expresadas; y
- d) recuperar el anticuerpo de la célula huésped o del cultivo de células huésped.
32. Un método para hacer el anticuerpo de la reivindicación 14, que comprende las etapas de:
- 30 a) inmunizar un animal transgénico que comprende genes de inmunoglobulina humana con un péptido de OGTA076;
- b) recuperar las células B de dicho animal transgénico;
- c) hacer hibridomas a partir de dichas células B;
- d) seleccionar hibridomas que expresen anticuerpos que se enlazan a OGTA076; y
- e) recuperar dichos anticuerpos que se enlazan a OGTA076 a partir de dichos hibridomas seleccionados.
- 35 33. Un método para hacer anticuerpos anti-OGTA076, que comprende las etapas de:
- a) inmunizar un animal transgénico que comprende genes de inmunoglobulina humana con un péptido de OGTA076;
- b) recuperar ARNm de las células B de dicho animal transgénico;
- c) convertir dicho ARNm a ADNc;
- 40 d) expresar dicho ADNc en fagos de tal forma que los anticuerpos anti-OGTA076 codificados por dicho ADNc son presentados sobre la superficie de dichos fagos;
- e) seleccionar fagos que presenta anticuerpos anti-OGTA076;
- f) recuperar moléculas de ácido nucleico de dichos fagos seleccionados que codifican inmunoglobulinas anti-OGTA076;
- g) expresar dichas moléculas de ácido nucleico recuperados en una célula huésped; y recuperar anticuerpos de dicha

célula huésped que se enlazan a OGTA076.

- 5 34. Un proceso para preparar un anticuerpo monoclonal que es capaz de enlazamiento inmuno específico a OGTA076 que comprende la etapa de inmunizar un animal no humano con una proteína que es OGTA076 o un fragmento inmunogénico de la misma o una proteína de fusión que contiene OGTA076 o un fragmento inmunogénico de la misma o inmunizar un animal no humano con células que expresan tal proteína en cualquier caso opcionalmente junto con un inmunoestimulante.
35. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 34 que comprende adicionalmente la etapa de aislar células productoras de anticuerpos a partir de dicho animal e inmortalizarlas fusionándolas con células inmortales para producir un hibridoma que produce anticuerpos.
- 10 36. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 33 que comprende adicionalmente la etapa de aislar anticuerpos a partir de dicho hibridoma.
37. Un anticuerpo monoclonal aislado que es capaz de enlazamiento inmuno específico a las células madre stem de OGTA076 obtenibles por el proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 34 a 36.
- 15 38. Un anticuerpo monoclonal aislado de acuerdo con la reivindicación 37 el cual es un anticuerpo monoclonal humano en virtud de que el animal no humano es transgénico y está adaptado para expresar genes de cadena pesada y liviana de inmunoglobulina humana y no genes de cadena pesada y liviana de inmunoglobulina endógena.
39. Un anticuerpo monoclonal humanizado aislado el cual es capaz de enlazamiento inmuno específico al stem de OGTA076 caracterizado por tener uno o más CDRs de un anticuerpo monoclonal obtenible por el proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 34 a 36.
- 20 40. Un fragmento o derivado de un anticuerpo monoclonal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 37-39.
41. Un kit que contiene uno o más reactivos de afinidad o anticuerpo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 21 o una composición tal como se define en la reivindicación 22 o 23, en donde dicho agente de afinidad es adecuado para uso en tratamiento y/o diagnóstico.
- 25 42. Un kit como se define en la reivindicación 41, el cual comprende adicionalmente instrucciones para uso de dicho agente de afinidad tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 243 a 26.
43. Un kit de acuerdo con la reivindicación 41 a 42 en donde el agente de afinidad es liofilizado para reconstitución posterior.
- 30 44. Un kit de acuerdo con la reivindicación 43, en donde el kit comprende adicionalmente una solución para reconstituir dicho agente de afinidad.
45. Un kit de acuerdo con la reivindicación 44, en donde la solución es una solución acuosa isotónica.
46. Un kit como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 41 a 45 que comprende adicionalmente un agente de hibridación.
- 35 47. Un método para cribar compuestos que modulan la actividad de OGTA076, comprendiendo el método: (a) poner en contacto OGTA076 o una porción biológicamente activa del mismo con un compuesto candidato; y (b) determinar si la actividad de OGTA076 es modulada de esta manera.
- 40 48. Un método de acuerdo a la reivindicación 47 que comprende (a) poner en contacto OGTA076 o una porción biológicamente activa del mismo con un compuesto candidato en una muestra; y (b) comparar la actividad de OGTA076 o una porción biológicamente activa del mismo en dicha muestra después de entrar en contacto con dicho compuesto candidato con la actividad de OGTA076 o una porción biológicamente activa del mismo en dicha muestra antes de entrar en contacto con dicho compuesto candidato, o con un nivel de actividad de referencia.
49. Un método de acuerdo con la reivindicación 47 o reivindicación 48 el cual es un método de criba para compuestos que inhiben la actividad de OGTA076.
- 45 50. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 47 a 49 en donde OGTA076 en una porción biológicamente activa del mismo es expresado en o por una célula.
51. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 47 a 49 en donde OGTA076 o una porción biológicamente activa del mismo es aislado de células que lo expresan.
52. Un método de acuerdo con la reivindicación 51 en donde OGTA076 o una porción biológicamente activa del mismo es inmovilizado en una fase sólida.
- 50 53. Un método para cribar compuestos que modulan la expresión de OGTA076 o un ácido nucleico que codifica

OGTA076, comprendiendo el método: (a) poner en contacto células que expresan OGTA076 o un ácido nucleico que codifica OGTA076 con un compuesto candidato; y (b) determinar que la expresión de OGTA076 o un ácido nucleico que codifica OGTA076 es modulada por ello.

- 5 54. Un método de acuerdo con la reivindicación 53 que comprende (a) poner en contacto células que expresan OGTA076 o un ácido nucleico que codifica OGTA076 con un compuesto candidato en una muestra; y (b) comparar la expresión de OGTA076 o un ácido nucleico que codifica OGTA076 por células en dicha muestra después de entrar en contacto con dicho compuesto candidato con la expresión de OGTA076 o un ácido nucleico que codifica OGTA076 de células en dicha muestra antes de entrar en contacto con dicho compuesto candidato, o con un nivel de expresión de referencia.
- 10 55. Un método de acuerdo con la reivindicación 52 o reivindicación 53 el cual es un método para cribar compuestos que inhiben la expresión de OGTA076 o un ácido nucleico que codifica OGTA076.
56. Un compuesto obtenible por un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 47 a 55.
57. Un compuesto que modula la actividad o expresión de OGTA076 o un ácido nucleico que codifica OGTA076.
- 15 58. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 57 el cual inhibe la actividad o expresión de OGTA076 o un ácido nucleico que codifica OGTA076.
59. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 56 a 58 para uso en el tratamiento o prevención de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer de ovario o cáncer pancreático.
- 20 60. Un método para tratar o prevenir cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer de ovario o cáncer pancreático el cual comprende administrar a un sujeto que así lo requiere una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 56 a 58.
61. Un agente de hibridación capaz de hibridar a ácido nucleico que codifica OGTA076.
- 25 62. Un agente de hibridación de acuerdo con la reivindicación 61 el cual contiene o está conjugado a un marcador detectable.
63. Una composición farmacéutica que comprende uno o más agentes de hibridación tal como se define en la reivindicación 60 o reivindicación 61 y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
- 30 64. Un kit que contiene uno o más agentes de hibridación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 61-62 o una composición de acuerdo con la reivindicación 63 en donde dicho agente de hibridación es adecuado para uso en tratamiento y/o diagnóstico.
65. Un kit de acuerdo con la reivindicación 64 que comprende adicionalmente reactivos capaces de detectar y reportar el enlazamiento de dichos agentes de hibridación a sus asociados de hibridación.
- 35 66. Un kit que contiene OGTA076 y/o uno o más fragmentos del mismo en donde OGTA076 es adecuado para uso en tratamiento y/o diagnóstico.
- 67: Un agente de hibridación tal como se define en una cualquiera de reivindicación 61 o reivindicación 62 para uso en tratamiento.
68. Un agente de hibridación de acuerdo con la reivindicación 67 en donde el tratamiento es para cáncer.
- 40 69. Un agente de hibridación de acuerdo con la reivindicación 68, en donde el cáncer es seleccionado de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer de ovario o cáncer pancreático.
70. Un método para tratar o prevenir cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer de ovario o cáncer pancreático el cual comprende administrar a un sujeto que así lo requiere una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un agente de hibridación capaz de hibridar a ácido nucleico que codifica OGTA076, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
- 45 71. Un método para detectar, diagnosticar y/o secuenciar o monitorizar la progresión de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer de ovario o cáncer pancreático o para monitorizar el efecto de un fármaco o terapia anticáncer colorrectal, anticáncer de riñón, anticáncer de hígado, anticáncer de pulmón, antileucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), anticáncer ovárico o anticáncer pancreático en un sujeto que comprende detectar la presencia o nivel de OGTA076, o uno o más fragmentos del mismo, o la presencia o nivel de un ácido nucleico que codifica OGTA076 o la
- 50

presencia o nivel de la actividad de OGTA076 o que comprende detectar un cambio en el nivel del mismo en dicho sujeto.

- 5 72. Un método para detectar, diagnosticar y/o cribar cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer de ovario o cáncer pancreático en un sujeto candidato que comprende detectar la presencia de OGTA076, o uno o más fragmentos del mismo, o la presencia de un ácido nucleico que codifica OGTA076 o la presencia de la actividad de OGTA076 en dicho sujeto candidato, en el cual (a) la presencia de un nivel elevado de OGTA076 o dicho uno o más fragmentos del mismo o un nivel elevado de ácido nucleico que codifica OGTA076 o la presencia de un nivel elevado de actividad de OGTA076 en el sujeto candidato en comparación con el nivel en un sujeto saludable o (b) la presencia de un nivel detectable de OGTA076 o dicho uno o más fragmentos del mismo o un nivel detectable de un ácido nucleico que codifica OGTA076 o la presencia de un nivel detectable de actividad de OGTA076 en el sujeto candidato en comparación con un nivel indetectable correspondiente en un sujeto saludable indica la presencia de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer de ovario o cáncer pancreático en dicho sujeto.
- 15 73. Un método para monitorizar la progresión de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer de ovario o cáncer pancreático en un sujeto o para monitorizar el efecto de un fármaco o terapia anticáncer colorrectal, anticáncer de riñón, anticáncer de hígado, anticáncer de pulmón, antileucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), anticáncer ovárico o anticáncer pancreático que comprende detectar la presencia de OGTA076, o uno o más fragmentos del mismo, o la presencia de un ácido nucleico que codifica OGTA076 o la presencia de la actividad de OGTA076 en dicho sujeto candidato en un primer punto del tiempo y un punto del tiempo posterior, la presencia de un nivel elevado o disminuido de OGTA076 en dicho uno o más fragmentos del mismo o de un nivel elevado o disminuido de un ácido nucleico que codifica OGTA076 o la presencia de un nivel elevado o disminuido de actividad de OGTA076 en el sujeto en el punto del tiempo posterior en comparación con el nivel en el sujeto en dicho todo el tiempo, indicando la progresión o regresión de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer de ovario o cáncer pancreático o indicando el efecto o no efecto de un fármaco o terapia anticáncer colorrectal, anticáncer de riñón, anticáncer de hígado, anticáncer de pulmón, antileucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), anticáncer de ovario o anticáncer pancreático en dicho sujeto.
- 20 74. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 70 a 73 en donde la presencia de OGTA076, o uno o más fragmentos del mismo, o la presencia de un ácido nucleico que codifica OGTA076 o la presencia de la actividad de OGTA076 se detectan mediante el análisis de una muestra biológica obtenida a partir de dicho sujeto.
- 25 75. Un método de acuerdo con la reivindicación 74 el cual incluye la etapa de obtener dicha muestra para análisis a partir de dicho sujeto.
- 30 76. Un método de acuerdo con la reivindicación 74 o reivindicación 75 en donde la muestra es una muestra de tejido colorrectal, de riñón, de hígado, de pulmón, linfocítico, ovárico o pancreático.
- 35 77. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 70 a 76 en donde la presencia de OGTA076, o uno o más fragmentos del mismo, o la presencia de un ácido nucleico que codifica OGTA076 o la presencia de la actividad de OGTA076 se detectan cuantitativamente.
- 40 78. Un método de acuerdo con la reivindicación 77 en donde la presencia de OGTA076, o de uno o más fragmentos del mismo, o la presencia de un ácido nucleico que codifica OGTA076 o la presencia de la actividad de OGTA076 se detecta cuantitativamente por medios que involucran el uso de una tecnología de generación de imágenes.
- 45 79. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 70 a 77 que involucra el uso de inmunohistoquímica sobre secciones de tejido con el fin de determinar la presencia de OGTA076, o uno o más fragmentos del mismo, o la presencia de un ácido nucleico que codifica OGTA076 o la presencia de la actividad de OGTA076, y por lo tanto para localizar células de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer de ovario o cáncer pancreático.
- 50 80. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 70 a 77 en donde la presencia de OGTA076, o uno o más fragmentos del mismo, o la presencia de un ácido nucleico que codifica OGTA076 o la presencia de la actividad de OGTA076 se detectan por análisis *in situ*.
- 55 81. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 70 a 80 en donde la presencia de OGTA076 o de uno o más fragmentos que contienen epítomos del mismo se detecta directa o indirectamente.
82. Un método de acuerdo con la reivindicación 81 en donde la presencia de OGTA076 o uno o más fragmentos del mismo se detecta utilizando un reactivo de afinidad capaz de enlazarse específicamente a OGTA076 uno o más fragmentos del mismo.
83. Un método de acuerdo con la reivindicación 82 en donde el reactivo de afinidad es un anticuerpo.

84. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 70 a 80 en donde se detecta el ácido nucleico que codifica a OGTA076.
85. Un método de acuerdo con la reivindicación 84 en donde el ácido nucleico que codifica OGTA076 es detectada utilizando un agente de hibridación capaz de hibridar al ácido nucleico que codifica OGTA076.
- 5 86. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 70 a 80 en donde se detecta la actividad de OGTA076.
87. Un método para detectar, diagnosticar y/o cribar o monitorizar la progresión de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer de ovario o cáncer pancreático o de monitorizar el efecto de un fármaco o terapia anticáncer colorrectal, anticáncer de riñón, anticáncer de hígado, anticáncer de pulmón, antileucemia linfoide (particularmente leucemia linfocítica crónica), anticáncer de ovario o anticáncer pancreático en un sujeto que comprende detectar la presencia o nivel de anticuerpos capaces de enlazamiento inmuno específico a OGTA076, o uno o más fragmentos que contienen epítomos del mismo o que comprende detectar un cambio en el nivel del mismo en dicho sujeto.
- 10
88. Un método para detectar, diagnosticar y/o cribar cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer de ovario o cáncer pancreático en un sujeto que comprende detectar la presencia de anticuerpos capaces de enlazamiento inmuno específico a OGTA076, uno o más fragmentos que contienen epítomos del mismo en dicho sujeto, en el cual (a) la presencia de un nivel elevado de anticuerpos capaces de enlazamiento inmuno específico a OGTA076 o uno o más de dichos fragmentos que contienen epítomos del mismo en dicho sujeto se compara con el nivel en un sujeto saludable o (b) la presencia de un nivel detectable de anticuerpos capaces de enlazamiento inmuno específico a OGTA076 uno o más de dichos fragmentos que contienen epítomos del mismo en dicho sujeto en comparación con un nivel indetectable correspondiente en un sujeto saludable indica la presencia de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer de ovario o cáncer pancreático en dicho sujeto.
- 15
89. Un método para monitorizar la progresión de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer de ovario o cáncer pancreático o de monitorizar el efecto de un fármaco o terapia anticáncer colorrectal, anticáncer de riñón, anticáncer de hígado, anticáncer de pulmón, antileucemia linfoide (particularmente leucemia linfocítica crónica), anticáncer de ovario o anticáncer pancreático en un sujeto que comprende detectar la presencia de anticuerpos capaces de enlazamiento inmuno específico a OGTA076, o uno o más fragmentos que contienen epítomos del mismo en dicho sujeto en un primer punto del tiempo y en un punto posterior del tiempo, la presencia de un nivel elevado o disminuido de anticuerpos capaces de enlazamiento inmuno específico a OGTA076, o uno o más fragmentos que contiene epítomos del mismo en dicho sujeto en el punto posterior del tiempo en comparación con el nivel en dicho sujeto en dicho primer punto del tiempo, indicando la progresión o regresión de cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer de ovario o cáncer pancreático o el efecto o no efecto de un fármaco o terapia anticáncer colorrectal, anticáncer de riñón, anticáncer de hígado, anticáncer de pulmón, antileucemia linfoide (particularmente leucemia linfocítica crónica), anticáncer de ovario o anticáncer pancreático en dicho sujeto.
- 20
90. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 77 a 89 en donde la presencia de anticuerpos capaces de enlazamiento inmuno específico a OGTA076, o uno o más fragmentos que contienen epítomos del mismo se detectan mediante análisis de una muestra biológica obtenida de dicho sujeto.
- 25
91. Un método de acuerdo con la reivindicación 90 el cual incluye la etapa de obtener dicha muestra para análisis a partir de dicho sujeto.
- 30
92. Un método de acuerdo con la reivindicación 90 o reivindicación 91 en donde la muestra es una muestra de tejido colorrectal, de riñón, de hígado, de pulmón, linfoide, ovárico o pancreático.
- 35
93. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 70 a 92 en donde el nivel que puede ser detectado en el sujeto candidato que tiene cáncer colorrectal, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia linfocítica (particularmente leucemia linfocítica crónica), cáncer de ovario o cáncer pancreático es 2 o más veces más alto que el nivel en el sujeto saludable.
- 40
- 50 Listado de secuencias
- <110> Oxford Genome Sciences (UK) Ltd Rohlff, Christian Stamps, Alasdair
- <120> PROTEÍNAS
- <130> OGL-P843PC
- <140> PCT/GB2008/050127

# ES 2 745 014 T3

<141> 2008-02-26

<150> US 60/903,510

<151> 2007-02-26

<150> US 60/903,509

5 <151> 2007-02-26

<150> PCT/GB08/050124

<151> 2007-02-25

<160> 66

<170> PatentIn version 3.3

10 <210> 1

<211> 1722

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<220>

15 <221> CARACTERÍSTICAS\_DIVERSAS

<222> (1)..(1722)

<223> Swissprot Accession No: 060449, Antígeno 75 de linfocitos- Diseñado en aplicación como isforma a de OGT076

<400> 1

ES 2 745 014 T3

Met Arg Thr Gly Trp Ala Thr Pro Arg Arg Pro Ala Gly Leu Leu Met  
 1 5 10 15

Leu Leu Phe Trp Phe Phe Asp Leu Ala Glu Pro Ser Gly Arg Ala Ala  
 20 25 30

Asn Asp Pro Phe Thr Ile Val His Gly Asn Thr Gly Lys Cys Ile Lys  
 35 40 45

Pro Val Tyr Gly Trp Ile Val Ala Asp Asp Cys Asp Glu Thr Glu Asp  
 50 55 60

Lys Leu Trp Lys Trp Val Ser Gln His Arg Leu Phe His Leu His Ser  
 65 70 75 80

Gln Lys Cys Leu Gly Leu Asp Ile Thr Lys Ser Val Asn Glu Leu Arg  
 85 90 95

Met Phe Ser Cys Asp Ser Ser Ala Met Leu Trp Trp Lys Cys Glu His

ES 2 745 014 T3

100					105					110					
His	Ser	Leu	Tyr	Gly	Ala	Ala	Arg	Tyr	Arg	Leu	Ala	Leu	Lys	Asp	Gly
		115					120					125			
His	Gly	Thr	Ala	Ile	Ser	Asn	Ala	Ser	Asp	Val	Trp	Lys	Lys	Gly	Gly
	130					135					140				
Ser	Glu	Glu	Ser	Leu	Cys	Asp	Gln	Pro	Tyr	His	Glu	Ile	Tyr	Thr	Arg
145					150					155					160
Asp	Gly	Asn	Ser	Tyr	Gly	Arg	Pro	Cys	Glu	Phe	Pro	Phe	Leu	Ile	Asp
				165					170					175	
Gly	Thr	Trp	His	His	Asp	Cys	Ile	Leu	Asp	Glu	Asp	His	Ser	Gly	Pro
			180					185					190		
Trp	Cys	Ala	Thr	Thr	Leu	Asn	Tyr	Glu	Tyr	Asp	Arg	Lys	Trp	Gly	Ile
		195					200					205			
Cys	Leu	Lys	Pro	Glu	Asn	Gly	Cys	Glu	Asp	Asn	Trp	Glu	Lys	Asn	Glu
	210					215					220				
Gln	Phe	Gly	Ser	Cys	Tyr	Gln	Phe	Asn	Thr	Gln	Thr	Ala	Leu	Ser	Trp
225					230					235					240
Lys	Glu	Ala	Tyr	Val	Ser	Cys	Gln	Asn	Gln	Gly	Ala	Asp	Leu	Leu	Ser
				245					250					255	
Ile	Asn	Ser	Ala	Ala	Glu	Leu	Thr	Tyr	Leu	Lys	Glu	Lys	Glu	Gly	Ile
			260					265					270		
Ala	Lys	Ile	Phe	Trp	Ile	Gly	Leu	Asn	Gln	Leu	Tyr	Ser	Ala	Arg	Gly
		275					280					285			
Trp	Glu	Trp	Ser	Asp	His	Lys	Pro	Leu	Asn	Phe	Leu	Asn	Trp	Asp	Pro
	290					295					300				
Asp	Arg	Pro	Ser	Ala	Pro	Thr	Ile	Gly	Gly	Ser	Ser	Cys	Ala	Arg	Met
305					310					315					320
Asp	Ala	Glu	Ser	Gly	Leu	Trp	Gln	Ser	Phe	Ser	Cys	Glu	Ala	Gln	Leu
				325					330					335	
Pro	Tyr	Val	Cys	Arg	Lys	Pro	Leu	Asn	Asn	Thr	Val	Glu	Leu	Thr	Asp
			340					345					350		
Val	Trp	Thr	Tyr	Ser	Asp	Thr	Arg	Cys	Asp	Ala	Gly	Trp	Leu	Pro	Asn
		355					360					365			

ES 2 745 014 T3

Asn Gly Phe Cys Tyr Leu Leu Val Asn Glu Ser Asn Ser Trp Asp Lys  
 370 375 380

Ala His Ala Lys Cys Lys Ala Phe Ser Ser Asp Leu Ile Ser Ile His  
 385 390 395 400

Ser Leu Ala Asp Val Glu Val Val Val Thr Lys Leu His Asn Glu Asp  
 405 410 415

Ile Lys Glu Glu Val Trp Ile Gly Leu Lys Asn Ile Asn Ile Pro Thr  
 420 425 430

Leu Phe Gln Trp Ser Asp Gly Thr Glu Val Thr Leu Thr Tyr Trp Asp  
 435 440 445

Glu Asn Glu Pro Asn Val Pro Tyr Asn Lys Thr Pro Asn Cys Val Ser  
 450 455 460

Tyr Leu Gly Glu Leu Gly Gln Trp Lys Val Gln Ser Cys Glu Glu Lys  
 465 470 475 480

Leu Lys Tyr Val Cys Lys Arg Lys Gly Glu Lys Leu Asn Asp Ala Ser  
 485 490 495

Ser Asp Lys Met Cys Pro Pro Asp Glu Gly Trp Lys Arg His Gly Glu  
 500 505 510

Thr Cys Tyr Lys Ile Tyr Glu Asp Glu Val Pro Phe Gly Thr Asn Cys  
 515 520 525

Asn Leu Thr Ile Thr Ser Arg Phe Glu Gln Glu Tyr Leu Asn Asp Leu  
 530 535 540

Met Lys Lys Tyr Asp Lys Ser Leu Arg Lys Tyr Phe Trp Thr Gly Leu  
 545 550 555 560

Arg Asp Val Asp Ser Cys Gly Glu Tyr Asn Trp Ala Thr Val Gly Gly  
 565 570 575

Arg Arg Arg Ala Val Thr Phe Ser Asn Trp Asn Phe Leu Glu Pro Ala  
 580 585 590

Ser Pro Gly Gly Cys Val Ala Met Ser Thr Gly Lys Ser Val Gly Lys  
 595 600 605

Trp Glu Val Lys Asp Cys Arg Ser Phe Lys Ala Leu Ser Ile Cys Lys  
 610 615 620

ES 2 745 014 T3

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



ES 2 745 014 T3

1130						1135					1140			
Pro	Tyr	Gln	Gln	Ala	Phe	Leu	Ser	Val	Gln	Ala	Leu	Leu	His	Asn
1145						1150					1155			
Ser	Ser	Leu	Trp	Ile	Gly	Leu	Phe	Ser	Gln	Asp	Asp	Glu	Leu	Asn
1160						1165					1170			
Phe	Gly	Trp	Ser	Asp	Gly	Lys	Arg	Leu	His	Phe	Ser	Arg	Trp	Ala
1175						1180					1185			
Glu	Thr	Asn	Gly	Gln	Leu	Glu	Asp	Cys	Val	Val	Leu	Asp	Thr	Asp
1190						1195					1200			
Gly	Phe	Trp	Lys	Thr	Val	Asp	Cys	Asn	Asp	Asn	Gln	Pro	Gly	Ala
1205						1210					1215			
Ile	Cys	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Asn	Glu	Thr	Glu	Lys	Glu	Val	Lys	Pro
1220						1225					1230			
Val	Asp	Ser	Val	Lys	Cys	Pro	Ser	Pro	Val	Leu	Asn	Thr	Pro	Trp
1235						1240					1245			
Ile	Pro	Phe	Gln	Asn	Cys	Cys	Tyr	Asn	Phe	Ile	Ile	Thr	Lys	Asn
1250						1255					1260			
Arg	His	Met	Ala	Thr	Thr	Gln	Asp	Glu	Val	His	Thr	Lys	Cys	Gln
1265						1270					1275			
Lys	Leu	Asn	Pro	Lys	Ser	His	Ile	Leu	Ser	Ile	Arg	Asp	Glu	Lys
1280						1285					1290			
Glu	Asn	Asn	Phe	Val	Leu	Glu	Gln	Leu	Leu	Tyr	Phe	Asn	Tyr	Met
1295						1300					1305			
Ala	Ser	Trp	Val	Met	Leu	Gly	Ile	Thr	Tyr	Arg	Asn	Asn	Ser	Leu
1310						1315					1320			
Met	Trp	Phe	Asp	Lys	Thr	Pro	Leu	Ser	Tyr	Thr	His	Trp	Arg	Ala
1325						1330					1335			
Gly	Arg	Pro	Thr	Ile	Lys	Asn	Glu	Lys	Phe	Leu	Ala	Gly	Leu	Ser
1340						1345					1350			
Thr	Asp	Gly	Phe	Trp	Asp	Ile	Gln	Thr	Phe	Lys	Val	Ile	Glu	Glu
1355						1360					1365			
Ala	Val	Tyr	Phe	His	Gln	His	Ser	Ile	Leu	Ala	Cys	Lys	Ile	Glu
1370						1375					1380			

ES 2 745 014 T3

Met	Val	Asp	Tyr	Lys	Glu	Glu	His	Asn	Thr	Thr	Leu	Pro	Gln	Phe
	1385					1390					1395			
Met	Pro	Tyr	Glu	Asp	Gly	Ile	Tyr	Ser	Val	Ile	Gln	Lys	Lys	Val
	1400					1405					1410			
Thr	Trp	Tyr	Glu	Ala	Leu	Asn	Met	Cys	Ser	Gln	Ser	Gly	Gly	His
	1415					1420					1425			
Leu	Ala	Ser	Val	His	Asn	Gln	Asn	Gly	Gln	Leu	Phe	Leu	Glu	Asp
	1430					1435					1440			
Ile	Val	Lys	Arg	Asp	Gly	Phe	Pro	Leu	Trp	Val	Gly	Leu	Ser	Ser
	1445					1450					1455			
His	Asp	Gly	Ser	Glu	Ser	Ser	Phe	Glu	Trp	Ser	Asp	Gly	Ser	Thr
	1460					1465					1470			
Phe	Asp	Tyr	Ile	Pro	Trp	Lys	Gly	Gln	Thr	Ser	Pro	Gly	Asn	Cys
	1475					1480					1485			
Val	Leu	Leu	Asp	Pro	Lys	Gly	Thr	Trp	Lys	His	Glu	Lys	Cys	Asn
	1490					1495					1500			
Ser	Val	Lys	Asp	Gly	Ala	Ile	Cys	Tyr	Lys	Pro	Thr	Lys	Ser	Lys
	1505					1510					1515			
Lys	Leu	Ser	Arg	Leu	Thr	Tyr	Ser	Ser	Arg	Cys	Pro	Ala	Ala	Lys
	1520					1525					1530			
Glu	Asn	Gly	Ser	Arg	Trp	Ile	Gln	Tyr	Lys	Gly	His	Cys	Tyr	Lys
	1535					1540					1545			
Ser	Asp	Gln	Ala	Leu	His	Ser	Phe	Ser	Glu	Ala	Lys	Lys	Leu	Cys
	1550					1555					1560			
Ser	Lys	His	Asp	His	Ser	Ala	Thr	Ile	Val	Ser	Ile	Lys	Asp	Glu
	1565					1570					1575			
Asp	Glu	Asn	Lys	Phe	Val	Ser	Arg	Leu	Met	Arg	Glu	Asn	Asn	Asn
	1580					1585					1590			
Ile	Thr	Met	Arg	Val	Trp	Leu	Gly	Leu	Ser	Gln	His	Ser	Val	Asp
	1595					1600					1605			
Gln	Ser	Trp	Ser	Trp	Leu	Asp	Gly	Ser	Glu	Val	Thr	Phe	Val	Lys
	1610					1615					1620			

