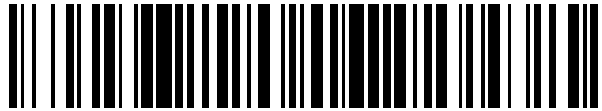


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 756 175**

51 Int. Cl.:

C07K 14/71	(2006.01)
C12Q 1/68	(2008.01)
C12N 15/63	(2006.01)
A61K 31/4184	(2006.01)
C12Q 1/6886	(2008.01)
C12N 9/12	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.12.2014 PCT/JP2014/084521**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.07.2015 WO15099127**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.12.2014 E 14873761 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019 EP 3087986**

54 Título: **Genes mutantes guardián de fgfr y fármacos que se dirigen a los mismos**

30 Prioridad:

27.12.2013 JP 2013273053

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.04.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**NAKANISHI, YOSHITO;
AKIYAMA, NUKINORI y
MORIKAMI, KENJI**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 756 175 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

Genes mutantes guardián de fgfr y fármacos que se dirigen a los mismos

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a polipéptidos mutantes que comprenden nuevas mutaciones guardianes; a polinucleótidos que codifican los polipéptidos; a vectores que comprenden los polinucleótidos; a células que comprenden los vectores; a métodos y *kits* para detectar los polinucleótidos o polipéptidos mutantes; a métodos para seleccionar pacientes con cáncer, a los que se les puede aplicar un inhibidor de FGFR; a composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento del cáncer, en donde los compuestos que tienen actividad inhibidora de FGFR, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se usan para la administración a pacientes que expresan los polipéptidos mutantes o que portan los polinucleótidos.

15 Antecedentes de la técnica

El cáncer puede desarrollarse en cualquier órgano o tejido, y es muy refractario y letal. No hace falta decir que el cáncer es una enfermedad muy difícil. Datos estadísticos recientes muestran que una de cada dos personas es diagnosticada con cáncer durante su vida, y uno de cada cuatro hombres y una de cada seis mujeres mueren de cáncer. Por tanto, el cáncer sigue siendo una enfermedad extremadamente grave.

Los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR, siglas del inglés *fibroblast growth factor receptor*) son cinasas que pertenecen a la familia de receptores de tirosina cinasa. FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4 constituyen la familia de FGFR. El ligando es el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF, siglas del inglés *fibroblast growth factor*), y 22 tipos de proteínas estructuralmente similares forman la familia.

Las señales transmitidas a través del FGFR se transportan a la ruta MAPK o a la ruta PI3K/AKT. Se ha informado que en el cáncer, la transducción de señales está involucrada en el crecimiento celular, angiogénesis, migración celular, invasión, metástasis, etc.; y que el FGFR se activa como resultado de la sobreexpresión, hiperamplificación génica, mutación o translocación (documento no de patente 1). Por ejemplo, se sabe que para el FGFR3, se observa translocación genética en mieloma múltiple (documento no patente 2); se observa mutación génica en cáncer de vejiga (documento no patentado 3); y se observa sobreexpresión en cáncer de ovario, en carcinoma pulmonar no microcítico y en carcinoma hepatocelular.

Los hallazgos descritos anteriormente sugieren una conexión entre el FGFR y el cáncer. Por tanto, se han realizado intentos para desarrollar compuestos antineoplásicos con actividad inhibidora de FGFR (documentos no de patente 4 y 5).

En la actualidad, en el mercado se dispone de varios fármacos dirigidos a moléculas, específicos para diversos tipos de cinasas. Sin embargo, determinadas mutaciones de aminoácidos en la tirosina cinasa del EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), que es una molécula diana de gefitinib, erlotinib, y moléculas similares, se han convertido en la principal causa de adquisición de resistencia a gefitinib, erlotinib y moléculas similares. Dichas mutaciones se denominan mutaciones guardián (GK, siglas del inglés *gatekeeper*), y también ha habido informes sobre mutaciones GK en FGFR2 (documento no de patente 6).

45 Documentos de la técnica anterior

[Documentos no de patente]

- 50 [Documento 1 no de patente] Cytokine & Growth Factor Reviews, 2005, 16: 139-149
 [Documento 2 no de patente] Blood, 2003, 101: 4569-4575
 [Documento 3 no de patente] Nature Genetics, septiembre de 1999., 23(1): 18-20
 [Documento 4 no de patente] Cancer Research, 2012, 72: 2045-2056
 [Documento 5 no de patente] J. Med. Chem., 2011, 54: 7066-7083
 55 [Documento 6 no de patente] Neoplasia (2013), 15(8), 975-988

Sumario de la invención

[Problemas a resolver por la invención]

60 Los presentes inventores identificaron nuevas mutaciones guardián en el gen de FGFR, y también descubrieron que inhibidores específicos del FGFR tenían una actividad inhibidora sobre el FGFR portador de esas mutaciones, cuya actividad es equivalente a la del FGFR no portador de las mutaciones.

65 En otras palabras, un objetivo de la presente invención es proporcionar nuevos agentes antitumorales que tengan altos efectos antineoplásicos incluso para cánceres con un FGFR que ha adquirido resistencia a otros inhibidores de

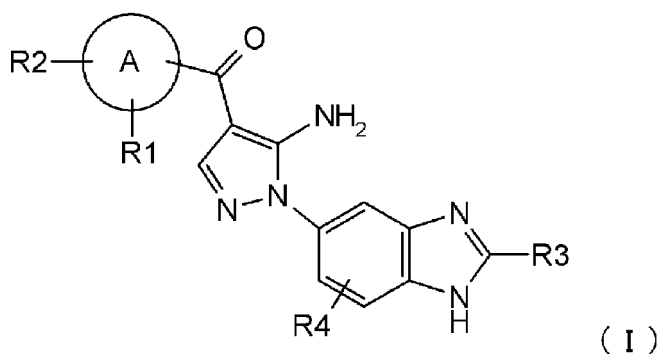
FGFR como resultado de la adquisición de las mutaciones mencionadas anteriormente.

[Medios para resolver los problemas]

5 Para resolver los problemas mencionados anteriormente, los presentes inventores realizaron investigaciones especializadas sobre genes mutantes que podían causar mutaciones guardián de diversos FGFR, realizando análisis de estructura cristalina en los FGFR. Como resultado, los inventores identificaron nuevas mutaciones GK (por ejemplo, la mutación V564F en la SEQ ID NO: 1) y mutaciones correspondientes a las mutaciones GK mencionadas anteriormente (por ejemplo, la mutación V562L en la SEQ ID NO: 1) y descubrieron que los FGFR portadores de estas mutaciones demostraban resistencia a inhibidores de FGFR conocidos, tales como AZD4547 y, al mismo tiempo, demostraban sensibilidad al Compuesto A, y por tanto dieron por terminada la presente invención.

15 En decir, la presente invención se refiere específicamente a: un polipéptido mutante de FGFR, que comprende una nueva mutación guardián; un polinucleótido que codifica el polipéptido mutante; un vector comprende el polinucleótido; una célula que comprende el vector; un método y un *kit* para detectar el polinucleótido; una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del cáncer, caracterizada por que se utilizada administrándola a un paciente que expresa el polipéptido mutante; un método para seleccionar un paciente al que se le puede aplicar la composición farmacéutica.

20 A continuación se enumeran las características básicas y las diversas realizaciones de la presente invención: La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en un método para el tratamiento del cáncer que comprende, como principio activo, el compuesto representado por la Fórmula (I) siguiente o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde la composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer se caracteriza por que se utiliza administrándola a un paciente que expresa un polipéptido mutante de FGFR que comprende una sustitución de valina por fenilalanina en el 7º aminoácido a partir del extremo N y/o una sustitución de valina por leucina en el 5º aminoácido a partir del extremo N en la secuencia de aminoácidos parcial descrita en la SEQ ID NO: 53 o 54 en un polipéptido de FGFR, o que tiene un polinucleótido que codifica dicho polipéptido mutante, en donde las mutaciones son causantes de la adquisición de resistencia a inhibidores de FGFR pero son sensibles al compuesto representado por la siguiente Fórmula (I):



30

en donde R₁, R₂, R₃, y R₄ cada uno representa independientemente el grupo enumerado a continuación:

35 R₁ representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀alquilo C₁₋₄, -OR₅, -NR₆R₇, -(CR₈R₉)_nZ₁, -C(O)NR₁₂R₁₃, -SR₁₄, -SOR₁₅, -SO₂R₁₆, -NR₁₇SO₂R₈, COOH, arilo C₆₋₁₀ que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo P, heteroarilo de 5 a 10 o heterociclilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q, -COR₁₉, -COOR₂₀, -OC(O)R₂₁, -NR₂₂C(O)R₂₃, -NR₂₄C(S)R₂₅, -C(S)NR₂₆R₂₇, -SO₂NR₂₈R₂₉, -OSO₂R₃₀, -SO₃R₃₁ o -Si(R₃₂)₃;

40 R₂ representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀alquilo C₁₋₄, -OR₅, -NR₆R₇, -(CR₈R₉)_nZ₁, -C(O)NR₁₂R₁₃, -SR₁₄, -SOR₁₅, -SO₂R₁₆, -NR₁₇SO₂R₈, COOH, arilo C₆₋₁₀ que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo P, heteroarilo de 5 a 10 o heterociclilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q, -COR₁₉, -COOR₂₀, -OC(O)R₂₁, -NR₂₂C(O)R₂₃, -NR₂₄C(S)R₂₅, -C(S)NR₂₆R₂₇, -SO₂NR₂₈R₂₉, -OSO₂R₃₀, -SO₃R₃₁ o -Si(R₃₂)₃; o R₁ y R₂, junto con un átomo unido a ellos, forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por halógeno;

R₃ representa metilo;

R₄ representa hidrógeno;

50 A es indol;

R₅ representa alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇alquilo C₁₋₃, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃alcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄, aldehído C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋

- 4)amino alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀alquilo C₁₋₃ o heterociclilalquilo C₁₋₃ de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilalquilo C₁₋₃ de 5 a 10 miembros, monohidroxi alquilo C₁₋₆, dihidroxi alquilo C₁₋₆ o trihidroxi alquilo C₁₋₆ el cual está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q;
- 5 R₆ y R₇, que pueden ser iguales o diferentes, cada uno representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃alquilo C₁₋₄, aril C₆₋₁₀alquilo C₁₋₃, heterociclilalquilo C₁₋₃ de 3 a 10 miembros, heteroarilalquilo C₁₋₃ de 5 a 10 miembros, monohidroxi alquilo C₁₋₆, dihidroxi alquilo C₁₋₆, trihidroxi alquilo C₁₋₆, heterociclilo de 3 a 10 miembros, aldehído C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino alquilo C₁₋₄ o ciano(alquilo C₁₋₃); o como alternativa R₆ y R₇, junto con un átomo de nitrógeno unido a ellos, forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros o un heteroarilo de 5 a 10 miembros;
- 10 n representa 1 a 3;
R₈ y R₉, que pueden ser iguales o diferentes, cada uno representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o halógeno; o como alternativa R₈ y R₉, junto con un átomo de carbono unido a ellos, forman un anillo cicloalifático; Z₁ representa hidrógeno, NR₁₀R₁₁, -OH o heterociclilo de 3 a 10 miembros heterociclilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q;
- 15 R₁₀ y R₁₁, que pueden ser iguales o diferentes, cada uno representa alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃alquilo C₁₋₄, ciano(alquilo C₁₋₃) o alquilsulfonil C₁₋₃alquilo C₁₋₄; o como alternativa R₁₀ y R₁₁, junto con un átomo de nitrógeno unido a ellos, forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros o un heteroarilo de 5 a 10 miembros;
- 20 R₁₂ y R₁₃, que pueden ser iguales o diferentes, cada uno representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, aril C₆₋₁₀alquilo C₁₋₄, heterociclilalquilo C₁₋₃ de 3 a 10 miembros, heteroarilalquilo C₁₋₃ de 5 a 10 miembros, ciano(alquilo C₁₋₃), alquilsulfonil C₁₋₃ alquilo C₁₋₄, anillo cicloalifático de 3 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros; o como alternativa R₁₂ y R₁₃, junto con un átomo de nitrógeno unido a ellos, forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros o un heteroarilo de 5 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q; R₁₄ representa alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀ que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo P, o heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q;
- 25 R₁₅ representa alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀ que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo P, o heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q;
- 30 R₁₆ representa alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀ que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo P, o heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q;
- 35 R₁₇ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- 40 R₁₈ representa alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀ que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo P, o heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q;
- 45 R₁₉ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q;
- 50 R₂₀ representa alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros;
- R₂₁ representa alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros;
- R₂₂ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄;
- R₂₃ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros;
- R₂₄ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄;
- 55 R₂₅ representa alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros;
- R₂₆ y R₂₇, que pueden ser iguales o diferentes, cada uno representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, aril C₆₋₁₀alquilo C₁₋₄, heterociclilalquilo C₁₋₃ de 3 a 10 miembros, heteroarilalquilo C₁₋₃ de 5 a 10 miembros, ciano(alquilo C₁₋₃), alquilsulfonil C₁₋₃alquilo C₁₋₄ o un anillo cicloalifático de 3 a 10 miembros; o como alternativa R₂₆ y R₂₇, junto con un átomo de nitrógeno unido a ellos, forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros o un heteroarilo de 5 a 10 miembros;
- 60 R₂₈ y R₂₉, que pueden ser iguales o diferentes, cada uno representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, aril C₆₋₁₀alquilo C₁₋₄, heterociclilalquilo C₁₋₃ de 3 a 10 miembros, heteroarilalquilo C₁₋₃ de 5 a 10 miembros, ciano(alquilo C₁₋₃), alquilsulfonil C₁₋₃alquilo C₁₋₄ o un anillo cicloalifático de 3 a 10 miembros; o como
- 65

alternativa R₂₈ y R₂₉, junto con un átomo de nitrógeno unido a ellos, forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros o un heteroarilo de 5 a 10 miembros;

R₃₀ representa alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros;

5 R₃₁ representa alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros;

R₃₂ representa alquilo C₁₋₄ o arilo C₆₋₁₀;

<grupo P>

10 halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -OH, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, heterocicilamino de 3 a 10 miembros, -SO₂R₁₆, -CN, -NO₂ y heterociclilo de 3 a 10 miembros;

<grupo Q>

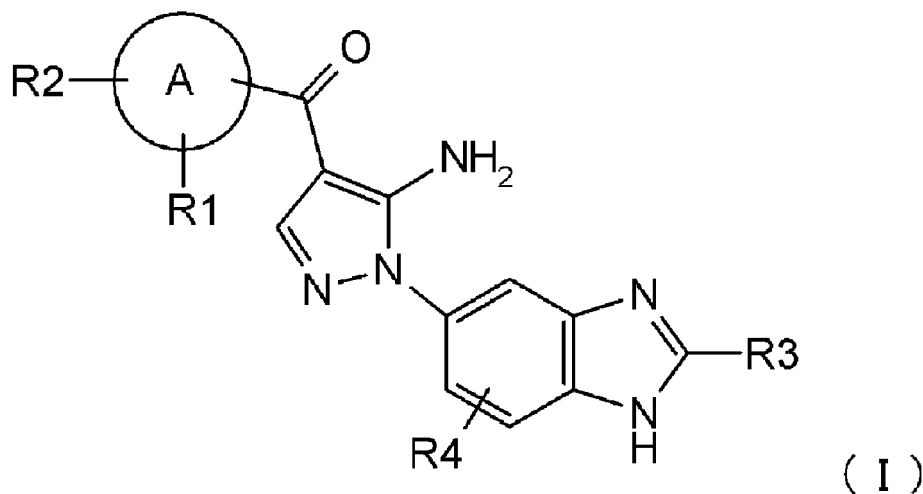
15 halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -OH, alcoxi C₁₋₃, monohidroxi alquilo C₁₋₆, dihidroxi alquilo C₁₋₆, trihidroxi alquilo C₁₋₆, heterocicil amina 3 a 10 miembros, -SO₂R₁₆, -CN, -NO₂, cicloalquilo C₃₋₇, -COR₁₉ y heterociclilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₄.

Otras realizaciones de la invención se especifican en las reivindicaciones.