ES 2 745 014 T3

Trp Glu Asn Lys Ser Lys Ser Gly Val Gly Arg Cys Ser Met Leu  
1625 1630 1635

Ile Ala Ser Asn Glu Thr Trp Lys Lys Val Glu Cys Glu His Gly  
1640 1645 1650

Phe Gly Arg Val Val Cys Lys Val Pro Leu Gly Pro Asp Tyr Thr  
1655 1660 1665

Ala Ile Ala Ile Ile Val Ala Thr Leu Ser Ile Leu Val Leu Met  
1670 1675 1680

Gly Gly Leu Ile Trp Phe Leu Phe Gln Arg His Arg Leu His Leu  
1685 1690 1695

Ala Gly Phe Ser Ser Val Arg Tyr Ala Gln Gly Val Asn Glu Asp  
1700 1705 1710

Glu Ile Met Leu Pro Ser Phe His Asp  
1715 1720

<210> 2

<211> 1873

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<220>

<221> CARACTERÍSTICAS\_DIVERSAS

<222> (1)..(1873)

10 <223> Swissprot Accession No: 060449, Antígeno 75 de linfocitos- Diseñado en aplicación como isoforma b de OGT076

<400> 2

ES 2 745 014 T3

Met Arg Thr Gly Trp Ala Thr Pro Arg Arg Pro Ala Gly Leu Leu Met  
 1 5 10 15

Leu Leu Phe Trp Phe Phe Asp Leu Ala Glu Pro Ser Gly Arg Ala Ala  
 20 25 30

Asn Asp Pro Phe Thr Ile Val His Gly Asn Thr Gly Lys Cys Ile Lys  
 35 40 45

Pro Val Tyr Gly Trp Ile Val Ala Asp Asp Cys Asp Glu Thr Glu Asp  
 50 55 60

Lys Leu Trp Lys Trp Val Ser Gln His Arg Leu Phe His Leu His Ser  
 65 70 75 80

Gln Lys Cys Leu Gly Leu Asp Ile Thr Lys Ser Val Asn Glu Leu Arg  
 85 90 95

ES 2 745 014 T3

Met Phe Ser Cys Asp Ser Ser Ala Met Leu Trp Trp Lys Cys Glu His  
100 105 110

His Ser Leu Tyr Gly Ala Ala Arg Tyr Arg Leu Ala Leu Lys Asp Gly  
115 120 125

His Gly Thr Ala Ile Ser Asn Ala Ser Asp Val Trp Lys Lys Gly Gly  
130 135 140

Ser Glu Glu Ser Leu Cys Asp Gln Pro Tyr His Glu Ile Tyr Thr Arg  
145 150 155 160

Asp Gly Asn Ser Tyr Gly Arg Pro Cys Glu Phe Pro Phe Leu Ile Asp  
165 170 175

Gly Thr Trp His His Asp Cys Ile Leu Asp Glu Asp His Ser Gly Pro  
180 185 190

Trp Cys Ala Thr Thr Leu Asn Tyr Glu Tyr Asp Arg Lys Trp Gly Ile  
195 200 205

Cys Leu Lys Pro Glu Asn Gly Cys Glu Asp Asn Trp Glu Lys Asn Glu  
210 215 220

Gln Phe Gly Ser Cys Tyr Gln Phe Asn Thr Gln Thr Ala Leu Ser Trp  
225 230 235 240

Lys Glu Ala Tyr Val Ser Cys Gln Asn Gln Gly Ala Asp Leu Leu Ser  
245 250 255

Ile Asn Ser Ala Ala Glu Leu Thr Tyr Leu Lys Glu Lys Glu Gly Ile  
260 265 270

Ala Lys Ile Phe Trp Ile Gly Leu Asn Gln Leu Tyr Ser Ala Arg Gly  
275 280 285

Trp Glu Trp Ser Asp His Lys Pro Leu Asn Phe Leu Asn Trp Asp Pro  
290 295 300

Asp Arg Pro Ser Ala Pro Thr Ile Gly Gly Ser Ser Cys Ala Arg Met  
305 310 315 320

Asp Ala Glu Ser Gly Leu Trp Gln Ser Phe Ser Cys Glu Ala Gln Leu  
325 330 335

Pro Tyr Val Cys Arg Lys Pro Leu Asn Asn Thr Val Glu Leu Thr Asp  
340 345 350

ES 2 745 014 T3

Val Trp Thr Tyr Ser Asp Thr Arg Cys Asp Ala Gly Trp Leu Pro Asn  
355 360 365

Asn Gly Phe Cys Tyr Leu Leu Val Asn Glu Ser Asn Ser Trp Asp Lys  
370 375 380

Ala His Ala Lys Cys Lys Ala Phe Ser Ser Asp Leu Ile Ser Ile His  
385 390 395 400

Ser Leu Ala Asp Val Glu Val Val Val Thr Lys Leu His Asn Glu Asp  
405 410 415

Ile Lys Glu Glu Val Trp Ile Gly Leu Lys Asn Ile Asn Ile Pro Thr  
420 425 430

Leu Phe Gln Trp Ser Asp Gly Thr Glu Val Thr Leu Thr Tyr Trp Asp  
435 440 445

Glu Asn Glu Pro Asn Val Pro Tyr Asn Lys Thr Pro Asn Cys Val Ser  
450 455 460

Tyr Leu Gly Glu Leu Gly Gln Trp Lys Val Gln Ser Cys Glu Glu Lys  
465 470 475 480

Leu Lys Tyr Val Cys Lys Arg Lys Gly Glu Lys Leu Asn Asp Ala Ser  
485 490 495

Ser Asp Lys Met Cys Pro Pro Asp Glu Gly Trp Lys Arg His Gly Glu  
500 505 510

Thr Cys Tyr Lys Ile Tyr Glu Asp Glu Val Pro Phe Gly Thr Asn Cys  
515 520 525

Asn Leu Thr Ile Thr Ser Arg Phe Glu Gln Glu Tyr Leu Asn Asp Leu  
530 535 540

Met Lys Lys Tyr Asp Lys Ser Leu Arg Lys Tyr Phe Trp Thr Gly Leu  
545 550 555 560

Arg Asp Val Asp Ser Cys Gly Glu Tyr Asn Trp Ala Thr Val Gly Gly  
565 570 575

Arg Arg Arg Ala Val Thr Phe Ser Asn Trp Asn Phe Leu Glu Pro Ala  
580 585 590

Ser Pro Gly Gly Cys Val Ala Met Ser Thr Gly Lys Ser Val Gly Lys  
595 600 605

ES 2 745 014 T3

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

ES 2 745 014 T3

865					870						875					880
Pro	Ile	Asp	Asp	His	Phe	Thr	Tyr	Ser	Arg	Tyr	Pro	Trp	His	Arg	Phe	
				885					890					895		
Pro	Val	Thr	Phe	Gly	Glu	Glu	Cys	Leu	Tyr	Met	Ser	Ala	Lys	Thr	Trp	
			900					905					910			
Leu	Ile	Asp	Leu	Gly	Lys	Pro	Thr	Asp	Cys	Ser	Thr	Lys	Leu	Pro	Phe	
		915					920					925				
Ile	Cys	Glu	Lys	Tyr	Asn	Val	Ser	Ser	Leu	Glu	Lys	Tyr	Ser	Pro	Asp	
	930					935					940					
Ser	Ala	Ala	Lys	Val	Gln	Cys	Ser	Glu	Gln	Trp	Ile	Pro	Phe	Gln	Asn	
945					950					955					960	
Lys	Cys	Phe	Leu	Lys	Ile	Lys	Pro	Val	Ser	Leu	Thr	Phe	Ser	Gln	Ala	
				965					970					975		
Ser	Asp	Thr	Cys	His	Ser	Tyr	Gly	Gly	Thr	Leu	Pro	Ser	Val	Leu	Ser	
			980					985					990			
Gln	Ile	Glu	Gln	Asp	Phe	Ile	Thr	Ser	Leu	Leu	Pro	Asp	Met	Glu	Ala	
		995					1000					1005				
Thr	Leu	Trp	Ile	Gly	Leu	Arg	Trp	Thr	Ala	Tyr	Glu	Lys	Ile	Asn		
	1010					1015					1020					
Lys	Trp	Thr	Asp	Asn	Arg	Glu	Leu	Thr	Tyr	Ser	Asn	Phe	His	Pro		
	1025					1030					1035					
Leu	Leu	Val	Ser	Gly	Arg	Leu	Arg	Ile	Pro	Glu	Asn	Phe	Phe	Glu		
	1040					1045					1050					
Glu	Glu	Ser	Arg	Tyr	His	Cys	Ala	Leu	Ile	Leu	Asn	Leu	Gln	Lys		
	1055					1060					1065					
Ser	Pro	Phe	Thr	Gly	Thr	Trp	Asn	Phe	Thr	Ser	Cys	Ser	Glu	Arg		
	1070					1075					1080					
His	Phe	Val	Ser	Leu	Cys	Gln	Lys	Tyr	Ser	Glu	Val	Lys	Ser	Arg		
	1085					1090					1095					
Gln	Thr	Leu	Gln	Asn	Ala	Ser	Glu	Thr	Val	Lys	Tyr	Leu	Asn	Asn		
	1100					1105					1110					
Leu	Tyr	Lys	Ile	Ile	Pro	Lys	Thr	Leu	Thr	Trp	His	Ser	Ala	Lys		
	1115					1120					1125					

ES 2 745 014 T3

Arg Glu Cys Leu Lys Ser Asn Met Gln Leu Val Ser Ile Thr Asp  
1130 1135 1140

Pro Tyr Gln Gln Ala Phe Leu Ser Val Gln Ala Leu Leu His Asn  
1145 1150 1155

Ser Ser Leu Trp Ile Gly Leu Phe Ser Gln Asp Asp Glu Leu Asn  
1160 1165 1170

Phe Gly Trp Ser Asp Gly Lys Arg Leu His Phe Ser Arg Trp Ala  
1175 1180 1185

Glu Thr Asn Gly Gln Leu Glu Asp Cys Val Val Leu Asp Thr Asp  
1190 1195 1200

Gly Phe Trp Lys Thr Val Asp Cys Asn Asp Asn Gln Pro Gly Ala  
1205 1210 1215

Ile Cys Tyr Tyr Ser Gly Asn Glu Thr Glu Lys Glu Val Lys Pro  
1220 1225 1230

Val Asp Ser Val Lys Cys Pro Ser Pro Val Leu Asn Thr Pro Trp  
1235 1240 1245

Ile Pro Phe Gln Asn Cys Cys Tyr Asn Phe Ile Ile Thr Lys Asn  
1250 1255 1260

Arg His Met Ala Thr Thr Gln Asp Glu Val His Thr Lys Cys Gln  
1265 1270 1275

Lys Leu Asn Pro Lys Ser His Ile Leu Ser Ile Arg Asp Glu Lys  
1280 1285 1290

Glu Asn Asn Phe Val Leu Glu Gln Leu Leu Tyr Phe Asn Tyr Met  
1295 1300 1305

Ala Ser Trp Val Met Leu Gly Ile Thr Tyr Arg Asn Asn Ser Leu  
1310 1315 1320

Met Trp Phe Asp Lys Thr Pro Leu Ser Tyr Thr His Trp Arg Ala  
1325 1330 1335

Gly Arg Pro Thr Ile Lys Asn Glu Lys Phe Leu Ala Gly Leu Ser  
1340 1345 1350

Thr Asp Gly Phe Trp Asp Ile Gln Thr Phe Lys Val Ile Glu Glu  
1355 1360 1365

ES 2 745 014 T3

Ala	Val	Tyr	Phe	His	Gln	His	Ser	Ile	Leu	Ala	Cys	Lys	Ile	Glu
	1370					1375					1380			
Met	Val	Asp	Tyr	Lys	Glu	Glu	His	Asn	Thr	Thr	Leu	Pro	Gln	Phe
	1385					1390					1395			
Met	Pro	Tyr	Glu	Asp	Gly	Ile	Tyr	Ser	Val	Ile	Gln	Lys	Lys	Val
	1400					1405					1410			
Thr	Trp	Tyr	Glu	Ala	Leu	Asn	Met	Cys	Ser	Gln	Ser	Gly	Gly	His
	1415					1420					1425			
Leu	Ala	Ser	Val	His	Asn	Gln	Asn	Gly	Gln	Leu	Phe	Leu	Glu	Asp
	1430					1435					1440			
Ile	Val	Lys	Arg	Asp	Gly	Phe	Pro	Leu	Trp	Val	Gly	Leu	Ser	Ser
	1445					1450					1455			
His	Asp	Gly	Ser	Glu	Ser	Ser	Phe	Glu	Trp	Ser	Asp	Gly	Ser	Thr
	1460					1465					1470			
Phe	Asp	Tyr	Ile	Pro	Trp	Lys	Gly	Gln	Thr	Ser	Pro	Gly	Asn	Cys
	1475					1480					1485			
Val	Leu	Leu	Asp	Pro	Lys	Gly	Thr	Trp	Lys	His	Glu	Lys	Cys	Asn
	1490					1495					1500			
Ser	Val	Lys	Asp	Gly	Ala	Ile	Cys	Tyr	Lys	Pro	Thr	Lys	Ser	Lys
	1505					1510					1515			
Lys	Leu	Ser	Arg	Leu	Thr	Tyr	Ser	Ser	Arg	Cys	Pro	Ala	Ala	Lys
	1520					1525					1530			
Glu	Asn	Gly	Ser	Arg	Trp	Ile	Gln	Tyr	Lys	Gly	His	Cys	Tyr	Lys
	1535					1540					1545			
Ser	Asp	Gln	Ala	Leu	His	Ser	Phe	Ser	Glu	Ala	Lys	Lys	Leu	Cys
	1550					1555					1560			
Ser	Lys	His	Asp	His	Ser	Ala	Thr	Ile	Val	Ser	Ile	Lys	Asp	Glu
	1565					1570					1575			
Asp	Glu	Asn	Lys	Phe	Val	Ser	Arg	Leu	Met	Arg	Glu	Asn	Asn	Asn
	1580					1585					1590			
Ile	Thr	Met	Arg	Val	Trp	Leu	Gly	Leu	Ser	Gln	His	Ser	Val	Asp
	1595					1600					1605			

ES 2 745 014 T3

Gln Ser Trp Ser Trp Leu Asp Gly Ser Glu Val Thr Phe Val Lys  
1610 1615 1620

Trp Glu Asn Lys Ser Lys Ser Gly Val Gly Arg Cys Ser Met Leu  
1625 1630 1635

Ile Ala Ser Asn Glu Thr Trp Lys Lys Val Glu Cys Glu His Gly  
1640 1645 1650

Phe Gly Arg Val Val Cys Lys Val Pro Leu Asp Cys Pro Ser Ser  
1655 1660 1665

Thr Trp Ile Gln Phe Gln Asp Ser Cys Tyr Ile Phe Leu Gln Glu  
1670 1675 1680

Ala Ile Lys Val Glu Ser Ile Glu Asp Val Arg Asn Gln Cys Thr  
1685 1690 1695

Asp His Gly Ala Asp Met Ile Ser Ile His Asn Glu Glu Glu Asn  
1700 1705 1710

Ala Phe Ile Leu Asp Thr Leu Lys Lys Gln Trp Lys Gly Pro Asp  
1715 1720 1725

Asp Ile Leu Leu Gly Met Phe Tyr Asp Thr Asp Ala Ser Phe  
1730 1735 1740

Lys Trp Phe Asp Asn Ser Asn Met Thr Phe Asp Lys Trp Thr Asp  
1745 1750 1755

Gln Asp Asp Asp Glu Asp Leu Val Asp Thr Cys Ala Phe Leu His  
1760 1765 1770

Ile Lys Thr Gly Glu Trp Lys Lys Gly Asn Cys Glu Val Ser Ser  
1775 1780 1785

Val Glu Gly Thr Leu Cys Lys Thr Ala Ile Pro Tyr Lys Arg Lys  
1790 1795 1800

Tyr Leu Ser Asp Asn His Ile Leu Ile Ser Ala Leu Val Ile Ala  
1805 1810 1815

Ser Thr Val Ile Leu Thr Val Leu Gly Ala Ile Ile Trp Phe Leu  
1820 1825 1830

Tyr Lys Lys His Ser Asp Ser Arg Phe Thr Thr Val Phe Ser Thr  
1835 1840 1845

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

ES 2 745 014 T3

1850

1855

1860

Glu Glu Asn Glu Tyr Pro Val Gln Phe Asp  
1865 1870

<210> 3

<211> 1817

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<220>

<221> CARACTERÍSTICAS\_DIVERSAS

<222> (1)..(1817)

10 <223> Swissprot Accession No: 060449, Antígeno 75 de linfocitos- Diseñado en aplicación como isoforma c de OGT076

<400> 3

ES 2 745 014 T3

Met Arg Thr Gly Trp Ala Thr Pro Arg Arg Pro Ala Gly Leu Leu Met  
 1 5 10 15

Leu Leu Phe Trp Phe Phe Asp Leu Ala Glu Pro Ser Gly Arg Ala Ala  
 20 25 30

Asn Asp Pro Phe Thr Ile Val His Gly Asn Thr Gly Lys Cys Ile Lys  
 35 40 45

Pro Val Tyr Gly Trp Ile Val Ala Asp Asp Cys Asp Glu Thr Glu Asp  
 50 55 60

Lys Leu Trp Lys Trp Val Ser Gln His Arg Leu Phe His Leu His Ser  
 65 70 75 80

Gln Lys Cys Leu Gly Leu Asp Ile Thr Lys Ser Val Asn Glu Leu Arg  
 85 90 95

Met Phe Ser Cys Asp Ser Ser Ala Met Leu Trp Trp Lys Cys Glu His  
 100 105 110

His Ser Leu Tyr Gly Ala Ala Arg Tyr Arg Leu Ala Leu Lys Asp Gly  
 115 120 125

His Gly Thr Ala Ile Ser Asn Ala Ser Asp Val Trp Lys Lys Gly Gly  
 130 135 140

Ser Glu Glu Ser Leu Cys Asp Gln Pro Tyr His Glu Ile Tyr Thr Arg  
 145 150 155 160

Asp Gly Asn Ser Tyr Gly Arg Pro Cys Glu Phe Pro Phe Leu Ile Asp  
 165 170 175

ES 2 745 014 T3

Gly Thr Trp His His Asp Cys Ile Leu Asp Glu Asp His Ser Gly Pro  
 180 185 190

Trp Cys Ala Thr Thr Leu Asn Tyr Glu Tyr Asp Arg Lys Trp Gly Ile  
 195 200 205

Cys Leu Lys Pro Glu Asn Gly Cys Glu Asp Asn Trp Glu Lys Asn Glu  
 210 215 220

Gln Phe Gly Ser Cys Tyr Gln Phe Asn Thr Gln Thr Ala Leu Ser Trp  
 225 230 235 240

Lys Glu Ala Tyr Val Ser Cys Gln Asn Gln Gly Ala Asp Leu Leu Ser  
 245 250 255

Ile Asn Ser Ala Ala Glu Leu Thr Tyr Leu Lys Glu Lys Glu Gly Ile  
 260 265 270

Ala Lys Ile Phe Trp Ile Gly Leu Asn Gln Leu Tyr Ser Ala Arg Gly  
 275 280 285

Trp Glu Trp Ser Asp His Lys Pro Leu Asn Phe Leu Asn Trp Asp Pro  
 290 295 300

Asp Arg Pro Ser Ala Pro Thr Ile Gly Gly Ser Ser Cys Ala Arg Met  
 305 310 315 320

Asp Ala Glu Ser Gly Leu Trp Gln Ser Phe Ser Cys Glu Ala Gln Leu  
 325 330 335

Pro Tyr Val Cys Arg Lys Pro Leu Asn Asn Thr Val Glu Leu Thr Asp  
 340 345 350

Val Trp Thr Tyr Ser Asp Thr Arg Cys Asp Ala Gly Trp Leu Pro Asn  
 355 360 365

Asn Gly Phe Cys Tyr Leu Leu Val Asn Glu Ser Asn Ser Trp Asp Lys  
 370 375 380

Ala His Ala Lys Cys Lys Ala Phe Ser Ser Asp Leu Ile Ser Ile His  
 385 390 395 400

Ser Leu Ala Asp Val Glu Val Val Val Thr Lys Leu His Asn Glu Asp  
 405 410 415

Ile Lys Glu Glu Val Trp Ile Gly Leu Lys Asn Ile Asn Ile Pro Thr  
 420 425 430

Leu Phe Gln Trp Ser Asp Gly Thr Glu Val Thr Leu Thr Tyr Trp Asp

ES 2 745 014 T3

	435					440					445				
Glu	Asn	Glu	Pro	Asn	Val	Pro	Tyr	Asn	Lys	Thr	Pro	Asn	Cys	Val	Ser
	450					455					460				
Tyr	Leu	Gly	Glu	Leu	Gly	Gln	Trp	Lys	Val	Gln	Ser	Cys	Glu	Glu	Lys
465					470					475					480
Leu	Lys	Tyr	Val	Cys	Lys	Arg	Lys	Gly	Glu	Lys	Leu	Asn	Asp	Ala	Ser
				485					490					495	
Ser	Asp	Lys	Met	Cys	Pro	Pro	Asp	Glu	Gly	Trp	Lys	Arg	His	Gly	Glu
			500					505					510		
Thr	Cys	Tyr	Lys	Ile	Tyr	Glu	Asp	Glu	Val	Pro	Phe	Gly	Thr	Asn	Cys
		515					520					525			
Asn	Leu	Thr	Ile	Thr	Ser	Arg	Phe	Glu	Gln	Glu	Tyr	Leu	Asn	Asp	Leu
	530					535					540				
Met	Lys	Lys	Tyr	Asp	Lys	Ser	Leu	Arg	Lys	Tyr	Phe	Trp	Thr	Gly	Leu
545					550					555					560
Arg	Asp	Val	Asp	Ser	Cys	Gly	Glu	Tyr	Asn	Trp	Ala	Thr	Val	Gly	Gly
				565					570					575	
Arg	Arg	Arg	Ala	Val	Thr	Phe	Ser	Asn	Trp	Asn	Phe	Leu	Glu	Pro	Ala
			580					585					590		
Ser	Pro	Gly	Gly	Cys	Val	Ala	Met	Ser	Thr	Gly	Lys	Ser	Val	Gly	Lys
		595					600					605			
Trp	Glu	Val	Lys	Asp	Cys	Arg	Ser	Phe	Lys	Ala	Leu	Ser	Ile	Cys	Lys
	610					615					620				
Lys	Met	Ser	Gly	Pro	Leu	Gly	Pro	Glu	Glu	Ala	Ser	Pro	Lys	Pro	Asp
625					630					635					640
Asp	Pro	Cys	Pro	Glu	Gly	Trp	Gln	Ser	Phe	Pro	Ala	Ser	Leu	Ser	Cys
				645					650					655	
Tyr	Lys	Val	Phe	His	Ala	Glu	Arg	Ile	Val	Arg	Lys	Arg	Asn	Trp	Glu
			660					665					670		
Glu	Ala	Glu	Arg	Phe	Cys	Gln	Ala	Leu	Gly	Ala	His	Leu	Ser	Ser	Phe
		675					680					685			
Ser	His	Val	Asp	Glu	Ile	Lys	Glu	Phe	Leu	His	Phe	Leu	Thr	Asp	Gln
	690					695					700				

ES 2 745 014 T3

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

ES 2 745 014 T3

Lys Cys Phe Leu Lys Ile Lys Pro Val Ser Leu Thr Phe Ser Gln Ala  
 965 970 975

Ser Asp Thr Cys His Ser Tyr Gly Gly Thr Leu Pro Ser Val Leu Ser  
 980 985 990

Gln Ile Glu Gln Asp Phe Ile Thr Ser Leu Leu Pro Asp Met Glu Ala  
 995 1000 1005

Thr Leu Trp Ile Gly Leu Arg Trp Thr Ala Tyr Glu Lys Ile Asn  
 1010 1015 1020

Lys Trp Thr Asp Asn Arg Glu Leu Thr Tyr Ser Asn Phe His Pro  
 1025 1030 1035

Leu Leu Val Ser Gly Arg Leu Arg Ile Pro Glu Asn Phe Phe Glu  
 1040 1045 1050

Glu Glu Ser Arg Tyr His Cys Ala Leu Ile Leu Asn Leu Gln Lys  
 1055 1060 1065

Ser Pro Phe Thr Gly Thr Trp Asn Phe Thr Ser Cys Ser Glu Arg  
 1070 1075 1080

His Phe Val Ser Leu Cys Gln Lys Tyr Ser Glu Val Lys Ser Arg  
 1085 1090 1095

Gln Thr Leu Gln Asn Ala Ser Glu Thr Val Lys Tyr Leu Asn Asn  
 1100 1105 1110

Leu Tyr Lys Ile Ile Pro Lys Thr Leu Thr Trp His Ser Ala Lys  
 1115 1120 1125

Arg Glu Cys Leu Lys Ser Asn Met Gln Leu Val Ser Ile Thr Asp  
 1130 1135 1140

Pro Tyr Gln Gln Ala Phe Leu Ser Val Gln Ala Leu Leu His Asn  
 1145 1150 1155

Ser Ser Leu Trp Ile Gly Leu Phe Ser Gln Asp Asp Glu Leu Asn  
 1160 1165 1170

Phe Gly Trp Ser Asp Gly Lys Arg Leu His Phe Ser Arg Trp Ala  
 1175 1180 1185

Glu Thr Asn Gly Gln Leu Glu Asp Cys Val Val Leu Asp Thr Asp  
 1190 1195 1200

ES 2 745 014 T3

Gly Phe Trp Lys Thr Val Asp Cys Asn Asp Asn Gln Pro Gly Ala  
1205 1210 1215

Ile Cys Tyr Tyr Ser Gly Asn Glu Thr Glu Lys Glu Val Lys Pro  
1220 1225 1230

Val Asp Ser Val Lys Cys Pro Ser Pro Val Leu Asn Thr Pro Trp  
1235 1240 1245

Ile Pro Phe Gln Asn Cys Cys Tyr Asn Phe Ile Ile Thr Lys Asn  
1250 1255 1260

Arg His Met Ala Thr Thr Gln Asp Glu Val His Thr Lys Cys Gln  
1265 1270 1275

Lys Leu Asn Pro Lys Ser His Ile Leu Ser Ile Arg Asp Glu Lys  
1280 1285 1290

Glu Asn Asn Phe Val Leu Glu Gln Leu Leu Tyr Phe Asn Tyr Met  
1295 1300 1305

Ala Ser Trp Val Met Leu Gly Ile Thr Tyr Arg Asn Asn Ser Leu  
1310 1315 1320

Met Trp Phe Asp Lys Thr Pro Leu Ser Tyr Thr His Trp Arg Ala  
1325 1330 1335

Gly Arg Pro Thr Ile Lys Asn Glu Lys Phe Leu Ala Gly Leu Ser  
1340 1345 1350

Thr Asp Gly Phe Trp Asp Ile Gln Thr Phe Lys Val Ile Glu Glu  
1355 1360 1365

Ala Val Tyr Phe His Gln His Ser Ile Leu Ala Cys Lys Ile Glu  
1370 1375 1380

Met Val Asp Tyr Lys Glu Glu His Asn Thr Thr Leu Pro Gln Phe  
1385 1390 1395

Met Pro Tyr Glu Asp Gly Ile Tyr Ser Val Ile Gln Lys Lys Val  
1400 1405 1410

Thr Trp Tyr Glu Ala Leu Asn Met Cys Ser Gln Ser Gly Gly His  
1415 1420 1425

Leu Ala Ser Val His Asn Gln Asn Gly Gln Leu Phe Leu Glu Asp  
1430 1435 1440

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

ES 2 745 014 T3

1445						1450						1455			
His	Asp	Gly	Ser	Glu	Ser	Ser	Phe	Glu	Trp	Ser	Asp	Gly	Ser	Thr	
	1460					1465					1470				
Phe	Asp	Tyr	Ile	Pro	Trp	Lys	Gly	Gln	Thr	Ser	Pro	Gly	Asn	Cys	
	1475					1480					1485				
Val	Leu	Leu	Asp	Pro	Lys	Gly	Thr	Trp	Lys	His	Glu	Lys	Cys	Asn	
	1490					1495					1500				
Ser	Val	Lys	Asp	Gly	Ala	Ile	Cys	Tyr	Lys	Pro	Thr	Lys	Ser	Lys	
	1505					1510					1515				
Lys	Leu	Ser	Arg	Leu	Thr	Tyr	Ser	Ser	Arg	Cys	Pro	Ala	Ala	Lys	
	1520					1525					1530				
Glu	Asn	Gly	Ser	Arg	Trp	Ile	Gln	Tyr	Lys	Gly	His	Cys	Tyr	Lys	
	1535					1540					1545				
Ser	Asp	Gln	Ala	Leu	His	Ser	Phe	Ser	Glu	Ala	Lys	Lys	Leu	Cys	
	1550					1555					1560				
Ser	Lys	His	Asp	His	Ser	Ala	Thr	Ile	Val	Ser	Ile	Lys	Asp	Glu	
	1565					1570					1575				
Asp	Glu	Asn	Lys	Phe	Val	Ser	Arg	Leu	Met	Arg	Glu	Asn	Asn	Asn	
	1580					1585					1590				
Ile	Thr	Met	Arg	Val	Trp	Leu	Gly	Leu	Ser	Gln	His	Ser	Val	Asp	
	1595					1600					1605				
Cys	Pro	Ser	Ser	Thr	Trp	Ile	Gln	Phe	Gln	Asp	Ser	Cys	Tyr	Ile	
	1610					1615					1620				
Phe	Leu	Gln	Glu	Ala	Ile	Lys	Val	Glu	Ser	Ile	Glu	Asp	Val	Arg	
	1625					1630					1635				
Asn	Gln	Cys	Thr	Asp	His	Gly	Ala	Asp	Met	Ile	Ser	Ile	His	Asn	
	1640					1645					1650				
Glu	Glu	Glu	Asn	Ala	Phe	Ile	Leu	Asp	Thr	Leu	Lys	Lys	Gln	Trp	
	1655					1660					1665				
Lys	Gly	Pro	Asp	Asp	Ile	Leu	Leu	Gly	Met	Phe	Tyr	Asp	Thr	Asp	
	1670					1675					1680				
Asp	Ala	Ser	Phe	Lys	Trp	Phe	Asp	Asn	Ser	Asn	Met	Thr	Phe	Asp	
	1685					1690					1695				

ES 2 745 014 T3

Lys Trp Thr Asp Gln Asp Asp Asp Glu Asp Leu Val Asp Thr Cys  
 1700 1705 1710

Ala Phe Leu His Ile Lys Thr Gly Glu Trp Lys Lys Gly Asn Cys  
 1715 1720 1725

Glu Val Ser Ser Val Glu Gly Thr Leu Cys Lys Thr Ala Ile Pro  
 1730 1735 1740

Tyr Lys Arg Lys Tyr Leu Ser Asp Asn His Ile Leu Ile Ser Ala  
 1745 1750 1755

Leu Val Ile Ala Ser Thr Val Ile Leu Thr Val Leu Gly Ala Ile  
 1760 1765 1770

Ile Trp Phe Leu Tyr Lys Lys His Ser Asp Ser Arg Phe Thr Thr  
 1775 1780 1785

Val Phe Ser Thr Ala Pro Gln Ser Pro Tyr Asn Glu Asp Cys Val  
 1790 1795 1800

Leu Val Val Gly Glu Glu Asn Glu Tyr Pro Val Gln Phe Asp  
 1805 1810 1815

<210> 4

<211> 15

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 4

Ala Ala Asn Asp Pro Phe Thr Ile Val His Gly Asn Thr Gly Lys  
 1 5 10 15

<210> 5

<211> 21

10 <212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 5

ES 2 745 014 T3

Ala Phe Ser Ser Asp Leu Ile Ser Ile His Ser Leu Ala Asp Val Glu  
1 5 10 15

Val Val Val Thr Lys  
20

<210> 6

<211> 11

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 6

Cys Glu His His Ser Leu Tyr Gly Ala Ala Arg  
1 5 10

<210> 7

<211> 8

10 <212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 7

Cys Leu Gly Leu Asp Ile Thr Lys  
1 5

<210> 8

15 <211> 13

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 8

Cys Ser Met Leu Ile Ala Ser Asn Glu Thr Trp Lys Lys  
1 5 10

20 <210> 9

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 9

Asp Gly Ala Ile Cys Tyr Lys Pro Thr Lys  
1 5 10

25

<210> 10

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

30 <400> 10

ES 2 745 014 T3

Asp Gly His Gly Thr Ala Ile Ser Asn Ala Ser Asp Val Trp Lys Lys  
1 5 10 15

<210> 11

<211> 18

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 11

Asp Val Asp Ser Cys Gly Glu Tyr Asn Trp Ala Thr Val Gly Gly Arg  
1 5 10 15

Arg Arg

<210> 12

<211> 8

10 <212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 12

Glu Glu Val Trp Ile Gly Leu Lys  
1 5

<210> 13

15 <211> 13

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 13

Glu Phe Ile Tyr Leu Arg Pro Phe Ala Cys Asp Thr Lys  
1 5 10

20 <210> 14

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 14

Glu Gly Ile Ala Lys  
1 5

25

<210> 15

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

30 <400> 15

Glu Leu Thr Tyr Ser Asn Phe His Pro Leu Leu Val Ser Gly Arg  
1 5 10 15

<210> 16

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

5 <400> 16

**Glu Asn Asn Asn Ile Thr Met Arg**  
**1 5**

<210> 17

<211> 9

<212> PRT

10 <213> Homo Sapiens

<400> 17

**Glu Val Lys Pro Val Asp Ser Val Lys**  
**1 5**

<210> 18

<211> 11

15 <212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 18

**Phe Glu Gln Glu Tyr Leu Asn Asp Leu Met Lys**  
**1 5 10**

<210> 19

20 <211> 15

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 19

**Phe Pro Val Thr Phe Gly Glu Glu Cys Leu Tyr Met Ser Ala Lys**  
**1 5 10 15**

25 <210> 20

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 20

**Gly Asn Cys Glu Val Ser Ser Val Glu Gly Thr Leu Cys Lys**  
**1 5 10**

30

<210> 21

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 21

**Gly Trp His Phe Tyr Asp Asp Arg**  
**1 5**

<210> 22

5 <211> 11

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 22

**His Asp His Ser Ala Thr Ile Val Ser Ile Lys**  
**1 5 10**

10 <210> 23

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 23

**His Phe Val Ser Leu Cys Gln Lys**  
**1 5**

15

<210> 24

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

20 <400> 24

**His Gly Glu Thr Cys Tyr Lys**  
**1 5**

<210> 25

<211> 12

<212> PRT

25 <213> Homo Sapiens

<400> 25

**His Met Ala Thr Thr Gln Asp Glu Val His Thr Lys**  
**1 5 10**

<210> 26

<211> 10

30 <212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 26

Ile Ala Asn Ile Ser Gly Asp Gly Gln Lys  
 1 5 10

<210> 27

<211> 7

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 27

Ile Glu Met Val Asp Tyr Lys  
 1 5

<210> 28

<211> 4

10 <212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 28

Ile Ile Pro Lys  
 1

<210> 29

15 <211> 11

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 29

Ile Pro Glu Asn Phe Phe Glu Glu Glu Ser Arg  
 1 5 10

20 <210> 30

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

25 <400> 30

Ile Ser Glu Trp Pro Ile Asp Asp His Phe Thr Tyr Ser Arg  
 1 5 10

<210> 31

<211> 15

<212> PRT

30 <213> Homo Sapiens

<400> 31

Lys Gly Asn Cys Glu Val Ser Ser Val Glu Gly Thr Leu Cys Lys  
 1 5 10 15

<210> 32

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

5 <400> 32

**Lys Arg Asn Trp Glu Glu Ala Glu Arg**  
**1 5**

<210> 33

<211> 10

<212> PRT

10 <213> Homo Sapiens

<400> 33

**Lys Val Glu Cys Glu His Gly Phe Gly Arg**  
**1 5 10**

<210> 34

<211> 8

15 <212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 34

**Lys Tyr Phe Trp Thr Gly Leu Arg**  
**1 5**

<210> 35

20 <211> 4

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 35

**Leu Ala Leu Lys**  
**1**

25 <210> 36

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 36

**Leu Phe His Leu His Ser Gln Lys**  
**1 5**

30 <210> 37

<211> 10

ES 2 745 014 T3

<212> PRT  
<213> Homo Sapiens  
<400> 37

**Leu His Leu Ala Gly Phe Ser Ser Val Arg**  
**1 5 10**

5 <210> 38  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Homo Sapiens  
<400> 38

**Leu His Asn Glu Asp Ile Lys**  
**1 5**

10 <210> 39  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Homo Sapiens

15 <400> 39  
**Leu Asn Asp Ala Ser Ser Asp Lys**  
**1 5**

<210> 40  
<211> 4  
<212> PRT  
20 <213> Homo Sapiens  
<400> 40

**Leu Asn Pro Lys**  
**1**

<210> 41  
<211> 7  
25 <212> PRT  
<213> Homo Sapiens  
<400> 41

**Leu Pro Phe Ile Cys Glu Lys**  
**1 5**

<210> 42  
30 <211> 10  
<212> PRT  
<213> Homo Sapiens  
<400> 42

**Met Cys Pro Pro Asp Glu Gly Trp Lys Arg**  
**1 5 10**

<210> 43  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 5 <213> Homo Sapiens  
 <400> 43

**Met Phe Ser Cys Asp Ser Ser Ala Met Leu Trp Trp Lys**  
**1 5 10**

<210> 44  
 <211> 13  
 10 <212> PRT  
 <213> Homo Sapiens  
 <400> 44

**Met Ser Gly Pro Leu Gly Pro Glu Glu Ala Ser Pro Lys**  
**1 5 10**

<210> 45  
 15 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Homo Sapiens  
 <400> 45

**Asn Asn Ser Leu Met Trp Phe Asp Lys**  
**1 5**

20 <210> 46  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Homo Sapiens  
 <400> 46

**Asn Trp Glu Glu Ala Glu Arg**  
**1 5**

25 <210> 47  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Homo Sapiens  
 30 <400> 47

**Gln Thr Leu Gln Asn Ala Ser Glu Thr Val Lys**  
**1 5 10**

<210> 48

ES 2 745 014 T3

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 48

5

**Arg Gly Trp His Phe Tyr Asp Asp Arg**  
**1 5**

<210> 49

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

10

<400> 49

**Arg His Gly Glu Thr Cys Tyr Lys**  
**1 5**

<210> 50

<211> 6

<212> PRT

15

<213> Homo Sapiens

<400> 50

**Arg Leu His Phe Ser Arg**  
**1 5**

<210> 51

<211> 8

20

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 51

**Arg Asn Trp Glu Glu Ala Glu Arg**  
**1 5**

<210> 52

25

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 52

**Ser Asp Gln Ala Leu His Ser Phe Ser Glu Ala Lys**  
**1 5 10**

30

<210> 53

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 53

**Ser His Ile Leu Ser Ile Arg**  
**1 5**

<210> 54

<211> 11

5 <212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 54

**Ser Asn Phe His Pro Leu Leu Val Ser Gly Arg**  
**1 5 10**

<210> 55

10 <211> 13

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 55

**Ser Pro Asp Leu Gln Gly Ser Trp Gln Trp Ser Asp Arg**  
**1 5 10**

15 <210> 56

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 56

**Thr Leu Thr Trp His Ser Ala Lys**  
**1 5**

20

<210> 57

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

25 <400> 57

**Thr Pro Asp Trp Tyr Asn Pro Asp Arg**  
**1 5**

<210> 58

<211> 9

<212> PRT

30 <213> Homo Sapiens

<400> 58

**Thr Pro Leu Ser Tyr Thr His Trp Arg**  
**1 5**

<210> 59

<211> 19

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 59

**Thr Pro Val Ser Thr Ile Ile Met Pro Asn Glu Phe Gln Gln Asp Tyr**  
**1 5 10 15**

**Asp Ile Arg**

<210> 60

<211> 9

10 <212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 60

**Val Glu Cys Glu His Gly Phe Gly Arg**  
**1 5**

<210> 61

15 <211> 7

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 61

**Val Phe His Arg Pro Trp Arg**  
**1 5**

20 <210> 62

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 62

**Val Ile Glu Glu Ala Val Tyr Phe His Gln His**  
**1 5 10**

25 <210> 63

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

30 <400> 63

**Val Gln Cys Ser Glu Gln Trp Ile Pro Phe Gln Asn Lys**  
**1 5 10**

<210> 64

<211> 6

<212> PRT

5 <213> Homo Sapiens

<400> 64

**Trp Val Ser Gln His Arg**  
**1 5**

<210> 65

<211> 7

10 <212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 65

**Tyr Phe Trp Thr Gly Leu Arg**  
**1 5**

<210> 66

15 <211> 7

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 66

**Tyr Leu Asn Asn Leu Tyr Lys**  
**1 5**

20

**REIVINDICACIONES**

1. Un anticuerpo que es capaz de enlazarse específicamente al antígeno 75 de linfocitos para uso en el tratamiento de cáncer de ovario o cáncer de pulmón en donde dicho anticuerpo contiene o esta conjugado a una unidad estructural terapéutica.
- 5 2. El anticuerpo para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la unidad estructural terapéutica es una unidad estructural citotóxica o un isotipo radioactivo o en donde el anticuerpo es un conjugado anticuerpo fármaco.
3. El anticuerpo para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, el cual es un anticuerpo monoclonal aislado, o una porción de unión a antígeno del mismo, un fragmento de anticuerpo.
4. El anticuerpo monoclonal aislado para uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde:
- 10 (A) dicho anticuerpo es un anticuerpo de longitud completa de un isotipo IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4;
- (B) dicho anticuerpo es seleccionado del grupo consistente de un anticuerpo completo, un fragmento de anticuerpo, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo de cadena sencilla, un inmunconjugado, un anticuerpo defucosilado y un anticuerpo biespecífico;
- (C) el fragmento es un anticuerpo de dominio;
- 15 (D) dicho anticuerpo es un anticuerpo monoclonal capaz de enlazarse específicamente a un antígeno 75 de linfocitos y que tiene citotoxicidad contra células que expresan el antígeno 75 de linfocitos en la presencia de un complemento humano; o
- (E) dicho anticuerpo es un anticuerpo monoclonal capaz de enlazarse específicamente al antígeno 75 de linfocitos y que tiene citotoxicidad contra células que expresan el antígeno 75 de linfocitos en la presencia de células efectoras inmunes humanas.
- 20 5. El anticuerpo para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el anticuerpo es un anticuerpo completamente humano o humanizado que es capaz de inducir citotoxicidad mediada por células dirigida al anticuerpo (ADCC).
6. Un método *in vitro* para detectar, diagnosticar y/o cribar o monitorizar la progresión de cáncer de ovario o cáncer de pulmón o para monitorizar el efecto de un fármaco o terapia anticáncer de ovario o anticáncer de pulmón en un sujeto que comprende detectar la presencia o nivel de anticuerpos capaces de enlazamiento inmuno específico al antígeno 75 de linfocitos, o uno o más fragmentos que contienen epítomos del mismo o que comprende detectar un cambio al nivel del mismo en dicho sujeto;
- o
- 30 un método para detectar, diagnosticar y/o cribar cáncer de ovario o cáncer de pulmón en un sujeto que comprende detectar la presencia de anticuerpos capaces de enlazamiento inmuno específico al antígeno 75 de linfocitos, o uno o más fragmentos que contiene epítomos del mismo, en dicho sujeto, en el cual
- (a) la presencia de un nivel elevado de anticuerpos capaces de enlazamiento inmuno específico al antígeno 75 de linfocitos o dicho uno o más fragmentos que contienen epítomos del mismo en dicho sujeto en comparación con el
- 35 nivel en un sujeto saludable o
- (b) la presencia de un nivel detectable de anticuerpos capaces de enlazamiento inmuno específico al antígeno 75 de linfocitos o dicho uno o más fragmentos que contiene epítomos del mismo en dicho sujeto en comparación con un nivel indetectable correspondiente en un sujeto saludable
- indica la presencia de cáncer de ovario o cáncer de pulmón en dicho sujeto.
- 40

# Figura 1

## OGTA076

### Fuente del péptido: iTRAQ Cáncer colorrectal

OGTA076b (SEQ ID No: 2)	MRTGWATPRRPAGLLMLLFWFFDLAEPGSRANDPFTIVHGNTGKCIKPVYGWIVADDCD	60
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	MRTGWATPRRPAGLLMLLFWFFDLAEPGSRANDPFTIVHGNTGKCIKPVYGWIVADDCD	60
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	MRTGWATPRRPAGLLMLLFWFFDLAEPGSRANDPFTIVHGNTGKCIKPVYGWIVADDCD	60
*****		
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	ETEDKLWKWVSQHRLPHLHRSQKCLGLDITKSVNELRMFSCDSSAMLWWKCEHHSLYGAAR	120
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	ETEDKLWKWVSQHRLPHLHRSQKCLGLDITKSVNELRMFSCDSSAMLWWKCEHHSLYGAAR	120
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	ETEDKLWKWVSQHRLPHLHRSQKCLGLDITKSVNELRMFSCDSSAMLWWKCEHHSLYGAAR	120
*****		
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	YR <b>IALE</b> LDGHGTAISNASDVWKKGGSESLCQDPYHEIYTRDGNISYGRPCFPFLIDGTWH	180
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	YR <b>IALE</b> LDGHGTAISNASDVWKKGGSESLCQDPYHEIYTRDGNISYGRPCFPFLIDGTWH	180
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	YR <b>IALE</b> LDGHGTAISNASDVWKKGGSESLCQDPYHEIYTRDGNISYGRPCFPFLIDGTWH	180
*****		
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	HDCILDEHSGPWCATTLNVEYDRKWGICLKPENGCEDNWEKNEQFGSCYQFNTQTALSW	240
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	HDCILDEHSGPWCATTLNVEYDRKWGICLKPENGCEDNWEKNEQFGSCYQFNTQTALSW	240
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	HDCILDEHSGPWCATTLNVEYDRKWGICLKPENGCEDNWEKNEQFGSCYQFNTQTALSW	240
*****		
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	KEAYVSCQNQGADLLSINSAAEITYLKEK <b>EGIAK</b> IPWIGLNQIYSARGWEWSDHKPLNPL	300
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	KEAYVSCQNQGADLLSINSAAEITYLKEK <b>EGIAK</b> IPWIGLNQIYSARGWEWSDHKPLNPL	300
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	KRAYVSCQNQGADLLSINSAAEITYLKEK <b>EGIAK</b> IPWIGLNQIYSARGWEWSDHKPLNPL	300
*****		
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	NWDPDRPSAPTIGSSCARMDAESGLWQSFSCQAQLPYVCRKPLNNTVELTDVWYSDTR	360
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	NWDPDRPSAPTIGSSCARMDAESGLWQSFSCQAQLPYVCRKPLNNTVELTDVWYSDTR	360
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	NWDPDRPSAPTIGSSCARMDAESGLWQSFSCQAQLPYVCRKPLNNTVELTDVWYSDTR	360
*****		
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	CDAGWLPNNGFCYLLVNESNSWDKAHAKCAFSSDLISIHSLADVEVVVTKLHNEDIKEE	420
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	CDAGWLPNNGFCYLLVNESNSWDKAHAKCAFSSDLISIHSLADVEVVVTKLHNEDIKEE	420
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	CDAGWLPNNGFCYLLVNESNSWDKAHAKCAFSSDLISIHSLADVEVVVTKLHNEDIKEE	420
*****		
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	VWIGLKNINIPTLFQWSDGTEVTLTYWDENEPNVYPYKTPNCVSYLGEIGQWQVQSCEEK	480
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	VWIGLKNINIPTLFQWSDGTEVTLTYWDENEPNVYPYKTPNCVSYLGEIGQWQVQSCEEK	480
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	VWIGLKNINIPTLFQWSDGTEVTLTYWDENEPNVYPYKTPNCVSYLGEIGQWQVQSCEEK	480
*****		
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	LKYVCKRKGKLNDASSDKMCPDDEGWRKHGETCYKIYEDVFPCTNCLTITSRFEQEY	540
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	LKYVCKRKGKLNDASSDKMCPDDEGWRKHGETCYKIYEDVFPCTNCLTITSRFEQEY	540
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	LKYVCKRKGKLNDASSDKMCPDDEGWRKHGETCYKIYEDVFPCTNCLTITSRFEQEY	540
*****		
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	LNDLMKKYDKSLRKYFWTGLRDVDSGGEYNWATVCGRRRAVTFSNWNFLEPASPGGCVM	600
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	LNDLMKKYDKSLRKYFWTGLRDVDSGGEYNWATVCGRRRAVTFSNWNFLEPASPGGCVM	600
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	LNDLMKKYDKSLRKYFWTGLRDVDSGGEYNWATVCGRRRAVTFSNWNFLEPASPGGCVM	600
*****		
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	STGKSVGKWEVKDCRSFKALSICKKMSGPLGPEEASPKPDCPCPEGWQSFPAASLSCYKVF	660
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	STGKSVGKWEVKDCRSFKALSICKKMSGPLGPEEASPKPDCPCPEGWQSFPAASLSCYKVF	660
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	STGKSVGKWEVKDCRSFKALSICKKMSGPLGPEEASPKPDCPCPEGWQSFPAASLSCYKVF	660
*****		
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	HAERIVRKRNWEEAERFCQALGAHLSFSHVDEIKEFLHFLTQPSGQHHLWIGLNKRSP	720
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	HAERIVRKRNWEEAERFCQALGAHLSFSHVDEIKEFLHFLTQPSGQHHLWIGLNKRSP	720
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	HAERIVRKRNWEEAERFCQALGAHLSFSHVDEIKEFLHFLTQPSGQHHLWIGLNKRSP	720
*****		
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	DLQGSWQWSDRTPVSTIIMPNEFQQDYDIRDCAAVKVFHRPWRRGWHPYDDREFIYLRPF	780
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	DLQGSWQWSDRTPVSTIIMPNEFQQDYDIRDCAAVKVFHRPWRRGWHPYDDREFIYLRPF	780
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	DLQGSWQWSDRTPVSTIIMPNEFQQDYDIRDCAAVKVFHRPWRRGWHPYDDREFIYLRPF	780
*****		

ES 2 745 014 T3

OGTA076b (SEQ ID No: 2) ACDTKLEWVCQIPKGRTPKTPDWNPDRAIGHGPPLIEGSEYWFVADLHLNLYEEAVLYC 840  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) ACDTKLEWVCQIPKGRTPKTPDWNPDRAIGHGPPLIEGSEYWFVADLHLNLYEEAVLYC 840  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) ACDTKLEWVCQIPKGRTPKTPDWNPDRAIGHGPPLIEGSEYWFVADLHLNLYEEAVLYC 840  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) ASNHSFLATITSPVGLKAIKNKIANISGDGQKWWIRISEWPIEDHFTYSRYPWHRFPVTF 900  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) ASNHSFLATITSPVGLKAIKNKIANISGDGQKWWIRISEWPIEDHFTYSRYPWHRFPVTF 900  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) ASNHSFLATITSPVGLKAIKNKIANISGDGQKWWIRISEWPIEDHFTYSRYPWHRFPVTF 900  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) GERCLYMSAKTWLIDLKPTDCSTKLPFICEKYNVSSLEKYS PDSA AKVQCSEQWIPFQN 960  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) GERCLYMSAKTWLIDLKPTDCSTKLPFICEKYNVSSLEKYS PDSA AKVQCSEQWIPFQN 960  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) GERCLYMSAKTWLIDLKPTDCSTKLPFICEKYNVSSLEKYS PDSA AKVQCSEQWIPFQN 960  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) KCPLKIKPVSLTFSQASDTCCHSYGGTLPVLSQIEQDFITSLIPDMEATLWIGLRWTAYE 1020  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) KCPLKIKPVSLTFSQASDTCCHSYGGTLPVLSQIEQDFITSLIPDMEATLWIGLRWTAYE 1020  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) KCPLKIKPVSLTFSQASDTCCHSYGGTLPVLSQIEQDFITSLIPDMEATLWIGLRWTAYE 1020  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) KINKWTDNRELYSNFHPILLVSGRLRIPENFFEEESRYHCALILNLQKSPFTGTWNPFTSC 1080  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) KINKWTDNRELYSNFHPILLVSGRLRIPENFFEEESRYHCALILNLQKSPFTGTWNPFTSC 1080  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) KINKWTDNRELYSNFHPILLVSGRLRIPENFFEEESRYHCALILNLQKSPFTGTWNPFTSC 1080  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) SERHFVSLCQKYSEVKSQRTLQNASSETVEYLNNLYK~~IEK~~TLTWHS AKRECLKSNMQLVS 1140  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) SERHFVSLCQKYSEVKSQRTLQNASSETVEYLNNLYK~~IEK~~TLTWHS AKRECLKSNMQLVS 1140  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) SERHFVSLCQKYSEVKSQRTLQNASSETVEYLNNLYK~~IEK~~TLTWHS AKRECLKSNMQLVS 1140  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) ITDPYQQAFLSVQALLHNSSLWIGLFSQDDELNFGWSDGKRLHFSRWAETNGQLEDCVVL 1200  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) ITDPYQQAFLSVQALLHNSSLWIGLFSQDDELNFGWSDGKRLHFSRWAETNGQLEDCVVL 1200  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) ITDPYQQAFLSVQALLHNSSLWIGLFSQDDELNFGWSDGKRLHFSRWAETNGQLEDCVVL 1200  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) DTDGFWKTVDCNDNQPGAICYSGNETEKEVKPVDSVKCPSVLTNPWIPFQNCYNFII 1260  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) DTDGFWKTVDCNDNQPGAICYSGNETEKEVKPVDSVKCPSVLTNPWIPFQNCYNFII 1260  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) DTDGFWKTVDCNDNQPGAICYSGNETEKEVKPVDSVKCPSVLTNPWIPFQNCYNFII 1260  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) TKNRHMATQDEVHTKCKQK~~LNPK~~SHILSIRDEKENNFVLEQLLYFNMYASWVMLGITRYN 1320  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) TKNRHMATQDEVHTKCKQK~~LNPK~~SHILSIRDEKENNFVLEQLLYFNMYASWVMLGITRYN 1320  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) TKNRHMATQDEVHTKCKQK~~LNPK~~SHILSIRDEKENNFVLEQLLYFNMYASWVMLGITRYN 1320  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) NSLMWFDKTPLSYTHWRAGRPTIKNEKFLAGLSTDGFWDICTFKVIEEAVYFHQSILAC 1380  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) NSLMWFDKTPLSYTHWRAGRPTIKNEKFLAGLSTDGFWDICTFKVIEEAVYFHQSILAC 1380  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) NSLMWFDKTPLSYTHWRAGRPTIKNEKFLAGLSTDGFWDICTFKVIEEAVYFHQSILAC 1380  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) KIEMVDYKEEHNTTLPQFMPYEDGIYSVIQKRVTWYFALNMCQSOGGHLASVHNQNGQLF 1440  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) KIEMVDYKEEHNTTLPQFMPYEDGIYSVIQKRVTWYFALNMCQSOGGHLASVHNQNGQLF 1440  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) KIEMVDYKEEHNTTLPQFMPYEDGIYSVIQKRVTWYFALNMCQSOGGHLASVHNQNGQLF 1440  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) LEDIVKRDGFLWVGLSSHDSSESPFWSGSGSTFDYIPWKQTS PGNCVLLDPKGTWKHE 1500  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) LEDIVKRDGFLWVGLSSHDSSESPFWSGSGSTFDYIPWKQTS PGNCVLLDPKGTWKHE 1500  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) LEDIVKRDGFLWVGLSSHDSSESPFWSGSGSTFDYIPWKQTS PGNCVLLDPKGTWKHE 1500  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) KCNSVKDGAICYKPTKSKKLSRLTYSSRCPAAKENGSRWICYKGHCYKSDQALHSFSEAK 1560  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) KCNSVKDGAICYKPTKSKKLSRLTYSSRCPAAKENGSRWICYKGHCYKSDQALHSFSEAK 1560  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) KCNSVKDGAICYKPTKSKKLSRLTYSSRCPAAKENGSRWICYKGHCYKSDQALHSFSEAK 1560  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) KLCSKHDHSATIVS IKDEDENK FVSRMLRENNNITMRVWLGLSQHSVDQSWSWLDGSEVT 1620  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) KLCSKHDHSATIVS IKDEDENK FVSRMLRENNNITMRVWLGLSQHSVD----- 1608  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) KLCSKHDHSATIVS IKDEDENK FVSRMLRENNNITMRVWLGLSQHSVDQSWSWLDGSEVT 1608  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) FVKWENKSKSGVGRCSMLIASNETWKKVCEHGFGRVVKVPLDCPSSWTIQPDSCYIF 1680  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) -----CPSSWTIQPDSCYIF 1624  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) FVKWENKSKSGVGRCSMLIASNETWKKVCEHGFGRVVKVPLGPDYTAIAIVATLSIL

```

OGTA076b (SEQ ID No: 2)      LQEAIKVESIEDVRNQCTDHGADMISIHNEENAFILDILKKQWKGPDILLGMFYDTDD 1740
OGTA076c (SEQ ID No: 3)      LQEAIKVESIEDVRNQCTDHGADMISIHNEENAFILDILKKQWKGPDILLGMFYDTDD 1684
OGTA076a (SEQ ID No: 1)      VLMGGLIWFLLRHRHLRHLGAFSSVRYAQCQVNEDEIMLPSFHD-----

OGTA076b (SEQ ID No: 2)      ASPKWFDNSNMTFDPKWTQDDDEDLVDTCAFLHIKTGEKKKGNCEVSSVEGTLCKTAIPY 1800
OGTA076c (SEQ ID No: 3)      ASPKWFDNSNMTFDPKWTQDDDEDLVDTCAFLHIKTGEKKKGNCEVSSVEGTLCKTAIPY 1744
OGTA076a (SEQ ID No: 1)      -----

OGTA076b (SEQ ID No: 2)      KRKYLSDNHILISALVIASVILTVIGATTWFLYKKSQSRFTTVFSTAPQSPYNEDCVL 1860
OGTA076c (SEQ ID No: 3)      KRKYLSDNHILISALVIASVILTVIGATTWFLYKKSQSRFTTVFSTAPQSPYNEDCVL 1804
OGTA076a (SEQ ID No: 1)      -----

OGTA076b (SEQ ID No: 2)      VVGEENEYPVQFD 1873
OGTA076c (SEQ ID No: 3)      VVGEENEYPVQFD 1817
OGTA076a (SEQ ID No: 1)      -----
    
```

**Masa de péptidos emparejados (negrilla):**

EGIAK [14]  
IIPK [28]  
LALK [35]  
LNPK [40]

**Péptidos en tándem (subrayar):**

EGIAK [14]  
IIPK [28]  
LALK [35]  
LNPK [40]