Se divulga lo siguiente:

20 [1] Una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer que comprende como principio activo el compuesto representado por la Fórmula (I) a continuación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer se caracteriza por usarse administrándola a un paciente que expresa un polipéptido mutante FGFR que comprende una sustitución de valina por fenilalanina en el 7° aminoácido del extremo N y/o una sustitución de valina por leucina en el 5° aminoácido del extremo N en la secuencia de aminoácidos parcial descrita en la SEC ID No.: 53 o 54 en un polipéptido FGFR o que tiene un polinucleótido que codifica dicho polipéptido mutante:

25



30 en donde R₁, R₂, R₃, y R₄ cada uno representa independientemente el grupo enumerado a continuación:

R₁ representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, aril C₆₋₁₀alquilo C₁₋₄, -OR₅, -NR₆R₇, -(CR₈R₉)_nZ₁, -C(O)NR₁₂R₁₃, -SR₁₄, -SOR₁₅, -SO₂R₁₆, -NR₁₇SO₂R₁₈, COOH, arilo C₆₋₁₀ que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo P, heteroarilo de 5 a 10 o heterociclilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q, -COR₁₉, -COOR₂₀, -OC(O)R₂₁, -NR₂₂C(O)R₂₃, -NR₂₄C(S)R₂₅, -C(S)NR₂₆R₂₇, -SO₂NR₂₈R₂₉, -OSO₂R₃₀, -SO₃R₃₁ o -Si(R₃₂)₃;

35 R₂ representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, aril C₆₋₁₀alquilo C₁₋₄, -OR₅, -NR₆R₇, -(CR₈R₉)_nZ₁, -C(O)NR₁₂R₁₃, -SR₁₄, -SOR₁₅, -SO₂R₁₆, -NR₁₇SO₂R₁₈, COOH, arilo C₆₋₁₀ que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo P, heteroarilo de 5 a 10 o heterociclilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q, -COR₁₉, -COOR₂₀, -OC(O)R₂₁, -NR₂₂C(O)R₂₃, -NR₂₄C(S)R₂₅, -C(S)NR₂₆R₂₇, -SO₂NR₂₈R₂₉, -OSO₂R₃₀, -SO₃R₃₁ o -Si(R₃₂)₃; o

40 R₁ y R₂, junto con un átomo unido a ellos, forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por halógeno;

R₃ representa metilo;

R₄ representa hidrógeno;

A es indol;

R₅ representa alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇alquilo C₁₋₃, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃alcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄, aldehído C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀alquilo C₁₋₃ o heterociclilalquilo C₁₋₃ de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilalquilo C₁₋₃ de 5 a 10 miembros, monohidroxi alquilo C₁₋₆, dihidroxi alquilo C₁₋₆ o trihidroxi alquilo C₁₋₆ el cual está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q;

R₆ y R₇, que pueden ser iguales o diferentes, cada uno representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃alquilo C₁₋₄, aril C₆₋₁₀alquilo C₁₋₃, heterociclilalquilo C₁₋₃ de 3 a 10 miembros, heteroarilalquilo C₁₋₃ de 5 a 10 miembros, monohidroxi alquilo C₁₋₄, dihidroxi alquilo C₁₋₄, trihidroxi alquilo C₁₋₄, heterociclilo de 3 a 10 miembros, aldehído C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino alquilo C₁₋₄ o ciano(alquilo C₁₋₃); o como alternativa R₆ y R₇, junto con un átomo de nitrógeno unido a ellos, forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros o un heteroarilo de 5 a 10 miembros; n representa 1 a 3;

R₈ y R₉, que pueden ser iguales o diferentes, cada uno representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o halógeno; o como alternativa R₈ y R₉, junto con un átomo de carbono unido a ellos, forman un anillo cicloalifático; Z₁ representa hidrógeno, NR₁₀R₁₁, -OH o heterociclilo de 3 a 10 miembros heterociclilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q;

R₁₀ y R₁₁, que pueden ser iguales o diferentes, cada uno representa alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃alquilo C₁₋₄, ciano(alquilo C₁₋₃) o alquilsulfonil C₁₋₃alquilo C₁₋₄; o como alternativa R₁₀ y R₁₁, junto con un átomo de nitrógeno unido a ellos, forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros o un heteroarilo de 5 a 10 miembros;

R₁₂ y R₁₃, que pueden ser iguales o diferentes, cada uno representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, aril C₆₋₁₀alquilo C₁₋₄, heterociclilalquilo C₁₋₃ de 3 a 10 miembros, heteroarilalquilo C₁₋₃ de 5 a 10 miembros, ciano(alquilo C₁₋₃), alquilsulfonil C₁₋₃ alquilo C₁₋₄, anillo cicloalifático de 3 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros; o como alternativa R₁₂ y R₁₃, junto con un átomo de nitrógeno unido a ellos, forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros o un heteroarilo de 5 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q; R₁₄ representa alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀ que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo P, o heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q;

R₁₅ representa alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀ que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo P, o heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q;

R₁₆ representa alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀ que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo P, o heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q;

R₁₇ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R₁₈ representa alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo, arilo C₆₋₁₀ que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo P, o heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q;

R₁₉ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q;

R₂₀ representa alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros;

R₂₁ representa alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros;

R₂₂ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄;

R₂₃ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros;

R₂₄ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄;

R₂₅ representa alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros;

R₂₆ y R₂₇, que pueden ser iguales o diferentes, cada uno representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alcoxil C₁₋₃alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, aril C₆₋₁₀alquilo C₁₋₄, heterociclilalquilo C₁₋₃ de 3 a 10 miembros, heteroarilalquilo C₁₋₃ de 5 a 10 miembros, ciano(alquilo C₁₋₃), alquilsulfonil C₁₋₃alquilo C₁₋₄ o un anillo cicloalifático de 3 a 10 miembros; o como alternativa R₂₆ y R₂₇, junto con un átomo de nitrógeno unido a ellos, forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros o un heteroarilo de 5 a 10 miembros;

R₂₈ y R₂₉, que pueden ser iguales o diferentes, cada uno representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆,

alquínilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alcoxil C₁₋₃alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterocíclico de 3 a 10 miembros, aril C₆₋₁₀alquilo C₁₋₄, heterocíclicoalquilo C₁₋₃ de 3 a 10 miembros, heteroarilalquilo C₁₋₃ de 5 a 10 miembros, ciano(alquilo C₁₋₃), alquilsulfonil C₁₋₃alquilo C₁₋₄ o un anillo cicloalifático de 3 a 10 miembros; o como alternativa R₂₈ y R₂₉, junto con un átomo de nitrógeno unido a ellos, forman un heterocíclico de 3 a 10 miembros o un heteroarilo de 5 a 10 miembros;

R₃₀ representa alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterocíclico de 3 a 10 miembros;

R₃₁ representa alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterocíclico de 3 a 10 miembros;

R₃₂ representa alquilo C₁₋₄ o arilo C₆₋₁₀;

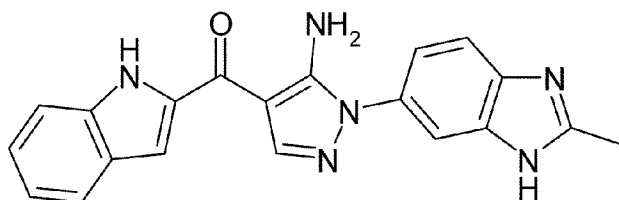
<grupo P>

halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -OH, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, heterocíclicilamino de 3 a 10 miembros, -SO₂R₁₆, -CN, -NO₂ y heterocíclico de 3 a 10 miembros;

<grupo Q>

halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -OH, alcoxi C₁₋₃, monohidroxi alquilo C₁₋₄, dihidroxi alquilo C₁₋₄, trihidroxi alquilo C₁₋₄, heterocíclicil amina 3 a 10 miembros, -SO₂R₁₆, -CN, -NO₂, cicloalquilo C₃₋₇, -COR₁₉ y heterocíclico de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₄;

[2] la composición farmacéutica de [1], que comprende como principio activo el compuesto representado por la fórmula a continuación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



La presente invención se refiere a:

[3] un polipéptido mutante de FGFR que comprende una sustitución de valina por fenilalanina en el 7º aminoácido a partir del extremo N y/o una sustitución de valina por leucina en el 5º aminoácido a partir del extremo N en la secuencia de aminoácidos parcial descrita en la SEQ ID NO: 53 o 54 en un polipéptido de FGFR;

[4] un polinucleótido que codifica el polipéptido mutante de [3];

[5] un vector que comprende el polinucleótido de [4];

[6] una célula recombinante que comprende el vector de [5].

Se desvela:

[7] un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une específicamente al polipéptido mutante de [3];

[8] un par de cebadores oligonucleotídicos o una o más sondas oligonucleotídicas que comprenden uno o más oligonucleótidos que se hibridan específicamente con un polinucleótido que codifica el polipéptido mutante de [3] para detectar o amplificar el polinucleótido;

[9] un oligonucleótido que se une a un polinucleótido de ARNm que codifica el polipéptido mutante de [3] y que tiene una actividad para inhibir la traducción del polinucleótido de ARNm en proteína;

[10] el oligonucleótido de [9], que es un ARNip que escinde el polinucleótido de ARNm;

[11] un método para detectar un polipéptido mutante de FGFR, que comprende la etapa de detectar el polipéptido mutante en una muestra aislada de un sujeto utilizando un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une específicamente al polipéptido mutante de [3];

[12] un método para detectar un polinucleótido que codifica un polipéptido mutante FGFR, que comprende la etapa de detectar un polinucleótido que codifica el polipéptido mutante en una muestra aislada de un sujeto utilizando un par de cebadores oligonucleotídicos o una o más sondas oligonucleotídicas que comprenden uno o más oligonucleótidos que se hibridan específicamente con un polinucleótido que codifica el polipéptido mutante de [3] para detectar o amplificar el polinucleótido. La presente invención se refiere a:

[13] un *kit* para detectar un polinucleótido que codifica un polipéptido mutante de FGFR, que comprende un par de cebadores de oligonucleótidos o una o más sondas oligonucleotídicas que comprenden uno o más oligonucleótidos que se hibridan específicamente con un polinucleótido que codifica el polipéptido mutante de [3] para detectar o amplificar el polinucleótido;

Se desvela:

[14] un *kit* para detectar un polipéptido mutante de FGFR, que comprende un anticuerpo, o fragmento de unión a

antígeno del mismo, que se une específicamente al polipéptido mutante de [3];

[15] un método para tratar cáncer, que comprende determinar la presencia o ausencia del polipéptido mutante de [3] o de un polinucleótido que codifica el polipéptido mutante, en una muestra aislada de un sujeto y administrar al sujeto la composición farmacéutica de [1] o [2] cuando se detecta el polipéptido mutante o el polinucleótido;

[16] el método de [15], en donde el cáncer es cáncer de vejiga, tumor cerebral, carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma epidermoide de pulmón, melanoma cutáneo, cáncer de endometrio, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer del conducto colédoco, cáncer de las vías biliares o cáncer de hígado; La presente invención se refiere a:

[17] un método para seleccionar un paciente al que se le puede aplicar la composición farmacéutica de [1] o [2], que comprende las etapas de:

- (a) determinar la presencia o ausencia del polipéptido mutante de [3] en una muestra aislada de un sujeto; y
- (b) seleccionar un sujeto que demuestra tener el polipéptido mutante, como un paciente al que se le puede aplicar la composición farmacéutica;

[18] un método para seleccionar un paciente al que se le puede aplicar la composición farmacéutica de [1] o [2], que comprende las etapas de:

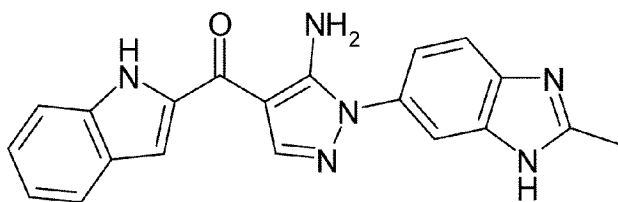
- (a) determinar la presencia o ausencia de un polinucleótido que codifica el polipéptido mutante de [3] en una muestra aislada de un sujeto; y
- (b) seleccionar un sujeto que demuestra tener un polinucleótido que codifica el polipéptido mutante, como un paciente al que se le puede aplicar la composición farmacéutica;

[19] el método de [18], en donde el cáncer es cáncer de vejiga, tumor cerebral, carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma epidermoide de pulmón, melanoma cutáneo, cáncer de endometrio, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer del conducto colédoco, cáncer de las vías biliares o cáncer de hígado; Se desvela:

[20] el compuesto definido en [1] o [2] o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento del cáncer en un paciente que expresa el polipéptido mutante de [3] o que tiene un polinucleótido que codifica el polipéptido mutante;

[21] el compuesto de [20] o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde el cáncer es cáncer de vejiga, tumor cerebral, cáncer epidermoide de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma epidermoide de pulmón, melanoma cutáneo, cáncer de endometrio, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer del conducto colédoco, cáncer de las vías biliares o cáncer de hígado;

[22] una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer que comprende, como principio activo, el compuesto representado por la fórmula siguiente o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde el cáncer expresa un polipéptido mutante de FGFR que comprende una sustitución de valina por fenilalanina en el 7º aminoácido a partir del extremo N y/o una sustitución de valina por leucina en el 5º aminoácido a partir del extremo N en la secuencia de aminoácidos parcial descrita en la SEQ ID NO: 53 o 54 en un polipéptido de FGFR:



[23] una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer que comprende, como principio activo, una sustancia que inhibe la función o expresión de un polipéptido mutante de FGFR, que comprende una sustitución de valina por fenilalanina en el 7º aminoácido a partir del extremo N y/o una sustitución de valina por leucina en el 5º aminoácido a partir del extremo N en la secuencia de aminoácidos parcial descrita en la SEQ ID NO: 53 o 54 en un polipéptido de FGFR;

[24] uso del compuesto definido en los apartados [1] o [2] mencionados anteriormente o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención del cáncer, que se administrará a un paciente que expresa el polipéptido mutante de [3] o que tiene un polinucleótido que codifica el polipéptido mutante;

[25] un método para detectar resistencia a un inhibidor de FGFR seleccionado del grupo que consiste en PD173074, AZD4547, BGJ398 y AZD2171, que comprende las etapas de:

- (a) determinar la presencia o ausencia del polipéptido mutante de [3] o un polinucleótido que codifica el polipéptido mutante en una muestra aislada de un sujeto; y
- (b) determinar que el sujeto que demuestra tener el polipéptido mutante o el polinucleótido, tiene resistencia al

inhibidor de FGFR;

[26] el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de [7], o los cebadores oligonucleotídicos o la sonda o sondas oligonucleotídicas de [8] para su uso en la detección de la resistencia a un inhibidor de FGFR seleccionado del grupo que consiste en PD173074, AZD4547, BGJ398 y AZD2171;

[27] uso del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de [7], o de los cebadores oligonucleotídicos o la sonda o sondas oligonucleotídicas de [8] para detectar resistencia a un inhibidor de FGFR seleccionado del grupo que consiste en PD173074, AZD4547, BGJ398 y AZD2171;

[28] un método para predecir la respuesta de un paciente con cáncer al tratamiento con un inhibidor de FGFR seleccionado del grupo que consiste en PD173074, AZD4547, BGJ398 y AZD2171, que comprende las etapas de:

(a) determinar la presencia o ausencia del polipéptido mutante de [3] o de un polinucleótido que codifica el polipéptido mutante, en una muestra aislada del paciente; y

(b) determinar que el paciente que demuestra tener el polipéptido mutante o el polinucleótido, tiene baja sensibilidad al inhibidor de FGFR;

[29] el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de [7], o los cebadores oligonucleotídicos o la sonda o sondas oligonucleotídicas de [8] para su uso en la predicción de la respuesta de un paciente con cáncer al tratamiento con un inhibidor de FGFR seleccionado del grupo que consiste en PD173074, AZD4547, BGJ398 y AZD2171;

[30] uso del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de [7], o de los cebadores oligonucleotídicos o de la sonda o sondas oligonucleotídicas de [8] para predecir la respuesta de un paciente con cáncer al tratamiento con un inhibidor de FGFR seleccionado del grupo que consiste en PD 173074, AZD4547, BGJ398 y AZD2171;

[31] un kit para predecir el efecto de un inhibidor de FGFR en el tratamiento del cáncer, que comprende el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de [7], o los cebadores oligonucleotídicos o la sonda o sondas oligonucleotídicas de [8]; y

[32] El *kit* de [31], en donde el inhibidor de FGFR se selecciona del grupo que consiste en PD173074, AZD4547, BGJ398 y AZD2171.

[Efectos de la invención]

La presente invención puede proporcionar nuevos agentes antitumorales que tienen altos efectos antineoplásicos sobre cánceres con un FGFR que ha adquirido resistencia a otros inhibidores de FGFR.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra los efectos de los Compuestos A y C sobre la fosforilación de tirosina de FGFR en células fabricadas para expresar el FGFR2 de tipo silvestre, el mutante V564F de FGFR2 o el mutante V562L de FGFR2. La Fig. 2 muestra gráficos que indican los efectos inhibidores de los Compuestos A, B y C sobre la proliferación de células fabricadas para expresar el FGFR2 de tipo silvestre, el mutante V564F de FGFR2 o el mutante V562L de FGFR2.

La Fig. 3 muestra gráficos que indican los efectos inhibidores de los Compuestos A, B, C, D y E sobre la proliferación de células fabricadas para expresar el FGFR2 de tipo silvestre fusionado con TEL o el mutante V564F de FGFR2 fusionado con TEL.

La Fig. 4 muestra gráficos que indican los efectos inhibidores de los Compuestos A y C sobre la proliferación tumoral en ratones portadores de células tumorales que expresan el FGFR2 de tipo silvestre fusionado con TEL o el mutante V564F de FGFR2 fusionado con TEL.

La Fig. 5 muestra gráficos que indican los efectos inhibidores del Compuesto A o C sobre la fosforilación en tumores en ratones portadores de células tumorales que expresan el FGFR2 de tipo silvestre fusionado con TEL o el mutante V564F de FGFR2 fusionado con TEL.

Modo para llevar a cabo la invención

La presente invención es una invención descrita en las reivindicaciones y proporciona: un polipéptido mutante de FGFR, que comprende una nueva mutación guardián; un polinucleótido que codifica el polipéptido mutante; un vector comprende el polinucleótido; una célula que comprende el vector; un método y un *kit* para detectar el polipéptido mutante o el polinucleótido; una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del cáncer caracterizada por que se utiliza administrándola a un paciente que expresa el polipéptido mutante; un método para seleccionar un paciente al que se le puede aplicar la composición farmacéutica; un compuesto que tiene actividad inhibidora de FGFR o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento del cáncer en un paciente que expresa el polipéptido mutante.

En la presente invención, "FGFR" se refiere a cualquier FGFR perteneciente a la familia de FGFR que comprende FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4, que son receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) que pertenecen a la familia de receptores de tirosina cinasa (Cytokine & Growth Factor Reviews, 2005, 16: 139-149). Los FGFR pueden ser de cualquier origen, y son, preferentemente, FGFR procedentes de mamíferos (seres humanos,

ratones, ratas, cobayas, conejos, ovejas, monos, cabras, burros, bovinos, caballos, cerdos, etc.), más preferentemente FGFR humanos, y aún más preferentemente, FGFR2, FGFR1 y FGFR3 humanos, sabiendo que cada uno de ellos tiene muchas isoformas.

5 En la presente invención, El "FGFR2 humano" es un polipéptido de FGFR2 humano de tipo silvestre que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, 2, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43 o 44 (número de registro de GenBank: NP_000132.3, NP_075259.4, NP_001138385.1, NP_001138386.1, NP_001138387.1, NP_001138388.1, NP_001138389.1, NP_001138390.1, NP_001138391.1 o NP_075418.1, respectivamente), o un polipéptido mutante con uno o más (preferentemente de uno a diez, y en particular, preferentemente de uno a cinco) aminoácidos sustituidos, delecionados o insertados en el polipéptido de tipo silvestre.

10 En la presente invención, El "FGFR1 humano" es un polipéptido de FGFR1 humano de tipo silvestre que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21, 45, 46, 47, 48, 49 o 50 (número de registro de GenBank: NP_001167538.1, NP_001167534.1, NP_001167535.1, NP_001167536.1, NP_001167537.1, NP_075594.1 o NP_075598.2, respectivamente), o un polipéptido mutante con uno o más (preferentemente de uno a diez, y en particular, preferentemente de uno a cinco) aminoácidos sustituidos, delecionados o insertados en el polipéptido de tipo silvestre.