**Fuente del péptido: iTRAQ Cáncer de riñón**

```

OGTA076b (SEQ ID No: 2)      MRTGNATPRRPAGLLMLLFWFFDLAEPGSAANDPFTIVHGNTGKCIKPVYGVIVADDCD 60
OGTA076c (SEQ ID No: 3)      MRTGNATPRRPAGLLMLLFWFFDLAEPGSAANDPFTIVHGNTGKCIKPVYGVIVADDCD 60
OGTA076a (SEQ ID No: 1)      MRTGNATPRRPAGLLMLLFWFFDLAEPGSAANDPFTIVHGNTGKCIKPVYGVIVADDCD 60
*****

OGTA076b (SEQ ID No: 2)      ETEDKLWQVVSQHRFLPHLSQKCLGLDITKSVNELRMFSCSSAMLWKKCEHHSLYGAAR 120
OGTA076c (SEQ ID No: 3)      ETEDKLWQVVSQHRFLPHLSQKCLGLDITKSVNELRMFSCSSAMLWKKCEHHSLYGAAR 120
OGTA076a (SEQ ID No: 1)      ETEDKLWQVVSQHRFLPHLSQKCLGLDITKSVNELRMFSCSSAMLWKKCEHHSLYGAAR 120
*****

OGTA076b (SEQ ID No: 2)      YRLALKDGHGTAISNASDVWKKGGSESLCDQPYHEIYTRDGNSYGRPCFPFLIDGTWH 180
OGTA076c (SEQ ID No: 3)      YRLALKDGHGTAISNASDVWKKGGSESLCDQPYHEIYTRDGNSYGRPCFPFLIDGTWH 180
OGTA076a (SEQ ID No: 1)      YRLALKDGHGTAISNASDVWKKGGSESLCDQPYHEIYTRDGNSYGRPCFPFLIDGTWH 180
*****

OGTA076b (SEQ ID No: 2)      HDCILDEDHSGPWCATTLNVEYDRKWGICLKPENCCEDNWEKNEQFGSCYQFNTQTALSW 240
OGTA076c (SEQ ID No: 3)      HDCILDEDHSGPWCATTLNVEYDRKWGICLKPENCCEDNWEKNEQFGSCYQFNTQTALSW 240
OGTA076a (SEQ ID No: 1)      HDCILDEDHSGPWCATTLNVEYDRKWGICLKPENCCEDNWEKNEQFGSCYQFNTQTALSW 240
*****

OGTA076b (SEQ ID No: 2)      KEAYVSCQNGADLLSINSAEELTYLKEKEGIAKIFWIGLNQLYSARGWEWSDHKPLNPL 300
OGTA076c (SEQ ID No: 3)      KEAYVSCQNGADLLSINSAEELTYLKEKEGIAKIFWIGLNQLYSARGWEWSDHKPLNPL 300
OGTA076a (SEQ ID No: 1)      KEAYVSCQNGADLLSINSAEELTYLKEKEGIAKIFWIGLNQLYSARGWEWSDHKPLNPL 300
*****

OGTA076b (SEQ ID No: 2)      NWDPRPSAPTIGGSSCARDMAESGLWQSFCEAQLPYVCRKPLNNTVELTDVWNTYSDTR 360
OGTA076c (SEQ ID No: 3)      NWDPRPSAPTIGGSSCARDMAESGLWQSFCEAQLPYVCRKPLNNTVELTDVWNTYSDTR 360
OGTA076a (SEQ ID No: 1)      NWDPRPSAPTIGGSSCARDMAESGLWQSFCEAQLPYVCRKPLNNTVELTDVWNTYSDTR 360
*****

OGTA076b (SEQ ID No: 2)      CDAGWLPNNGPCYLLVNESNSWDKAHAKKAFSSDLISIHSLADVEVVVTKLHNEDIKKEE 420
OGTA076c (SEQ ID No: 3)      CDAGWLPNNGPCYLLVNESNSWDKAHAKKAFSSDLISIHSLADVEVVVTKLHNEDIKKEE 420
OGTA076a (SEQ ID No: 1)      CDAGWLPNNGPCYLLVNESNSWDKAHAKKAFSSDLISIHSLADVEVVVTKLHNEDIKKEE 420
*****
    
```

ES 2 745 014 T3

OGTA076b (SEQ ID No: 2) VWIGLKNINIPTLFQWSDGTEVTLTLYWDENEPNVPYNKTPNCVSYLGELGQWKVQSCEEK 480  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) VWIGLKNINIPTLFQWSDGTEVTLTLYWDENEPNVPYNKTPNCVSYLGELGQWKVQSCEEK 480  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) VWIGLKNINIPTLFQWSDGTEVTLTLYWDENEPNVPYNKTPNCVSYLGELGQWKVQSCEEK 480  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) LKYVCKRKGEKLNDASSDKMCPFDEGWKRHGETCYKIYEDVFPFGTNCNLITITSRFEQEY 540  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) LKYVCKRKGEKLNDASSDKMCPFDEGWKRHGETCYKIYEDVFPFGTNCNLITITSRFEQEY 540  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) LKYVCKRKGEKLNDASSDKMCPFDEGWKRHGETCYKIYEDVFPFGTNCNLITITSRFEQEY 540  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) LNDLMKKYDKSLRKYFWTGLRDVDSGGEYNWATVGGRRRAVTFSNWNFLPASPGGCVAM 600  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) LNDLMKKYDKSLRKYFWTGLRDVDSGGEYNWATVGGRRRAVTFSNWNFLPASPGGCVAM 600  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) LNDLMKKYDKSLRKYFWTGLRDVDSGGEYNWATVGGRRRAVTFSNWNFLPASPGGCVAM 600  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) STGKSVGKWEVKDCRSFKALSICKKMSGPLGPEEASPKPDDPCPEGWQSFPAASLSCYKVF 660  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) STGKSVGKWEVKDCRSFKALSICKKMSGPLGPEEASPKPDDPCPEGWQSFPAASLSCYKVF 660  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) STGKSVGKWEVKDCRSFKALSICKKMSGPLGPEEASPKPDDPCPEGWQSFPAASLSCYKVF 660  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) HAERIVRKRNWEEAERFCQALGAHLSSPSHVDEIKEFLHFLTQDFSGQHWLWIGLNKRSP 720  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) HAERIVRKRNWEEAERFCQALGAHLSSPSHVDEIKEFLHFLTQDFSGQHWLWIGLNKRSP 720  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) HAERIVRKRNWEEAERFCQALGAHLSSPSHVDEIKEFLHFLTQDFSGQHWLWIGLNKRSP 720  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) DLQGSWQWSDRTPVSTIIMPNEFQQDYDIRDCAAVKVFHRPWRRGWHFYDDREFIYLRPF 780  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) DLQGSWQWSDRTPVSTIIMPNEFQQDYDIRDCAAVKVFHRPWRRGWHFYDDREFIYLRPF 780  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) DLQGSWQWSDRTPVSTIIMPNEFQQDYDIRDCAAVKVFHRPWRRGWHFYDDREFIYLRPF 780  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) ACDTKLEWVCQIPKGRTPKTPDWYNPDRAGIHGPPLIIEGSEYWFVADLHLNLYEAVLYC 840  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) ACDTKLEWVCQIPKGRTPKTPDWYNPDRAGIHGPPLIIEGSEYWFVADLHLNLYEAVLYC 840  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) ACDTKLEWVCQIPKGRTPKTPDWYNPDRAGIHGPPLIIEGSEYWFVADLHLNLYEAVLYC 840  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) ASNHSFLATITSFVGLKAIKKNKIANISGDGQKWWIRISEWPICDHFTYSRYFPWHRFPVTF 900  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) ASNHSFLATITSFVGLKAIKKNKIANISGDGQKWWIRISEWPICDHFTYSRYFPWHRFPVTF 900  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) ASNHSFLATITSFVGLKAIKKNKIANISGDGQKWWIRISEWPICDHFTYSRYFPWHRFPVTF 900  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) GEECLYMSAKTWLIDLKPTDCSTKLPFICEKYNVSSLEKYSPPSAARVQCSEQWIPFQN 960  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) GEECLYMSAKTWLIDLKPTDCSTKLPFICEKYNVSSLEKYSPPSAARVQCSEQWIPFQN 960  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) GEECLYMSAKTWLIDLKPTDCSTKLPFICEKYNVSSLEKYSPPSAARVQCSEQWIPFQN 960  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) KCFLKIKPVSLTFSQASDTCHSYGGTLPVLSQIEQDFITSLIPDMEATLWIGLRWTAYE 1020  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) KCFLKIKPVSLTFSQASDTCHSYGGTLPVLSQIEQDFITSLIPDMEATLWIGLRWTAYE 1020  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) KCFLKIKPVSLTFSQASDTCHSYGGTLPVLSQIEQDFITSLIPDMEATLWIGLRWTAYE 1020  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) KINKWTDNRELYSNPHLLVSGRLRIPENFPEEESRYHCALILNLQKSPFTGTWNFTSC 1080  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) KINKWTDNRELYSNPHLLVSGRLRIPENFPEEESRYHCALILNLQKSPFTGTWNFTSC 1080  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) KINKWTDNRELYSNPHLLVSGRLRIPENFPEEESRYHCALILNLQKSPFTGTWNFTSC 1080  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) SERHFVSLCQKYSEVKSROTLQNASETVKE~~YLNLLYK~~II PKTLTWSAKRECLKSNMQLVS 1140  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) SERHFVSLCQKYSEVKSROTLQNASETVKE~~YLNLLYK~~II PKTLTWSAKRECLKSNMQLVS 1140  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) SERHFVSLCQKYSEVKSROTLQNASETVKE~~YLNLLYK~~II PKTLTWSAKRECLKSNMQLVS 1140  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) ITDPYQQAFLSVQALLHNSSLWIGLFSQDDELNFCWSDGKRLHFSRWAETNGQLEDCVVL 1200  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) ITDPYQQAFLSVQALLHNSSLWIGLFSQDDELNFCWSDGKRLHFSRWAETNGQLEDCVVL 1200  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) ITDPYQQAFLSVQALLHNSSLWIGLFSQDDELNFCWSDGKRLHFSRWAETNGQLEDCVVL 1200  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) DTDGFWKTVDNCNDNQPGAICYSGNETEKEVKPVDSVKCPSVPLNTPWIPFQNCYNFII 1260  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) DTDGFWKTVDNCNDNQPGAICYSGNETEKEVKPVDSVKCPSVPLNTPWIPFQNCYNFII 1260  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) DTDGFWKTVDNCNDNQPGAICYSGNETEKEVKPVDSVKCPSVPLNTPWIPFQNCYNFII 1260  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) TKNRHMATTQDEVHTKCKK~~LNPK~~SHILSIRDEKKNFVLEQLLYFNMYASWVMLGITYRN 1320  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) TKNRHMATTQDEVHTKCKK~~LNPK~~SHILSIRDEKKNFVLEQLLYFNMYASWVMLGITYRN 1320  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) TKNRHMATTQDEVHTKCKK~~LNPK~~SHILSIRDEKKNFVLEQLLYFNMYASWVMLGITYRN 1320  
 \*\*\*\*\*

# ES 2 745 014 T3

OGTA076b (SEQ ID No: 2)	NSLMWFDKTPLSYTHWRAGRPTIKNEKFLAGLSTDGFWDIQTFKVIEEAVYFHQHSILAC	1380
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	NSLMWFDKTPLSYTHWRAGRPTIKNEKFLAGLSTDGFWDIQTFKVIEEAVYFHQHSILAC	1380
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	NSLMWFDKTPLSYTHWRAGRPTIKNEKFLAGLSTDGFWDIQTFKVIEEAVYFHQHSILAC *****	1380
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	KIEMVDYKEEHNTTLPQMPYEDGIYSVIQKKVTWYPAINMCSQSGGHLASVHNQNGQLP	1440
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	KIEMVDYKEEHNTTLPQMPYEDGIYSVIQKKVTWYPAINMCSQSGGHLASVHNQNGQLP	1440
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	KIEMVDYKEEHNTTLPQMPYEDGIYSVIQKKVTWYPAINMCSQSGGHLASVHNQNGQLP *****	1440
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	LEDIVKRDGFPLWVGLSSHDSSESSFEWSDGSTFDYIPWKGQTS PGNCVLLDPKGTWKHE	1500
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	LEDIVKRDGFPLWVGLSSHDSSESSFEWSDGSTFDYIPWKGQTS PGNCVLLDPKGTWKHE	1500
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	LEDIVKRDGFPLWVGLSSHDSSESSFEWSDGSTFDYIPWKGQTS PGNCVLLDPKGTWKHE *****	1500
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	KCNVSKDGAICYKPTKSKKLSRLTYSSRCPAAKENGSRWICYKGHCYKSDQALHSPSEAK	1560
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	KCNVSKDGAICYKPTKSKKLSRLTYSSRCPAAKENGSRWICYKGHCYKSDQALHSPSEAK	1560
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	KCNVSKDGAICYKPTKSKKLSRLTYSSRCPAAKENGSRWICYKGHCYKSDQALHSPSEAK *****	1560
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	KLCSKHDHSATIVSIKDEEDENKFVSRMLRENNNITMRVWLGLSQHSVDQSWSWLDGSEVT	1620
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	KLCSKHDHSATIVSIKDEEDENKFVSRMLRENNNITMRVWLGLSQHSVDQSWSWLDGSEVT	1620
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	KLCSKHDHSATIVSIKDEEDENKFVSRMLRENNNITMRVWLGLSQHSVD-----	1608
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	KLCSKHDHSATIVSIKDEEDENKFVSRMLRENNNITMRVWLGLSQHSVDQSWSWLDGSEVT *****	1608
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	FVKWENKSKSGVGRCSMLIASNETWKKVCEHGFGRVVKVPLDCPSSTWIQPDSCYIF	1680
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	-----CPSSTWIQPDSCYIF	1624
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	FVKWENKSKSGVGRCSMLIASNETWKKVCEHGFGRVVKVPLGPDYTAIAIIVATLSIL	
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	LQEAIKVESIEDVRNQCTDHGADMISIHNEENAFILDILKKQWKGPDILLGMFYDIDD	1740
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	LQEAIKVESIEDVRNQCTDHGADMISIHNEENAFILDILKKQWKGPDILLGMFYDIDD	1684
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	VLMGGLIWFLPQRHRLHLAGFSSVRYAQGVNEDEIMLPSFHD-----	
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	ASPKWFDNSNMTFDKWTQDDDEDLVDTCAFLHIKTGEWKKGNCEVSSVEGTLCCTAIPY	1800
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	ASPKWFDNSNMTFDKWTQDDDEDLVDTCAFLHIKTGEWKKGNCEVSSVEGTLCCTAIPY	1744
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	-----	
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	KRKYLSDNHILISALVIASTVILTVLGAIWFLYKXHSRPTTVFSTAPQSPYNEDCVL	1860
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	KRKYLSDNHILISALVIASTVILTVLGAIWFLYKXHSRPTTVFSTAPQSPYNEDCVL	1804
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	-----	
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	VVGEENEYPVQFD 1873	
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	VVGEENEYPVQFD 1817	
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	-----	

## Masa de péptidos emparejados (negrilla):

EGIAK [14]  
LALK [35]  
LNPK [40]  
YLNNLYK [66]

## Péptidos en tándem (subrayar):

EGIAK [14]  
LALK [35]  
LNPK [40]  
YLNNLYK [66]

## Fuente del péptido: iTRAQ Cáncer de hígado

OGTA076b (SEQ ID No: 2)	MRTGWATPRR PAGLLMLLFWFFDLAEP SGRAANDPPTIVHGN TGKCIKPVYGWIVADDCD	60
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	MRTGWATPRR PAGLLMLLFWFFDLAEP SGRAANDPPTIVHGN TGKCIKPVYGWIVADDCD	60
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	MRTGWATPRR PAGLLMLLFWFFDLAEP SGRAANDPPTIVHGN TGKCIKPVYGWIVADDCD	60

ES 2 745 014 T3

```
*****
OGTA076b (SEQ ID No: 2) ETEDKLWKKVVSQHRPLPHLSQKCLGLDITKSVNELRMFSCDSSAMLWKKCEHHSLYGAAR 120
OGTA076c (SEQ ID No: 3) ETEDKLWKKVVSQHRPLPHLSQKCLGLDITKSVNELRMFSCDSSAMLWKKCEHHSLYGAAR 120
OGTA076a (SEQ ID No: 1) ETEDKLWKKVVSQHRPLPHLSQKCLGLDITKSVNELRMFSCDSSAMLWKKCEHHSLYGAAR 120
*****
OGTA076b (SEQ ID No: 2) YRLALKDGHGTAISNASDVWKKGGSESLCDQPYHEIYTRDGNBYGRPCFPFLIDGTWH 180
OGTA076c (SEQ ID No: 3) YRLALKDGHGTAISNASDVWKKGGSESLCDQPYHEIYTRDGNBYGRPCFPFLIDGTWH 180
OGTA076a (SEQ ID No: 1) YRLALKDGHGTAISNASDVWKKGGSESLCDQPYHEIYTRDGNBYGRPCFPFLIDGTWH 180
*****
OGTA076b (SEQ ID No: 2) HDCILDEHSGPWCATTILNYEYDRKWGICLKPENGCEDNWEKNEQFGSCYQFNTQTALSW 240
OGTA076c (SEQ ID No: 3) HDCILDEHSGPWCATTILNYEYDRKWGICLKPENGCEDNWEKNEQFGSCYQFNTQTALSW 240
OGTA076a (SEQ ID No: 1) HDCILDEHSGPWCATTILNYEYDRKWGICLKPENGCEDNWEKNEQFGSCYQFNTQTALSW 240
*****
OGTA076b (SEQ ID No: 2) KEAYVSCQNGADLLSINSAAEELTYLKEKEGIAKIFWIGLNQLYSARGWEWSDHKPLNPL 300
OGTA076c (SEQ ID No: 3) KEAYVSCQNGADLLSINSAAEELTYLKEKEGIAKIFWIGLNQLYSARGWEWSDHKPLNPL 300
OGTA076a (SEQ ID No: 1) KEAYVSCQNGADLLSINSAAEELTYLKEKEGIAKIFWIGLNQLYSARGWEWSDHKPLNPL 300
*****
OGTA076b (SEQ ID No: 2) NWDPRPSAPTIGSSCARDARSGLWQSFSCBAQLPYVCRKPLNNTVELTDVWYTS DTR 360
OGTA076c (SEQ ID No: 3) NWDPRPSAPTIGSSCARDARSGLWQSFSCBAQLPYVCRKPLNNTVELTDVWYTS DTR 360
OGTA076a (SEQ ID No: 1) NWDPRPSAPTIGSSCARDARSGLWQSFSCBAQLPYVCRKPLNNTVELTDVWYTS DTR 360
*****
OGTA076b (SEQ ID No: 2) CDAGWLPNNGFCYLLVNESNSWDKAHAKCKAFSSDLISIHSLADVEVVVTKLHNEDIKEE 420
OGTA076c (SEQ ID No: 3) CDAGWLPNNGFCYLLVNESNSWDKAHAKCKAFSSDLISIHSLADVEVVVTKLHNEDIKEE 420
OGTA076a (SEQ ID No: 1) CDAGWLPNNGFCYLLVNESNSWDKAHAKCKAFSSDLISIHSLADVEVVVTKLHNEDIKEE 420
*****
OGTA076b (SEQ ID No: 2) VWIGLKNINIPTLQWSDGTEVTLTYWDENEPNVPYNTKPNVCVSYLGELGQWQVQSCREE 480
OGTA076c (SEQ ID No: 3) VWIGLKNINIPTLQWSDGTEVTLTYWDENEPNVPYNTKPNVCVSYLGELGQWQVQSCREE 480
OGTA076a (SEQ ID No: 1) VWIGLKNINIPTLQWSDGTEVTLTYWDENEPNVPYNTKPNVCVSYLGELGQWQVQSCREE 480
*****
OGTA076b (SEQ ID No: 2) LKYVCKRKGKELNDASSDRMCPDDEGWKRHGETCYKIYEDEVFPGTNCLTITSRFEQEY 540
OGTA076c (SEQ ID No: 3) LKYVCKRKGKELNDASSDRMCPDDEGWKRHGETCYKIYEDEVFPGTNCLTITSRFEQEY 540
OGTA076a (SEQ ID No: 1) LKYVCKRKGKELNDASSDRMCPDDEGWKRHGETCYKIYEDEVFPGTNCLTITSRFEQEY 540
*****
OGTA076b (SEQ ID No: 2) LNDLMKKYDKSLRKYFWTGLRDVDSCEYNWATVGGRRRAVTFSNWNFLPASPGGCVAM 600
OGTA076c (SEQ ID No: 3) LNDLMKKYDKSLRKYFWTGLRDVDSCEYNWATVGGRRRAVTFSNWNFLPASPGGCVAM 600
OGTA076a (SEQ ID No: 1) LNDLMKKYDKSLRKYFWTGLRDVDSCEYNWATVGGRRRAVTFSNWNFLPASPGGCVAM 600
*****
OGTA076b (SEQ ID No: 2) STGKSVGKWEVKDCRSFKALSICKRMSGPLGPEEASPKPDEPCPEGWQSFPAASLSCYKVF 660
OGTA076c (SEQ ID No: 3) STGKSVGKWEVKDCRSFKALSICKRMSGPLGPEEASPKPDEPCPEGWQSFPAASLSCYKVF 660
OGTA076a (SEQ ID No: 1) STGKSVGKWEVKDCRSFKALSICKRMSGPLGPEEASPKPDEPCPEGWQSFPAASLSCYKVF 660
*****
OGTA076b (SEQ ID No: 2) HAERIVRKRNEEAERFCQALGAHLSSFSHVDEIKEFLHFLTDQPSGQHWLWIGLNKRSP 720
OGTA076c (SEQ ID No: 3) HAERIVRKRNEEAERFCQALGAHLSSFSHVDEIKEFLHFLTDQPSGQHWLWIGLNKRSP 720
OGTA076a (SEQ ID No: 1) HAERIVRKRNEEAERFCQALGAHLSSFSHVDEIKEFLHFLTDQPSGQHWLWIGLNKRSP 720
*****
OGTA076b (SEQ ID No: 2) DLQGSWQWSDRTFPVSTIIMPNEFQQDYDIRDCAAVKVPFRPWRRGWHFYDDREFIYLRPF 780
OGTA076c (SEQ ID No: 3) DLQGSWQWSDRTFPVSTIIMPNEFQQDYDIRDCAAVKVPFRPWRRGWHFYDDREFIYLRPF 780
OGTA076a (SEQ ID No: 1) DLQGSWQWSDRTFPVSTIIMPNEFQQDYDIRDCAAVKVPFRPWRRGWHFYDDREFIYLRPF 780
*****
OGTA076b (SEQ ID No: 2) ACDTKLEWVCQIPKGRTPKTPDWYNPDRAGIHGPELLIEGSEYWFVADLHLNLYEAVLYC 840
OGTA076c (SEQ ID No: 3) ACDTKLEWVCQIPKGRTPKTPDWYNPDRAGIHGPELLIEGSEYWFVADLHLNLYEAVLYC 840
OGTA076a (SEQ ID No: 1) ACDTKLEWVCQIPKGRTPKTPDWYNPDRAGIHGPELLIEGSEYWFVADLHLNLYEAVLYC 840
*****
OGTA076b (SEQ ID No: 2) ASNHSFLATITSFVGLKAIKKNKIANISGDCQKWWIRISEWPICDHFTYSRYPWHRFPVTF 900
OGTA076c (SEQ ID No: 3) ASNHSFLATITSFVGLKAIKKNKIANISGDCQKWWIRISEWPICDHFTYSRYPWHRFPVTF 900
OGTA076a (SEQ ID No: 1) ASNHSFLATITSFVGLKAIKKNKIANISGDCQKWWIRISEWPICDHFTYSRYPWHRFPVTF 900
*****
OGTA076b (SEQ ID No: 2) GEECLYMSAKTWLIDLGKPTDCSTKLPFICEKYNVSSLEKYSFDSAARKVQCSEQWIPFQN 960
OGTA076c (SEQ ID No: 3) GEECLYMSAKTWLIDLGKPTDCSTKLPFICEKYNVSSLEKYSFDSAARKVQCSEQWIPFQN 960
OGTA076a (SEQ ID No: 1) GEECLYMSAKTWLIDLGKPTDCSTKLPFICEKYNVSSLEKYSFDSAARKVQCSEQWIPFQN 960
```

ES 2 745 014 T3

```

*****
OGTA076b (SEQ ID No: 2)   KCFLKIKPVSLTFSQASDTCCHSYGGTLPVSVLSQIEQDFITSLIPDMEATLWIGLRWTAYE 1020
OGTA076c (SEQ ID No: 3)   KCFLKIKPVSLTFSQASDTCCHSYGGTLPVSVLSQIEQDFITSLIPDMEATLWIGLRWTAYE 1020
OGTA076a (SEQ ID No: 1)   KCFLKIKPVSLTFSQASDTCCHSYGGTLPVSVLSQIEQDFITSLIPDMEATLWIGLRWTAYE 1020
*****

OGTA076b (SEQ ID No: 2)   KINKWTDNRELTYSNFHPLLVSGRRLRIPENFFEEESRYHCALILNLQKSPPTGTWNPTSC 1080
OGTA076c (SEQ ID No: 3)   KINKWTDNRELTYSNFHPLLVSGRRLRIPENFFEEESRYHCALILNLQKSPPTGTWNPTSC 1080
OGTA076a (SEQ ID No: 1)   KINKWTDNRELTYSNFHPLLVSGRRLRIPENFFEEESRYHCALILNLQKSPPTGTWNPTSC 1080
*****

OGTA076b (SEQ ID No: 2)   SERHFVSLCQKYSEVKSRQTLQNASETVYLNLLYKII PKTLTWSAKRECLKSNMQLVS 1140
OGTA076c (SEQ ID No: 3)   SERHFVSLCQKYSEVKSRQTLQNASETVYLNLLYKII PKTLTWSAKRECLKSNMQLVS 1140
OGTA076a (SEQ ID No: 1)   SERHFVSLCQKYSEVKSRQTLQNASETVYLNLLYKII PKTLTWSAKRECLKSNMQLVS 1140
*****

OGTA076b (SEQ ID No: 2)   ITDPYQQAFLSVQALLHNSLWIGLFSQDDELNFGWSDGKRLHFSRWAETNGQLEDCCVVL 1200
OGTA076c (SEQ ID No: 3)   ITDPYQQAFLSVQALLHNSLWIGLFSQDDELNFGWSDGKRLHFSRWAETNGQLEDCCVVL 1200
OGTA076a (SEQ ID No: 1)   ITDPYQQAFLSVQALLHNSLWIGLFSQDDELNFGWSDGKRLHFSRWAETNGQLEDCCVVL 1200
*****

OGTA076b (SEQ ID No: 2)   DTDGFWKTVDCNDNQPGAICYSGNETEKEVKPVDSVKCPSPVLNTPWIPFQNCYCFII 1260
OGTA076c (SEQ ID No: 3)   DTDGFWKTVDCNDNQPGAICYSGNETEKEVKPVDSVKCPSPVLNTPWIPFQNCYCFII 1260
OGTA076a (SEQ ID No: 1)   DTDGFWKTVDCNDNQPGAICYSGNETEKEVKPVDSVKCPSPVLNTPWIPFQNCYCFII 1260
*****

OGTA076b (SEQ ID No: 2)   TKNRHMATTQDEVHTKCKQLNPKSHILSIRDEKENNFVLEQLLYFNMASWVMLGITYRN 1320
OGTA076c (SEQ ID No: 3)   TKNRHMATTQDEVHTKCKQLNPKSHILSIRDEKENNFVLEQLLYFNMASWVMLGITYRN 1320
OGTA076a (SEQ ID No: 1)   TKNRHMATTQDEVHTKCKQLNPKSHILSIRDEKENNFVLEQLLYFNMASWVMLGITYRN 1320
*****

OGTA076b (SEQ ID No: 2)   NSLMWFDKTPLSYTHWRAGRPTIKNEKFLAGLSTDGFWDICTFKVIEEAVYFHQHSILAC 1380
OGTA076c (SEQ ID No: 3)   NSLMWFDKTPLSYTHWRAGRPTIKNEKFLAGLSTDGFWDICTFKVIEEAVYFHQHSILAC 1380
OGTA076a (SEQ ID No: 1)   NSLMWFDKTPLSYTHWRAGRPTIKNEKFLAGLSTDGFWDICTFKVIEEAVYFHQHSILAC 1380
*****

OGTA076b (SEQ ID No: 2)   KIEMVDYKEEHNTTLPQFMPYEDGIYSVIQKKVTWYEAALNMCQSGGHLASVHNQNGQLF 1440
OGTA076c (SEQ ID No: 3)   KIEMVDYKEEHNTTLPQFMPYEDGIYSVIQKKVTWYEAALNMCQSGGHLASVHNQNGQLF 1440
OGTA076a (SEQ ID No: 1)   KIEMVDYKEEHNTTLPQFMPYEDGIYSVIQKKVTWYEAALNMCQSGGHLASVHNQNGQLF 1440
*****

OGTA076b (SEQ ID No: 2)   LEDIVKRDGFPLWVGLSSHDSSESSFEWSDGSTFDYIPWKQTS PGNCVLLDPKGTWKHE 1500
OGTA076c (SEQ ID No: 3)   LEDIVKRDGFPLWVGLSSHDSSESSFEWSDGSTFDYIPWKQTS PGNCVLLDPKGTWKHE 1500
OGTA076a (SEQ ID No: 1)   LEDIVKRDGFPLWVGLSSHDSSESSFEWSDGSTFDYIPWKQTS PGNCVLLDPKGTWKHE 1500
*****

OGTA076b (SEQ ID No: 2)   KCNSVKDGAICYKPTKSKKLSRLTYSSRC PAAKENGSRWIQYKGHCYKSDQALHSPSEAK 1560
OGTA076c (SEQ ID No: 3)   KCNSVKDGAICYKPTKSKKLSRLTYSSRC PAAKENGSRWIQYKGHCYKSDQALHSPSEAK 1560
OGTA076a (SEQ ID No: 1)   KCNSVKDGAICYKPTKSKKLSRLTYSSRC PAAKENGSRWIQYKGHCYKSDQALHSPSEAK 1560
*****

OGTA076b (SEQ ID No: 2)   KLCSKHDHSATIVSIKDEDENK FVSRLMRENNITMRVWLGLSQHSVDQSWSLDGCSEVT 1620
OGTA076c (SEQ ID No: 3)   KLCSKHDHSATIVSIKDEDENK FVSRLMRENNITMRVWLGLSQHSVD----- 1608
OGTA076a (SEQ ID No: 1)   KLCSKHDHSATIVSIKDEDENK FVSRLMRENNITMRVWLGLSQHSVDQSWSLDGCSEVT 1608
*****

OGTA076b (SEQ ID No: 2)   FVKWENKSKSGVGRCSMLIASNETWKKVBECHGFGFRVVKVPLDCPSSTWIQFDQSCYIF 1680
OGTA076c (SEQ ID No: 3)   -----CPSSTWIQFDQSCYIF 1624
OGTA076a (SEQ ID No: 1)   FVKWENKSKSGVGRCSMLIASNETWKKVBECHGFGFRVVKVPLGPDYATAIAIVATLSIL

OGTA076b (SEQ ID No: 2)   LQEAIKVESIEDVRNQCTDHGADMISIHNEEENAFILDTLKKQWKG PDDILLGMFYDTDD 1740
OGTA076c (SEQ ID No: 3)   LQEAIKVESIEDVRNQCTDHGADMISIHNEEENAFILDTLKKQWKG PDDILLGMFYDTDD 1684
OGTA076a (SEQ ID No: 1)   VLMGGLIWFLPQRHRLHLGAPSSVRYAQGVNEDEIMLPSPHD-----

OGTA076b (SEQ ID No: 2)   ASFKWFDNSNMTFDKWTQDDDEDLVDTCAFLHKTCEWKKGNCEVSSVECTLCKTAIPY 1800
OGTA076c (SEQ ID No: 3)   ASFKWFDNSNMTFDKWTQDDDEDLVDTCAFLHKTCEWKKGNCEVSSVECTLCKTAIPY 1744
OGTA076a (SEQ ID No: 1)   -----

OGTA076b (SEQ ID No: 2)   KRKYLSDNHILISALVIASTVILTVLGAIWFLYKXKHSRFTTVFSTAPQSPYNEDCVL 1860
OGTA076c (SEQ ID No: 3)   KRKYLSDNHILISALVIASTVILTVLGAIWFLYKXKHSRFTTVFSTAPQSPYNEDCVL 1804
OGTA076a (SEQ ID No: 1)   -----

```

OGTA076b (SEQ ID No: 2) VVGEENEYPVQFD 1873  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) VVGEENEYPVQFD 1817  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) -----

**Masa de péptidos emparejados (negrilla):**

YLNNLYK [66]

**Péptidos en tándem (subrayar):**

YLNNLYK [66]

**Fuente del péptido: iTRAQ Cáncer de pulmón de célula no pequeña**

OGTA076b (SEQ ID No: 2)	MRTGWATPRRPAGLLMLLFWFFDLAEPSCGRAANDPFTIVHGNTGKCIKPVYGWIVADDCD	60
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	MRTGWATPRRPAGLLMLLFWFFDLAEPSCGRAANDPFTIVHGNTGKCIKPVYGWIVADDCD	60
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	MRTGWATPRRPAGLLMLLFWFFDLAEPSCGRAANDPFTIVHGNTGKCIKPVYGWIVADDCD	60
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	ETEDKLWQVVSQHRFLPHLSQKCLGLDITKSVNELRMFSCCSSAMLWKKCEHHSLYGAAR	120
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	ETEDKLWQVVSQHRFLPHLSQKCLGLDITKSVNELRMFSCCSSAMLWKKCEHHSLYGAAR	120
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	ETEDKLWQVVSQHRFLPHLSQKCLGLDITKSVNELRMFSCCSSAMLWKKCEHHSLYGAAR	120
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	<u>YR</u> <u>LALK</u> DGHGTAISNASDVWKKGGSEESLCDQPYHEIYTRCGNSYGRPCEFPFLIDGTWH	180
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	<u>YR</u> <u>LALK</u> DGHGTAISNASDVWKKGGSEESLCDQPYHEIYTRCGNSYGRPCEFPFLIDGTWH	180
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	<u>YR</u> <u>LALK</u> DGHGTAISNASDVWKKGGSEESLCDQPYHEIYTRCGNSYGRPCEFPFLIDGTWH	180
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	HDCILDEHSGPWCATTLNYYEYDRKMGICLKPENGCEDNWEKNEQFGSCYQFNTQTALSW	240
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	HDCILDEHSGPWCATTLNYYEYDRKMGICLKPENGCEDNWEKNEQFGSCYQFNTQTALSW	240
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	HDCILDEHSGPWCATTLNYYEYDRKMGICLKPENGCEDNWEKNEQFGSCYQFNTQTALSW	240
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	KEAYVSCQHQGADLLSINSAEELTYLKEKEGIKIFWIGLNQIYSARGWEWSDKHPLNFL	300
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	KEAYVSCQHQGADLLSINSAEELTYLKEKEGIKIFWIGLNQIYSARGWEWSDKHPLNFL	300
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	KEAYVSCQHQGADLLSINSAEELTYLKEKEGIKIFWIGLNQIYSARGWEWSDKHPLNFL	300
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	NWDPDRPSAPTIGGSSCARMDAESGLWQSFSCQAQLPYVCRKPLNNTVELTDVWYSDTR	360
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	NWDPDRPSAPTIGGSSCARMDAESGLWQSFSCQAQLPYVCRKPLNNTVELTDVWYSDTR	360
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	NWDPDRPSAPTIGGSSCARMDAESGLWQSFSCQAQLPYVCRKPLNNTVELTDVWYSDTR	360
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	CDAGWLPNNGFCYLLVNESNSWDKAHAKCAFSSDLISIHSLADVEVVVTKLHNEDEKKE	420
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	CDAGWLPNNGFCYLLVNESNSWDKAHAKCAFSSDLISIHSLADVEVVVTKLHNEDEKKE	420
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	CDAGWLPNNGFCYLLVNESNSWDKAHAKCAFSSDLISIHSLADVEVVVTKLHNEDEKKE	420
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	VWIGLKNINIPTLFWQSDGTEVTLTYWDENEPNVPYKTPNCVSYLGEQGWKQVQSCCEK	480
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	VWIGLKNINIPTLFWQSDGTEVTLTYWDENEPNVPYKTPNCVSYLGEQGWKQVQSCCEK	480
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	VWIGLKNINIPTLFWQSDGTEVTLTYWDENEPNVPYKTPNCVSYLGEQGWKQVQSCCEK	480
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	LKYVCKRKGEKLNDASSDKMCPDDEGWKRHGETCYKIYEDEVPPGTNCNLITISRFEQEY	540
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	LKYVCKRKGEKLNDASSDKMCPDDEGWKRHGETCYKIYEDEVPPGTNCNLITISRFEQEY	540
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	LKYVCKRKGEKLNDASSDKMCPDDEGWKRHGETCYKIYEDEVPPGTNCNLITISRFEQEY	540
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	LNDIMKKYDKSLRKYFWTGLRDVDSCEYNWATVGGRRRAVTFSNWNFLEPASPGGCVM	600
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	LNDIMKKYDKSLRKYFWTGLRDVDSCEYNWATVGGRRRAVTFSNWNFLEPASPGGCVM	600
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	LNDIMKKYDKSLRKYFWTGLRDVDSCEYNWATVGGRRRAVTFSNWNFLEPASPGGCVM	600
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	STGKSVGKWEVKDCRSFKALSICKKMSGPIGPEEASPKPDDPCPEGWQSPFASLSQYKVF	660
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	STGKSVGKWEVKDCRSFKALSICKKMSGPIGPEEASPKPDDPCPEGWQSPFASLSQYKVF	660
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	STGKSVGKWEVKDCRSFKALSICKKMSGPIGPEEASPKPDDPCPEGWQSPFASLSQYKVF	660

ES 2 745 014 T3

OGTA076b (SEQ ID No: 2)	HAERIVRKRNWEEAERFCQALGAHLSSFSHVDEIKEFLHFLTDCQFSQGHHLWIGLNKRSP	720
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	HAERIVRKRNWEEAERFCQALGAHLSSFSHVDEIKEFLHFLTDCQFSQGHHLWIGLNKRSP	720
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	HAERIVRKRNWEEAERFCQALGAHLSSFSHVDEIKEFLHFLTDCQFSQGHHLWIGLNKRSP	720
*****		
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	DLQGSWQWSDRTPVSTIIMPNEPQQDYDIRDCAAVKVFHRPWRRGWHFYDDREFIYLRPF	780
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	DLQGSWQWSDRTPVSTIIMPNEPQQDYDIRDCAAVKVFHRPWRRGWHFYDDREFIYLRPF	780
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	DLQGSWQWSDRTPVSTIIMPNEPQQDYDIRDCAAVKVFHRPWRRGWHFYDDREFIYLRPF	780
*****		
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	ACDTKLEWVCQIPKGRTPKTPDWYNPDRAGIHGPFLIEGSEYWFVADLHINYEAVLYC	840
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	ACDTKLEWVCQIPKGRTPKTPDWYNPDRAGIHGPFLIEGSEYWFVADLHINYEAVLYC	840
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	ACDTKLEWVCQIPKGRTPKTPDWYNPDRAGIHGPFLIEGSEYWFVADLHINYEAVLYC	840
*****		
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	ASNHSPLATITSFVGLKAIKNKIANISGDGQKWWIRISEWPIEDHPTYSRYPWHRFPVTF	900
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	ASNHSPLATITSFVGLKAIKNKIANISGDGQKWWIRISEWPIEDHPTYSRYPWHRFPVTF	900
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	ASNHSPLATITSFVGLKAIKNKIANISGDGQKWWIRISEWPIEDHPTYSRYPWHRFPVTF	900
*****		
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	GEELYMSAKTWLIDLKGPSTKLPFFICEKYNVSSLEKYS PDSAAKVQCSBQWIPFQN	960
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	GEELYMSAKTWLIDLKGPSTKLPFFICEKYNVSSLEKYS PDSAAKVQCSBQWIPFQN	960
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	GEELYMSAKTWLIDLKGPSTKLPFFICEKYNVSSLEKYS PDSAAKVQCSBQWIPFQN	960
*****		
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	KCFLKIKPVSLTFSQASDTCCHSYGGTLPVLSQIEQDFITSLIPDMEATLWIGLRWTAYE	1020
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	KCFLKIKPVSLTFSQASDTCCHSYGGTLPVLSQIEQDFITSLIPDMEATLWIGLRWTAYE	1020
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	KCFLKIKPVSLTFSQASDTCCHSYGGTLPVLSQIEQDFITSLIPDMEATLWIGLRWTAYE	1020
*****		
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	KINKWTDNRELTYSNFHPLLVSGLRLIPENFFEEESRYHCALILNLQKSPFTGTWNFTSC	1080
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	KINKWTDNRELTYSNFHPLLVSGLRLIPENFFEEESRYHCALILNLQKSPFTGTWNFTSC	1080
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	KINKWTDNRELTYSNFHPLLVSGLRLIPENFFEEESRYHCALILNLQKSPFTGTWNFTSC	1080
*****		
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	SERHFVSLCQKYSEVKSRTLQNASETVRYNNLYKTIPEKTLTWHS AKRECLKSNMQLVS	1140
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	SERHFVSLCQKYSEVKSRTLQNASETVRYNNLYKTIPEKTLTWHS AKRECLKSNMQLVS	1140
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	SERHFVSLCQKYSEVKSRTLQNASETVRYNNLYKTIPEKTLTWHS AKRECLKSNMQLVS	1140
*****		
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	ITDPYQQAFLSVQALLHNSLWIGLFSQDDELNPGWSDGKRLHFSRWAETNGQLEDCVVL	1200
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	ITDPYQQAFLSVQALLHNSLWIGLFSQDDELNPGWSDGKRLHFSRWAETNGQLEDCVVL	1200
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	ITDPYQQAFLSVQALLHNSLWIGLFSQDDELNPGWSDGKRLHFSRWAETNGQLEDCVVL	1200
*****		
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	DTDGFWKTVDCNDNQPGAICYSGNETEKEVKPVDSVKCPSPVLNTWPWIPFQCCNYFII	1260
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	DTDGFWKTVDCNDNQPGAICYSGNETEKEVKPVDSVKCPSPVLNTWPWIPFQCCNYFII	1260
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	DTDGFWKTVDCNDNQPGAICYSGNETEKEVKPVDSVKCPSPVLNTWPWIPFQCCNYFII	1260
*****		
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	TKNRHMATTQDEVHTKQKLNPKSHILSIRDEKENNFVLECLLYFNYMASWVMLGITYRN	1320
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	TKNRHMATTQDEVHTKQKLNPKSHILSIRDEKENNFVLECLLYFNYMASWVMLGITYRN	1320
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	TKNRHMATTQDEVHTKQKLNPKSHILSIRDEKENNFVLECLLYFNYMASWVMLGITYRN	1320
*****		
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	NSLMWFDKTPLSYTHWRAGRPTIKNEKFLAGLSTDGFWDICTFKVIEEAVYFHQSILAC	1380
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	NSLMWFDKTPLSYTHWRAGRPTIKNEKFLAGLSTDGFWDICTFKVIEEAVYFHQSILAC	1380
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	NSLMWFDKTPLSYTHWRAGRPTIKNEKFLAGLSTDGFWDICTFKVIEEAVYFHQSILAC	1380
*****		
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	KIEMVDYKEEHNTTLQPMPYEDGIYSVIQKKTWYFALNMCSSQSGGHLASVHNQNGQLF	1440
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	KIEMVDYKEEHNTTLQPMPYEDGIYSVIQKKTWYFALNMCSSQSGGHLASVHNQNGQLF	1440
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	KIEMVDYKEEHNTTLQPMPYEDGIYSVIQKKTWYFALNMCSSQSGGHLASVHNQNGQLF	1440
*****		
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	LEDIVKRDGFPLWVGLSSHDCSESSPEWSDGSTFDYIPWKGQTS PGNCVLLDPKGTWKHE	1500
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	LEDIVKRDGFPLWVGLSSHDCSESSPEWSDGSTFDYIPWKGQTS PGNCVLLDPKGTWKHE	1500
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	LEDIVKRDGFPLWVGLSSHDCSESSPEWSDGSTFDYIPWKGQTS PGNCVLLDPKGTWKHE	1500
*****		
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	KCNSVKDGAICYKPTKSKKLSRLTYSSRCPAAKENGSRWICYKGHCYKSDQALHSPSEAK	1560
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	KCNSVKDGAICYKPTKSKKLSRLTYSSRCPAAKENGSRWICYKGHCYKSDQALHSPSEAK	1560
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	KCNSVKDGAICYKPTKSKKLSRLTYSSRCPAAKENGSRWICYKGHCYKSDQALHSPSEAK	1560
*****		

```

OGTA076b (SEQ ID No: 2)      KLCCKHDHSATIVSIKDEEDENKFKVSRMLRENNNITMRVWLGLSQHSVDQSWSWLDGSEVT 1620
OGTA076c (SEQ ID No: 3)      KLCCKHDHSATIVSIKDEEDENKFKVSRMLRENNNITMRVWLGLSQHSVD----- 1608
OGTA076a (SEQ ID No: 1)      KLCCKHDHSATIVSIKDEEDENKFKVSRMLRENNNITMRVWLGLSQHSVDQSWSWLDGSEVT 1608
*****

OGTA076b (SEQ ID No: 2)      FVKWENKSKSGVGRCSMLIASNETWKKVCEHGFGRRVCKVPLDCPSSTWIQPDSCYIF 1680
OGTA076c (SEQ ID No: 3)      -----CPSSTWIQPDSCYIF 1624
OGTA076a (SEQ ID No: 1)      FVKWENKSKSGVGRCSMLIASNETWKKVCEHGFGRRVCKVPLGPDYTAIAIIVATLSIL

OGTA076b (SEQ ID No: 2)      LQEAIKVESIEDVRNQCTDHGADMISIHNEEENAFILDTLKKQWKGPDILLGMFYDTDD 1740
OGTA076c (SEQ ID No: 3)      LQEAIKVESIEDVRNQCTDHGADMISIHNEEENAFILDTLKKQWKGPDILLGMFYDTDD 1684
OGTA076a (SEQ ID No: 1)      VLMGGLIWFLPQRHRLHLAGFSSVRYAQVNEDEIMLPSFHD-----

OGTA076b (SEQ ID No: 2)      ASFKWFDNSNMTFDKWTDDQDDEDLVDTCAPLHIKTGEWKKGNCEVSSVEGTLCKTAIPY 1800
OGTA076c (SEQ ID No: 3)      ASFKWFDNSNMTFDKWTDDQDDEDLVDTCAPLHIKTGEWKKGNCEVSSVEGTLCKTAIPY 1744
OGTA076a (SEQ ID No: 1)      -----

OGTA076b (SEQ ID No: 2)      KRKYLSDNHILISALVIASVTILTVLGAIIWFLYKKSRSRFTTVFSTAPQSPYNEDCVL 1860
OGTA076c (SEQ ID No: 3)      KRKYLSDNHILISALVIASVTILTVLGAIIWFLYKKSRSRFTTVFSTAPQSPYNEDCVL 1804
OGTA076a (SEQ ID No: 1)      -----

OGTA076b (SEQ ID No: 2)      VVGEENEYPVQFD 1873
OGTA076c (SEQ ID No: 3)      VVGEENEYPVQFD 1817
OGTA076a (SEQ ID No: 1)      -----
    
```

**Masa de péptidos emparejados (negrilla):**

IIPK [28]  
 LALK [35]  
 YLNNLYK [66]

**Péptidos en tándem (subrayar):**

IIPK [28]  
 LALK [35]  
 YLNNLYK [66]

**Fuente del péptido: iTRAQ Cáncer de pulmón de célula pequeña**

```

OGTA076b (SEQ ID No: 2)      MRTGWATPRRPAGLLMLLFWFFDLAEPSCRAANDPFTIVHGNCTKCIKPVYQWIVADDCD 60
OGTA076c (SEQ ID No: 3)      MRTGWATPRRPAGLLMLLFWFFDLAEPSCRAANDPFTIVHGNCTKCIKPVYQWIVADDCD 60
OGTA076a (SEQ ID No: 1)      MRTGWATPRRPAGLLMLLFWFFDLAEPSCRAANDPFTIVHGNCTKCIKPVYQWIVADDCD 60
*****

OGTA076b (SEQ ID No: 2)      ETEDKLWKWVSRHRLPHLHSQKCLGLDITKSVNELRMPSCDSSAMLWVKCEHHSLYGAAR 120
OGTA076c (SEQ ID No: 3)      ETEDKLWKWVSRHRLPHLHSQKCLGLDITKSVNELRMPSCDSSAMLWVKCEHHSLYGAAR 120
OGTA076a (SEQ ID No: 1)      ETEDKLWKWVSRHRLPHLHSQKCLGLDITKSVNELRMPSCDSSAMLWVKCEHHSLYGAAR 120
*****

OGTA076b (SEQ ID No: 2)      YRLALKDGHGTAISNASDVWKKGGSEESLQDQPYHEIYTRDGNISYGRPCRFPELIDGTWH 180
OGTA076c (SEQ ID No: 3)      YRLALKDGHGTAISNASDVWKKGGSEESLQDQPYHEIYTRDGNISYGRPCRFPELIDGTWH 180
OGTA076a (SEQ ID No: 1)      YRLALKDGHGTAISNASDVWKKGGSEESLQDQPYHEIYTRDGNISYGRPCRFPELIDGTWH 180
*****

OGTA076b (SEQ ID No: 2)      HDCILDEDHSGPWCATTLNVEYDRKWCICLKPENGCEDNWEKNEQFGSCYQFNTQTALSW 240
OGTA076c (SEQ ID No: 3)      HDCILDEDHSGPWCATTLNVEYDRKWCICLKPENGCEDNWEKNEQFGSCYQFNTQTALSW 240
OGTA076a (SEQ ID No: 1)      HDCILDEDHSGPWCATTLNVEYDRKWCICLKPENGCEDNWEKNEQFGSCYQFNTQTALSW 240
*****

OGTA076b (SEQ ID No: 2)      KEAYVSCQNQGADLLSINSAEELTYLKEKEGIAKIPWIGLNQIYSARGWEWSDHKPLNPL 300
OGTA076c (SEQ ID No: 3)      KEAYVSCQNQGADLLSINSAEELTYLKEKEGIAKIPWIGLNQIYSARGWEWSDHKPLNPL 300
OGTA076a (SEQ ID No: 1)      KEAYVSCQNQGADLLSINSAEELTYLKEKEGIAKIPWIGLNQIYSARGWEWSDHKPLNPL 300
*****
    
```

ES 2 745 014 T3

OGTA076b (SEQ ID No: 2) NWDPDRPSAPTIGGSSCARMDAESGLWQSFSCQAQLPYVCRKPLNNTVELTDVWVYSDTR 360  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) NWDPDRPSAPTIGGSSCARMDAESGLWQSFSCQAQLPYVCRKPLNNTVELTDVWVYSDTR 360  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) NWDPDRPSAPTIGGSSCARMDAESGLWQSFSCQAQLPYVCRKPLNNTVELTDVWVYSDTR 360  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) CDAGWLPNNGPCYLLVNESNSWDKAHAKCKAFSSDLISIHSLADVEVVVTKLHNEDIKEE 420  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) CDAGWLPNNGPCYLLVNESNSWDKAHAKCKAFSSDLISIHSLADVEVVVTKLHNEDIKEE 420  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) CDAGWLPNNGPCYLLVNESNSWDKAHAKCKAFSSDLISIHSLADVEVVVTKLHNEDIKEE 420  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) VWIGLKNINIPTLFQWSDGTEVTLTYWDENEPNVPYNKTPNCVSYLGLGQWKVQSCERK 480  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) VWIGLKNINIPTLFQWSDGTEVTLTYWDENEPNVPYNKTPNCVSYLGLGQWKVQSCERK 480  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) VWIGLKNINIPTLFQWSDGTEVTLTYWDENEPNVPYNKTPNCVSYLGLGQWKVQSCERK 480  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) LKYVCKRKGKELNDASSDKMCFPDEGKWRHGETCYKIYEDEVFFGTNCNLTITSRFQEY 540  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) LKYVCKRKGKELNDASSDKMCFPDEGKWRHGETCYKIYEDEVFFGTNCNLTITSRFQEY 540  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) LKYVCKRKGKELNDASSDKMCFPDEGKWRHGETCYKIYEDEVFFGTNCNLTITSRFQEY 540  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) LNDLMKKYDKSLRKYFWTGLRDVDSGCEYNWATVGGRRRAVTFSNWNFLPASPGGCVM 600  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) LNDLMKKYDKSLRKYFWTGLRDVDSGCEYNWATVGGRRRAVTFSNWNFLPASPGGCVM 600  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) LNDLMKKYDKSLRKYFWTGLRDVDSGCEYNWATVGGRRRAVTFSNWNFLPASPGGCVM 600  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) STGKSVGKWEVKDCRSFKALSICKKMSGPLGPEEASPKPDDPCPEGWQSFPAASLSCYKVF 660  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) STGKSVGKWEVKDCRSFKALSICKKMSGPLGPEEASPKPDDPCPEGWQSFPAASLSCYKVF 660  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) STGKSVGKWEVKDCRSFKALSICKKMSGPLGPEEASPKPDDPCPEGWQSFPAASLSCYKVF 660  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) HAERIVRKRNWEEAERFCQALGAHLSSFSHVDEIKEFLHFLTDQFSGQHWLWIGLNKRSP 720  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) HAERIVRKRNWEEAERFCQALGAHLSSFSHVDEIKEFLHFLTDQFSGQHWLWIGLNKRSP 720  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) HAERIVRKRNWEEAERFCQALGAHLSSFSHVDEIKEFLHFLTDQFSGQHWLWIGLNKRSP 720  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) DLQGSWQWSDRTPVSTIIMPNEPQQDYDIRDCAAVKVFHRPWRGWHFYDDREFIYLRPF 780  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) DLQGSWQWSDRTPVSTIIMPNEPQQDYDIRDCAAVKVFHRPWRGWHFYDDREFIYLRPF 780  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) DLQGSWQWSDRTPVSTIIMPNEPQQDYDIRDCAAVKVFHRPWRGWHFYDDREFIYLRPF 780  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) ACDTKLEWVCQIPKGRTPKTPDWYNPDRAGIHGPPLEIEGSEYWFVADLHLYEAVLYC 840  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) ACDTKLEWVCQIPKGRTPKTPDWYNPDRAGIHGPPLEIEGSEYWFVADLHLYEAVLYC 840  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) ACDTKLEWVCQIPKGRTPKTPDWYNPDRAGIHGPPLEIEGSEYWFVADLHLYEAVLYC 840  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) ASNHSFLATITSFVGLKAIKKNKIANISGDGQKWWIRISEWPICDHFTYSRYPWHRFPVTF 900  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) ASNHSFLATITSFVGLKAIKKNKIANISGDGQKWWIRISEWPICDHFTYSRYPWHRFPVTF 900  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) ASNHSFLATITSFVGLKAIKKNKIANISGDGQKWWIRISEWPICDHFTYSRYPWHRFPVTF 900  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) GEECLYMSAKTWLIDLKPTDCSTKLPFICEKYNVSSLEKYSFDSAARKVQCSEQWIPFQN 960  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) GEECLYMSAKTWLIDLKPTDCSTKLPFICEKYNVSSLEKYSFDSAARKVQCSEQWIPFQN 960  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) GEECLYMSAKTWLIDLKPTDCSTKLPFICEKYNVSSLEKYSFDSAARKVQCSEQWIPFQN 960  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) KCFLKIKPVSLTFSQASDTCCHSYGGTLPVLSQIEQDFITSLIPDMEATLWIGLRWTAYE 1020  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) KCFLKIKPVSLTFSQASDTCCHSYGGTLPVLSQIEQDFITSLIPDMEATLWIGLRWTAYE 1020  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) KCFLKIKPVSLTFSQASDTCCHSYGGTLPVLSQIEQDFITSLIPDMEATLWIGLRWTAYE 1020  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) KINKWTDNRELYSNPHPLLVSGRLRIPENFFEEESRYHCALILNLQKSPPTGTWNFTSC 1080  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) KINKWTDNRELYSNPHPLLVSGRLRIPENFFEEESRYHCALILNLQKSPPTGTWNFTSC 1080  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) KINKWTDNRELYSNPHPLLVSGRLRIPENFFEEESRYHCALILNLQKSPPTGTWNFTSC 1080  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) SERHFVSLCQKYSEVKSRQTLQNASSETVKYLNLYKIIIPKTLTWSAKRECLKSNMQLVS 1140  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) SERHFVSLCQKYSEVKSRQTLQNASSETVKYLNLYKIIIPKTLTWSAKRECLKSNMQLVS 1140  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) SERHFVSLCQKYSEVKSRQTLQNASSETVKYLNLYKIIIPKTLTWSAKRECLKSNMQLVS 1140  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) ITDPYQQAFLSVQALLHNSSLWIGLFSQDDELNFCWSDGKRLHFSRWAETNGQLEDCCVVL 1200  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) ITDPYQQAFLSVQALLHNSSLWIGLFSQDDELNFCWSDGKRLHFSRWAETNGQLEDCCVVL 1200  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) ITDPYQQAFLSVQALLHNSSLWIGLFSQDDELNFCWSDGKRLHFSRWAETNGQLEDCCVVL 1200  
 \*\*\*\*\*