15 En la presente invención, "FGFR3 humano" es un polipéptido de FGFR3 humano de tipo silvestre que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22, 51 o 52 (número de registro de GenBank: NP_000133.1, NP_001156685.1 o NP_075254.1, respectivamente), o un polipéptido mutante con uno o más (preferentemente de uno a diez, y en particular, preferentemente de uno a cinco) aminoácidos sustituidos, delecionados o insertados en el polipéptido de tipo silvestre. Los polipéptidos mutantes también incluyen polipéptidos que tienen una homología de 70% o mayor, preferentemente polipéptidos que tienen una homología de 80% o mayor, más preferentemente polipéptidos que tienen una homología de 90% o mayor, e incluso más preferentemente, polipéptidos que tienen una homología de 95% o mayor, con la secuencia de aminoácidos del polipéptido de tipo silvestre.

20 La identidad de secuencia de aminoácidos (o secuencia de nucleótidos) puede determinarse usando el algoritmo BLAST de Karlin y Altschul (Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1993) 90, 5873-7). Basándose en este algoritmo, se desarrollaron programas tales como BLASTN y BLASTX (Altschul et al., J. Mol. Biol. (1990) 215, 403-10). Para analizar secuencias de nucleótidos según el programa BLASTN basado en BLAST, los parámetros se establecen, por ejemplo, para una puntuación = 100 y una longitud de palabra = 12. Por otro lado, los parámetros usados para el análisis de secuencias de aminoácidos mediante BLASTX basado en BLAST incluyen, por ejemplo, puntuación = 50 y longitud de palabra = 3. Los parámetros por defecto de cada programa se usan cuando se usan los programas BLAST y Gapped BLAST. En la materia se conocen técnicas específicas para dichos análisis (se puede consultar información en la página web del *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), *Basic Local Alignment Search Tool* (BLAST, herramienta básica de búsqueda de alineamiento local)).

25 En la presente invención, la expresión "polipéptido mutante", se refiere a un polipéptido mutante de FGFR que contiene una sustitución de valina por fenilalanina en el 7º aminoácido a partir del extremo N y/o una sustitución de valina por leucina en el 5º aminoácido a partir del extremo N en la secuencia de aminoácidos parcial descrita en la SEQ ID NO: 53 o 54 en el polipéptido de FGFR, y también puede denominarse como un polipéptido que contiene una mutación de la presente invención.

30 El polipéptido mutante de la presente invención no está limitado a un polipéptido mutante de FGFR que consiste en una secuencia de aminoácidos en la que se introducen las mutaciones mencionadas anteriormente en la secuencia de aminoácidos del polipéptido FGFR de tipo silvestre que consiste en la secuencia de aminoácidos de longitud completa mencionada anteriormente, siempre que sea un polipéptido mutante de FGFR portador de al menos una de las dos mutaciones descritas anteriormente. Además, el polipéptido mutante incluye fragmentos peptídicos del mismo que contienen las mutaciones, y polipéptidos fusionados formados fusionando dichos polipéptidos mutantes de FGFR, o fragmentos peptídicos, con otros péptidos, y el polipéptido mutante también puede tener una o más (preferentemente de una a diez, y en particular, preferentemente de una a cinco) sustituciones, deleciones, adiciones o inserciones de aminoácidos en posiciones diferentes a las posiciones de las mutaciones mencionadas anteriormente.

35 Los "otros péptidos" que constituyen los polipéptidos de fusión con los polipéptidos mutantes de FGFR o fragmentos peptídicos de los mismos, incluyen el polipéptido TEL (también denominado ETV6; véase Cancer Research, 2001,61: 8371-8374 y Blood, 2005, 105(5): 2115-2123) (un polipéptido de tipo silvestre que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33 o polipéptidos mutantes con uno o más aminoácidos sustituidos, delecionados, añadidos o insertados en el polipéptido de tipo silvestre, o fragmentos peptídicos del mismo), el polipéptido BAIA2P2L1 (un polipéptido de tipo silvestre que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 31 o polipéptidos mutantes con uno o más aminoácidos sustituidos, delecionados, añadidos o insertados en el polipéptido de tipo silvestre, o fragmentos peptídicos del mismo) y el polipéptido TACC3 (un polipéptido de tipo silvestre que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 o polipéptidos mutantes con uno o más aminoácidos sustituidos, delecionados, añadidos o insertados en el polipéptido de tipo silvestre, o fragmentos peptídicos del mismo). También se conocen diversos polipéptidos de fusión de FGFR distintos (véase, Cancer Discovery 2013; 3: 636-647), y en los polipéptidos mutantes de la presente invención, también se incluyen polipéptidos de fusión de FGFR producidos

introduciendo las mutaciones de la presente invención en estos polipéptidos de fusión.

Preferentemente, los polipéptidos mutantes de la presente invención se refieren a los polipéptidos mutantes de FGFR seleccionados de

5 (1) a (20) mostrados a continuación, fragmentos peptídicos de (1) a (20) que contienen esas mutaciones, o polipéptidos de fusión formados fusionando los polipéptidos mutantes de FGFR de (1) a (20) o fragmentos peptídicos de los mismos, con otros péptidos:

- 10 (1) un polipéptido mutante de FGFR2 que contiene al menos las mutaciones V564F y/o V562L en la secuencia de aminoácidos del polipéptido FGFR2 de tipo silvestre mencionado anteriormente (SEQ ID NO: 1);
- (2) un polipéptido mutante de FGFR2 que contiene al menos las mutaciones V565F y/o V563L en la secuencia de aminoácidos del polipéptido FGFR2 de tipo silvestre mencionado anteriormente (SEQ ID NO: 2);
- (3) un polipéptido mutante de FGFR2 que contiene al menos las mutaciones V565F y/o V563L en la secuencia de aminoácidos del polipéptido FGFR2 de tipo silvestre mencionado anteriormente (SEQ ID NO: 37);
- 15 (4) un polipéptido mutante de FGFR2 que contiene al menos las mutaciones V452F y/o V450L en la secuencia de aminoácidos del polipéptido FGFR2 de tipo silvestre mencionado anteriormente (SEQ ID NO: 38);
- (5) un polipéptido mutante de FGFR2 que contiene al menos las mutaciones V475F y/o V473L en la secuencia de aminoácidos del polipéptido FGFR2 de tipo silvestre mencionado anteriormente (SEQ ID NO: 39);
- (6) un polipéptido mutante de FGFR2 que contiene al menos las mutaciones V449F y/o V447L en la secuencia de aminoácidos del polipéptido FGFR2 de tipo silvestre mencionado anteriormente (SEQ ID NO: 40);
- 20 (7) un polipéptido mutante de FGFR2 que contiene al menos las mutaciones V448F y/o V446L en la secuencia de aminoácidos del polipéptido FGFR2 de tipo silvestre mencionado anteriormente (SEQ ID NO: 41);
- (8) un polipéptido mutante de FGFR2 que contiene al menos las mutaciones V447F y/o V445L en la secuencia de aminoácidos del polipéptido FGFR2 de tipo silvestre mencionado anteriormente (SEQ ID NO: 42);
- 25 (9) un polipéptido mutante de FGFR2 que contiene al menos las mutaciones V476F y/o V474L en la secuencia de aminoácidos del polipéptido FGFR2 de tipo silvestre mencionado anteriormente (SEQ ID NO: 43);
- (10) un polipéptido mutante de FGFR2 que contiene al menos las mutaciones V475F y/o V473L en la secuencia de aminoácidos del polipéptido FGFR2 de tipo silvestre mencionado anteriormente (SEQ ID NO: 44);
- (11) un polipéptido mutante de FGFR1 que contiene al menos las mutaciones V559F y/o V557L en la secuencia de aminoácidos del polipéptido FGFR1 de tipo silvestre mencionado anteriormente (SEQ ID NO: 21);
- 30 (12) un polipéptido mutante de FGFR1 que contiene al menos las mutaciones V559F y/o V557L en la secuencia de aminoácidos del polipéptido FGFR1 de tipo silvestre mencionado anteriormente (SEQ ID NO: 45);
- (13) un polipéptido mutante de FGFR1 que contiene al menos las mutaciones V551F y/o V549L en la secuencia de aminoácidos del polipéptido FGFR1 de tipo silvestre mencionado anteriormente (SEQ ID NO: 46);
- 35 (14) un polipéptido mutante de FGFR1 que contiene al menos las mutaciones V559F y/o V557L en la secuencia de aminoácidos del polipéptido FGFR1 de tipo silvestre mencionado anteriormente (SEQ ID NO: 47);
- (15) un polipéptido mutante de FGFR1 que contiene al menos las mutaciones V472F y/o V470L en la secuencia de aminoácidos del polipéptido FGFR1 de tipo silvestre mencionado anteriormente (SEQ ID NO: 48);
- (16) un polipéptido mutante de FGFR1 que contiene al menos las mutaciones V470F y/o V468L en la secuencia de aminoácidos del polipéptido FGFR1 de tipo silvestre mencionado anteriormente (SEQ ID NO: 49);
- 40 (17) un polipéptido mutante de FGFR1 que contiene al menos las mutaciones V561F y/o V559L en la secuencia de aminoácidos del polipéptido FGFR1 de tipo silvestre mencionado anteriormente (SEQ ID NO: 50);
- (18) un polipéptido mutante de FGFR3 que contiene al menos las mutaciones V555F y/o V553L en la secuencia de aminoácidos del polipéptido FGFR3 de tipo silvestre mencionado anteriormente (SEQ ID NO: 22);
- 45 (19) un polipéptido mutante de FGFR3 que contiene al menos las mutaciones V557F y/o V555L en la secuencia de aminoácidos del polipéptido FGFR3 de tipo silvestre mencionado anteriormente (SEQ ID NO: 51); o
- (20) un polipéptido mutante de FGFR3 que contiene al menos las mutaciones V443F y/o V441L en la secuencia de aminoácidos del polipéptido FGFR3 de tipo silvestre mencionado anteriormente (SEQ ID NO: 52).

50 En particular, preferentemente, los polipéptidos mutantes de FGFR de la presente invención son, por ejemplo, un polipéptido mutante de FGFR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9, 10, 29 o 30; un polipéptido mutante de FGFR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25 o 26; y un polipéptido mutante de FGFR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27 o 28; así como un polipéptido mutante de FGFR2 fusionado con TEL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 35 o 36.

55 Preferentemente, los polipéptidos mutantes de FGFR de la presente invención conservan las actividades biológicas (por ejemplo, actividad de fosforilación de tirosina en el dominio intracelular de FGFR, actividad de proliferación celular, actividad angiogénica, actividad de migración celular, actividad de infiltración celular y actividad de transferencia celular, preferentemente actividad de proliferación celular) que son iguales en grado o más fuertes que las del polipéptido FGFR de tipo silvestre. Mediante métodos de ensayo conocidos por los expertos en la materia (por ejemplo, mediante los métodos descritos en los siguientes ejemplos), puede determinarse si el polipéptido mutante de FGFR de la presente invención tiene dichas actividades biológicas.

65 Los polinucleótidos de la presente invención incluyen polinucleótidos que codifican un polipéptido mutante de FGFR de la presente invención descrito anteriormente, que incluyen cualquier polinucleótido que pueda codificar un polipéptido mutante de FGFR de la presente invención. Los polinucleótidos incluyen ADN genómicos y ADNc. Los

ADN genómicos incluyen exones e intrones. Asimismo, los ADNc pueden incluir secuencias de ácidos nucleicos procedentes de una parte de una secuencia de intrones que codifica la secuencia de aminoácidos.

5 Los polinucleótidos también incluyen polinucleótidos degenerados constituidos con cualquier codón siempre que el codón codifique los mismos aminoácidos.

10 Los polinucleótidos de la presente invención también incluyen polinucleótidos que codifican polipéptidos mutantes procedentes de mamíferos. En una realización preferida, los polinucleótidos de la presente invención incluyen polinucleótidos que codifican polipéptidos mutantes procedentes de seres humanos.

15 Los polinucleótidos de la presente invención se pueden obtener mediante cualquier método. Los polinucleótidos de la presente invención incluyen, por ejemplo, todos los ADN complementarios (ADNc) preparados a partir de ARNm, ADN preparados a partir de ADN genómico, ADN obtenidos por síntesis química, ADN obtenidos mediante amplificación por PCR usando, como molde, ARN o ADN y ADN construidos combinando adecuadamente estos métodos.

20 Los polinucleótidos que codifican los polipéptidos mutantes de la presente invención se pueden obtener utilizando métodos habituales clonando ADNc a partir de ARNm que codifica un polipéptido mutante de la presente invención o aislando ADN genómico y someténdolo a un tratamiento de corte y empalme, o mediante síntesis química.

25 Por ejemplo, en un método que clona ADNc a partir de ARNm que codifica un polipéptido mutante de la presente invención, primero, según métodos habituales, se prepara ARNm que codifica un polipéptido mutante de la presente invención a partir de células o tejidos arbitrarios que expresan y producen el polipéptido mutante de la presente invención. Esto se puede realizar, por ejemplo, preparando ARN total utilizando un método tal como el método de guanidina-tiocianato, método de fenol caliente, o método AGPC, y tratando el ARN total con cromatografía de afinidad utilizando oligo(dT) celulosa, poli U-Sepharose, o similar.

30 Después, la síntesis de la cadena de ADNc se lleva a cabo utilizando el ARNm preparado como molde mediante un método conocido que utiliza, por ejemplo, transcriptasa inversa [Mol. Cell. Biol., Vol.2, pág. 161, 1982; Mol. Cell. Biol., Vol.3, pág. 280, 1983; Gene, Vol.25, pág. 263, 1983]. El ADNc se convierte en ADNc bicatenario y se inserta en un vector de plásmidos, vector de fagos, vector de cósmidos, o similar. Para preparar una biblioteca de ADNc, el vector resultante se transforma en *E. coli*, o se transfecta en *E. coli*, después del empaquetado *in vitro*.

35 La presente invención también se refiere a vectores (vectores recombinantes) portadores del polinucleótido descrito anteriormente que codifica un polipéptido mutante de la presente invención.

Los vectores de la presente invención no están particularmente limitados siempre que puedan replicarse y conservarse o autopropagarse como hospedador en diversas células procariotas y/o eucariotas. Los vectores de la presente invención incluyen vectores de plásmidos y vectores de fagos.

40 Los vectores de clonación incluyen, por ejemplo, pUC19, λ gt10 y λ gt11. Cuando se aíslan células hospedadoras capaces de expresar un polipéptido mutante de la presente invención, el vector es, preferentemente, uno que tiene un promotor que permite la expresión del polinucleótido de la presente invención.

45 Los vectores recombinantes de la presente invención pueden prepararse usando métodos habituales, simplemente ligando un polinucleótido que codifica un polipéptido mutante de la presente invención con un vector recombinante disponible en la técnica (ADN plasmídico y ADN bacteriófago).

50 Los vectores recombinantes para su uso en la presente invención incluyen, por ejemplo, plásmidos procedentes de *E. coli* (pBR322, pBR325, pUC12, pUC13, pUC19, etc.), plásmidos procedentes de levaduras (pSH19, pSH15, etc.) y plásmidos procedentes de *Bacillus subtilis* (pUBI 10, pTP5, pC194, etc.).

Son ejemplos de fagos, bacteriófagos tales como el fago λ , y virus de animales o insectos (pVL1393, Invitrogen) tales como retrovirus, virus de la variolovacuna, virus de la poliedrosis nuclear y lentivirus.

55 Los vectores de expresión son útiles para el propósito de producir un polipéptido mutante de la presente invención, expresando un polinucleótido que codifica el polipéptido mutante de la presente invención. Como hospedadores, los vectores de expresión no están particularmente limitados siempre que tengan la función de producir los polipéptidos mutantes de la presente invención expresando los polinucleótidos que codifican los polipéptidos en diversas células procariotas y/o eucariotas.

60 Dichos vectores de expresión incluyen, por ejemplo, pMAL C2, pEF-BOS (Nucleic Acid Research, Vol.18, 1990, pág. 5322) y pME18S (Jikken Igaku Bessatsu (Experimental Medicine: SUPPLEMENT), "Idenshi Kougaku Handbook (Handbook of Genetic Engineering)" (1992)).

65 Como alternativa, los polipéptidos mutantes de la presente invención pueden producirse como proteínas de fusión con otras proteínas. Por ejemplo, cuando se prepara como una proteína de fusión con glutatión S-transferasa (GST), el

ADNc que codifica un polipéptido mutante de la presente invención, se puede subclonar, por ejemplo, en el plásmido pGEX4T1 (Pharmacia). Células DH5α de *E. coli* se transforman con el plásmido resultante, y los transformantes se cultivan para preparar la proteína de fusión.

5 Como alternativa, los polipéptidos de fusión de la presente invención pueden producirse como fusiones con la hemaglutinina (HA) del virus de la gripe, la región constante de inmunoglobulina, la β-galactosidasa, la proteína de unión a maltosa (MBP, *maltose-binding protein*) o similares. Asimismo, los polipéptidos de fusión de la presente invención pueden producirse como fusiones con péptidos conocidos, por ejemplo, FLAG (Hopp, T. P. et al., BioTechnology (1988) 6, 1204-1210), 6x His que consiste en 6 restos de histidina (His), 10x His, hemaglutinina (HA) del virus de la gripe, fragmentos de c-myc humano, fragmentos de VSV-GP, fragmentos de p18HIV, etiqueta de T7, etiqueta de VHS (virus del herpes simple), etiqueta de E, fragmentos de antígeno T de SV40 (virus del simio 40), etiqueta de Ick, fragmentos de α-tubulina, etiqueta de B, fragmentos de proteína C, etiqueta de S, etiqueta de Estrep y etiqueta de halo.

15 Cuando como célula hospedadora se usan bacterias, en particular *E. coli*, los vectores de la presente invención contienen preferentemente al menos una región promotora-operadora, un codón de inicio, un polinucleótido que codifica un polipéptido mutante de la presente invención, un codón finalizador, una región terminadora y un replicón.

20 Cuando como células hospedadoras se utilizan células de levadura, de animales o de insecto, los vectores de expresión contienen preferentemente un promotor, un codón de inicio, un polinucleótido que codifica un polipéptido mutante de la presente invención, y un codón finalizador.

25 Los vectores también pueden contener ADN que codifica un péptido señal, una secuencia potenciadora, regiones 5' y 3' no traducidas del gen que codifica una proteína de la presente invención, zonas de unión de corte y empalme, sitios de poliadenilación, una región de marcador de selección, un replicón, y similares.