ES 2 745 014 T3

OGTA076b (SEQ ID No: 2)	DTDGFWKTVDCNDNQPGAICYYSNTEKEVVKPVDSVKCPSVLTNPWIPFQNCYNFII	1260
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	DTDGFWKTVDCNDNQPGAICYYSNTEKEVVKPVDSVKCPSVLTNPWIPFQNCYNFII	1260
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	DTDGFWKTVDCNDNQPGAICYYSNTEKEVVKPVDSVKCPSVLTNPWIPFQNCYNFII	1260
*****		
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	TKNRHMATTQDEVHTKQKLNPKSHILSIRDEKENNFVLEQLLYPNYMASWVMLGITYRN	1320
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	TKNRHMATTQDEVHTKQKLNPKSHILSIRDEKENNFVLEQLLYPNYMASWVMLGITYRN	1320
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	TKNRHMATTQDEVHTKQKLNPKSHILSIRDEKENNFVLEQLLYPNYMASWVMLGITYRN	1320
*****		
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	NSLMWFDKTPLSYTHWRAGRPTIKNEKFLAGLSTGGFWDICTFKVIEEAVYFQHSLIAC	1380
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	NSLMWFDKTPLSYTHWRAGRPTIKNEKFLAGLSTGGFWDICTFKVIEEAVYFQHSLIAC	1380
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	NSLMWFDKTPLSYTHWRAGRPTIKNEKFLAGLSTGGFWDICTFKVIEEAVYFQHSLIAC	1380
*****		
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	KIEMVDYKEEHNTTLPQFMPYEDGIYSVIQKVTWYEALNMCSSQSGHLSVHNQNGQLF	1440
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	KIEMVDYKEEHNTTLPQFMPYEDGIYSVIQKVTWYEALNMCSSQSGHLSVHNQNGQLF	1440
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	KIEMVDYKEEHNTTLPQFMPYEDGIYSVIQKVTWYEALNMCSSQSGHLSVHNQNGQLF	1440
*****		
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	LEDIVKRDGFPPLWVGLSSHDSSESSFEWSDGSTFDYIPWKQQTSPGNCVLLDPKGTWKHE	1500
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	LEDIVKRDGFPPLWVGLSSHDSSESSFEWSDGSTFDYIPWKQQTSPGNCVLLDPKGTWKHE	1500
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	LEDIVKRDGFPPLWVGLSSHDSSESSFEWSDGSTFDYIPWKQQTSPGNCVLLDPKGTWKHE	1500
*****		
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	KCNSVKDGAICYKPTKSKKLSRLTYSSRCPAAKENGSRWIQYKGHYKSDQALHSFSEAK	1560
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	KCNSVKDGAICYKPTKSKKLSRLTYSSRCPAAKENGSRWIQYKGHYKSDQALHSFSEAK	1560
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	KCNSVKDGAICYKPTKSKKLSRLTYSSRCPAAKENGSRWIQYKGHYKSDQALHSFSEAK	1560
*****		
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	KLCSKHDHSATIIVSIKDEDENKPVSRMLRENNNITMRVWLGLSQHSVDQSWSLDGSSEVT	1620
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	KLCSKHDHSATIIVSIKDEDENKPVSRMLRENNNITMRVWLGLSQHSVDQSWSLDGSSEVT	1620
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	KLCSKHDHSATIIVSIKDEDENKPVSRMLRENNNITMRVWLGLSQHSVDQSWSLDGSSEVT	1620
*****		
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	FVKWENKSKSGVGRCSMLIASNETWKEVECEHGFGRVVKVPLDCPSSTWIQFDSCYIF	1680
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	-----CPSTWIQFDSCYIF	1624
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	FVKWENKSKSGVGRCSMLIASNETWKEVECEHGFGRVVKVPLGPDYTAIAIIVATLSIL	
*****		
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	LQEAIKVESIEDVRNQCTDHGADMISIHNEENAFILDTLKKQWKGPDILLGMFYDTDD	1740
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	LQEAIKVESIEDVRNQCTDHGADMISIHNEENAFILDTLKKQWKGPDILLGMFYDTDD	1684
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	VLMGGLIWFLPQRHRLHLAGFSSVRYAQQVNEDEIMLPSPHD-----	
*****		
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	ASPKWFDNSNMTFDKWTQDDDELDVDTCAFLHIKTGEWKKGNCEVSSVEGLTCKTAIPY	1800
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	ASPKWFDNSNMTFDKWTQDDDELDVDTCAFLHIKTGEWKKGNCEVSSVEGLTCKTAIPY	1744
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	-----	
*****		
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	KRKYLSDNHILISALVIASTVILTVLGAIWFLYKKSRSRFTTVPSTAPQSPYNEDCVL	1860
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	KRKYLSDNHILISALVIASTVILTVLGAIWFLYKKSRSRFTTVPSTAPQSPYNEDCVL	1804
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	-----	
*****		
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	VVGEENEYPVQFD	1873
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	VVGEENEYPVQFD	1817
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	-----	

**Masa de péptidos emparejados (negrilla):**

EGIAK [14]

**Péptidos en tándem (subrayar):**

EGIAK [14]

**Fuente del péptido: iTRAQ Cáncer de ovario**

OGTA076b (SEQ ID No: 2)	MRTGWATPRRPAGLLMLLFWFFDLAEPGSGRAANDPPTIVHGNTGKCIKPVYGIWVADDCD	60
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	MRTGWATPRRPAGLLMLLFWFFDLAEPGSGRAANDPPTIVHGNTGKCIKPVYGIWVADDCD	60

ES 2 745 014 T3

OGTA076a (SEQ ID No: 1) MRTGWATPRRPAGLLMLLWFFDLAEPGSAANDPFTIVHGNTGKCIKPVYGVWVADDCD 60  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) ETEDKLWVWSQHRFLFHLHSQKCLGLDITKSVNELRMPSCDSSAMLWKKCEHHSLYGAAR 120  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) ETEDKLWVWSQHRFLFHLHSQKCLGLDITKSVNELRMPSCDSSAMLWKKCEHHSLYGAAR 120  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) ETEDKLWVWSQHRFLFHLHSQKCLGLDITKSVNELRMPSCDSSAMLWKKCEHHSLYGAAR 120  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) YR~~YR~~LDGHTAISNASDVWKKGGSESLCDQPYHEIYTRDGN SYGRPCEFPFLIDGTWH 180  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) YR~~YR~~LDGHTAISNASDVWKKGGSESLCDQPYHEIYTRDGN SYGRPCEFPFLIDGTWH 180  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) YR~~YR~~LDGHTAISNASDVWKKGGSESLCDQPYHEIYTRDGN SYGRPCEFPFLIDGTWH 180  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) HDCILDEDHSGPWCATTLNIEYDRKWGICLKPENGCEDNWEKNEQFGSCYQFNTQTALSW 240  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) HDCILDEDHSGPWCATTLNIEYDRKWGICLKPENGCEDNWEKNEQFGSCYQFNTQTALSW 240  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) HDCILDEDHSGPWCATTLNIEYDRKWGICLKPENGCEDNWEKNEQFGSCYQFNTQTALSW 240  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) KEAYVSCQNGADLLSINSAEELTYLKEKEGIKIFWICLNQIYSARGWEWSDHKPINFL 300  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) KEAYVSCQNGADLLSINSAEELTYLKEKEGIKIFWICLNQIYSARGWEWSDHKPINFL 300  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) KEAYVSCQNGADLLSINSAEELTYLKEKEGIKIFWICLNQIYSARGWEWSDHKPINFL 300  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) NWDPRPSAPTIGSSCARMDAESGLWQSFSCAQLPYVCRKPLNNTVELTDVWVYSDTR 360  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) NWDPRPSAPTIGSSCARMDAESGLWQSFSCAQLPYVCRKPLNNTVELTDVWVYSDTR 360  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) NWDPRPSAPTIGSSCARMDAESGLWQSFSCAQLPYVCRKPLNNTVELTDVWVYSDTR 360  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) CDAGWLPNNGFCYLLVNESNSWDKAHAKCKAFSSDLISIHSLADVEVVVTKLHNEDIKEE 420  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) CDAGWLPNNGFCYLLVNESNSWDKAHAKCKAFSSDLISIHSLADVEVVVTKLHNEDIKEE 420  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) CDAGWLPNNGFCYLLVNESNSWDKAHAKCKAFSSDLISIHSLADVEVVVTKLHNEDIKEE 420  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) VWIGLNINIPFLPQWSDGTEVTLTYWDENEPNVFNKTPNCVSYLGEGLQWQVQSCBEK 480  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) VWIGLNINIPFLPQWSDGTEVTLTYWDENEPNVFNKTPNCVSYLGEGLQWQVQSCBEK 480  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) VWIGLNINIPFLPQWSDGTEVTLTYWDENEPNVFNKTPNCVSYLGEGLQWQVQSCBEK 480  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) LKYVCKRKGKLNDAESSDKMCPDDEGWKRHGETCYKIYEDEVPPGTNCLNLTITSRFQGEY 540  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) LKYVCKRKGKLNDAESSDKMCPDDEGWKRHGETCYKIYEDEVPPGTNCLNLTITSRFQGEY 540  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) LKYVCKRKGKLNDAESSDKMCPDDEGWKRHGETCYKIYEDEVPPGTNCLNLTITSRFQGEY 540  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) LNDLMKKYDKSLRKYFWTGLRDVDSCEYNNWATVGGRRRAVTFSNWNFLEPASPGGCVM 600  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) LNDLMKKYDKSLRKYFWTGLRDVDSCEYNNWATVGGRRRAVTFSNWNFLEPASPGGCVM 600  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) LNDLMKKYDKSLRKYFWTGLRDVDSCEYNNWATVGGRRRAVTFSNWNFLEPASPGGCVM 600  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) STGKSVGWKWEVKDCRSFKALSICKKMSGPLGPEEASPKPDDPCPEGWQSPFASLSCYKVF 660  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) STGKSVGWKWEVKDCRSFKALSICKKMSGPLGPEEASPKPDDPCPEGWQSPFASLSCYKVF 660  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) STGKSVGWKWEVKDCRSFKALSICKKMSGPLGPEEASPKPDDPCPEGWQSPFASLSCYKVF 660  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) HAERIVRKRNWEEAERFPCALGAHLSSFSHVDEIKEPLHFLTQQFSGQHHLWIGLNKRSP 720  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) HAERIVRKRNWEEAERFPCALGAHLSSFSHVDEIKEPLHFLTQQFSGQHHLWIGLNKRSP 720  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) HAERIVRKRNWEEAERFPCALGAHLSSFSHVDEIKEPLHFLTQQFSGQHHLWIGLNKRSP 720  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) DLQGSWQWSDRTPVSTIIMPNEFQQDYDIRDCAAVKVFHRPWRGWHFYDDREFIYLRPF 780  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) DLQGSWQWSDRTPVSTIIMPNEFQQDYDIRDCAAVKVFHRPWRGWHFYDDREFIYLRPF 780  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) DLQGSWQWSDRTPVSTIIMPNEFQQDYDIRDCAAVKVFHRPWRGWHFYDDREFIYLRPF 780  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) ACDTKLEWVCQIPKGRTPKTPDWYNPDRAGIHGPELLIEGSEYWFVADLHLNIEEAVLYC 840  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) ACDTKLEWVCQIPKGRTPKTPDWYNPDRAGIHGPELLIEGSEYWFVADLHLNIEEAVLYC 840  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) ACDTKLEWVCQIPKGRTPKTPDWYNPDRAGIHGPELLIEGSEYWFVADLHLNIEEAVLYC 840  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) ASNHSFLATITSPVGLKAIKNKIANISGDGQKWWIRISEWPCDHFTYSRYPWHRFPVTF 900  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) ASNHSFLATITSPVGLKAIKNKIANISGDGQKWWIRISEWPCDHFTYSRYPWHRFPVTF 900  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) ASNHSFLATITSPVGLKAIKNKIANISGDGQKWWIRISEWPCDHFTYSRYPWHRFPVTF 900  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) GEECLYMSAKTWLIDLGKPTDCSTKLPFICEKYNVSSLEKYSPOSAARVQCSQWIPFQN 960  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) GEECLYMSAKTWLIDLGKPTDCSTKLPFICEKYNVSSLEKYSPOSAARVQCSQWIPFQN 960

ES 2 745 014 T3

OGTA076a (SEQ ID No: 1) GEECLYMSAKTWLIDLKPKPTDCSTKLPFICEKYNVSSLEKYS PDSAAKVCQSEQWIPFQN 960  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) KCFLKIKPVSLTFQSASDTCCHSYGGTLPVLSQIQDFITSLLPDMEATLWIGLRWTAYE 1020  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) KCFLKIKPVSLTFQSASDTCCHSYGGTLPVLSQIQDFITSLLPDMEATLWIGLRWTAYE 1020  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) KCFLKIKPVSLTFQSASDTCCHSYGGTLPVLSQIQDFITSLLPDMEATLWIGLRWTAYE 1020  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) KINKWTDNRELTYSNFHPLLVSGRLRIPENFFEEESRYHCALILNLQKSPFTGTWNFTSC 1080  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) KINKWTDNRELTYSNFHPLLVSGRLRIPENFFEEESRYHCALILNLQKSPFTGTWNFTSC 1080  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) KINKWTDNRELTYSNFHPLLVSGRLRIPENFFEEESRYHCALILNLQKSPFTGTWNFTSC 1080  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) SERHFVSLCQKYSEVKSRQTLQNASETVKYLNNEYKII PKTLTWHS AKRECLKSNMQLVS 1140  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) SERHFVSLCQKYSEVKSRQTLQNASETVKYLNNEYKII PKTLTWHS AKRECLKSNMQLVS 1140  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) SERHFVSLCQKYSEVKSRQTLQNASETVKYLNNEYKII PKTLTWHS AKRECLKSNMQLVS 1140  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) ITDPYQQAFLSVQALLHNSLWIGLFSQDDELNFCWSDGKRLHFSRWAETNGQLEDVCVVL 1200  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) ITDPYQQAFLSVQALLHNSLWIGLFSQDDELNFCWSDGKRLHFSRWAETNGQLEDVCVVL 1200  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) ITDPYQQAFLSVQALLHNSLWIGLFSQDDELNFCWSDGKRLHFSRWAETNGQLEDVCVVL 1200  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) DTDGFWKTVDCNDNQPGAICYSGNETEKEVKPVDSVKCPSVLTNPWIPFQCCNYFII 1260  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) DTDGFWKTVDCNDNQPGAICYSGNETEKEVKPVDSVKCPSVLTNPWIPFQCCNYFII 1260  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) DTDGFWKTVDCNDNQPGAICYSGNETEKEVKPVDSVKCPSVLTNPWIPFQCCNYFII 1260  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) TKNRHMATTQDEVHTKQKLNPKSHILSIRDEKENNFVLEQLLYPNYMASWVMLGITYRN 1320  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) TKNRHMATTQDEVHTKQKLNPKSHILSIRDEKENNFVLEQLLYPNYMASWVMLGITYRN 1320  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) TKNRHMATTQDEVHTKQKLNPKSHILSIRDEKENNFVLEQLLYPNYMASWVMLGITYRN 1320  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) NSLMWFDKTPLSYTHWRAGRPTIKNEKFLAGLSTDGFWDIQT EKVIEEAVYFHQHSILAC 1380  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) NSLMWFDKTPLSYTHWRAGRPTIKNEKFLAGLSTDGFWDIQT EKVIEEAVYFHQHSILAC 1380  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) NSLMWFDKTPLSYTHWRAGRPTIKNEKFLAGLSTDGFWDIQT EKVIEEAVYFHQHSILAC 1380  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) KIEMVDYKEBHNTLTPQFMPYEDGIYSVIQKQVWTWYALNMCQSOGGHLASVHNQNGQLF 1440  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) KIEMVDYKEBHNTLTPQFMPYEDGIYSVIQKQVWTWYALNMCQSOGGHLASVHNQNGQLF 1440  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) KIEMVDYKEBHNTLTPQFMPYEDGIYSVIQKQVWTWYALNMCQSOGGHLASVHNQNGQLF 1440  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) LEDIVKRDGFFLWVGLSSHDSSESPFWS DGSTFDYIPWKGQTS PGNCVLLDPKGTWKHE 1500  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) LEDIVKRDGFFLWVGLSSHDSSESPFWS DGSTFDYIPWKGQTS PGNCVLLDPKGTWKHE 1500  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) LEDIVKRDGFFLWVGLSSHDSSESPFWS DGSTFDYIPWKGQTS PGNCVLLDPKGTWKHE 1500  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) KCNSVKDGAICYKPTKSKKLSRLTYS SRCPAAKENGSRWICYKGHCYKSDQALHSFSEAK 1560  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) KCNSVKDGAICYKPTKSKKLSRLTYS SRCPAAKENGSRWICYKGHCYKSDQALHSFSEAK 1560  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) KCNSVKDGAICYKPTKSKKLSRLTYS SRCPAAKENGSRWICYKGHCYKSDQALHSFSEAK 1560  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) KLCSKHDHSATIVSIKDEDENKFSRLMRENNITMRVWLGLSQHSVDQSWSLDGSSEVT 1620  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) KLCSKHDHSATIVSIKDEDENKFSRLMRENNITMRVWLGLSQHSVD----- 1608  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) KLCSKHDHSATIVSIKDEDENKFSRLMRENNITMRVWLGLSQHSVDQSWSLDGSSEVT 1608  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) FVKWENKSKSGVGRCSMLIASNETWKKVCEHGFGRVVCVPLDCPSSTWIQFQDSCYIF 1680  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) -----CPSSTWIQFQDSCYIF 1624  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) FVKWENKSKSGVGRCSMLIASNETWKKVCEHGFGRVVCVPLGPDYTAIAIIVATLSIL

OGTA076b (SEQ ID No: 2) LQEAIKVESIEDVRNQC TDHGADMISIHNEEENAFILD TLKQKQKGPDDILLGMFYDTDD 1740  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) LQEAIKVESIEDVRNQC TDHGADMISIHNEEENAFILD TLKQKQKGPDDILLGMFYDTDD 1684  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) VLMGGLIWFLFQRHRLHLAGFSSVRYAQGVNEDEIMLPSPHD-----

OGTA076b (SEQ ID No: 2) ASFKWFDNSNMTFDKWTDDQDDEDLVDTCAFLHIKTGEWKKGNCEVSSVEGTLCCKTAIPY 1800  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) ASFKWFDNSNMTFDKWTDDQDDEDLVDTCAFLHIKTGEWKKGNCEVSSVEGTLCCKTAIPY 1744  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) -----

OGTA076b (SEQ ID No: 2) KRKYLSDNHILISALVIAS TVILTVLGAIWFLYKXHSRFTTVFSTAPQSPYNEDCVL 1860  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) KRKYLSDNHILISALVIAS TVILTVLGAIWFLYKXHSRFTTVFSTAPQSPYNEDCVL 1804

OGTA076a (SEQ ID No: 1) -----  
 OGTA076b (SEQ ID No: 2) VVGEENEYPVQFD 1873  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) VVGEENEYPVQFD 1817  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) -----

**Masa de péptidos emparejados (negrilla):**

LALK [35]  
 YLNNLYK [66]

**Péptidos en tándem (subrayar):**

LALK [35]  
 YLNNLYK [66]

**Fuente del péptido: 1D GE Leucemia linfocítica crónica**

OGTA076b (SEQ ID No: 2)	MRTGWATPRRPAGLMLLFWFFDLAEPSCGR	<u>AANDPFTIVHGNTGR</u>	CIKPVYGWIVADDCD	60
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	MRTGWATPRRPAGLMLLFWFFDLAEPSCGR	<u>AANDPFTIVHGNTGR</u>	CIKPVYGWIVADDCD	60
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	MRTGWATPRRPAGLMLLFWFFDLAEPSCGR	<u>AANDPFTIVHGNTGR</u>	CIKPVYGWIVADDCD	60
*****				
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	RTRDKLWVVSQHRIFHLHSQKCLGLDITK	SVNRLRMFSCCSSAMLWVK	<u>CEHHSIYGAAR</u>	120
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	ETEDKLWVVSQHRIFHLHSQKCLGLDITK	SVNELRMFSCCSSAMLWVK	<u>CEHHSIYGAAR</u>	120
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	ETEDKLWVVSQHRIFHLHSQKCLGLDITK	SVNELRMFSCCSSAMLWVK	<u>CEHHSIYGAAR</u>	120
*****				
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	YRLALKDGHGTAISNASDVWKKGGSEESL	CDQPYHEIYTRCGNSYGR	PCEPFLIDGTHW	180
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	YRLALKDGHGTAISNASDVWKKGGSEESL	CDQPYHEIYTRCGNSYGR	PCEPFLIDGTHW	180
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	YRLALKDGHGTAISNASDVWKKGGSEESL	CDQPYHEIYTRCGNSYGR	PCEPFLIDGTHW	180
*****				
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	HDCILDEHSGPWCATTLLNYBYDRKWGIC	CLKPENGCEDNWEKNEQFG	SCYQFNTQTALSW	240
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	HDCILDEHSGPWCATTLLNYBYDRKWGIC	CLKPENGCEDNWEKNEQFG	SCYQFNTQTALSW	240
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	HDCILDEHSGPWCATTLLNYBYDRKWGIC	CLKPENGCEDNWEKNEQFG	SCYQFNTQTALSW	240
*****				
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	KEAYVSCQNGADLLSINSAEELTYLKEKE	GIKIFWIGLNQLYSARGW	ENSDHKPLNFL	300
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	KEAYVSCQNGADLLSINSAEELTYLKEKE	GIKIFWIGLNQLYSARGW	ENSDHKPLNFL	300
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	KEAYVSCQNGADLLSINSAEELTYLKEKE	GIKIFWIGLNQLYSARGW	ENSDHKPLNFL	300
*****				
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	NWDPDRPSAPTIGGSSCARMDAESGLWQSF	SCEAQLPYVCRKPLNNT	VELTDVWVTSYDTR	360
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	NWDPDRPSAPTIGGSSCARMDAESGLWQSF	SCEAQLPYVCRKPLNNT	VELTDVWVTSYDTR	360
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	NWDPDRPSAPTIGGSSCARMDAESGLWQSF	SCEAQLPYVCRKPLNNT	VELTDVWVTSYDTR	360
*****				
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	CDAGWLPNNGFCYLLVNESNSWDKAHAKC	KAFSSDLISIHSLADVE	VVVT <u>LINEDIKEE</u>	420
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	CDAGWLPNNGFCYLLVNESNSWDKAHAKC	KAFSSDLISIHSLADVE	VVVT <u>LINEDIKEE</u>	420
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	CDAGWLPNNGFCYLLVNESNSWDKAHAKC	KAFSSDLISIHSLADVE	VVVT <u>LINEDIKEE</u>	420
*****				
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	VMIGLKNINIPTLFQWSDGTEVTLTYWDE	NEPNVFYNKTPNCVSYL	GELGQWKVQSCEEK	480
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	VMIGLKNINIPTLFQWSDGTEVTLTYWDE	NEPNVFYNKTPNCVSYL	GELGQWKVQSCEEK	480
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	VMIGLKNINIPTLFQWSDGTEVTLTYWDE	NEPNVFYNKTPNCVSYL	GELGQWKVQSCEEK	480
*****				
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	LKYVCKRKGKLNDASSDRMCPDDEGWKR	HGETCYKIYEDEVFPGT	NCNLTITSR <u>FEQEX</u>	540
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	LKYVCKRKGKLNDASSDRMCPDDEGWKR	HGETCYKIYEDEVFPGT	NCNLTITSR <u>FEQEX</u>	540
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	LKYVCKRKGKLNDASSDRMCPDDEGWKR	HGETCYKIYEDEVFPGT	NCNLTITSR <u>FEQEX</u>	540
*****				
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	<u>LNDLMK</u> KYDKSLRKYFWTGLR	DVDSGCEYNMATVGGRR	RAVTFSNWNFLEPAS	PGGCVAM 600
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	<u>LNDLMK</u> KYDKSLRKYFWTGLR	DVDSGCEYNMATVGGRR	RAVTFSNWNFLEPAS	PGGCVAM 600
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	<u>LNDLMK</u> KYDKSLRKYFWTGLR	DVDSGCEYNMATVGGRR	RAVTFSNWNFLEPAS	PGGCVAM 600
*****				
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	STGKSVGKWEVKDCRSFKALSICKKMSG	PLGPPEEASPKPDCPC	PGWQSFPA	SLSCYKVF 660
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	STGKSVGKWEVKDCRSFKALSICKKMSG	PLGPPEEASPKPDCPC	PGWQSFPA	SLSCYKVF 660

ES 2 745 014 T3

OGTA076a (SEQ ID No: 1) STGKSVGKWEVKDCRSFKALSICKKMSGPLGPBEASPKPDDPCPEGWQSFPAASLSCYKVP 660  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) HAERIVRKRNNWEAERFCQALGAHLSSFSHVDEIKEFLHFLTDQPSGQHHLWIGLNKRSP 720  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) HAERIVRKRNNWEAERFCQALGAHLSSFSHVDEIKEFLHFLTDQPSGQHHLWIGLNKRSP 720  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) HAERIVRKRNNWEAERFCQALGAHLSSFSHVDEIKEFLHFLTDQPSGQHHLWIGLNKRSP 720  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) DLQGSWQSDRTFVSTIIMFNEFQQDYDIRDCAAVKVFHRRPWRGWHFYDDREFIYLRF 780  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) DLQGSWQSDRTFVSTIIMFNEFQQDYDIRDCAAVKVFHRRPWRGWHFYDDREFIYLRF 780  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) DLQGSWQSDRTFVSTIIMFNEFQQDYDIRDCAAVKVFHRRPWRGWHFYDDREFIYLRF 780  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) ACDTKLEWVCQIPKGRTPKTPDWYNPDRAGIHGPPLIIEGSEYWFVADLHLNYYEAVLYC 840  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) ACDTKLEWVCQIPKGRTPKTPDWYNPDRAGIHGPPLIIEGSEYWFVADLHLNYYEAVLYC 840  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) ACDTKLEWVCQIPKGRTPKTPDWYNPDRAGIHGPPLIIEGSEYWFVADLHLNYYEAVLYC 840  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) ASMHSFLATIITSFVGLKAIKKNKIANISGDGQKWWIRISEWPIDDHFTYSRYPWHRFPVTF 900  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) ASMHSFLATIITSFVGLKAIKKNKIANISGDGQKWWIRISEWPIDDHFTYSRYPWHRFPVTF 900  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) ASMHSFLATIITSFVGLKAIKKNKIANISGDGQKWWIRISEWPIDDHFTYSRYPWHRFPVTF 900  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) GRCIYMSAKTWLIDLGKPTDCSTKLPFCIKYKYNVSSLEKYSFDSAARKVOCSECHMIFPON 960  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) GRCIYMSAKTWLIDLGKPTDCSTKLPFCIKYKYNVSSLEKYSFDSAARKVOCSECHMIFPON 960  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) GRCIYMSAKTWLIDLGKPTDCSTKLPFCIKYKYNVSSLEKYSFDSAARKVOCSECHMIFPON 960  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) KCFLKIKPVSLTFSQASDTCNSYGGTLPVSLSQIEQDFITSLIPMEATLWIGLWRTAYE 1020  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) KCFLKIKPVSLTFSQASDTCNSYGGTLPVSLSQIEQDFITSLIPMEATLWIGLWRTAYE 1020  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) KCFLKIKPVSLTFSQASDTCNSYGGTLPVSLSQIEQDFITSLIPMEATLWIGLWRTAYE 1020  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) KINKWTDNRRLTYSNFHPILLVSGRLRIPENFFEEESRHYHCALILNLQKSPPTGTWNPTSC 1080  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) KINKWTDNRRLTYSNFHPILLVSGRLRIPENFFEEESRHYHCALILNLQKSPPTGTWNPTSC 1080  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) KINKWTDNRRLTYSNFHPILLVSGRLRIPENFFEEESRHYHCALILNLQKSPPTGTWNPTSC 1080  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) SERBEVSLCQRYSEVKSQRTLQNASETVKYLNMLYKIIIPKTLTWSAKRECLKSNMQLVS 1140  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) SERBEVSLCQRYSEVKSQRTLQNASETVKYLNMLYKIIIPKTLTWSAKRECLKSNMQLVS 1140  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) SERBEVSLCQRYSEVKSQRTLQNASETVKYLNMLYKIIIPKTLTWSAKRECLKSNMQLVS 1140  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) ITDPYQQAFLSVQALLHNSSLWIGLFSQDDELNFCWSDGKRLHFSRWAETNGOLEDCVVL 1200  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) ITDPYQQAFLSVQALLHNSSLWIGLFSQDDELNFCWSDGKRLHFSRWAETNGOLEDCVVL 1200  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) ITDPYQQAFLSVQALLHNSSLWIGLFSQDDELNFCWSDGKRLHFSRWAETNGOLEDCVVL 1200  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) DTDGFWKTVDCNDNPGAIICYSGNETEKEVKPVDSVKCPSPVLMTPWIPQNCYNFII 1260  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) DTDGFWKTVDCNDNPGAIICYSGNETEKEVKPVDSVKCPSPVLMTPWIPQNCYNFII 1260  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) DTDGFWKTVDCNDNPGAIICYSGNETEKEVKPVDSVKCPSPVLMTPWIPQNCYNFII 1260  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) TKNRBMATQDEVHTKCCQKLNPKSHILSIRDEKENNFVLEQLLYFNMYASVWMLGITYRN 1320  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) TKNRBMATQDEVHTKCCQKLNPKSHILSIRDEKENNFVLEQLLYFNMYASVWMLGITYRN 1320  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) TKNRBMATQDEVHTKCCQKLNPKSHILSIRDEKENNFVLEQLLYFNMYASVWMLGITYRN 1320  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) NSLMWFDRTPLSYTHWRAGRPITIKNEKFLAGLSTDGFWDICTFKVIEEAVYFHQSILAC 1380  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) NSLMWFDRTPLSYTHWRAGRPITIKNEKFLAGLSTDGFWDICTFKVIEEAVYFHQSILAC 1380  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) NSLMWFDRTPLSYTHWRAGRPITIKNEKFLAGLSTDGFWDICTFKVIEEAVYFHQSILAC 1380  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) KIEMVDYKSEHNTTLPQPNPYEDGIYSVIQKQVWYEPALNMCSSQGGHLSVHNQNGQLF 1440  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) KIEMVDYKSEHNTTLPQPNPYEDGIYSVIQKQVWYEPALNMCSSQGGHLSVHNQNGQLF 1440  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) KIEMVDYKSEHNTTLPQPNPYEDGIYSVIQKQVWYEPALNMCSSQGGHLSVHNQNGQLF 1440  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) LEDIVKRDGFPLWVGLSSHSDGSESSFEWSDGSTFDYIPWKGQTSFGNCVLLDPKGTWKHE 1500  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) LEDIVKRDGFPLWVGLSSHSDGSESSFEWSDGSTFDYIPWKGQTSFGNCVLLDPKGTWKHE 1500  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) LEDIVKRDGFPLWVGLSSHSDGSESSFEWSDGSTFDYIPWKGQTSFGNCVLLDPKGTWKHE 1500  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) KCNSVKDGAICYKPTKSKKLSRLTYSSRCPAAKENGSRWICYKGHCYKSDQALHSFSEAK 1560  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) KCNSVKDGAICYKPTKSKKLSRLTYSSRCPAAKENGSRWICYKGHCYKSDQALHSFSEAK 1560

OGTA076a (SEQ ID No: 1) KCNSVKGDAICYKPTKSKKLSRLTYSSRCPAAKENGRWICYKGGHCYKSDQALHSFSEAK 1560  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) KLCSKHDHSATIVSIKDEDENKFVSRMLRENNITMRVWLGLSQHSVDQSWSWLDGSEVT 1620  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) KLCSKHDHSATIVSIKDEDENKFVSRMLRENNITMRVWLGLSQHSVD----- 1608  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) KLCSKHDHSATIVSIKDEDENKFVSRMLRENNITMRVWLGLSQHSVDQSWSWLDGSEVT 1608  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) FVKWENKSKSGVGRCSMLIASNETWKKVECEHGFRVVKVPLDCPSSTWIQPDSCYIF 1680  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) -----CPSSSTWIQPDSCYIF 1624  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) FVKWENKSKSGVGRCSMLIASNETWKKVECEHGFRVVKVPLGPDYTAIAIIVATLSIL

OGTA076b (SEQ ID No: 2) LQBAIKVESIEDVRNQCTDHGADMISIHNEENAFILDILKKCWKGPDDILLGMFYDTDD 1740  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) LQBAIKVESIEDVRNQCTDHGADMISIHNEENAFILDILKKCWKGPDDILLGMFYDTDD 1684  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) VLMGGLIWPLFQRHRLHLGAFSSVRYAQGVNEIIMLPSEHD-----

OGTA076b (SEQ ID No: 2) ASFKWFDNSNMTFDKWTDDDDDELVDTCAPLHIKTGEWKKKGNCEVSSVEGTLCKTAIPY 1800  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) ASFKWFDNSNMTFDKWTDDDDDELVDTCAPLHIKTGEWKKKGNCEVSSVEGTLCKTAIPY 1744  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) -----

OGTA076b (SEQ ID No: 2) KRKYLSDNHILISALVIASTVILTVLGAIWFLYKKSRSRPTTVFSTAPQSPYNEDCVL 1860  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) KRKYLSDNHILISALVIASTVILTVLGAIWFLYKKSRSRPTTVFSTAPQSPYNEDCVL 1804  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) -----

OGTA076b (SEQ ID No: 2) VVGEENEYPVQFD 1873  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) VVGEENEYPVQFD 1817  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) -----

**Masa de péptidos emparejados (negrilla):**

- AANDPFTIVHGNTGK [4]
- CEHHSLYGAAR [6]
- CLGLDITK [7]
- CSMLIASNETWKK [8]
- DGAICYKPTK [9]
- ELTYSNFHPLLVSGR [15]
- FEQEYLNDLMK [18]
- GWHFYDDR [21]
- HDHSATIVSIK [22]
- HFVSLCQK [23]
- HMATTQDEVHTK [25]
- IEMVDYK [27]
- IPENFFEEESR [29]
- ISEWPIDDHFTYSR [30]
- KGNCEVSSVEGTLCK [31]
- KVECEHGFR [33]
- KYFWTGLR [34]
- LFHLHSQK [36]
- LHNEDIK [38]
- NWEEAER [46]
- RGWHFYDDR [48]
- RLHFSR [50]
- RNWEEAER [51]
- SDQALHSFSEAK [52]
- SHILSIR [53]
- SPDLQGSWQWSDR [55]
- TPLSYTHWR [58]
- TPVSTIIMPNEFQQDYDIR [59]
- VECEHGFR [60]
- VFHRPWR [61]
- VQCSEQWIPFQNK [63]
- WVSQHR [64]

YFWTGLR [65]  
 YLNNLYK [66]

**Péptidos en tándem (subrayar) :**

DGAICYKPTK [9]  
 IPENFFEEESR [29]  
 ISEWPIDDHFTYSR [30]  
 SDQALHSFSEAK [52]  
 SNFHPLLVSGR [54]  
 SPDLQGSQWSDR [55]  
 TPLSYTHWR [58]

**Fuente del péptido: 1D GE Cáncer colorrectal**

OGTA076b (SEQ ID No: 2)	MRTGWATPRR <small>PAGLLMLLFWFFDLAEP</small> SGRAANDPFTIVHGNTGKCIKPVYGIWVADDCD 60
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	MRTGWATPRR <small>PAGLLMLLFWFFDLAEP</small> SGRAANDPFTIVHGNTGKCIKPVYGIWVADDCD 60
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	MRTGWATPRR <small>PAGLLMLLFWFFDLAEP</small> SGRAANDPFTIVHGNTGKCIKPVYGIWVADDCD 60 *****
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	ETEDKLWQVSGHRLFHLHSQK <small>CLGLDITK</small> SVNELR <small>MFSCDSSAMLNWK</small> CEHHSLYGAAR 120
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	ETEDKLWQVSGHRLFHLHSQK <small>CLGLDITK</small> SVNELR <small>MFSCDSSAMLNWK</small> CEHHSLYGAAR 120
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	ETEDKLWQVSGHRLFHLHSQK <small>CLGLDITK</small> SVNELR <small>MFSCDSSAMLNWK</small> CEHHSLYGAAR 120 *****
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	YRLALKDGHGTAISNASDVWKKGGSESLCDQPYHEIYTRDGNVYGRPCFPFLIDGTWH 180
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	YRLALKDGHGTAISNASDVWKKGGSESLCDQPYHEIYTRDGNVYGRPCFPFLIDGTWH 180
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	YRLALKDGHGTAISNASDVWKKGGSESLCDQPYHEIYTRDGNVYGRPCFPFLIDGTWH 180 *****
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	HDCILDEHSGPWCATTILNYEYDRKWGICLKPEGCEDNWEKNEQFGSCYQFNTQTALSW 240
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	HDCILDEHSGPWCATTILNYEYDRKWGICLKPEGCEDNWEKNEQFGSCYQFNTQTALSW 240
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	HDCILDEHSGPWCATTILNYEYDRKWGICLKPEGCEDNWEKNEQFGSCYQFNTQTALSW 240 *****
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	KEAYVSCQNQGADLLSINSAEELTYLKEKEGIKIFWIGLNQIYARGWEVSDHKPLNPL 300
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	KEAYVSCQNQGADLLSINSAEELTYLKEKEGIKIFWIGLNQIYARGWEVSDHKPLNPL 300
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	KEAYVSCQNQGADLLSINSAEELTYLKEKEGIKIFWIGLNQIYARGWEVSDHKPLNPL 300 *****
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	NWDPDRPSAPTIGGSSCARMDAESGLWQSFSCAEQLPYVCRKPLNNTVELTDVWYSDTR 360
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	NWDPDRPSAPTIGGSSCARMDAESGLWQSFSCAEQLPYVCRKPLNNTVELTDVWYSDTR 360
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	NWDPDRPSAPTIGGSSCARMDAESGLWQSFSCAEQLPYVCRKPLNNTVELTDVWYSDTR 360 *****
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	CDAGWLPNNGFCYLLVNESNSWDKAHAKCKAFSSDLISIHSLADVEVVVTKLHNEDEIKEE 420
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	CDAGWLPNNGFCYLLVNESNSWDKAHAKCKAFSSDLISIHSLADVEVVVTKLHNEDEIKEE 420
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	CDAGWLPNNGFCYLLVNESNSWDKAHAKCKAFSSDLISIHSLADVEVVVTKLHNEDEIKEE 420 *****
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	<del>VWIGLKN</del> ININIPTLFQWSDGTEVTLTYWDENEPNVPYNKIPNCVSYLGELGQWKVQSCEEK 480
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	<del>VWIGLKN</del> ININIPTLFQWSDGTEVTLTYWDENEPNVPYNKIPNCVSYLGELGQWKVQSCEEK 480
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	<del>VWIGLKN</del> ININIPTLFQWSDGTEVTLTYWDENEPNVPYNKIPNCVSYLGELGQWKVQSCEEK 480 *****
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	LKYVCKRKGEL <small>INDASSDKMCPPEDEGWRKRGSTCYK</small> IYEDEVPPGTNCNLITTSRPFQEQY 540
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	LKYVCKRKGEL <small>INDASSDKMCPPEDEGWRKRGSTCYK</small> IYEDEVPPGTNCNLITTSRPFQEQY 540
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	LKYVCKRKGEL <small>INDASSDKMCPPEDEGWRKRGSTCYK</small> IYEDEVPPGTNCNLITTSRPFQEQY 540 *****
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	LNDLMKKYDKSLR <small>KYFWTGLRDVDS</small> CGEY <small>NWATVGGRRRA</small> VTFSNNWFLEPASPGGCVAM 600
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	LNDLMKKYDKSLR <small>KYFWTGLRDVDS</small> CGEY <small>NWATVGGRRRA</small> VTFSNNWFLEPASPGGCVAM 600
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	LNDLMKKYDKSLR <small>KYFWTGLRDVDS</small> CGEY <small>NWATVGGRRRA</small> VTFSNNWFLEPASPGGCVAM 600 *****
OGTA076b (SEQ ID No: 2)	STGKSVGKWEVKDCRSFKALSICKKMSGPLGPEEASPKPDCPCPEGWQSPFASLSCYKVF 660
OGTA076c (SEQ ID No: 3)	STGKSVGKWEVKDCRSFKALSICKKMSGPLGPEEASPKPDCPCPEGWQSPFASLSCYKVF 660
OGTA076a (SEQ ID No: 1)	STGKSVGKWEVKDCRSFKALSICKKMSGPLGPEEASPKPDCPCPEGWQSPFASLSCYKVF 660 *****

ES 2 745 014 T3

OGTA076b (SEQ ID No: 2) HAERIVRKRNWEEAERFCQALGAHLSSFSHVDEIKEFLHFLTCQFSQGHWLWIGLNKRSP 720  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) HAERIVRKRNWEEAERFCQALGAHLSSFSHVDEIKEFLHFLTCQFSQGHWLWIGLNKRSP 720  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) HAERIVRKRNWEEAERFCQALGAHLSSFSHVDEIKEFLHFLTCQFSQGHWLWIGLNKRSP 720  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) DLQGSWQWSDRTPVSTIIMPNEFQQDYDIRDCAAVKVFHRPWRRCWHPFYDDR 780  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) DLQGSWQWSDRTPVSTIIMPNEFQQDYDIRDCAAVKVFHRPWRRCWHPFYDDR 780  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) DLQGSWQWSDRTPVSTIIMPNEFQQDYDIRDCAAVKVFHRPWRRCWHPFYDDR 780  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) ACDTKLEWVCQIPKGRTPKTFEDWYNEDRAGIHGPPLIIEGSEYWFVADLHLNLYEAVLYC 840  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) ACDTKLEWVCQIPKGRTPKTFEDWYNEDRAGIHGPPLIIEGSEYWFVADLHLNLYEAVLYC 840  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) ACDTKLEWVCQIPKGRTPKTFEDWYNEDRAGIHGPPLIIEGSEYWFVADLHLNLYEAVLYC 840  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) ASNHSFLATITSPVGLKAIKKNKIANISGDGQKWWIRISEWPICDHFTYSRYPWHRFPVTF 900  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) ASNHSFLATITSPVGLKAIKKNKIANISGDGQKWWIRISEWPICDHFTYSRYPWHRFPVTF 900  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) ASNHSFLATITSPVGLKAIKKNKIANISGDGQKWWIRISEWPICDHFTYSRYPWHRFPVTF 900  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) GEECLYMSAKTWLIDLGKPTDCSTKLEPICEKYNVSSLEKYSFDSAARKVQCSEQWIPFQN 960  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) GEECLYMSAKTWLIDLGKPTDCSTKLEPICEKYNVSSLEKYSFDSAARKVQCSEQWIPFQN 960  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) GEECLYMSAKTWLIDLGKPTDCSTKLEPICEKYNVSSLEKYSFDSAARKVQCSEQWIPFQN 960  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) KCFLKIKPVSLTFSQASDTCCHSYGGTLPVSVLSQIEQDFITSLLPMEATLWIGLRWTAYE 1020  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) KCFLKIKPVSLTFSQASDTCCHSYGGTLPVSVLSQIEQDFITSLLPMEATLWIGLRWTAYE 1020  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) KCFLKIKPVSLTFSQASDTCCHSYGGTLPVSVLSQIEQDFITSLLPMEATLWIGLRWTAYE 1020  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) KINKWTDNRELTYSNMFHLLVSGRLRIPENEFEEESR YHCALILNLQKSPPTGTWNTFSC 1080  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) KINKWTDNRELTYSNMFHLLVSGRLRIPENEFEEESR YHCALILNLQKSPPTGTWNTFSC 1080  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) KINKWTDNRELTYSNMFHLLVSGRLRIPENEFEEESR YHCALILNLQKSPPTGTWNTFSC 1080  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) SERHFSVLCQRYSEVKSQTLQNASQTVKYLNNLYKII PKTLTWSAKRECLKSNMQLVS 1140  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) SERHFSVLCQRYSEVKSQTLQNASQTVKYLNNLYKII PKTLTWSAKRECLKSNMQLVS 1140  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) SERHFSVLCQRYSEVKSQTLQNASQTVKYLNNLYKII PKTLTWSAKRECLKSNMQLVS 1140  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) ITDPYQQAFLSVQALLHNSLWIGLFSQDDELNFCWSDGKRLHFSRWAETNGQLEDQCVVL 1200  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) ITDPYQQAFLSVQALLHNSLWIGLFSQDDELNFCWSDGKRLHFSRWAETNGQLEDQCVVL 1200  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) ITDPYQQAFLSVQALLHNSLWIGLFSQDDELNFCWSDGKRLHFSRWAETNGQLEDQCVVL 1200  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) DTDGFWKTVDNCNDQPGAICYSGNETEKVKKPVDSVKCPSPVLNTPWIPFQNCNCFPII 1260  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) DTDGFWKTVDNCNDQPGAICYSGNETEKVKKPVDSVKCPSPVLNTPWIPFQNCNCFPII 1260  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) DTDGFWKTVDNCNDQPGAICYSGNETEKVKKPVDSVKCPSPVLNTPWIPFQNCNCFPII 1260  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) TKNRHMATTQDEVHTKCKQLNPKSHILSIRDEKKNPVLEQLLYFNMASWVMLGITYRN 1320  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) TKNRHMATTQDEVHTKCKQLNPKSHILSIRDEKKNPVLEQLLYFNMASWVMLGITYRN 1320  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) TKNRHMATTQDEVHTKCKQLNPKSHILSIRDEKKNPVLEQLLYFNMASWVMLGITYRN 1320  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) NSLWVFDKTPLSYTHWRAGRPTIRNEKFLAGLSTDGFWDICTFKVIEEAVYFHQHSILAC 1380  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) NSLWVFDKTPLSYTHWRAGRPTIRNEKFLAGLSTDGFWDICTFKVIEEAVYFHQHSILAC 1380  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) NSLWVFDKTPLSYTHWRAGRPTIRNEKFLAGLSTDGFWDICTFKVIEEAVYFHQHSILAC 1380  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) KIEMVDYKEEHNTTLPQFMPYEDGIYSVIQKVTWYFALNMCSSQSGGHLASVHNQNGQLF 1440  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) KIEMVDYKEEHNTTLPQFMPYEDGIYSVIQKVTWYFALNMCSSQSGGHLASVHNQNGQLF 1440  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) KIEMVDYKEEHNTTLPQFMPYEDGIYSVIQKVTWYFALNMCSSQSGGHLASVHNQNGQLF 1440  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) LEDIVKRDGPFPLWVGLSSHDCSESSFEWSDGSTFDYIPWKQGTSPGNCVLLDPKGTWKHE 1500  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) LEDIVKRDGPFPLWVGLSSHDCSESSFEWSDGSTFDYIPWKQGTSPGNCVLLDPKGTWKHE 1500  
 OETA076a (SEQ ID No: 1) LEDIVKRDGPFPLWVGLSSHDCSESSFEWSDGSTFDYIPWKQGTSPGNCVLLDPKGTWKHE 1500  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) KCNSVKDGAICYKPTKSKKLSRLTYSRCPAAKENGSRWICYKGHCYKSDQALHSFSEAK 1560  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) KCNSVKDGAICYKPTKSKKLSRLTYSRCPAAKENGSRWICYKGHCYKSDQALHSFSEAK 1560  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) KCNSVKDGAICYKPTKSKKLSRLTYSRCPAAKENGSRWICYKGHCYKSDQALHSFSEAK 1560  
 \*\*\*\*\*

```

OGTA076b (SEQ ID No: 2)      KLCSKHHDHSATIVSIKDEDENKPFVSRLMRENNNITMRVWLGLSQHSVDQSWWLDGSEVT 1620
OGTA076c (SEQ ID No: 3)      KLCSKHHDHSATIVSIKDEDENKPFVSRLMRENNNITMRVWLGLSQHSVD----- 1608
OGTA076a (SEQ ID No: 1)      KLCSKHHDHSATIVSIKDEDENKPFVSRLMRENNNITMRVWLGLSQHSVDQSWWLDGSEVT 1608
*****

OGTA076b (SEQ ID No: 2)      FVKWENKSKSGVGRCSMLIASNETWKKVECEHGPGRVVCKVPLDCPSSTWIQPDSCYIF 1680
OGTA076c (SEQ ID No: 3)      -----CPSSTWIQPDSCYIF 1624
OGTA076a (SEQ ID No: 1)      FVKWENKSKSGVGRCSMLIASNETWKKVECEHGPGRVVCKVPLGPDYTAIAIIVATLSIL

OGTA076b (SEQ ID No: 2)      LQFAIKVVESTRDVRNQCTDHGADMTSIHNRRENAPITLDTLKKQWKGPDITILGMFYDTDD 1740
OGTA076c (SEQ ID No: 3)      LQFAIKVVESTRDVRNQCTDHGADMTSIHNEEENAFILDITLKKQWKGPDITILGMFYDTDD 1684
OGTA076a (SEQ ID No: 1)      VLMGGLIWFLQRRHLHLAGFSSVRYAQQVNEDEIMLPSFHD-----

OGTA076b (SEQ ID No: 2)      ASFKWFQNSNMTFDKWDQDDDEDLVDTCAFLHIKTGEWKKGNCEVSSVEGTLCCKTAIPY 1800
OGTA076c (SEQ ID No: 3)      ASFKWFQNSNMTFDKWDQDDDEDLVDTCAFLHIKTGEWKKGNCEVSSVEGTLCCKTAIPY 1744
OGTA076a (SEQ ID No: 1)      -----

OGTA076b (SEQ ID No: 2)      KRRYLSDNHILISALVIASTVILTVLGAIWFLYKHSQSRFTTVFSTAPQSPYNEDCVL 1860
OGTA076c (SEQ ID No: 3)      KRRYLSDNHILISALVIASTVILTVLGAIWFLYKHSQSRFTTVFSTAPQSPYNEDCVL 1804
OGTA076a (SEQ ID No: 1)      -----

OGTA076b (SEQ ID No: 2)      VVGEENEYPVQFD 1873
OGTA076c (SEQ ID No: 3)      VVGEENEYPVQFD 1817
OGTA076a (SEQ ID No: 1)      -----

```

**Masa de péptidos emparejados (negrilla):**

```

CLGLDITK [7]
DGAICYKPTK [9]
DVDSCGEYNWATVGGRRR [11]
EEVWIGLK [12]
ENNNITMR [16]
EVKPVDSVK [17]
GWHFYDDR [21]
HDHSATIVSIK [22]
HFVSLCQK [23]
HGETCYK [24]
IPENFFEEESR [29]
KYFWTGLR [34]
LNDASSDK [39]
LPFICEK [41]
MCPPEDEGWKR [42]
MFSCDSSAMLWVK [43]
NNSLMWFDK [45]
QTLQNASETVK [47]
RHGETCYK [49]
TLTWHS AK [56]
TPDWYNPDR [57]

```

**Péptidos en tándem (subrayar):**

```

IPENFFEEESR [29]

```

**Fuente del péptido: 1D GE Cáncer pancreático**

```

OGTA076b (SEQ ID No: 2)      MRTGWATPRRPAGLLMLLFWFFDLAEPSSGRAANDPPTIVHGNTGKCIKPVYGWIVADDCD 60
OGTA076c (SEQ ID No: 3)      MRTGWATPRRPAGLLMLLFWFFDLAEPSSGRAANDPPTIVHGNTGKCIKPVYGWIVADDCD 60
OGTA076a (SEQ ID No: 1)      MRTGWATPRRPAGLLMLLFWFFDLAEPSSGRAANDPPTIVHGNTGKCIKPVYGWIVADDCD 60
*****

OGTA076b (SEQ ID No: 2)      ETEDKLWKVSQRRLFHLHSQKCLGLDITKSVNELRMFSCDSSAMLWVKCEHHSLYGAAR 120
OGTA076c (SEQ ID No: 3)      ETEDKLWKVSQRRLFHLHSQKCLGLDITKSVNELRMFSCDSSAMLWVKCEHHSLYGAAR 120

```

ES 2 745 014 T3

OGTA076a (SEQ ID No: 1) ETEDKLVKVVSONRFLPHLSQKCLGLDITKSVNELRMFSCDSSANLWKKCEHHSLYGAAR 120  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) YRLALKDGHGTATSNASDVWKKGGSEESLDCQPYHEIYTRDGN SYGRPCEFPFLIDGTHW 180  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) YRLALKDGHGTATSNASDVWKKGGSEESLDCQPYHEIYTRDGN SYGRPCEFPFLIDGTHW 180  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) YRLALKDGHGTATSNASDVWKKGGSEESLDCQPYHEIYTRDGN SYGRPCEFPFLIDGTHW 180  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) HDCILDEHSGPWCATTNLNYEYDRKWGICLKPENGCEDNWEKNEQFGSCYQFNTQTALSW 240  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) HDCILDEHSGPWCATTNLNYEYDRKWGICLKPENGCEDNWEKNEQFGSCYQFNTQTALSW 240  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) HDCILDEHSGPWCATTNLNYEYDRKWGICLKPENGCEDNWEKNEQFGSCYQFNTQTALSW 240  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) KEAYVSCQNGADLLSINSAEILTYLKEKEGIKIFWIGLNQIYSARGWEWSDHKPLNFL 300  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) KEAYVSCQNGADLLSINSAEILTYLKEKEGIKIFWIGLNQIYSARGWEWSDHKPLNFL 300  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) KEAYVSCQNGADLLSINSAEILTYLKEKEGIKIFWIGLNQIYSARGWEWSDHKPLNFL 300  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) NWDPRPSAPTIGGSSCARMDAESGLWQSFSCQAQLPYVCRKPLNNTVELTDVWYSDTR 360  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) NWDPRPSAPTIGGSSCARMDAESGLWQSFSCQAQLPYVCRKPLNNTVELTDVWYSDTR 360  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) NWDPRPSAPTIGGSSCARMDAESGLWQSFSCQAQLPYVCRKPLNNTVELTDVWYSDTR 360  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) CDAGWLPNNGFCYILVNRSNWDKAHAKCKAFSSDLISIHSLADVEVVVTKLHNFDTKKE 420  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) CDAGWLPNNGFCYILVNRSNWDKAHAKCKAFSSDLISIHSLADVEVVVTKLHNFDTKKE 420  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) CDAGWLPNNGFCYILVNRSNWDKAHAKCKAFSSDLISIHSLADVEVVVTKLHNFDTKKE 420  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) VNIQKLNINIPFLQWSDGTEVTLTYWDENEPNVFNKTPNCVSYLGELGQWVQSCEEK 480  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) VNIQKLNINIPFLQWSDGTEVTLTYWDENEPNVFNKTPNCVSYLGELGQWVQSCEEK 480  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) VNIQKLNINIPFLQWSDGTEVTLTYWDENEPNVFNKTPNCVSYLGELGQWVQSCEEK 480  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) LKYVCKRKGKELNDASSDKMCPDDEGWRKRGCTCYKIYEDEVPPGTNCNLTITSRFEQEK 540  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) LKYVCKRKGKELNDASSDKMCPDDEGWRKRGCTCYKIYEDEVPPGTNCNLTITSRFEQEK 540  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) LKYVCKRKGKELNDASSDKMCPDDEGWRKRGCTCYKIYEDEVPPGTNCNLTITSRFEQEK 540  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) LNDIMKKYDKSLRKYFWTGLRVDVSCGEYNMATVGGRRRAVTFSNWNFLEPASPGGCVM 600  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) LNDIMKKYDKSLRKYFWTGLRVDVSCGEYNMATVGGRRRAVTFSNWNFLEPASPGGCVM 600  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) LNDIMKKYDKSLRKYFWTGLRVDVSCGEYNMATVGGRRRAVTFSNWNFLEPASPGGCVM 600  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) STGKSVGKWEVKDCRSFKALSICKMNSGFLGPEEASRKPDDCPCPEGWQSFPAISLSCYKVF 660  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) STGKSVGKWEVKDCRSFKALSICKMNSGFLGPEEASRKPDDCPCPEGWQSFPAISLSCYKVF 660  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) STGKSVGKWEVKDCRSFKALSICKMNSGFLGPEEASRKPDDCPCPEGWQSFPAISLSCYKVF 660  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) HAERIVRKNWEEAERPCQAIGAHLSFSFHVDEIKEFLHFLTDCQFSQGHWLWIGLNKRSE 720  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) HAERIVRKNWEEAERPCQAIGAHLSFSFHVDEIKEFLHFLTDCQFSQGHWLWIGLNKRSE 720  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) HAERIVRKNWEEAERPCQAIGAHLSFSFHVDEIKEFLHFLTDCQFSQGHWLWIGLNKRSE 720  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) DLOGSNQWSDRTFVSTIIMPNEFQDYDIRDCAAVKVFHRPWRGWHFVDDREFFIYLRPF 780  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) DLOGSNQWSDRTFVSTIIMPNEFQDYDIRDCAAVKVFHRPWRGWHFVDDREFFIYLRPF 780  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) DLOGSNQWSDRTFVSTIIMPNEFQDYDIRDCAAVKVFHRPWRGWHFVDDREFFIYLRPF 780  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) ACDTKLEWVCQIPKGRTPKTEPDWYNEDRAGIHGPPLIIEGSEYWFVADLHLNLYEEAVLYC 840  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) ACDTKLEWVCQIPKGRTPKTEPDWYNEDRAGIHGPPLIIEGSEYWFVADLHLNLYEEAVLYC 840  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) ACDTKLEWVCQIPKGRTPKTEPDWYNEDRAGIHGPPLIIEGSEYWFVADLHLNLYEEAVLYC 840  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) ASNHSFLATITSFVGLKAIKKNKIANISGCGKWNIRISEWFIDDEFTYSRYPWHRFEVTF 900  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) ASNHSFLATITSFVGLKAIKKNKIANISGCGKWNIRISEWFIDDEFTYSRYPWHRFEVTF 900  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) ASNHSFLATITSFVGLKAIKKNKIANISGCGKWNIRISEWFIDDEFTYSRYPWHRFEVTF 900  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) GEECLYMSAKTWLIDLKPTDCSTKLPFICEKYNVSSLEKYSFDSAARKVQCSSEQWIPFN 960  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) GEECLYMSAKTWLIDLKPTDCSTKLPFICEKYNVSSLEKYSFDSAARKVQCSSEQWIPFN 960  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) GEECLYMSAKTWLIDLKPTDCSTKLPFICEKYNVSSLEKYSFDSAARKVQCSSEQWIPFN 960  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) KCFLIKIPVSLTFSQASDTCCHSYGGTLPVSVLSQIEQDFITSLLPDMEATLWIGLRWTAYE 1020  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) KCFLIKIPVSLTFSQASDTCCHSYGGTLPVSVLSQIEQDFITSLLPDMEATLWIGLRWTAYE 1020

ES 2 745 014 T3

OGTA076a (SEQ ID No: 1) **K**CFLKIKPVSLTFSQASDTC~~HSYG~~GTLPVLSQIEQDFITSLIPDMEATLWIGLRWTAYE 1020  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) KINKWTDNRELTYSN**FHPLVSGRLRIPENFFEEESR**YHCALILNLQKSPFTGTWNFTSC 1080  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) KINKWTDNRELTYSN**FHPLVSGRLRIPENFFEEESR**YHCALILNLQKSPFTGTWNFTSC 1080  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) KINKWTDNRELTYSN**FHPLVSGRLRIPENFFEEESR**YHCALILNLQKSPFTGTWNFTSC 1080  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) SER**HFVSLCK**YSEVKSQTLQNASETVKYLNNLYKII**PKTLTWBSAK**RECLKSNMQLVLS 1140  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) SER**HFVSLCK**YSEVKSQTLQNASETVKYLNNLYKII**PKTLTWBSAK**RECLKSNMQLVLS 1140  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) SER**HFVSLCK**YSEVKSQTLQNASETVKYLNNLYKII**PKTLTWBSAK**RECLKSNMQLVLS 1140  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) ITDPYQQAFLSVQALLHNSSLWIGLFSQDDELNFGWSDGKRLHFSRWAETNGQLEDCCVVL 1200  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) ITDPYQQAFLSVQALLHNSSLWIGLFSQDDELNFGWSDGKRLHFSRWAETNGQLEDCCVVL 1200  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) ITDPYQQAFLSVQALLHNSSLWIGLFSQDDELNFGWSDGKRLHFSRWAETNGQLEDCCVVL 1200  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) DTDGFWKTVDCNDNPGAI**CI**YSGNETEKEVKPVDSVKCPSFVLTNPWIPQNCYNI 1260  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) DTDGFWKTVDCNDNPGAI**CI**YSGNETEKEVKPVDSVKCPSFVLTNPWIPQNCYNI 1260  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) DTDGFWKTVDCNDNPGAI**CI**YSGNETEKEVKPVDSVKCPSFVLTNPWIPQNCYNI 1260  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) TKNR**HMATQDEVHTK**CKQKLN**PKSHLLSIR**DEKKNPVLEQLLYFN**YMASWVMLGIT**YRN 1320  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) TKNR**HMATQDEVHTK**CKQKLN**PKSHLLSIR**DEKKNPVLEQLLYFN**YMASWVMLGIT**YRN 1320  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) TKNR**HMATQDEVHTK**CKQKLN**PKSHLLSIR**DEKKNPVLEQLLYFN**YMASWVMLGIT**YRN 1320  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) **NSLWVFDKTPLSYTHWR**AGRPTIKNEKFLAGLSTDGFWDICTFK**VIEEAVYFHQS**SILAC 1380  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) **NSLWVFDKTPLSYTHWR**AGRPTIKNEKFLAGLSTDGFWDICTFK**VIEEAVYFHQS**SILAC 1380  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) **NSLWVFDKTPLSYTHWR**AGRPTIKNEKFLAGLSTDGFWDICTFK**VIEEAVYFHQS**SILAC 1380  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) KIEWVDYKEEHN**TL**LPQMPYEDGIYSVIQKVTWY**EALNMC**SQGGHLASVHNQNGQLF 1440  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) KIEWVDYKEEHN**TL**LPQMPYEDGIYSVIQKVTWY**EALNMC**SQGGHLASVHNQNGQLF 1440  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) KIEWVDYKEEHN**TL**LPQMPYEDGIYSVIQKVTWY**EALNMC**SQGGHLASVHNQNGQLF 1440  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) LEDIVKRDGFPLWVGLSSH**DG**SESSFEWSDG**ST**FDYIPWK**Q**TS**PG**NCVLLDPKGTWKHE 1500  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) LEDIVKRDGFPLWVGLSSH**DG**SESSFEWSDG**ST**FDYIPWK**Q**TS**PG**NCVLLDPKGTWKHE 1500  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) LEDIVKRDGFPLWVGLSSH**DG**SESSFEWSDG**ST**FDYIPWK**Q**TS**PG**NCVLLDPKGTWKHE 1500  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) KCNSV**KDGAICYKPTK**SKKLSRLTYSSRC**PA**AKENGSRWICYKGHCYK**SDQALHSEAK** 1560  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) KCNSV**KDGAICYKPTK**SKKLSRLTYSSRC**PA**AKENGSRWICYKGHCYK**SDQALHSEAK** 1560  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) KCNSV**KDGAICYKPTK**SKKLSRLTYSSRC**PA**AKENGSRWICYKGHCYK**SDQALHSEAK** 1560  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) KLCSKHDHSATIVSIKDEDENKFVSR**LM**RENNNITMRVWLG**L**SQHSVDQ**S**WSWLDGSEVT 1620  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) KLCSKHDHSATIVSIKDEDENKFVSR**LM**RENNNITMRVWLG**L**SQHSVD----- 1608  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) KLCSKHDHSATIVSIKDEDENKFVSR**LM**RENNNITMRVWLG**L**SQHSVDQ**S**WSWLDGSEVT 1608  
 \*\*\*\*\*