30 Asimismo, si fuese necesario, los vectores pueden contener genes marcadores (genes para amplificación génica, genes de resistencia a fármacos, etc.) que permiten la selección de hospedadores transformados u hospedadores con amplificación génica.

Los genes marcadores incluyen, por ejemplo, el gen de dihidrofolato reductasa (DHFR), gen de timidina cinasa (TK), gen de resistencia a neomicina, gen de glutamato sintasa, gen de adenosina desaminasa, gen de omitina descarboxilasa, gen de higromicina-B-fosfotransferasa y gen de aspartato transcarbamilasa.

35 Una región promotora-operadora para expresar el polipéptido mutante de la presente invención en bacterias comprende un promotor, un operador y una secuencia Shine-Dalgarno (SD) (por ejemplo, AAGG).

40 Por ejemplo, cuando el hospedador es del género *Escherichia*, este comprende, por ejemplo, el promotor de Trp, promotor de lac, promotor de recA, promotor de λPL, promotor de lpp, promotor de tac, o promotores similares.

45 Son ejemplos de un promotor para expresar el polipéptido mutante de la presente invención en levaduras, el promotor de PH05, promotor de PGK, promotor de GAP, promotor de ADH y promotores similares.

50 Cuando el hospedador es del género *Bacillus*, los ejemplos son, el promotor de SL01, promotor de SP02, promotor de penP y promotores similares.

55 Cuando el hospedador es una célula eucariota, tal como una célula de mamífero, los ejemplos son un promotor procedente de SV40, un promotor de retrovirus, un promotor de choque térmico y similares; y se prefiere el promotor de SV40 y de retrovirus. No obstante, el promotor no está limitado a los ejemplos anteriores. Además, el uso de un potenciador es eficaz para la expresión.

60 Un codón de inicio preferible es, por ejemplo, un codón de metionina (ATG). Un codón de terminación habitualmente utilizado (por ejemplo, TAG, TAA, TGA) se ilustra como un codón de terminación. Los terminadores naturales o sintéticos habitualmente se utilizan como una región terminadora.

65 Un replicón se refiere a un ADN capaz de replicar toda la secuencia de ADN en células hospedadoras, e incluye un plásmido natural, un plásmido modificado artificialmente (fragmento de ADN preparado a partir de un plásmido natural), un plásmido sintético, y plásmidos similares. Son ejemplos de plásmidos preferibles para *E. coli* el plásmido pBR322 o sus derivados artificiales (fragmento de ADN obtenido tratando el plásmido pBR322 con enzimas de restricción apropiadas), prefiriéndose para levaduras el plásmido 2 μ de levadura o ADN cromosómico de levadura y pRSVneo ATCC 37198, y prefiriéndose para células de mamífero el plásmido pSV2dhfr ATCC 37145, el plásmido pdBPV-MMTneo ATCC 37224, el plásmido pSV2neo ATCC 37149, y plásmidos similares.

También puede utilizarse una secuencia potenciadora, un sitio de poliadenilación y una zona de unión de corte y empalme, generalmente utilizados en la técnica, tales como los procedentes de SV40.

El vector de expresión de la presente invención puede prepararse ligando, de manera continuada y circular, al menos el promotor, el codón de inicio, el polinucleótido que codifica el polipéptido mutante de la presente invención, el codón de terminación y la región terminadora, mencionados anteriormente, con un replicón apropiado. Si se desea, pueden utilizarse fragmentos de ADN apropiados (por ejemplo, enlazadores, sitios de restricción, y similares) mediante un método habitual, tal como digestión con enzimas de restricción o ligamiento utilizando ADN ligasa de T4.

La presente invención también se refiere a células recombinantes transformadas con los vectores de la presente invención mencionados anteriormente, y las células recombinantes de la presente invención pueden prepararse introduciendo el vector de expresión mencionado anteriormente en células hospedadoras.

Las células hospedadoras utilizadas en la presente invención no están particularmente limitadas siempre que sean compatibles con un vector de expresión mencionado anteriormente y puedan transformarse. Como ejemplos de los mismos se incluyen diversas células, tales como células de tipo silvestre o células recombinantes establecidas artificialmente, que se utilizan habitualmente en el campo técnico de la presente invención (por ejemplo, bacterias (de los géneros *Escherichia* y *Bacillus*), levaduras (del género *Saccharomyces*, del género *Pichia*, y similares), células de animales o células de insectos).

Se prefieren células de animales o de *E. coli*. Son ejemplos específicos células de *E. coli* (DH5 α , TB1, HB101, y similares), células procedentes de ratón (COP, L, C127, Sp2/0, NS-1, NIH3T3, y similares), células procedentes de rata (PC12, PC12h), células procedentes de hámster (BHK, CHO, y similares), células procedentes de mono (COS1, COS3, COS7, CV1, Velo, y similares), y células procedentes de seres humanos (Hela, células procedentes de fibroblastos diploides, células de mieloma, HepG2, y similares).

Se puede introducir un vector de expresión (transformado (transfectado)) en células hospedadoras según métodos habituales. [cuando el hospedador es *E. coli*, *Bacillus subtilis*, o similares]: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol.69, pág. 2110 (1972); Mol. Gen. Genet., Vol.168, pág. 111 (1979); J. Mol. Biol., Vol.56, pág. 209 (1971); [cuando el hospedador es *Saccharomyces cerevisiae*]: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol.75, pág.1927 (1978); J. Bacteriol., Vol.153, pág. 163 (1983); [cuando el hospedador es una célula animal]: Virology, Vol.52, pág.456 (1973); [cuando el hospedador es una célula de insecto]: Mol. Cell. Biol., Vol.3, págs. 2156-2165 (1983).

Los polipéptidos mutantes de la presente invención pueden producirse cultivando células recombinantes transformadas (en adelante, el término también se refiere a cuerpos de inclusión) que comprenden un vector de expresión preparado en medios nutritivos según métodos habituales, como se describió anteriormente.

Los polipéptidos mutantes de la presente invención pueden producirse cultivando las células recombinantes descritas anteriormente, en particular, células animales, y dejando que secreten en sobrenadantes de cultivo.

El cultivo resultante se filtra o se centrifuga para obtener un filtrado de cultivo (sobrenadante). Los polipéptidos mutantes de la presente invención se purifican y aíslan del filtrado de cultivo mediante métodos habituales comúnmente utilizados para purificar y aislar proteínas naturales o sintéticas. Son ejemplos de un método de aislamiento y purificación los métodos que utilizan la solubilidad, tales como los métodos de desestabilización salina y precipitación con disolvente; métodos, tales como diálisis, que utilizan diferencias de peso molecular, ultrafiltración, filtración en gel y electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato sódico; métodos, tales como cromatografía de intercambio iónico y cromatografía de hidroxilapatita, que utilizan carga; métodos, tales como cromatografía en columna de afinidad, que utilizan afinidad específica; métodos, tales como cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa, que utilizan diferencias de hidrofobicidad; y métodos, tales como isoelectroenfoque, que utilizan diferencias de punto isoelectrónico.

Mientras tanto, cuando un polipéptido mutante de la presente invención está en el periplasma o citoplasma de células recombinantes cultivadas (tales como *E. coli*), las células se recogen mediante métodos habituales, tales como filtración y centrifugación del cultivo, y después se suspenden en un tampón apropiado. Después de alterar la pared celular y/o la membrana celular de las células usando métodos tales como tratamiento con ultrasonidos, lisozimas y criolisis, se obtiene una fracción de membrana que contiene la proteína de la presente invención usando métodos tales como centrifugación y filtración. La fracción de membrana se disuelve con un detergente, tal como Triton-X100, para obtener la solución en bruto. Después, la proteína de la presente invención puede aislarse y purificarse de la solución en bruto usando métodos habituales, tales como los ilustrados anteriormente.

La presente divulgación también se refiere a oligonucleótidos arbitrarios que se hibridan con polinucleótidos (ADNc y ADN genómicos) que codifican los polipéptidos mutantes de la presente invención descritos anteriormente.

Los oligonucleótidos de la presente divulgación tienen secuencias de nucleótidos que son complementarias a secuencias de nucleótidos parciales arbitrarias de los ADNc y ADN genómicos, y que son útiles en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) como un par de cebadores oligonucleotídicos que consisten en cebadores de sentido y antisentido. La secuencia de nucleótidos completa de un polinucleótido que codifica un polipéptido mutante de la presente invención o una parte arbitraria de la secuencia de nucleótidos, puede amplificarse por PCR usando el par

de cebadores oligonucleotídicos.

5 Los cebadores oligonucleotídicos de la presente divulgación incluyen oligonucleotídicos de cualquier longitud que son complementarios a la secuencia de nucleótidos de un polinucleótido de la presente invención. Los cebadores oligonucleotídicos de la presente divulgación incluyen, preferentemente, aquellos que tienen una secuencia de al menos 12 nucleótidos consecutivos, preferentemente de 12 a 50 nucleótidos y, aún más preferentemente, de 12 a 20 nucleótidos.

10 Los oligonucleotídicos de la presente divulgación también son útiles como una sonda cuando se utiliza la hibridación de ADN o ARN. Cuando se utilizan como una sonda, los ADN incluyen una secuencia de nucleótidos parcial de 15 o más nucleótidos consecutivos, preferentemente una secuencia de nucleótidos parcial de 50 o más nucleótidos consecutivos, más preferentemente una secuencia de nucleótidos parcial de 100 o más nucleótidos consecutivos, incluso más preferentemente una secuencia de nucleótidos parcial de 200 o más nucleótidos consecutivos, y aún más preferentemente una secuencia de nucleótidos parcial de 300 o más nucleótidos consecutivos, que se hibrida con un polinucleótido de la presente invención.

15 La presente divulgación también se refiere a oligonucleotídicos que se unen a polinucleotídicos de ARNm que codifican polipéptidos mutantes de la presente invención y que tienen una actividad de inhibición de la traducción de los ARNm en proteínas. Es particularmente preferible que los oligonucleotídicos incluyan los ARNip que escindan los ARNm uniéndose a los polinucleotídicos de ARNm que codifican los polipéptidos mutantes de la presente invención.

20 Los oligonucleotídicos se refieren a aquellos que se unen a los ARNm que codifican polipéptidos mutantes de la presente invención y, por lo tanto, inhiben su expresión e incluyen, por ejemplo, oligonucleotídicos antisentido, ribozimas y ARN de interferencia pequeños (ARNip). Estos unen a los ARNm y después inhiben su traducción en proteínas.

25 Un oligonucleotido antisentido se refiere a un oligonucleotido que se hibrida específicamente con ADN genómico y/o ARNm, e inhibe su expresión de proteínas al inhibir la transcripción y/o traducción.

30 La unión a un polinucleótido diana (ARNm, etc.) puede ser el resultado de una complementariedad habitual de pares de bases. Como alternativa, cuando un oligonucleotido antisentido se une, por ejemplo, a un ADN bicatenario, la unión puede ser el resultado de una interacción específica en los surcos principales en la doble hélice. Los sitios diana para un oligonucleotido antisentido incluyen el extremo 5' de un ARNm, por ejemplo, secuencias no traducidas 5' hasta el codón de inicio AUG o inclusive, y secuencias no traducidas 3' de un ARNm, así como secuencias de regiones codificantes.

35 Cuando se usan como un oligonucleotido antisentido de la presente divulgación, los oligonucleotídicos antisentido incluyen secuencias de nucleótidos parciales de 5 a 100 nucleótidos consecutivos, preferentemente secuencias de nucleótidos parciales de 5 a 70 nucleótidos consecutivos, más preferentemente secuencias de nucleótidos parciales de 5 a 50 nucleótidos consecutivos, y aún más preferentemente secuencias de nucleótidos parciales de 5 a 30 nucleótidos consecutivos.

40 Asimismo, los oligonucleotídicos antisentido de la presente divulgación pueden modificarse parcialmente mediante modificación química para prolongar su semivida en sangre (para estabilizarlos) o aumentar la permeabilidad de su membrana intracelular cuando se administran a pacientes, o para mejorar su resistencia a la degradación o absorción en los órganos digestivos. en administración oral. Dicha modificación química incluye, por ejemplo, modificación química de un enlace de fosfato, ribosa, nucleobase, fracción de azúcar en oligonucleotídicos, y de extremos 3' y/o 5' de oligonucleotídicos.

45 La modificación de enlaces fosfato incluye, por ejemplo, la conversión de uno o más de los enlaces a enlaces fosfodiéster (D-oligo), enlaces fosforotioato, enlaces fosforoditioato (S-oligo), metilfosfonato (MP-oligo), enlaces fosforoamidato, enlaces no fosfato y enlaces metilfosforotioato, y combinaciones de los mismos. La modificación de ribosa incluye, por ejemplo, la conversión a 2'-fluororibosa o 2'-O-metilribosa. La modificación de la base de nucleótidos incluye, por ejemplo, la conversión a 5-propiniluracilo o 2-aminoadenina.

50 La ribozima se refiere a oligonucleotídicos que tienen una actividad catalítica de escisión de ARNm. En general, las ribozimas tienen actividad endonucleasa, ligasa o polimerasa. Las ribozimas incluyen diversos tipos de ribozimas que actúan en trans, por ejemplo, ribozimas de cabeza de martillo y ribozimas de horquilla.

55 ARNip se refiere a oligonucleotídicos bicatenarios capaces de realizar interferencia de ARN (por ejemplo, Bass, 2001, Nature, 411.428-429; Elbashir et al., 2001, Nature, 411.494-498).

60 El ARNip escinde el ARNm de una manera específica de secuencia y, como resultado, inhibe la traducción del ARNm en la proteína. El ARNip incluye ARN bicatenarios con una longitud de 20 a 25 pares de bases y comprende una secuencia complementaria a la secuencia de polinucleotídicos diana. Los ARNip de la presente divulgación también incluyen oligonucleotídicos que comprenden nucleótidos y no nucleótidos modificados químicamente.

65

La presente divulgación también se refiere a anticuerpos que se unen al polipéptido mutante de la presente invención descrito anteriormente, y a fragmentos de unión a antígeno de los mismos.

Los anticuerpos de la presente divulgación no están limitados por su origen, forma, función, etc. Los anticuerpos de la presente divulgación pueden ser cualquier anticuerpo, anticuerpos monoclonales o policlonales. Sin embargo, los anticuerpos preferidos de la presente divulgación son anticuerpos monoclonales. Los anticuerpos de la presente divulgación pueden ser anticuerpos procedentes de cualquier animal, tales como anticuerpos humanos, anticuerpos de ratón y anticuerpos de rata. Los anticuerpos de la presente divulgación también pueden ser anticuerpos recombinantes tales como anticuerpos quiméricos y anticuerpos humanizados. Los anticuerpos preferidos de la presente divulgación incluyen anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanos y anticuerpos humanizados.

Los anticuerpos humanizados de la presente divulgación se pueden preparar mediante métodos conocidos por los expertos en la materia. Por lo general, la región variable de un anticuerpo está compuesta por tres regiones determinantes de complementariedad (CDR, *complementarity-determining regions*) intercaladas por cuatro regiones marco (FR, *framework regions*). Las CDR determinan prácticamente la especificidad de unión de un anticuerpo. Las secuencias de aminoácidos de las CDR son muy diversas. Por otro lado, a menudo, las secuencias de aminoácidos que constituyen las FR muestran alta homología entre los anticuerpos que tienen diferentes especificidades de unión. Por lo tanto, se dice que, en general, la especificidad de unión de un anticuerpo se puede trasplantar en un anticuerpo diferente injertando las CDR.

Los anticuerpos humanizados también se conocen como anticuerpos humanos remodelados, y se preparan transfiriendo las CDR de un anticuerpo procedente de un mamífero no humano, tal como un ratón, a las regiones determinantes de complementariedad de un anticuerpo humano. También se conocen técnicas generales de recombinación genética para su preparación (véase la publicación de solicitud de patente europea n° 125023 y el documento WO 96/02576).

Específicamente, por ejemplo, cuando las CDR proceden de un anticuerpo de ratón, se diseña una secuencia de ADN de tal manera que las CDR del anticuerpo de ratón están ligadas con las regiones marco (FR, *framework regions*) de un anticuerpo humano, y se sintetiza por PCR usando, como cebadores, diversos oligonucleótidos que tienen partes que se superponen a los extremos de las CDR y de las FR (véase el método descrito en el documento WO 98/13388). Después, el ADN resultante se liga a un ADN que codifica una región constante de anticuerpo humano, se inserta en un vector de expresión y se introduce en un hospedador para producir el anticuerpo (véase la publicación de solicitud de patente europea n° EP 239400 y la publicación de solicitud de patente internacional n° WO 96/02576).

Las regiones marco del anticuerpo humano que se van a ligar con las CDR, se seleccionan de modo que las regiones determinantes de complementariedad formen un sitio de unión a antígeno favorable. Si fuera necesario, en una región variable del anticuerpo, los aminoácidos de la región marco pueden sustituirse, deletionarse, añadirse y/o insertarse de modo que las regiones determinantes de complementariedad del anticuerpo humano remodelado, formen un sitio de unión a antígeno apropiado. Por ejemplo, pueden introducirse mutaciones en la secuencia de aminoácidos de la FR aplicando el método de PCR utilizado para injertar las CDR de ratón en las FR humanas. Específicamente, pueden introducirse mutaciones en una parte de las secuencias de nucleótidos de los cebadores que se emparejan con las FR. Las mutaciones se introducen en las FR sintetizadas utilizando dichos cebadores. Las secuencias mutantes de la región marco, FR, que tienen propiedades deseadas, pueden seleccionarse evaluando y determinando la actividad de unión a antígeno de los anticuerpos mutantes con aminoácidos sustituidos mediante el método descrito anteriormente (Sato, K. et al., *Cancer Res.* (1993) 53, 851-856).

En general, las regiones constantes de los anticuerpos humanos se usan para las de los anticuerpos humanizados.

No hay limitaciones particulares para las regiones constantes de los anticuerpos humanos que se usarán en la presente divulgación; y, por ejemplo, cuando se usa una región constante de cadena pesada, esta puede ser una región constante de IgG1 humana, una región constante de IgG2 humana, una región constante de IgG3 humana, una región constante de IgG4 humana, o una región constante de IgM, IgA, IgE o IgD humana. Como alternativa, cuando se usa una región constante de cadena ligera, esta puede ser una región constante de cadena k humana o una región constante de cadena λ humana. Asimismo, las regiones constantes procedentes de un anticuerpo humano pueden tener una secuencia natural o pueden ser una región constante que tiene una secuencia con modificación (sustitución, delección, adición y/o inserción) de uno o más aminoácidos en la secuencia natural.