OGTA076b (SEQ ID No: 2) FVKWENKSKSGVGRCSMLIASNETW**KVCEHGFCR**VVCKVPLDCPSSTW**IQ**PDSCYIF 1680  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) -----CPSS**TW**IQPDSCYIF 1624  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) FVKWENKSKSGVGRCSMLIASNETW**KVCEHGFCR**VVCKVPLGPDYTAIAIIVATLSIL

OGTA076b (SEQ ID No: 2) LQEAIKVESIEDVR**N**QCTDHGADMISIHNEEENAFILD**TL**KK**W**KGPDDILLGMFYD**TD** 1740  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) LQEAIKVESIEDVR**N**QCTDHGADMISIHNEEENAFILD**TL**KK**W**KGPDDILLGMFYD**TD** 1684  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) VLMGGLIWFLPQR**HRHL**LAG**SSV**KYAGVNEDEIMLPS**FHD**-----

OGTA076b (SEQ ID No: 2) ASFKWFDNSNM**TF**DKWTDQDDDELDV**TC**AF**L**H**I**KTGE**W**KK**GNCEVSSVEGTICK**TAIPY 1800  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) ASFKWFDNSNM**TF**DKWTDQDDDELDV**TC**AF**L**H**I**KTGE**W**KK**GNCEVSSVEGTICK**TAIPY 1744  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) -----

OGTA076b (SEQ ID No: 2) KRKYLSDNHILISALVIA**ST**VIL**TV**L**G**AI**I**WFLYK**HS**DSR**FT**TV**F**STAPQSPYNE**DC**VL 1860  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) KRKYLSDNHILISALVIA**ST**VIL**TV**L**G**AI**I**WFLYK**HS**DSR**FT**TV**F**STAPQSPYNE**DC**VL 1804  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) -----

OGTA076b (SEQ ID No: 2) VVGEENEYPVQFD 1873  
 OGTA076c (SEQ ID No: 3) VVGEENEYPVQFD 1817  
 OGTA076a (SEQ ID No: 1) -----

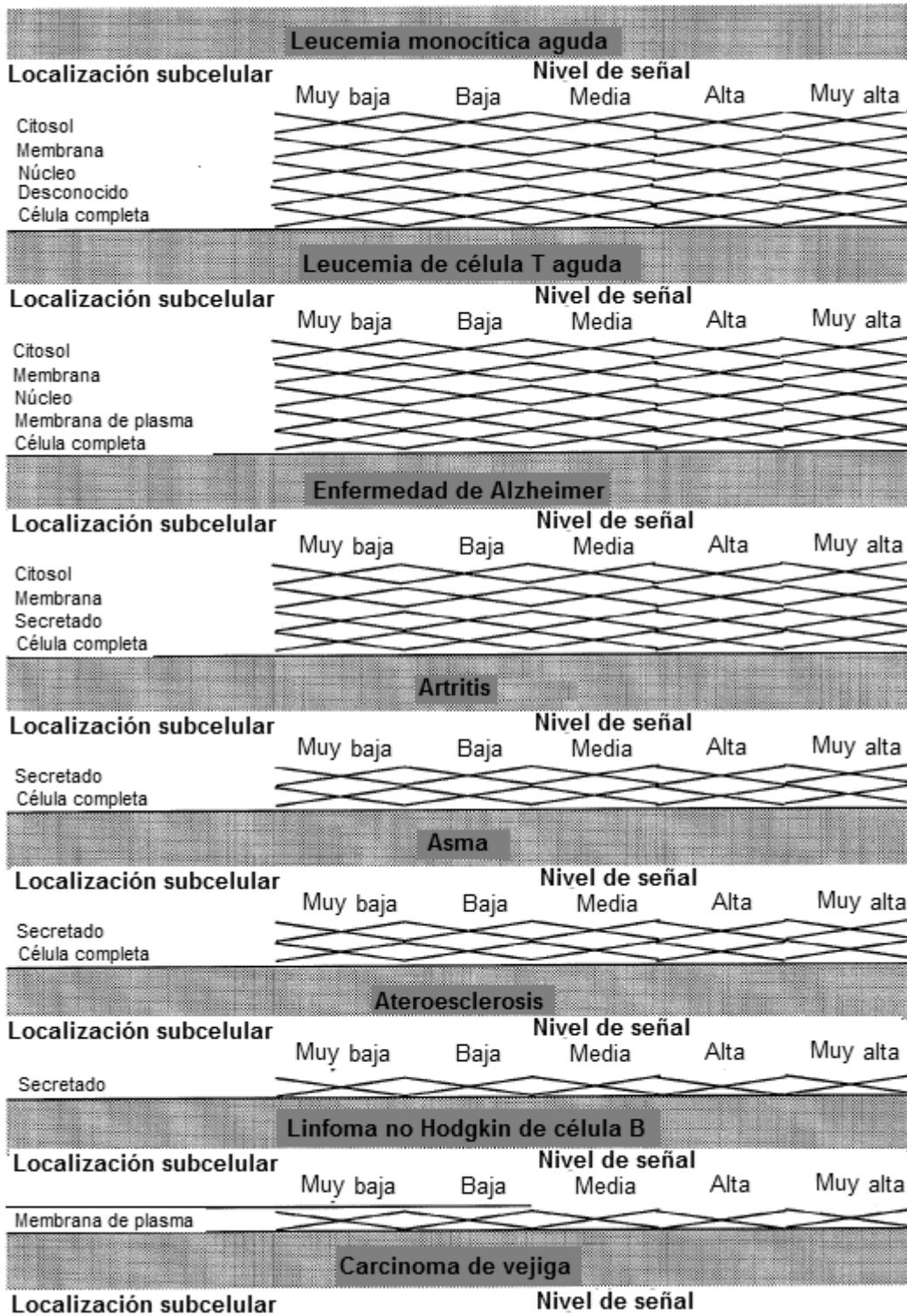
**Masa de péptidos emparejados (negrilla):**

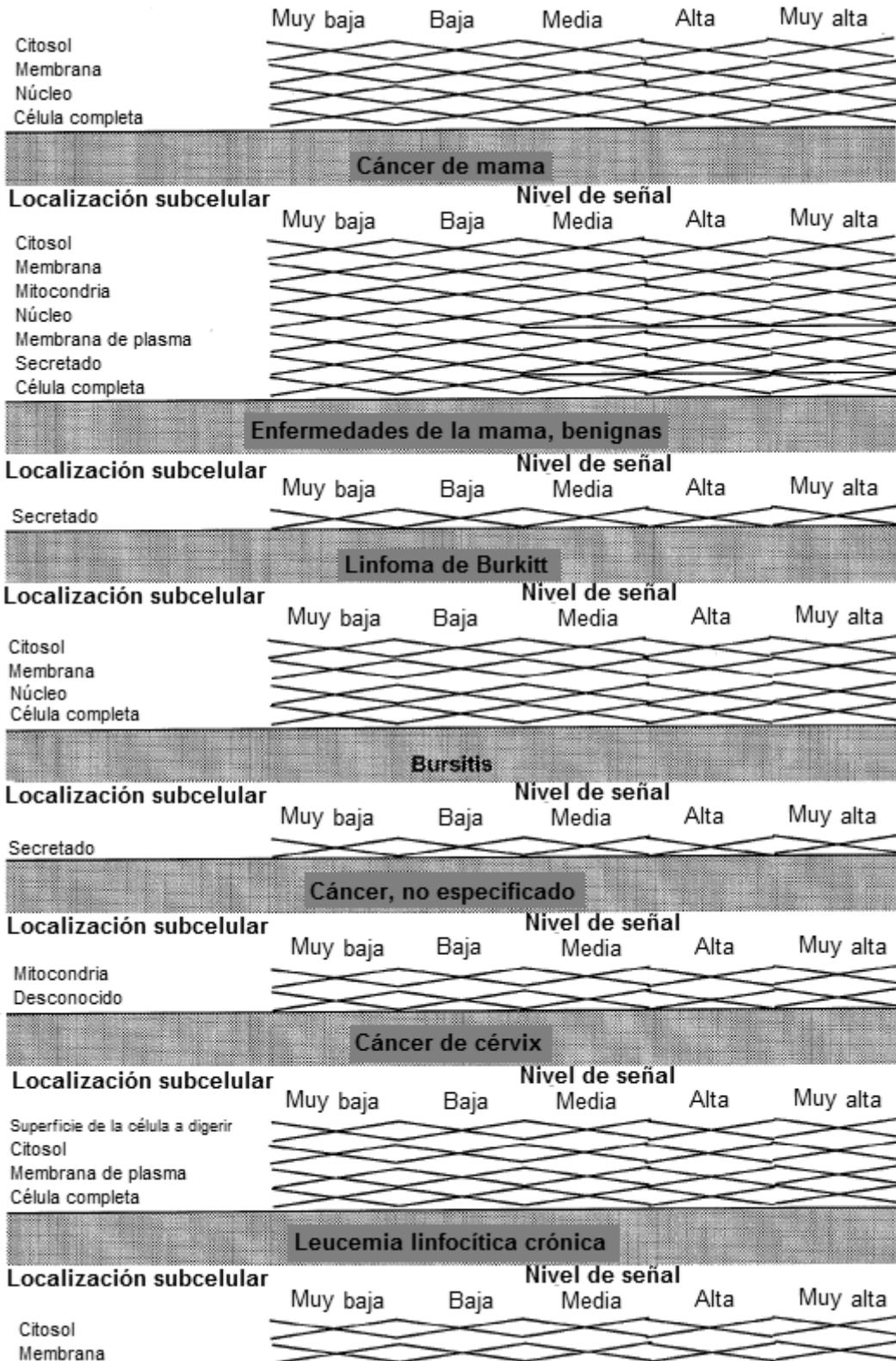
AFSSDLISIHSLADVEVVTK [5]  
 CLGLDITK [7]  
 DGAICYKPTK [9]  
 DGHGTAISNASDVWKK [10]  
 DVDSCEYINWATVGGRRR [11]  
 EEVWIGLK [12]  
 EFIYLRPFACDTK [13]  
 FEQEYLNDLMK [18]  
 FPVTFGEECLYMSAK [19]  
 GNCEVSSVEGTLCK [20]  
 GWHFYDDR [21]  
 HFVSLCQK [23]  
 HMATTQDEVHTK [25]  
 IANISGDGQK [26]  
 IPENFFEEESR [29]  
 ISEWPIDDHFTYSR [30]  
 KRNWEEAER [32]  
 KYFWTGLR [34]  
 LHLAGFSSVR [37]  
 NNSIMWFDK [45]  
 RGWHFYDDR [48]  
 RHGETCYK [49]  
 RNWEEAER [51]  
 SDQALHSFSEAK [52]  
 SHILSIR [53]  
 SPDLQGSWQWSDR [55]  
 TLTWHSK [56]  
 TPDWYNPDR [57]  
 TPLSYTHWR [58]  
 TPVSTIIMPNEFQQDYDIR [59]  
 VECEHGFR [60]  
 VFHRPWR [61]  
 VQCSEQWIPFQNK [63]  
 WVSQHR [64]  
 YFWTGLR [65]

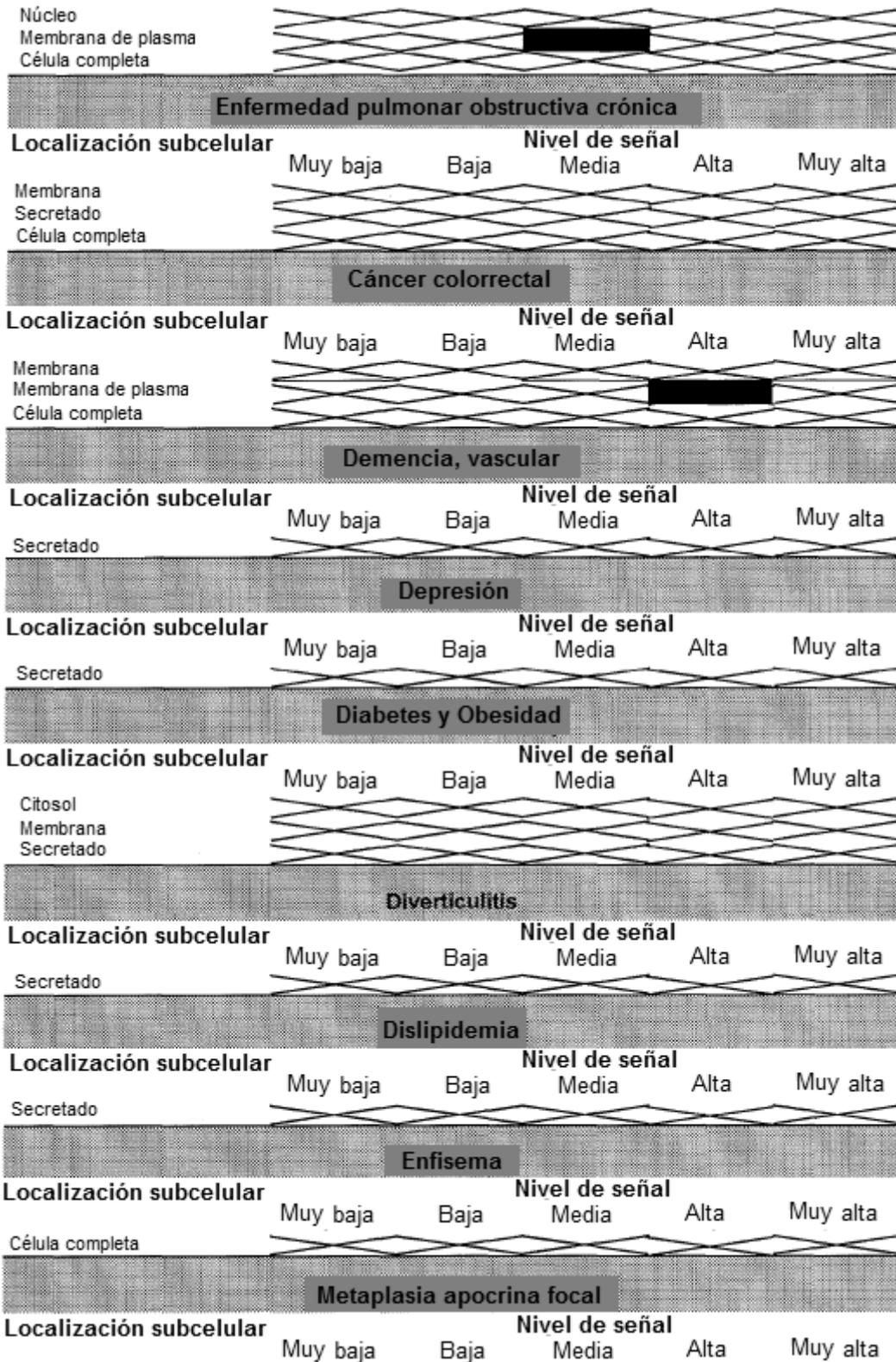
**Péptidos en tándem (subrayar):**

FEQEYLNDLMK [18]  
 IPENFFEEESR [29]  
 MSGPLGPPEEASPK [44]  
 SNFHPLLVSGR [54]  
 SPDLQGSWQWSDR [55]  
 VIEEAVYFHQH [62]

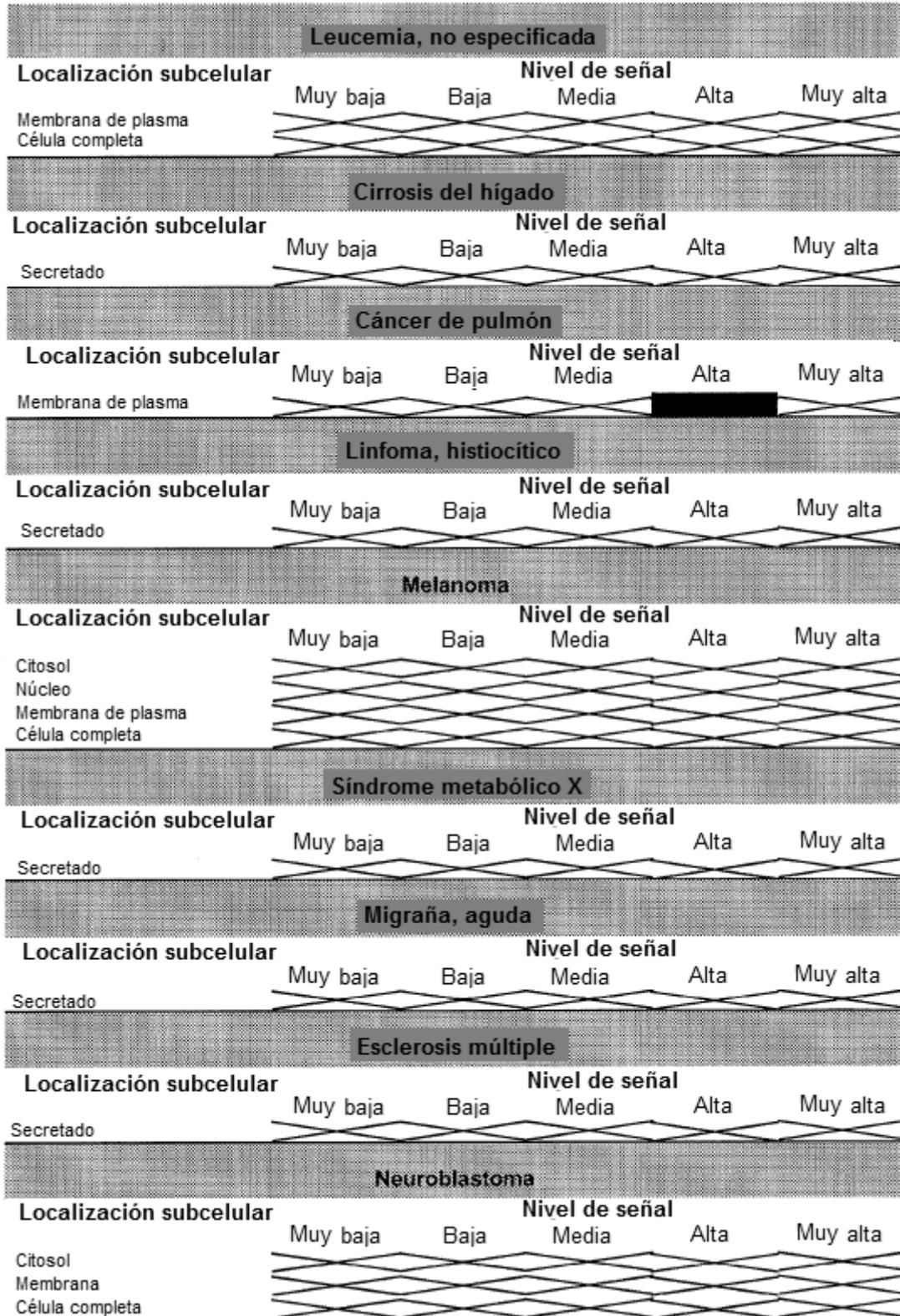
**Figura 2**

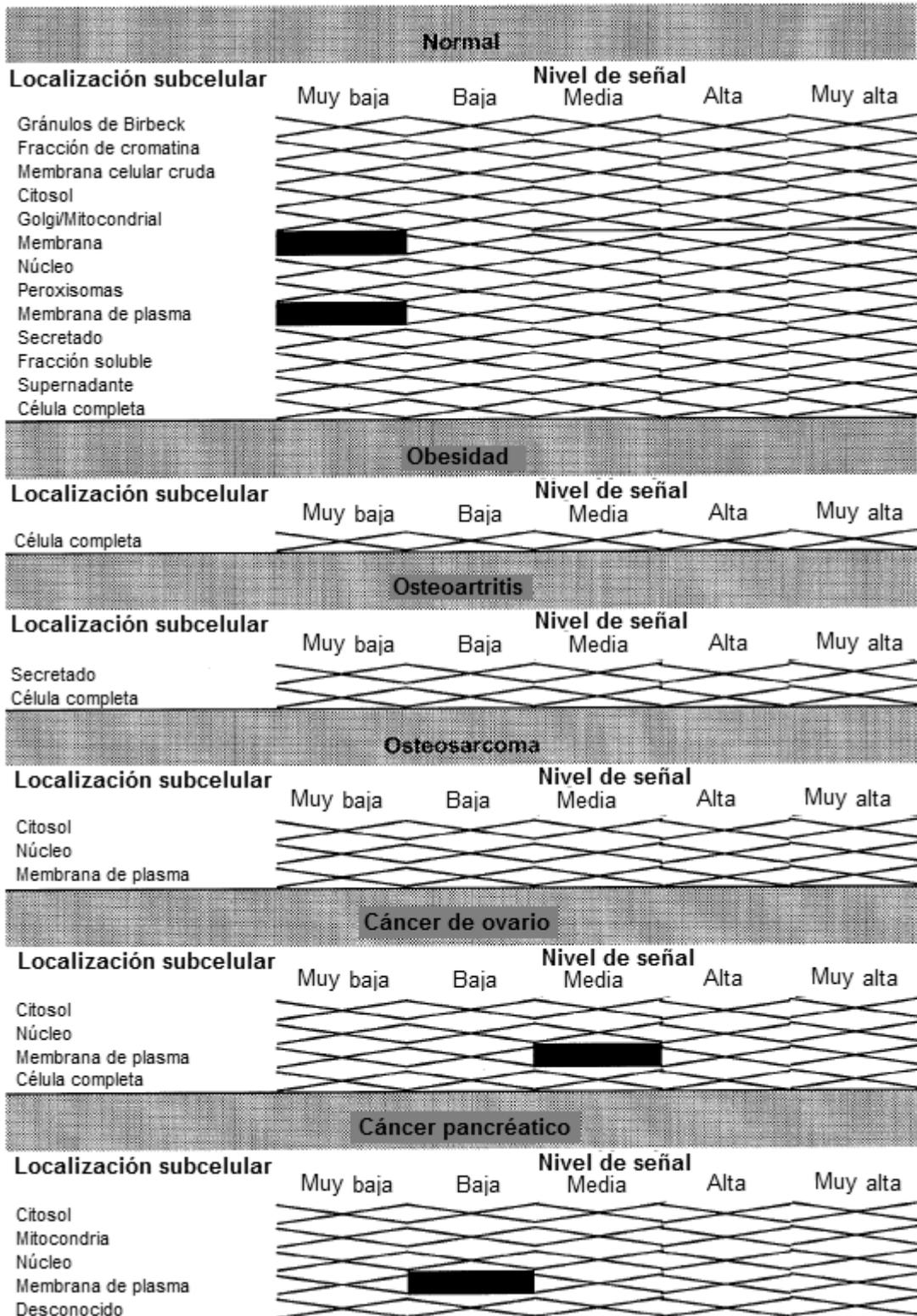






Célula completa					
<b>Cáncer gástrico</b>					
<b>Localización subcelular</b>	<b>Nivel de señal</b>				
	Muy baja	Baja	Media	Alta	Muy alta
Membrana de plasma	[Diagrama de ondas de señal]				
<b>Enfermedad de Gaucher</b>					
<b>Localización subcelular</b>	<b>Nivel de señal</b>				
	Muy baja	Baja	Media	Alta	Muy alta
Secretado	[Diagrama de ondas de señal]				
<b>Glioblastoma</b>					
<b>Localización subcelular</b>	<b>Nivel de señal</b>				
	Muy baja	Baja	Media	Alta	Muy alta
Núcleo	[Diagrama de ondas de señal]				
Membrana de plasma	[Diagrama de ondas de señal]				
Célula completa	[Diagrama de ondas de señal]				
<b>Hepatoblastoma</b>					
<b>Localización subcelular</b>	<b>Nivel de señal</b>				
	Muy baja	Baja	Media	Alta	Muy alta
Citosol	[Diagrama de ondas de señal]				
Membrana	[Diagrama de ondas de señal]				
Núcleo	[Diagrama de ondas de señal]				
Célula completa	[Diagrama de ondas de señal]				
<b>Carcinoma hepatocelular</b>					
<b>Localización subcelular</b>	<b>Nivel de señal</b>				
	Muy bajo	Bajo	Medio	Alto	Muy alto
Membrana	[Diagrama de ondas de señal]				
Membrana de plasma	[Diagrama de ondas de señal]				
Secretado	[Diagrama de ondas de señal]				
Célula completa	[Diagrama de ondas de señal]				
<b>Hipertensión</b>					
<b>Localización subcelular</b>	<b>Nivel de señal</b>				
	Muy baja	Baja	Media	Alta	Muy alta
Secretado	[Diagrama de ondas de señal]				
Célula completa	[Diagrama de ondas de señal]				
<b>Cáncer de riñón</b>					
<b>Localización subcelular</b>	<b>Nivel de señal</b>				
	Muy baja	Baja	Media	Alta	Muy alta
Membrana	[Diagrama de ondas de señal]				
Membrana de plasma	[Diagrama de ondas de señal]				
Célula completa	[Diagrama de ondas de señal]				
<b>Focos lactacionales</b>					
<b>Localización subcelular</b>	<b>Nivel de señal</b>				
	Muy baja	Baja	Media	Alta	Muy alta
Célula completa	[Diagrama de ondas de señal]				





<b>Cáncer de próstata</b>					
Localización subcelular	Nivel de señal				
	Muy baja	Baja	Media	Alta	Muy alta
Citosol	[Diagrama de líneas entrecruzadas]				
Membrana	[Diagrama de líneas entrecruzadas]				
Glicoproteína de membrana	[Diagrama de líneas entrecruzadas]				
Fracción de unión	[Diagrama de líneas entrecruzadas]				
Núcleo	[Diagrama de líneas entrecruzadas]				
Membrana de plasma	[Diagrama de líneas entrecruzadas]				
Supernadante	[Diagrama de líneas entrecruzadas]				
Célula completa	[Diagrama de líneas entrecruzadas]				
<b>Enfermedades prostáticas, benignas</b>					
Localización subcelular	Nivel de señal				
	Muy baja	Baja	Media	Alta	Muy alta
Secretado	[Diagrama de líneas entrecruzadas]				
Célula completa	[Diagrama de líneas entrecruzadas]				
<b>Prostatitis</b>					
Localización subcelular	Nivel de señal				
	Muy baja	Baja	Media	Alta	Muy alta
Secretado	[Diagrama de líneas entrecruzadas]				
<b>Retinoblastoma</b>					
Localización subcelular	Nivel de señal				
	Muy baja	Baja	Media	Alta	Muy alta
Citosol	[Diagrama de líneas entrecruzadas]				
Núcleo	[Diagrama de líneas entrecruzadas]				
Membrana de plasma	[Diagrama de líneas entrecruzadas]				
<b>Esquizofrenia</b>					
Localización subcelular	Nivel de señal				
	Muy baja	Baja	Media	Alta	Muy alta
Secretado	[Diagrama de líneas entrecruzadas]				
<b>Úlcera de la piel</b>					
Localización subcelular	Nivel de señal				
	Muy baja	Baja	Media	Alta	Muy alta
Secretado	[Diagrama de líneas entrecruzadas]				
Célula completa	[Diagrama de líneas entrecruzadas]				
<b>Fumador</b>					
Localización subcelular	Nivel de señal				
	Muy baja	Baja	Media	Alta	Muy alta
Membrana	[Diagrama de líneas entrecruzadas]				
Secretado	[Diagrama de líneas entrecruzadas]				
Célula completa	[Diagrama de líneas entrecruzadas]				
<b>Teratocarcinoma</b>					
Localización subcelular	Nivel de señal				
	Muy baja	Baja	Media	Alta	Muy alta
Membrana	[Diagrama de líneas entrecruzadas]				

Célula completa