Por otra parte, después de preparar un anticuerpo humanizado, los aminoácidos de la región variable (por ejemplo, CDR y FR) y de la región constante del anticuerpo humanizado pueden deletionarse, añadirse, insertarse y/o sustituirse por otros aminoácidos. Los anticuerpos humanizados de la presente divulgación también incluyen dichos anticuerpos humanizados con sustituciones de aminoácidos y similares.

El origen de las CDR de un anticuerpo humanizado no está particularmente limitado, y puede ser de cualquier animal. Por ejemplo, es posible usar secuencias de anticuerpos de ratón, anticuerpos de rata, anticuerpos de conejo, anticuerpos de camello, y similares. Se prefieren las secuencias CDR de anticuerpos de ratón.

Cuando se administran a seres humanos con fines terapéuticos, los anticuerpos humanizados son útiles porque su inmunogenicidad se reduce en el cuerpo humano.

5 Los anticuerpos quiméricos comprenden, por ejemplo, regiones constantes de cadena pesada y ligera de un anticuerpo humano, y regiones variables de cadena pesada y ligera de un anticuerpo de un mamífero no humano, tal como un ratón. Los anticuerpos quiméricos se pueden preparar usando métodos conocidos. Por ejemplo, los anticuerpos se pueden producir clonando un gen de anticuerpo a partir de hibridomas, insertándolo en un vector apropiado e introduciendo la construcción en hospedadores (véase, por ejemplo, Carl, A. K. Borrebaeck, James, W. Larrick, THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTIBODIES, publicado en el Reino Unido por MACMILLAN PUBLISHERS LTD, 1990). Específicamente, los ADNc de las regiones variables (regiones V) de un anticuerpo se sintetizan a partir de los ARNm de hibridoma usando transcriptasa inversa. Una vez que se obtienen los ADN que codifican las regiones V de un anticuerpo de interés, se ligan con los ADN que codifican las regiones constantes (regiones C) de un anticuerpo humano deseado. Las construcciones resultantes se insertan en vectores de expresión. Como alternativa, los ADN que codifican las regiones V de un anticuerpo pueden insertarse en un vector de expresión que comprende los ADN que codifican las regiones C de un anticuerpo humano. Los ADN se insertan en un vector de expresión para que se expresen bajo la regulación de regiones reguladoras de expresión, por ejemplo, potenciadores y promotores. En la etapa siguiente, las células hospedadoras pueden transformarse con el vector de expresión para permitir la expresión de anticuerpos quiméricos.

20 Los anticuerpos humanos pueden obtenerse usando métodos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, los anticuerpos humanos deseados con actividad de unión a antígeno, pueden obtenerse *in vitro* sensibilizando linfocitos humanos con un antígeno de interés o con células que expresan un antígeno de interés; y fusionando los linfocitos sensibilizados con células de mieloma humano, tales como U266 (véase la publicación de solicitud de patente japonesa de Kokoku No. (JP-B) H01-59878 (solicitud de patente japonesa aprobada y examinada para oposición)). Como alternativa, el anticuerpo humano deseado también se puede obtener inmunizando un animal transgénico que tiene un repertorio completo de genes de anticuerpos humanos con un antígeno deseado (véanse las publicaciones de solicitud de patente internacional Nos. WO 93/12227, WO 92/03918, WO 94/02602, WO 94/25585, WO 96/34096 y WO 96/33735).

30 Como alternativa, las células B que expresan anticuerpos, que tienen actividad de unión a antígeno, se aíslan de un grupo de linfocitos humanos mediante citometría de flujo, matriz celular, o técnicas similares. Los genes de anticuerpos de las células B seleccionadas se pueden analizar y las secuencias de ADN de los anticuerpos humanos que se unen al antígeno se pueden determinar (Jin, A. et al., Nature Medicine (2009) 15, 1088-92; Scheid, J.F. et al., Nature (2009) 458, 636-640; Wrammert, J. et al., Nature (2008) 453, 667-672; Tiller, T. et al., Journal of Immunological Methods (2008) 329, 112-124). Cuando las secuencias de ADN de los anticuerpos de unión a antígeno se revelan, pueden prepararse anticuerpos humanos construyendo vectores de expresión apropiados portadores de las secuencias. Dichos métodos se conocen y como referencias pueden usarse los documentos WO 92/01047, WO 92/20791, WO 93/06213, WO 93/11236, WO 93/19172, WO 95/01438 y WO 95/15388.

40 Asimismo, se conocen técnicas para obtener anticuerpos humanos mediante selección (*panning*) con una fagoteca de anticuerpos humanos. Por ejemplo, usando un método de presentación en fagos, la región variable de un anticuerpo humano se expresa como un anticuerpo monocatenario (scFv, del inglés *single chain Fv*) en la superficie del fago y se pueden seleccionar fagos que se unen al antígeno. Analizando los genes de los fagos seleccionados, pueden determinarse las secuencias de ADN que codifican las regiones variables de los anticuerpos humanos que se unen al antígeno. Si se identifican las secuencias de ADN de los scFv que se unen al antígeno, pueden construirse vectores de expresión apropiados que comprenden estas secuencias para obtener anticuerpos humanos. Dichos métodos son muy conocidos. Se puede hacer referencia a los documentos WO 92/01047, WO 92/20791, WO 93/06213, WO 93/11236, WO 93/19172, WO 95/01438, WO 95/15388, y similares.

50 Los anticuerpos de la presente divulgación no solo incluyen anticuerpos divalentes como los representados por IgG, sino también anticuerpos monovalentes, anticuerpos multivalentes como los representados por IgM. Además, los anticuerpos de la presente divulgación también incluyen anticuerpos biespecíficos capaces de unirse a diferentes antígenos.

55 Los anticuerpos de la presente divulgación no solo incluyen moléculas de anticuerpo completas, sino también cualquier fragmento de unión a antígeno, tal como anticuerpos de bajo peso molecular.

Los anticuerpos de la presente divulgación también incluyen anticuerpos modificados que están unidos a sustancias citotóxicas. Los anticuerpos de la presente divulgación también incluyen anticuerpos con cadenas glucídicas alteradas.

60 Los anticuerpos de bajo peso molecular (minicuerpos) incluidos en los fragmentos de unión a antígeno de la presente divulgación son anticuerpos que comprenden un fragmento de anticuerpo que carece de parte de un anticuerpo completo (por ejemplo, IgG completa, etc.). Los minicuerpos no están particularmente limitados, siempre que tengan la actividad de unirse a un polipéptido mutante de la presente invención.

65 Los minicuerpos de la presente divulgación no están particularmente limitados, siempre que comprendan una parte

de un anticuerpo completo. Sin embargo, es preferible que los minicuerpos comprendan un dominio de unión a antígeno. En general, el dominio de unión a antígeno es la CDR del anticuerpo, siendo preferentemente las seis CDR de un anticuerpo. Por tanto, los dominios de unión a antígeno preferidos incluyen, por ejemplo, las seis CDR de un anticuerpo y las regiones variables del anticuerpo (regiones variables de cadena pesada y/o cadena ligera).

5 Preferentemente, los minicuerpos de la presente divulgación tienen un peso molecular más pequeño que el de los anticuerpos completos. Sin embargo, los minicuerpos pueden formar multímeros, por ejemplo, dímeros, trímeros o tetrameros y, por lo tanto, sus pesos moleculares pueden ser mayores que los de los anticuerpos completos.

10 Otros ejemplos específicos de los fragmentos de moléculas de unión a antígeno incluyen, por ejemplo, Fab, Fab', F(ab')₂ y Fv. Mientras tanto, los ejemplos específicos de anticuerpos de bajo peso molecular incluyen, por ejemplo, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, scFv (Fv monocatenario), diacuerpos y sc(Fv)₂ ((Fv)₂ monocatenario). Los multímeros (por ejemplo, dímeros, trímeros, tetrameros y polímeros) de estos anticuerpos también se incluyen en los anticuerpos de bajo peso molecular de la presente divulgación.

15 Se pueden obtener fragmentos de unión a antígeno, por ejemplo, tratando los anticuerpos con enzimas para producir fragmentos de anticuerpos. Las enzimas que se sabe que generan fragmentos de anticuerpos incluyen, por ejemplo, papaína, pepsina y plasmina. Como alternativa, se puede construir un gen que codifique dicho fragmento de anticuerpo, introducirse en un vector de expresión y expresarse en células hospedadoras apropiadas (véase, por ejemplo, Co, M.S. et al., J. Immunol. (1994) 152, 2968-2976; Better, M. y Horwitz, A. H. Methods in Enzymology (1989) 178, 476-496; Plueckthun, A. y Skerra, A. Methods in Enzymology (1989) 178, 476-496; Lamoyi, E., Methods in Enzymology (1989) 121,652-663; Rousseaux, J. et al., Methods in Enzymology(1989) 121,663-669; Bird, R. E. et al., TIBTECH (1991) 9, 132-137).

25 Las enzimas digestivas escinden en un sitio específico en un fragmento de anticuerpo, produciendo fragmentos de anticuerpos de estructuras específicas mostrados más adelante. Para deletionar una parte arbitraria del anticuerpo, se pueden aplicar técnicas de ingeniería genética a dichos fragmentos de anticuerpo obtenidos enzimáticamente.

Los fragmentos de anticuerpos obtenidos usando las enzimas digestivas descritas anteriormente son los siguientes:

- 30 Digestión con papaína: F(ab)₂ o Fab
 Digestión con pepsina: F(ab')₂ o Fab'
 Digestión con plasmina: Facb

35 Los minicuerpos de la presente divulgación incluyen fragmentos de anticuerpo que carecen de una región arbitraria, siempre que tengan la actividad de unirse a un polipéptido mutante de la presente invención.

"Diacuerpo" se refiere a un fragmento de anticuerpo bivalente construido por fusión génica (Holliger P et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448 (1993); EP 404 097; WO 93/11161, etc.). Los diacuerpos son dímeros compuestos por dos cadenas polipeptídicas. En cada una de las cadenas polipeptídicas que forman un dímero, generalmente una VL y una VH están unidas en la misma cadena mediante un enlazador. En general, en un diacuerpo, el enlazador es lo suficientemente corto como para que la VL y la VH no puedan unirse entre sí. Específicamente, el número de restos de aminoácidos que constituyen el enlazador es, por ejemplo, de aproximadamente cinco restos. Por tanto, las VL y VH codificadas en el mismo polipéptido, no pueden formar un fragmento monocatenario de región variable y formarán un dímero con otro fragmento monocatenario de región variable. Como resultado, el diacuerpo tiene dos sitios de unión a antígeno.

Los anticuerpos scFv son polipéptidos monocatenarios producidos ligando una región variable de cadena pesada ([VH]) con una región variable de cadena ligera ([VL]) mediante un enlazador o similar (Huston, J. S. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (1988) 85, 5879-5883; Plickthun "The Pharmacology of Monoclonal Antibodies" Vol. 113, eds., Resenburt y Moore, Springer Verlag, Nueva York, págs. 269-315, (1994)). La región V de la cadena H (pesada) y la región V de la cadena L (ligera) de un scFv pueden proceder de cualquier anticuerpo descrito en este documento. El péptido enlazador para ligar las regiones V, no está particularmente limitado. Por ejemplo, como enlazador puede usarse un péptido monocatenario arbitrario que contenga de 3 a 25 restos aproximadamente. Específicamente, es posible usar los péptidos enlazadores o similares descritos más adelante.

Las regiones V de ambas cadenas se pueden ligar, por ejemplo, mediante PCR como se ha descrito anteriormente. En primer lugar, para ligar las regiones V mediante PCR, como molde se usa un ADN, de los ADN mostrados más adelante, que codifica una secuencia de aminoácidos completa o parcial deseada:

- 60 secuencia de ADN que codifica una cadena H o una región V de la cadena H de un anticuerpo, y
 secuencia de ADN que codifica una cadena L o una región V de la cadena L de un anticuerpo.

Los ADN que codifican las regiones V de la cadena H y de la cadena L, se amplifican por PCR usando un par de cebadores que tienen secuencias correspondientes a secuencias en ambos extremos del ADN a amplificar. Después, se prepara un ADN que codifique la parte del péptido enlazador. El ADN que codifica el péptido enlazador también se

puede sintetizar por PCR. En este caso, las secuencias de nucleótidos que pueden ligarse a los productos de amplificación de las regiones V sintetizadas por separado, se añaden al extremo 5' de los cebadores que se utilizarán. Después, la PCR se lleva a cabo utilizando cada uno de los siguientes ADN: [ADN de la región V de la cadena H] - [ADN del péptido enlazador] - [ADN de la región V de la cadena L], y el conjunto de cebadores de la PCR.

5 El conjunto de cebadores de la PCR está compuesto por una combinación de un cebador que se empareja con el extremo 5' del [ADN de la región V de la cadena H] y un cebador que se empareja con el extremo 3' del [ADN de la región V de la cadena L]. En otras palabras, el conjunto de cebadores de la PCR es un grupo de cebadores que se puede usar para amplificar el ADN que codifica la secuencia de longitud completa de un scFv que se va a sintetizar. Mientras tanto, las secuencias de nucleótidos que pueden ligarse a los ADN de la región V, se han añadido al [ADN del péptido enlazador]. Por tanto, estos ADN están ligados entre sí, y después, el scFv completo, se genera finalmente como un producto de amplificación gracias al conjunto de cebadores de la PCR. Una vez que se generan los ADN que codifican los scFv, a través de métodos convencionales, se pueden obtener los vectores de expresión portadores de estos ADN y las células recombinantes transformadas con estos vectores de expresión. Asimismo, el scFv puede obtenerse cultivando las células recombinantes resultantes para expresar los ADN que codifican los scFv.

El orden de las regiones variables de la cadena pesada y la cadena ligera que van a ligarse entre sí, no está particularmente limitado y estas se pueden disponer en cualquier orden. A continuación se enumeran ejemplos de la disposición.

20 [VH] enlazador [VL]
[VL] enlazador [VH]

Un sc(Fv)₂ es un anticuerpo monocatenario de bajo peso molecular producido ligando dos VH y dos VL utilizando enlazadores y similares (Hudson et al., J Immunol. Methods 1999; 231: 177-189). Por ejemplo, un sc(Fv)₂ se puede producir ligando los scFv mediante un enlazador.

Se prefieren anticuerpos en los que dos VH y dos VL se disponen en el orden de VH, VL, VH y VL ([VH] enlazador [VL] enlazador [VH] enlazador [VL]) a partir del extremo N del polipéptido monocatenario. Sin embargo, el orden de las dos VH y las dos VL no se limita a la disposición anterior, y se pueden disponer en cualquier orden. A continuación se enumeran ejemplos de la disposición:

35 [VL] enlazador [VH] enlazador [VH] enlazador [VL]
[VH] enlazador [VL] enlazador [VL] enlazador [VH]
[VH] enlazador [VH] enlazador [VL] enlazador [VL]
[VL] enlazador [VL] enlazador [VH] enlazador [VH]
[VL] enlazador [VH] enlazador [VL] enlazador [VH]

La secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada o de la región variable de la cadena ligera en un anticuerpo de bajo peso molecular, puede contener una sustitución, deleción, adición y/o inserción. Asimismo, la región variable de la cadena pesada y la región variable de la cadena ligera también pueden carecer de algunas partes o pueden añadirse a otros polipéptidos, siempre que tengan capacidad de unión al antígeno cuando se ligan entre sí. Como alternativa, las regiones variables pueden ser regiones quimerizadas o humanizadas.

En la presente divulgación, los enlazadores que unen las regiones variables del anticuerpo incluyen péptidos enlazadores arbitrarios que pueden introducirse usando ingeniería genética, o enlazadores sintéticos, tales como los desvelados en Protein Engineering, 9(3), 299-305, 1996.

Los enlazadores preferidos son péptidos enlazadores. La longitud de los péptidos enlazadores no está particularmente limitada, y los expertos en la materia pueden seleccionar apropiadamente la longitud dependiendo de su finalidad. Una longitud típica es una que varía de 1 a 100 aminoácidos, preferentemente de 3 a 50 aminoácidos, más preferentemente de 5 a 30 aminoácidos, y en particular, preferentemente de 12 a 18 aminoácidos (por ejemplo, 15 aminoácidos).

Las secuencias de aminoácidos de dichos péptidos enlazadores incluyen, por ejemplo:

55 Ser;
Gly-Ser;
Gly-Gly-Ser;
Ser-Gly-Gly;
60 Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 13);
Ser-Gly-Gly-Gly (SEQ ID NO: 14);
Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 15);
Ser-Gly-Gly-Gly-Gly (SEQ ID NO: 16);
Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 17);
65 Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly (SEQ ID NO: 18);
Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 19);

SerGlyGlyGlyGlyGlyGly (SEQ ID NO: 20);
 (Gly·Gly·Gly·Gly Ser (SEQ ID NO: 15))*n*; y
 (Ser·Gly·Gly·Gly·Gly (SEQ ID NO: 16))*n*,

5 donde *n* es un número entero de 1 o mayor.

La secuencia de aminoácidos de un péptido enlazador puede seleccionarla apropiadamente un experto en la materia en función de su finalidad. Por ejemplo, la "*n*" mencionada anteriormente, que determina la longitud del péptido enlazador, varía generalmente de 1 a 5, preferentemente de 1 a 3 y, más preferentemente, de 1 o 2.

10 Los enlazadores sintéticos (reticulantes químicos) incluyen reticulantes que se usan habitualmente para la reticulación de péptidos, por ejemplo, N-hidroxisuccinimida (NHS), disuccinimidil suberato (DSS), bis(sulfosuccinimidil) suberato (BS3), ditiobis(succinimidil propionato) (DSP), ditiobis(sulfosuccinimidil propionato) (DTSSP), etilenglicol bis(succinimidil succinato) (EGS), etilenglicol bis(sulfosuccinimidil succinato) (sulfo-EGS), disuccinimidil tartrato (DST),
 15 disulfosuccinimidil tartrato (sulfo-DST), bis[2-(succinimidoxycarboniloxi)etil] sulfona (BSOCOES) y bis[2-(sulfosuccinimidoxycarboniloxi)etil] sulfona (sulfo-BSOCOES). Estos reticulantes están disponibles en el mercado.

20 Cuando cuatro regiones variables de anticuerpo están unidas, generalmente se requieren tres enlazadores. Dichos enlazadores múltiples pueden ser iguales o diferentes.

Los anticuerpos de la presente divulgación incluyen anticuerpos en los que se han añadido uno o más restos de aminoácidos a la secuencia de aminoácidos de un anticuerpo de la presente divulgación. Adicionalmente, En la divulgación se incluyen proteínas de fusión resultantes de una fusión entre uno de los anticuerpos anteriores y un segundo péptido o proteína. Las proteínas de fusión se pueden preparar ligando en marco un polinucleótido que codifica un anticuerpo de la presente divulgación con un polinucleótido que codifica un segundo péptido o polipéptido, insertando este en un vector de expresión y expresando la construcción de fusión en un hospedador. Para esta finalidad, se dispone de algunas técnicas conocidas por los expertos en la materia. El péptido o polipéptido compañero que se va a fusionar con un anticuerpo de la presente divulgación puede ser un péptido conocido, por ejemplo, FLAG (Hopp, T. P. et al., BioTechnology 6, 1204-1210 (1988)), 6x His que consiste en seis restos de His (histidina), 10x His, hemaglutinina (HA) del virus de la gripe, fragmento de c-myc humano, fragmento de VSV-GP, fragmento de p18HIV, etiqueta de T7, etiqueta de VHS, etiqueta de E, fragmento de antígeno T de SV40, etiqueta de Ick, fragmento de α -tubulina, etiqueta de B, fragmento de proteína C, etiqueta de S, etiqueta de Estrep, etiqueta de halo. Otros polipéptidos compañeros para fusionarse con los anticuerpos de la presente divulgación incluyen, por ejemplo, GST = (glutatió-S-transferasa), HA (hemaglutinina del virus de la gripe), la región constante de inmunoglobulina, β -galactosidasa y MBP (proteína de unión a maltosa, siglas del inglés *maltose binding protein*). Un polinucleótido que codifica uno de estos péptidos o polipéptidos, disponibles en el mercado, puede fusionarse con un polinucleótido que codifica un anticuerpo de la presente divulgación. El polipéptido de fusión se puede preparar expresando la construcción de fusión.

40 Asimismo, los anticuerpos de la presente divulgación pueden ser anticuerpos conjugados que están ligados a cualquiera de diversas moléculas, incluyendo sustancias poliméricas tales como polietilenglicol (PEG) y ácido hialurónico, sustancias radioactivas, sustancias fluorescentes, sustancias luminiscentes, enzimas y toxinas. Dichos anticuerpos modificados pueden obtenerse modificando químicamente los anticuerpos obtenidos. En este campo, se han establecido métodos para modificar anticuerpos (véanse, por ejemplo, los documentos US 5057313 y US 5156840). Los "anticuerpos" de la presente divulgación también incluyen dichos anticuerpos conjugados.

45 Asimismo, los anticuerpos usados en la presente divulgación pueden ser anticuerpos biespecíficos. El anticuerpo biespecífico se refiere a un anticuerpo que tiene regiones variables que reconocen diferentes epítopos en la misma molécula de anticuerpo. En la presente divulgación, los anticuerpos biespecíficos pueden reconocer diferentes epítopos en la molécula de polipéptido mutante de la presente divulgación, o reconocer el polipéptido mutante de la presente divulgación con un sitio de unión a antígeno y una sustancia diferente con el otro sitio de unión a antígeno.

50 Se conocen métodos para producir anticuerpos biespecíficos. Se pueden preparar anticuerpos biespecíficos, por ejemplo, ligando dos anticuerpos que reconozcan antígenos diferentes. Los anticuerpos que se van a ligar pueden ser moléculas divididas en dos partes, conteniendo cada una de ellas una cadena H y una cadena L, o pueden ser moléculas divididas en cuatro partes que consisten en una sola cadena H. Como alternativa, los hibridomas que producen diferentes anticuerpos monoclonales pueden fusionarse para producir una célula fusionada que produce anticuerpos biespecíficos. Asimismo, los anticuerpos biespecíficos se pueden producir mediante técnicas de ingeniería genética.

60 Los anticuerpos de la presente divulgación pueden diferir en la secuencia de aminoácidos, peso molecular, punto isoelectrónico, presencia/ausencia de cadenas glucídicas y conformación dependiendo de la célula o del hospedador que produce el anticuerpo o del método de purificación como se describe a continuación. Sin embargo, en la presente divulgación se incluye un anticuerpo resultante, siempre que sea funcionalmente equivalente a un anticuerpo de la presente divulgación. Por ejemplo, cuando un anticuerpo de la presente divulgación se expresa en células procariontas, por ejemplo, *E. coli*, se añadirá un resto de metionina al extremo N terminal de la secuencia de aminoácidos del anticuerpo original. Dichos anticuerpos están incluidos en la presente divulgación.

Los anticuerpos de la presente divulgación pueden ser anticuerpos con cadenas glucídicas alteradas. Los expertos en la materia conocen métodos para modificar cadenas glucídicas de anticuerpos, e incluyen, por ejemplo, métodos para mejorar la CCDA (citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos) modificando la glucosilación del anticuerpo, métodos para ajustar la CCDA determinando la presencia o ausencia de fucosa en las cadenas glucídicas del anticuerpo, métodos para preparar anticuerpos que tengan cadenas glucídicas que no contengan fucosa de núcleo α -16 produciendo anticuerpos en células YB2/0, y métodos para añadir cadenas glucídicas que tengan GlcNAc bisectante (véanse los documentos WO 99/54342; WO 00/61739; WO 02/31140; WO 02/79255, etc.).

Los anticuerpos de la presente divulgación se pueden producir mediante métodos conocidos usando como inmunógeno un polipéptido mutante de la presente invención (procedente de mamíferos tales como seres humanos y ratones) o un fragmento del mismo. Específicamente, los mamíferos no humanos se inmunizan mediante un método de inmunización conocido, usando, como antígeno sensibilizante, un antígeno deseado o células que expresen un antígeno deseado. Las células inmunitarias preparadas a partir de los animales inmunizados, se fusionan con células parentales conocidas mediante un método general de fusión celular. Las células resultantes productoras de anticuerpos monoclonales (hibridomas) se clasifican mediante métodos de exploración generales, y los anticuerpos monoclonales se preparan cultivando las células.

Los mamíferos no humanos a inmunizar incluyen, por ejemplo, animales tales como ratones, ratas, conejos, ovejas, monos, cabras, burros, vacas, caballos y cerdos. El antígeno se puede preparar usando un polinucleótido que codifica el polipéptido mutante de la presente invención según métodos conocidos, por ejemplo, mediante métodos que usan baculovirus (véase, por ejemplo, el documento WO 98/46777) o similares.

Se pueden preparar hibridomas, por ejemplo, según el método de Milstein *et al.* (Kohler, G. y Milstein, C., *Methods Enzymol.* (1981) 73: 3-46) o métodos similares. Cuando la inmunogenicidad de un antígeno es baja, la inmunización puede realizarse después de ligar el antígeno con una macromolécula que tenga inmunogenicidad, tal como albúmina.

En una divulgación, los anticuerpos que se unen a los polipéptidos mutantes de la presente invención, incluyen anticuerpos monoclonales que se unen a los polipéptidos mutantes de la presente invención. Los inmunógenos para preparar anticuerpos monoclonales que tengan actividad de unión con un polipéptido mutante de la presente invención, no están particularmente limitados, siempre que se puedan preparar anticuerpos que tengan actividad de unión con el polipéptido mutante de la presente invención.

Mientras tanto, la actividad de un anticuerpo para unirse a un polipéptido mutante de la presente invención, se puede analizar mediante métodos conocidos por los expertos en la materia.

Mientras tanto, los anticuerpos monoclonales también se pueden obtener mediante inmunización con ADN. La inmunización con ADN es un método en el que un ADN vector, construido de tal manera que un gen que codifica la proteína antigénica pueda expresarse en un animal a inmunizar, se administra al animal, y el inmunógeno se expresa en el cuerpo del animal para proporcionar inmunestimulación. En comparación con los métodos de inmunización habituales basados en la administración de antígenos proteicos, se espera que la inmunización con ADN sea ventajosa por que:

- permite la inmunestimulación mientras conserva la estructura de una proteína de membrana; y
- no es preciso purificar el inmunógeno.

Para obtener anticuerpos monoclonales mediante inmunización con ADN, en primer lugar, un polinucleótido que codifica un polipéptido mutante de la presente invención se administra a un animal que se va a inmunizar. El polinucleótido que codifica un polipéptido mutante de la presente invención, puede sintetizarse según un método descrito anteriormente mediante técnicas conocidas, tal como PCR. El ADN resultante (polinucleótido) se inserta en un vector de expresión apropiado y después se administra a un animal que se va a inmunizar. El vector de expresión incluye cualquiera de los vectores descritos anteriormente (por ejemplo, vectores de expresión disponibles en el mercado, tal como pcDNA3.1). Los vectores pueden administrarse a un organismo vivo mediante métodos habitualmente usados. Por ejemplo, se puede realizar inmunización con ADN, usando, por ejemplo, una pistola de genes para inyectar en las células partículas de oro inmovilizadas con un vector de expresión. Un método preferido para obtener anticuerpos monoclonales es realizar una inmunización de refuerzo con células que expresan el polipéptido mutante de la presente invención después de la inmunización con ADN.

Una vez que el mamífero se inmuniza como se describió anteriormente y que se demuestra que el nivel sérico de un anticuerpo deseado aumenta, se recogen las células inmunitarias del mamífero y se someten a fusión celular. En particular, las células inmunitarias preferidas son esplenocitos.

Las células de mieloma de mamífero se usan para la fusión con las células inmunitarias anteriores. Se prefiere que, para la exploración, las células de mieloma tengan marcadores de selección apropiados. El marcador de selección se refiere a un fenotipo que permite (o no permite) la supervivencia en condiciones de cultivo particulares. Los marcadores de selección conocidos incluyen, deficiencia de hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa (en lo sucesivo abreviada

como "deficiencia de HGPRT" (por las siglas del inglés *hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransferase*) y deficiencia de timidina cinasa (en lo sucesivo abreviada como "deficiencia de TK" (por las siglas del inglés *thymidine kinase*)). Las células deficientes en HGPRT o TK, presentan sensibilidad a hipoxantina-aminoptericina-timidina (en lo sucesivo abreviada como "sensibilidad a HAT" (por las siglas del inglés *hypoxanthine-aminopterin-thymidine*)). En el medio de selección HAT, las células sensibles a HAT no pueden sintetizar ADN y, por lo tanto, morirán. Sin embargo, cuando se fusionan con células normales, pueden continuar sintetizando ADN mediante la ruta de recuperación de las células normales y, por lo tanto, pueden crecer incluso en el medio de selección HAT.

Las células deficientes en HGPRT o TK se pueden seleccionar usando un medio que contenga 6-tioguanina, 8-azaguanina (en lo sucesivo abreviada como "8AG") o 5'-bromodesoxiuridina. Si bien las células normales se destruyen debido a la incorporación de estos análogos de pirimidina en el ADN, las células que carecen de estas enzimas pueden sobrevivir en el medio de selección porque no pueden incorporar estos análogos de pirimidina. Otro marcador de selección denominado resistencia a G418 confiere resistencia a los antibióticos de 2-desoxiestreptamicina (análogos de gentamicina) debido al gen de resistencia a la neomicina. Se conocen diversas células de mieloma adecuadas para la fusión celular.

La fusión celular entre células inmunitarias y células de mieloma se puede llevar a cabo esencialmente según métodos conocidos, por ejemplo, el método de Kohler y Milstein *et al.* (Kohler, G. y Milstein, C., *Methods Enzymol.* (1981) 73, 3-46).

Más específicamente, la fusión celular puede llevarse a cabo, por ejemplo, en un medio de cultivo habitual en presencia de un agente promotor de fusión celular. El agente promotor de fusión incluye, por ejemplo, polietilenglicol (PEG) y virus Sendai (HVJ). Si se requiere, para mejorar la eficiencia de la fusión también se puede añadir un agente auxiliar, tal como dimetilsulfóxido.

Las células inmunitarias y las células de mieloma pueden usarse en una proporción determinada arbitrariamente. Por ejemplo, la proporción de células inmunitarias con respecto a células de mieloma es, preferentemente, de 1 a 10. Los medios de cultivo que se utilizarán para la fusión celular incluyen, por ejemplo, medios, tales como RPMI1640 y MEM, que son adecuados para el crecimiento celular de líneas de células de mieloma, y otros medios de cultivo habituales utilizados para este tipo de cultivo celular. Además, los medios de cultivo también pueden complementarse con un complemento de suero tal como suero bovino fetal (FCS, siglas del inglés *fetal calf serum*).

Cantidades predeterminadas de células inmunitarias y de células de mieloma se mezclan bien en el medio de cultivo, y después se mezclan con una solución de PEG precalentada a aproximadamente 37 °C para producir células fusionadas (hibridomas). En el método de fusión celular, por ejemplo, a las células se les puede añadir PEG con un peso molecular medio de aproximadamente 1 000 a 6 000, por lo general, a una concentración que varía de un 30 % a un 60 % (p/v). Después, la adición sucesiva del medio de cultivo apropiado mencionado anteriormente y la retirada del sobrenadante por centrifugación se repiten para eliminar el agente de fusión celular y sustancias similares, que son desfavorables para el crecimiento de hibridomas.

Los hibridomas resultantes pueden explorarse usando un medio de selección según el marcador de selección que poseen las células de mieloma usadas en la fusión celular. Por ejemplo, las células deficientes en HGPRT o TK pueden explorarse cultivándolas en un medio HAT (un medio que contiene hipoxantina, aminoptericina y timidina). Específicamente, cuando en la fusión celular se usan células de mieloma sensibles a HAT, las células fusionadas satisfactoriamente con células normales pueden crecer selectivamente en el medio HAT. El cultivo celular que usa el medio HAT anterior, continúa durante un período de tiempo suficiente para permitir que mueran todas las células excepto los hibridomas deseados (células no fusionadas). Específicamente, en general, los hibridomas deseados pueden seleccionarse cultivando las células durante varios días a varias semanas. Después, la exploración y la clonación individual de hibridomas que producen un anticuerpo de interés, se pueden llevar a cabo realizando métodos corrientes de dilución limitante.

La exploración y la clonación individual de un anticuerpo de interés se pueden llevar a cabo adecuadamente mediante métodos de exploración conocidos basados en la reacción de antígeno-anticuerpo. Por ejemplo, un antígeno que está unido a un transportador, tal como perlas fabricadas de poliestireno o similares y placas de microtitulación de 96 pocillos disponibles en el mercado, reacciona después con el sobrenadante de cultivo del hibridoma. A continuación, el transportador se lava y después se hace reaccionar con un anticuerpo secundario marcado con enzima o un marcador similar. Cuando el sobrenadante de cultivo contiene un anticuerpo de interés reactivo contra el antígeno sensibilizante, el anticuerpo secundario se une al transportador mediante este anticuerpo. Finalmente, el anticuerpo secundario unido al transportador se detecta para determinar si el sobrenadante de cultivo contiene el anticuerpo de interés. Los hibridomas que producen un anticuerpo deseado capaz de unirse al antígeno, pueden clonarse mediante el método de dilución limitante o un método similar.

Además del método descrito anteriormente para preparar hibridomas a través de la inmunización de un animal no humano con un antígeno, también se pueden obtener anticuerpos de interés sensibilizando linfocitos humanos con un antígeno. Específicamente, en primer lugar, los linfocitos humanos se sensibilizan *in vitro* con el polipéptido mutante de la presente invención. Después, los linfocitos sensibilizados se fusionan con un compañero de fusión apropiado.

Por ejemplo, como compañero de fusión pueden usarse células de mieloma procedentes de ser humano con capacidad de dividirse permanentemente (véase la publicación JP-B (*Kokoku*) H01-59878). Los anticuerpos obtenidos mediante este método son anticuerpos humanos que tienen una actividad de unión al polipéptido mutante de la presente invención.

5 La secuencia de nucleótidos codifica un anticuerpo que se une al polipéptido mutante de la presente invención obtenido por el método descrito anteriormente o similar, y su secuencia de aminoácidos puede obtenerse mediante métodos conocidos por los expertos en la materia.

10 Basándose en la secuencia obtenida del anticuerpo que se une al polipéptido mutante de la presente invención, el anticuerpo que se une al polipéptido mutante de la presente invención puede prepararse mediante técnicas de recombinación genética conocidas por los expertos en la materia. Específicamente, se puede construir un polinucleótido que codifique un anticuerpo basándose en la secuencia del anticuerpo que reconoce los polipéptidos mutantes de la presente invención, insertada en un vector de expresión, y después expresada en células hospedoras apropiadas (véase, por ejemplo, Co, M. S. et al., *J. Immunol.* (1994) 152, 2968-2976; Better, M. y Horwitz, A. H., *Methods Enzymol.* (1989) 178, 476-496; Pluckthun, A. y Skerra, A., *Methods Enzymol.* (1989) 178, 497-515; Lamoyi, E., *Methods Enzymol.* (1986) 121, 652-663; Rousseaux, J. et al., *Methods Enzymol.* (1986) 121, 663-669; Bird, R. E. y Walker, B. W., *Trends Biotechnol.* (1991) 9, 132-137).

20 Los vectores incluyen vectores M13, vectores pUC, pBR322, pBluescript y pCR-Script. Como alternativa, cuando se busca subclonar y escindir ADNc, los vectores incluyen, por ejemplo, pGEM-T, pDIRECT y pT7, además de los vectores descritos anteriormente. Los vectores de expresión son particularmente útiles cuando se usan vectores para producir los anticuerpos de la presente divulgación. Por ejemplo, cuando se busca la expresión en *E. coli*, tal como JM109, DH5 α , HB101 y XL1-Blue, los vectores de expresión no solo tienen las características anteriores que permiten la amplificación del vector en *E. coli*, sino también deben portar un promotor que permita la expresión eficaz en *E. coli*, por ejemplo, el promotor lacZ (Ward et al., *Nature* (1989) 341: 544-546; FASEB J. (1992) 6: 2422-2427), el promotor araB (Better et al., *Science* (1988) 240: 1041-1043), el promotor T7 o similares. Dichos vectores incluyen pGEX-5X-1 (Pharmacia), el "sistema QIAexpress" (Qiagen), pEGFP o pET (en este caso, el hospedador es preferentemente BL21 que expresa la ARN polimerasa de T7) además de los vectores descritos anteriormente.

25 Los vectores de expresión de plásmido pueden contener secuencias señal para la secreción de anticuerpos. Como secuencia señal para la secreción de anticuerpos, cuando una proteína se secreta en el periplasma de *E. coli*, se puede usar una secuencia señal pelB (Lei, S. P. et al *J. Bacteriol.* (1987) 169, 4379). El vector se puede introducir en células hospedoras, por ejemplo, mediante los métodos de cloruro de calcio o electroporación.

35 Además de los vectores para *E. coli*, los vectores para producir los anticuerpos de la presente divulgación, incluyen vectores de expresión de mamíferos (por ejemplo, pcDNA3 (Invitrogen), pEF-BOS (Nucleic Acids. Res. 1990, 18(17), p5322), pEF y pCDM8), vectores de expresión procedentes de células de insecto (por ejemplo, el "sistema de expresión de baculovirus Bac-to-BAC" (Gibco-BRL) y pBacPAK8), vectores de expresión procedentes de plantas (por ejemplo, pMH1 y pMH2), vectores de expresión procedentes de virus de animales (por ejemplo, pHSV, pMV y pAdexLcw), vectores de expresión de retrovirus (por ejemplo, pZIPneo), vectores de expresión de levaduras (por ejemplo, el "kit de expresión en *Pichia*" (Invitrogen), pNV11 y SP-Q01), y vectores de expresión en *Bacillus subtilis* (por ejemplo, pPL608 y pKTH50), por ejemplo.

45 Cuando se busca la expresión en células animales, tales como células CHO, COS y NIH3T3, los vectores de expresión deben tener un promotor esencial para la expresión en células, por ejemplo, el promotor de SV40 (Mulligan et al., *Nature* (1979) 277, 108), el promotor de LTR (*long terminal repeat, repetición terminal larga*) del VLMM (virus de la leucemia murina de Moloney), el promotor de EF1 α (Mizushima et al., *Nucleic Acids Res.* (1990) 18: 5322) y el promotor de CMV (citomegalovirus), y más preferentemente, tienen un gen para seleccionar células transformadas (por ejemplo, un gen de resistencia a fármacos que permite la evaluación usando un agente (neomicina, G418 o similar)). Como vectores con dichas características se incluyen pMAM, pDR2, pBK-RSV, pBK-CMV, pOPRSV y pOP13, por ejemplo.

55 Además, para la expresión de genes estable y la amplificación de genes en las células, se puede usar el siguiente método: Células CHO deficientes en una ruta de síntesis de ácido nucleico se introducen con un vector (por ejemplo, pSV2-dhfr ("Molecular Cloning 2ª edición", Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989)) que porta un gen de DHFR que compensa la deficiencia, y el vector se amplifica usando metotrexato (MTX). Como alternativa, para la expresión transitoria de genes se puede usar el siguiente método: células COS, con un gen que expresa el antígeno T de SV40 en su cromosoma, se transforman con un vector (pcD y similar) con un origen de replicación de SV40. También se pueden usar orígenes de replicación procedentes de poliomavirus, adenovirus, virus del papiloma bovino (VPB) y similares. Para amplificar el número de copias de genes en las células hospedoras, los vectores de expresión pueden portar adicionalmente marcadores de selección, tales como el gen de la aminoglucosidotransferasa (APH), el gen de la timidina cinasa (TK), el gen de *E. coli* de xantina-guanina fosforribosiltransferasa (Ecogpt) y el gen de la dihidrofolato reductasa (dhfr).

65 Los anticuerpos de la presente divulgación obtenidos por los métodos descritos anteriormente, se pueden aislar del

interior de las células hospedadoras o del exterior de las células (el medio o similar) y purificarlos hasta la homogeneidad. Los anticuerpos se pueden aislar y purificar mediante métodos habitualmente usados para el aislamiento y la purificación de anticuerpos, y el tipo de método no está limitado. Por ejemplo, los anticuerpos se pueden aislar y purificar mediante selección y combinación apropiada de columna de cromatografía, filtración, ultrafiltración, desestabilización salina, precipitación con disolvente, extracción con disolvente, destilación, inmunoprecipitación, electroforesis en gel de poliacrilamida con SDS, isoelectroenfoque, diálisis, recristalización y métodos similares.

Las cromatografías incluyen, por ejemplo, cromatografía de afinidad, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía hidrófoba, filtración en gel, cromatografía de fase inversa y cromatografía de adsorción (Strategies for Protein Purification and Characterization: A Laboratory Course Manual. Ed Daniel R. Marshak et al., Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996). Los métodos cromatográficos descritos anteriormente se pueden llevar a cabo usando cromatografía de líquidos, por ejemplo, HPLC y FPLC. Las columnas que se pueden usar para la cromatografía de afinidad incluyen columnas de proteína A y columnas de proteína G. Las columnas que usan proteína A incluyen, por ejemplo, Hyper D, POROS y Sepharose FF (GE Amersham Biosciences). La presente divulgación incluye anticuerpos que están muy purificados usando estos métodos de purificación.

La actividad de unión al polipéptido mutante de los anticuerpos obtenidos de la presente invención, se puede determinar mediante métodos conocidos por los expertos en la materia. Los métodos para determinar la actividad de unión a antígeno de un anticuerpo incluyen, por ejemplo, ELISA (enzimoinmunoanálisis de adsorción), EIA (enzimoinmunoanálisis), RIA (radioinmunoanálisis) y método de anticuerpos fluorescentes. Por ejemplo, cuando se usa enzimoinmunoanálisis, se añaden muestras que contienen anticuerpos, tales como anticuerpos purificados y sobrenadantes de cultivo de células productoras de anticuerpos, a placas recubiertas de antígeno. Se añade un anticuerpo secundario marcado con una enzima, tal como fosfatasa alcalina y las placas se incuban. Después del lavado, se añade un sustrato enzimático, tal como fosfato de p-nitrofenilo y para evaluar la actividad de unión al antígeno se mide la absorbancia.

En la presente invención, "cáncer" generalmente se refiere a neoplasia maligna que puede ser metastásica o no metastásica. Por ejemplo, como ejemplos no limitantes de cáncer que se desarrolla a partir de tejidos epiteliales, tales como el tubo digestivo y la piel, se incluyen tumor cerebral, cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer duodenal, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de cuello uterino, cáncer de cuerpo uterino, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer colorrectal, cáncer de colon, cáncer de vejiga y cáncer de ovario. Mientras tanto, como ejemplos no limitantes de sarcoma que se desarrolla a partir de tejidos no epiteliales (estroma), tales como los músculos, se incluyen osteosarcoma, condrosarcoma, rabdomiosarcoma, leiomiomasarcoma, liposarcoma y angiosarcoma. Asimismo, como ejemplos no limitantes de cáncer hematológico derivado de órganos hematopoyéticos se incluyen linfoma maligno, incluido linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin, leucemia, incluyendo leucemia mielocítica aguda, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfática aguda y leucemia linfática crónica, y mieloma múltiple.

En la presente invención, el cáncer incluye cualquier tumor de tejido patológico recientemente desarrollado (neoplasia). En la presente invención, la neoplasia conduce a la formación de un tumor que se caracteriza por una neovascularización parcial. La neoplasia puede ser benigna, por ejemplo, angioma, glioma y teratoma, o maligna, por ejemplo, cáncer, sarcoma, tumor glial, astrocitoma, neuroblastoma y retinoblastoma.

En la presente invención, como ejemplos preferidos de cáncer se incluyen cáncer de vejiga, tumor cerebral, carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma epidermoide de pulmón, melanoma cutáneo, cáncer de endometrio, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer del conducto colédoco, cáncer de la vías biliares y cáncer de hígado.

En la presente invención, "tejido canceroso" se refiere a un tejido que contiene al menos una célula cancerosa. Por ejemplo, como los tejidos cancerosos contienen células cancerosas y vasos sanguíneos, tejido canceroso se refiere a todos los tipos de células que contribuyen a la formación de masa tumoral que contiene células cancerosas y células endoteliales. En el presente documento, masa tumoral se refiere a focos de tejido tumoral. El término "tumor" se usa generalmente para referirse a neoplasia benigna o maligna.

La presente divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo descrito anteriormente o un fragmento de unión a antígeno del mismo, oligonucleótidos, o un compuesto.

En la presente invención, generalmente, la composición farmacéutica se refiere a un agente farmacéutico para su uso en el tratamiento de enfermedades.

Las composiciones farmacéuticas para el uso de la presente invención pueden formularse mediante métodos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, estas composiciones pueden usarse por vía parenteral, en forma de soluciones o suspensiones estériles inyectables que incluyen agua u otro líquido farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, dichas composiciones pueden formularse mezclando, en una forma de dosis unitaria requerida por la práctica de fabricación farmacéutica generalmente aprobada, combinando apropiadamente con transportadores

o medios farmacológicamente aceptables, específicamente agua estéril, solución salina fisiológica, aceite vegetal, un agente emulsionante, de suspensión, tensioactivo, estabilizante, aromatizante, excipiente, vehículo, conservante, aglutinante, o similares. La cantidad de principio activo en dichas formulaciones se ajusta para que se pueda obtener una cantidad apropiada dentro de un intervalo especificado.

5 Las composiciones estériles para inyección pueden formularse según la práctica general de formulación usando vehículos tales como agua destilada para inyección. Como soluciones acuosas para inyección se incluyen, por ejemplo, solución salina fisiológica y soluciones isotónicas que contienen glucosa u otros adyuvantes (por ejemplo, D-sorbitol, D-manosa, D-manitol y cloruro de sodio). Estas pueden usarse en combinación con solubilizadores apropiados, por ejemplo, alcohol (etanol, etc.), polialcohol (propilenglicol, polietilenglicol, etc.) y detergentes no iónicos (Polysorbate 80™, HCO-50, etc.).

10 Como aceites se incluyen aceite de sésamo y aceites de soja. El benzoato de bencilo y/o el alcohol bencílico se pueden usar en combinación como solubilizantes. También es posible combinar tampones (por ejemplo, tampón de fosfato y tampón de acetato de sodio), calmantes (por ejemplo, clorhidrato de procaína), estabilizantes (por ejemplo, alcohol bencílico y fenol) y/o antioxidantes. Las ampollas apropiadas se cargan con las inyecciones preparadas.

15 Las composiciones farmacéuticas para su uso de la presente invención se administran preferentemente por vía parenteral. Por ejemplo, las composiciones se administran en una forma inyectable, o en una forma para administración transnasal, administración transpulmonar o administración transdérmica. Por ejemplo, pueden administrarse por vía sistémica o local por inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, inyección subcutánea, o similar.

20 Los métodos de administración se pueden seleccionar de manera apropiada en función de la edad y los síntomas del paciente. La dosis de una composición farmacéutica que contiene una molécula de unión a antígeno puede ser, por ejemplo, de 0,0001 mg a 1 000 mg/kg en cada administración. Como alternativa, la dosis puede ser, por ejemplo, de 0,001 a 100 000 mg por paciente. Sin embargo, la presente invención no está limitada a los valores numéricos descritos anteriormente. La dosificación y el método de administración varían en función del peso, la edad, síntomas y factores similares del paciente. Teniendo en cuenta los factores descritos anteriormente, los expertos en la materia pueden establecer una dosificación y un método de administración apropiados.

25 Los aminoácidos en las secuencias de aminoácidos descritas en el presente documento, pueden modificarse después de la traducción (por ejemplo, los expertos en la materia conocen bien la modificación de la glutamina N-terminal en ácido piroglutámico mediante piroglutamilación). Naturalmente, dichos aminoácidos modificados postraduccionalmente también se incluyen en las secuencias de aminoácidos de la presente invención.

30 La presente divulgación también se refiere a métodos para detectar un polipéptido mutante de la presente invención descrito anteriormente o la presente invención se refiere a métodos para detectar un polinucleótido que codifica el polipéptido mutante en muestras de sujetos (incluidos pacientes con cáncer y personas sanas).

35 La presencia o ausencia de un polipéptido mutante de la presente invención en una muestra de un sujeto, puede analizarse y determinarse, por ejemplo, usando una reacción de antígeno-anticuerpo que se realiza poniendo en contacto un anticuerpo descrito anteriormente o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a un polipéptido mutante de la presente invención, con una muestra (tejido tumoral, tejido normal y diversas muestras biológicas de líquidos corporales que contienen células cancerosas o normales (sangre, suero, orina, saliva, ascitis, derrame pleural, etc.)) recogida de un sujeto (paciente con cáncer, persona que puede verse afectada por cáncer, persona en riesgo de contraer cáncer o persona sana; sin embargo, no está limitado a seres humanos).

40 En una reacción antígeno-anticuerpo, el antígeno (es decir, un polipéptido mutante de la presente invención), puede detectarse, por ejemplo, usando un inmunoensayo convencional.

45 En la presente divulgación, inmunoensayo se refiere a un método para detectar un polipéptido mutante de la presente invención en una muestra (tejido tumoral, tejido normal y diversas muestras biológicas de líquidos corporales que contienen células cancerosas o normales (sangre, suero, orina, saliva, ascitis, derrame pleural, etc.)) basándose en el mecanismo de reacción entre un antígeno (es decir, un polipéptido mutante de la presente invención) y un anticuerpo que se une al antígeno o fragmento de unión a antígeno del mismo. En la presente divulgación se incluye cualquier inmunoensayo siempre que éste sea un método que pueda detectar los polipéptidos de fusión de la presente divulgación.

50 En la presente divulgación, en el inmunoensayo, pueden aplicarse los principios de diversos métodos tales como los descritos en "Kousou Men-eki Sokutei Hou (inmunoensayo enzimático)" (3ª ed., eds., Eiji Ishikawa et al., Igakushoin, 1987). Específicamente, estos diversos métodos pueden llevarse a cabo utilizando uno o más anticuerpos que se unen a un antígeno de interés para capturar (atrapar) el antígeno que se va a detectar en una muestra.

55 Los principios que pueden aplicarse incluyen, preferentemente, por ejemplo, métodos en fase sólida de un anticuerpo sencillo, métodos en fase líquida de un anticuerpo doble, métodos en fase sólida de un anticuerpo doble, métodos de

tipo sándwich y métodos de un solo proceso, tales como los descritos en la publicación JP-B (Kokoku) H02-39747. Mientras tanto, los ensayos basados en la reacción de antígeno-anticuerpo, también incluyen la técnica de enzimoimmunoensayo multiplicado (EMIT, siglas del inglés *enzyme multiplied immunoassay technique*), enzimoimmunoensayo de canalización, enzimoimmunoensayo mediado con modulador enzimático (EMMIA, por las siglas del inglés *enzyme modulator mediated enzyme immunoassay*), enzimoimmunoensayo con inhibidor, ensayo inmunoenzimométrico, enzimoimmunoensayo mejorado e inmunoensayo de enlace proximal.

En la presente divulgación, dependiendo del objetivo del ensayo, es posible seleccionar y utilizar cualquiera de los principios de inmunoensayo apropiados, tales como los descritos anteriormente.

Los inmunoensayos de la presente divulgación también incluyen métodos de tipo sándwich que usan un anticuerpo marcado con biotina o enzimas, y placas de microtitulación con múltiples pocillos que tienen diversos pocillos, incluida una microplaca de 96 pocillos, así como métodos de un solo proceso que utilizan perlas y anticuerpos marcados con biotina o enzimas tales como peroxidasa.

Como se ha descrito anteriormente, los anticuerpos que se unen a un polipéptido mutante de la presente invención o fragmentos de unión a antígeno del mismo, que se usan en los inmunoensayos de la presente divulgación, puede marcarse con una sustancia marcadora que puede proporcionar una señal detectable por sí misma o al reaccionar con otras sustancias.

Dichas sustancias marcadoras incluyen, por ejemplo, enzimas, sustancias fluorescentes, sustancias quimioluminiscentes, biotina, avidina y radioisótopos. Más específicamente, las sustancias incluyen enzimas tales como peroxidasa (por ejemplo, peroxidasa de rábano picante), fosfatasa alcalina, β -D-galactosidasa, glucosa oxidasa, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, alcohol deshidrogenasa, malato deshidrogenasa, penicilinas, catalasa, apoglucosaoxidasa, ureasa, luciferasa y acetilcolinesterasa; sustancias fluorescentes tales como isotiocianato de fluoresceína, ficobiliproteína, quelatos de metales de tierras raras, cloruro de dansilo e isotiocianato de tetrametilrodamina; radioisótopos, tales como ^3H , ^{14}C , ^{125}I y ^{131}I ; biotina; avidina; y sustancias quimioluminiscentes.

Dichos radioisótopos y sustancias fluorescentes pueden proporcionar una señal detectable por sí mismos.

Mientras tanto, las enzimas, las sustancias quimioluminiscentes, la biotina y la avidina, no pueden proporcionar ninguna señal detectable por sí mismas, aunque proporcionan una señal detectable cuando reaccionan con una o más sustancias diferentes.

Por ejemplo, cuando se usa una enzima, se necesita al menos un sustrato. Se usan diversos sustratos según el tipo de método de ensayo de actividad enzimática (ensayo colorimétrico, ensayo fluorescente, ensayo bioluminiscente, ensayo quimioluminiscente, etc.). Por ejemplo, el peróxido de hidrógeno se usa como sustrato para la peroxidasa. Mientras tanto, la biotina generalmente reacciona con al menos avidina o avidina modificada con enzimas, pero los sustratos no están limitados a estos. Si fuera necesario, también es posible utilizar diversas sustancias cromogénicas según los sustratos.

La presencia o ausencia de un polinucleótido que codifica un polipéptido mutante de la presente invención en una muestra de un sujeto, puede analizarse y determinarse, por ejemplo, según métodos habituales que utilizan diversos oligonucleótidos (un par de cebadores oligonucleotídicos, sondas oligonucleotídicas, etc.) de la presente divulgación descritos anteriormente, y ARNm, ADNc preparado usando, como molde, ARNm, ADN genómico, o similar, en una muestra (tejido tumoral, tejido normal y diversas muestras biológicas de líquidos corporales que contienen células cancerosas o normales (sangre, suero, orina, saliva, ascitis, derrame pleural, etc.)) recogida de un sujeto (paciente con cáncer, persona que puede verse afectada por cáncer, persona en riesgo de contraer cáncer o persona sana; sin embargo, no se limita a seres humanos) usando diversos métodos de análisis de genes. Dichos métodos de análisis de genes incluyen, por ejemplo, transferencia Northern, reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*), transferencia Southern, reacción en cadena de la ligasa (LCR, *ligase chain reaction*), amplificación por desplazamiento de cadena (SDA, *strand displacement amplification*), amplificación basada en secuencias de ácidos nucleicos (NASBA, *nucleic acid sequence-based amplification*), amplificación isotérmica y quimérica iniciada por cebador de ácidos nucleicos (ICAN, *isothermal and chimeric primer-initiated amplification of nucleic acids*), amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP, *loop-mediated isothermal amplification*), método de TMA (sistema TMA de Gen-Probe), micromatriz y método de secuenciación de nueva generación.

Estos ensayos utilizan la hibridación de los oligonucleótidos de la presente divulgación con un polinucleótido procedente de una muestra que codifica un polipéptido mutante de la presente invención. Las condiciones rigurosas deseadas para dicha hibridación incluyen, por ejemplo, las condiciones de urea 6 M, SDS al 0,4 %, 0,5x SSC y una temperatura de 37 °C; y condiciones de hibridación de rigurosidad equivalente. Dependiendo del objetivo, es posible usar condiciones más rigurosas, por ejemplo, urea 6 M, SDS al 0,4 % y 0,1x SSC y una temperatura de 42 °C.

La presente invención también se refiere a kits para detectar, en muestras de sujetos descritos anteriormente (incluidos pacientes con cáncer y personas sanas), un polinucleótido descrito anteriormente que codifica el polipéptido mutante.

Específicamente, los *kits* de detección de la presente divulgación pueden contener un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno, descrito anteriormente, que se une a un polipéptido mutante de la presente invención (incluidos anticuerpos, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, marcados con diversas sustancias marcadoras descritas anteriormente). Dependiendo del objetivo de cada inmunoensayo descrito anteriormente, los *kits* también pueden contener diversos reactivos de detección (enzimas, sustratos, etc.) y manuales de instrucciones.

Específicamente, los *kits* de detección de la presente invención, pueden contener diversos oligonucleótidos de la presente divulgación descritos anteriormente (un par de cebadores oligonucleotídicos, sondas oligonucleotídicas, etc.) que hibridan con ARNm procedente de un polinucleótido que codifica un polipéptido mutante de la presente invención descrito anteriormente, ADNc preparado usando, como molde, ARNm, o ADN genómico. Según el objetivo de cada análisis de genes, los *kits* también pueden contener diversos reactivos (enzimas, otros oligonucleótidos, ácido nucleico, tampón de reacción, etc.) y manuales de instrucciones.

La presente invención también se refiere a métodos de ensayo para determinar la presencia o ausencia de resistencia a diversos inhibidores de FGFR, para predecir la respuesta de un sujeto al tratamiento con inhibidores de FGFR, o predecir los efectos de los inhibidores de FGFR en el tratamiento del cáncer, basándose en la presencia o ausencia de polipéptidos mutantes de la presente invención o polinucleótidos que codifican esos polipéptidos mutantes, en muestras aisladas de los sujetos.

Específicamente, los métodos de la presente invención son, por ejemplo, métodos de ensayo y de determinación de la presencia o ausencia de polipéptidos mutantes de la presente invención en muestras (tejidos tumorales, tejidos normales o diversos líquidos corporales (tales como sangre, suero, orina y saliva) que contienen células cancerosas o células normales) recogidas de sujetos (pacientes con cáncer, que pueden tener cáncer, aquellos en riesgo de tener cáncer, o personas sanas, sin limitarse a seres humanos), usando los métodos descritos anteriormente y *kits* para detectar la presencia de los polipéptidos mutantes de la presente invención y, por lo tanto, ensayar para detectar la presencia o ausencia de resistencia a diversos inhibidores de FGFR, predecir la respuesta de los sujetos al tratamiento con inhibidores de FGFR, o predecir los efectos de los inhibidores de FGFR en el tratamiento del cáncer, basándose en los criterios de que la presencia del polipéptido mutante indica la presencia de resistencia a diversos inhibidores de FGFR.

Asimismo, los métodos de la presente invención son, por ejemplo, métodos de ensayo y de determinación de la presencia o ausencia de polinucleótidos que codifican los polipéptidos mutantes de la presente invención en muestras (tejidos tumorales, tejidos normales o diversos líquidos corporales (tales como sangre, suero, orina y saliva) que contienen células cancerosas o células normales) recogidas de sujetos (pacientes con cáncer, que pueden tener cáncer, aquellos en riesgo de tener cáncer, o personas sanas, sin limitarse a seres humanos) usando los métodos descritos anteriormente y *kits* para detectar polinucleótidos que codifican los polipéptidos mutantes de la presente invención y, por lo tanto, ensayar la presencia o ausencia de resistencia a diversos inhibidores de FGFR, predecir la respuesta de los sujetos al tratamiento con inhibidores de FGFR, o predecir los efectos de los inhibidores de FGFR en el tratamiento del cáncer, basándose en los criterios de que la presencia del polipéptido mutante indica la presencia de resistencia a diversos inhibidores de FGFR.

La presente invención también se refiere a métodos para seleccionar un paciente al que se le puede aplicar un antineoplásico (como se describe a continuación) que contiene un compuesto que tiene actividad inhibidora de FGFR, basándose en la presencia o ausencia de polipéptidos mutantes de la presente invención o polinucleótidos que codifican los polipéptidos mutantes en muestras aisladas de sujetos.

Específicamente, los métodos de la presente invención son, por ejemplo, métodos de ensayo y de determinación de la presencia o ausencia de polipéptidos mutantes de la presente invención en muestras (tejidos tumorales, tejidos normales o diversos líquidos corporales (tales como sangre, suero, orina y saliva) que contienen células cancerosas o células normales) recogidas de sujetos (pacientes con cáncer o que pueden tener cáncer, sin limitarse a seres humanos) usando los métodos y *kits* descritos anteriormente para detectar polipéptidos mutantes de la presente invención, y cuando se detectan los polipéptidos mutantes, seleccionar al sujeto como un paciente al que se le puede aplicar un antineoplásico (o una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer, como se describe a continuación), que contiene un compuesto que tiene actividad inhibidora de FGFR. En este caso, se prefiere el compuesto de fórmula (I) como el compuesto que tiene actividad inhibidora de FGFR. Asimismo, los métodos de la presente invención son, por ejemplo, métodos de ensayo y de determinación de la presencia o ausencia de polinucleótidos que codifican los polipéptidos mutantes de la presente invención en muestras (tejidos tumorales, tejidos normales o diversos líquidos corporales (tales como sangre, suero, orina y saliva) que contienen células cancerosas o células normales) recogidas de sujetos (pacientes con cáncer o que pueden tener cáncer, sin limitarse a los seres humanos) usando los métodos descritos anteriormente y *kits* para detectar los polinucleótidos que codifican los polipéptidos mutantes de la presente invención, y cuando se detectan los polinucleótidos que codifican los polipéptidos mutantes, seleccionar al sujeto como un paciente al que se le puede aplicar un antineoplásico (como se describe más adelante) que contiene un compuesto que tiene actividad inhibidora de FGFR. En este caso, se prefiere el compuesto de fórmula (I) como el compuesto que tiene actividad inhibidora de FGFR.

En la presente invención, las expresiones "inhibidor de FGFR" y "compuesto que tiene actividad inhibidora de FGFR"

se usan indistintamente, y se refieren a un compuesto que tiene la actividad de inhibir la actividad del FGFR mencionado anteriormente, Específicamente, uno o más FGFR arbitrarios pertenecientes a la familia de FGFR que comprende FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4, que son receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) que pertenecen a la familia de receptores de tirosina cinasa. Preferentemente, se refieren a un compuesto que tiene la actividad de inhibir la actividad del FGFR humano, y más preferentemente, a un compuesto que tiene la actividad de inhibir la actividad del FGFR3 humano que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 o 2 (secuencias de ADNc, SEQ ID NO: 3 y 4, respectivamente/números de registro de GenBank NM_000141.4 y NM_022970.3, respectivamente).

Cualquier inhibidor de FGFR se incluye en los inhibidores de FGFR siempre que los compuestos tengan la actividad de inhibir la actividad de FGFR.

Específicamente, los inhibidores de FGFR incluyen cualquiera de los compuestos, anticuerpos, productos farmacéuticos de ácido nucleico (ARNip, ácidos nucleicos de antisentido, ribozimas y similares) que tienen un mecanismo de acción de:

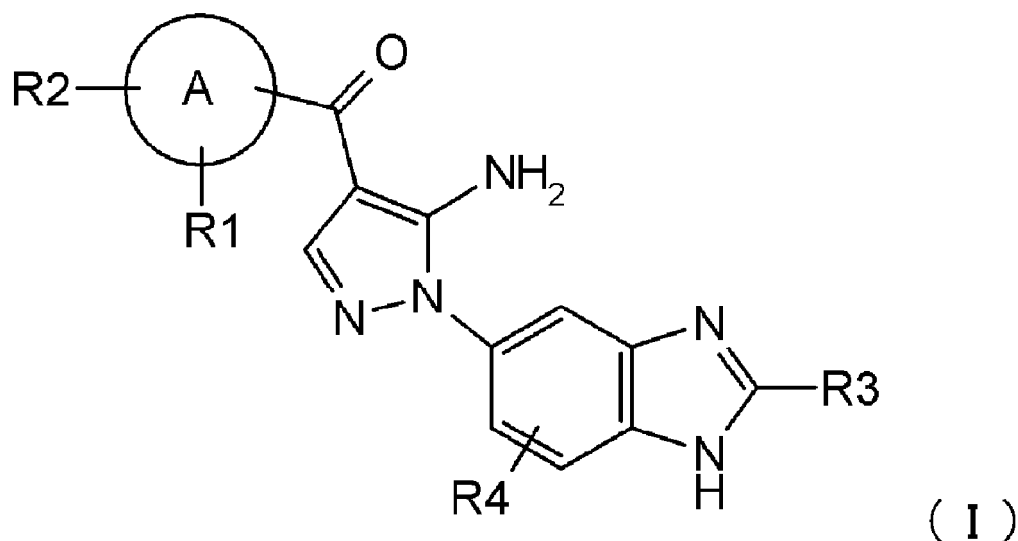
- (1) inhibición de la actividad de FGFR cinasa;
- (2) inhibición de la dimerización entre FGFR, TACC3 y BAIAP2L1;
- (3) inhibición de la señalización mediada por FGFR (ruta MAPK y ruta PI3K / AKT) (por ejemplo, inhibidores de MEK, inhibidores de RAF, inhibidores de ERK, inhibidores de PI3K, inhibidores de mTOR, inhibidores de AKT, inhibidores de PDK, inhibidores de S6K, etc.); o
- (4) inhibición de la expresión de FGFR (por ejemplo, inhibidores de ARNip, HSP90, etc.).

Los anticuerpos que tienen la actividad de inhibir la actividad de FGFR, que se incluyen como inhibidores de FGFR, comprenden anticuerpos identificados con los siguientes nombres de código: RG7444, FP-1039, AV370 y PRO-001.

Como compuestos de bajo peso molecular, que tienen la actividad de inhibir la actividad de FGFR, que se incluyen como inhibidores de FGFR, se incluyen, por ejemplo:

- (1) los compuestos desvelados en el siguiente documento de patente y en los documentos no de patente: Cancer Research, 2012, 72: 2045-2056; J. Med. Chem., 2011, 54: 7066-7083; publicaciones internacional WO 2011/016528;
- (2) los compuestos identificados con los siguientes nombres genéricos o nombres de código: AZD-4547 (compuesto C de la Tabla 1 que se describe más adelante), BGJ-398 (compuesto D de la Tabla 1 que se describe más adelante), LY-2874455, cediranib (AZD2171; compuesto E de la Tabla 1 que se describe más adelante), PD173074 (compuesto B de la Tabla 1 que se describe más adelante), regorafenib, ponatinib, orantinib, nintedanib, masitinib, lenvatinib, dovitinib (TKI258), brivanib, volasertib, golvatinib, ENMD-2076, E-3810, XL-999, XL-228, ARQ087, tivozanib, motesanib y regorafenib; y
- (3) los compuestos ilustrados más adelante; sin embargo, los inhibidores de FGFR no están limitados a los mismos:

[Compuesto 1]



en donde R₁, R₂, R₃, y R₄ cada uno representa independientemente el grupo enumerado a continuación:

- 5 R₁ representa hidrógeno, hidroxí, halógeno, ciano, nitro, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, aril C₆₋₁₀alquilo C₁₋₄, -OR₅, -NR₆R₇, -(CR₈R₉)_nZ₁, -C(O)NR₁₂R₁₃, -SR₁₄, -SOR₁₅, -SO₂R₁₆, -NR₁₇SO₂R₁₈, COOH, arilo C₆₋₁₀ que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo P, heteroarilo de 5 a 10 o heterociclilo de 3 a 10 miembros que está
- 10 opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q, -COR₁₉, -COOR₂₀, -OC(O)R₂₁, -NR₂₂C(O)R₂₃, -NR₂₄C(S)R₂₅, -C(S)NR₂₆R₂₇, -SO₂NR₂₈R₂₉, -OSO₂R₃₀, -SO₃R₃₁ o -Si(R₃₂)₃;
- 15 R₂ representa hidrógeno, hidroxí, halógeno, ciano, nitro, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, aril C₆₋₁₀alquilo C₁₋₄, -OR₅, -NR₆R₇, -(CR₈R₉)_nZ₁, -C(O)NR₁₂R₁₃, -SR₁₄, -SOR₁₅, -SO₂R₁₆, -NR₁₇SO₂R₁₈, COOH, arilo C₆₋₁₀ que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo P, heteroarilo de 5 a 10 o heterociclilo de 3 a 10 miembros que está
- 20 opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q, -COR₁₉, -COOR₂₀, -OC(O)R₂₁, -NR₂₂C(O)R₂₃, -NR₂₄C(S)R₂₅, -C(S)NR₂₆R₂₇, -SO₂NR₂₈R₂₉, -OSO₂R₃₀, -SO₃R₃₁ o -Si(R₃₂)₃; o
- 25 R₁ y R₂, junto con un átomo unido a ellos, forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por halógeno;
- R₃ representa metilo;
- R₄ representa hidrógeno;
- A es indol;
- 30 R₅ representa alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃alcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄, aldehído C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀alquilo C₁₋₃ o heterociclilalquilo C₁₋₃ de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilalquilo C₁₋₃ de 5 a 10 miembros, monohidroxí alquilo C₁₋₄, dihidroxí alquilo C₁₋₄ o trihidroxí alquilo C₁₋₄ el cual está opcionalmente sustituido por uno o más
- 35 grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q;
- R₆ y R₇, que pueden ser iguales o diferentes, cada uno representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃alquilo C₁₋₄, aril C₆₋₁₀alquilo C₁₋₃, heterociclilalquilo C₁₋₃ de 3 a 10 miembros, heteroarilalquilo C₁₋₃ de 5 a 10 miembros, monohidroxí alquilo C₁₋₄, dihidroxí alquilo C₁₋₄, trihidroxí alquilo C₁₋₄, heterociclilo de 3 a 10 miembros, aldehído C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino alquilo C₁₋₄ o ciano(alquilo C₁₋₃); o como alternativa R₆ y R₇, junto con un átomo de nitrógeno unido a ellos,
- 40 forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros o un heteroarilo de 5 a 10 miembros; n representa 1 a 3;
- R₈ y R₉, que pueden ser iguales o diferentes, cada uno representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o halógeno; o como alternativa R₈ y R₉, junto con un átomo de carbono unido a ellos, forman un anillo cicloalifático; Z₁ representa hidrógeno, NR₁₀R₁₁, -OH o heterociclilo de 3 a 10 miembros heterociclilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros que
- 45 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q;
- R₁₀ y R₁₁, que pueden ser iguales o diferentes, cada uno representa alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃alquilo C₁₋₄, ciano(alquilo C₁₋₃) o alquilsulfonil C₁₋₃alquilo C₁₋₄; o como alternativa R₁₀ y R₁₁, junto con un átomo de nitrógeno unido a ellos, forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros o un heteroarilo de 5 a 10 miembros;
- 50 R₁₂ y R₁₃, que pueden ser iguales o diferentes, cada uno representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, aril C₆₋₁₀alquilo C₁₋₄, heterociclilalquilo C₁₋₃ de 3 a 10 miembros, heteroarilalquilo C₁₋₃ de 5 a 10 miembros, ciano(alquilo C₁₋₃), alquilsulfonil C₁₋₃ alquilo C₁₋₄, anillo cicloalifático de 3 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros; o como alternativa R₁₂ y R₁₃, junto con un
- 55 átomo de nitrógeno unido a ellos, forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros o un heteroarilo de 5 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q; R₁₄ representa alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀ que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo P, o heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q;
- R₁₅ representa alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀ que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo P, o heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q;
- 60 R₁₆ representa alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀ que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo P, o heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q;
- R₁₇ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- 65 R₁₈ representa alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀ que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo P, o heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q;
- R₁₉ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q;

R₂₀ representa alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros;

R₂₁ representa alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros;

5 R₂₂ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄;

R₂₃ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros;

R₂₄ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄;

10 R₂₅ representa alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros;

R₂₆ y R₂₇, que pueden ser iguales o diferentes, cada uno representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alcoxil C₁₋₃alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, aril C₆₋₁₀alquilo C₁₋₄, heterocicilalquilo C₁₋₃ de 3 a 10 miembros, heteroarilalquilo C₁₋₃ de 5 a 10 miembros, ciano(alquilo C₁₋₃), alquilsulfonil C₁₋₃alquilo C₁₋₄ o un anillo cicloalifático de 3 a 10 miembros; o como alternativa R₂₆ y R₂₇, junto con un átomo de nitrógeno unido a ellos, forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros o un heteroarilo de 5 a 10 miembros;

15 R₂₈ y R₂₉, que pueden ser iguales o diferentes, cada uno representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alcoxil C₁₋₃alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, aril C₆₋₁₀alquilo C₁₋₄, heterocicilalquilo C₁₋₃ de 3 a 10 miembros, heteroarilalquilo C₁₋₃ de 5 a 10 miembros, ciano(alquilo C₁₋₃), alquilsulfonil C₁₋₃alquilo C₁₋₄ o un anillo cicloalifático de 3 a 10 miembros; o como alternativa R₂₈ y R₂₉, junto con un átomo de nitrógeno unido a ellos, forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros o un heteroarilo de 5 a 10 miembros;

R₃₀ representa alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros;

20 R₃₁ representa alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros;

R₃₂ representa alquilo C₁₋₄ o arilo C₆₋₁₀;

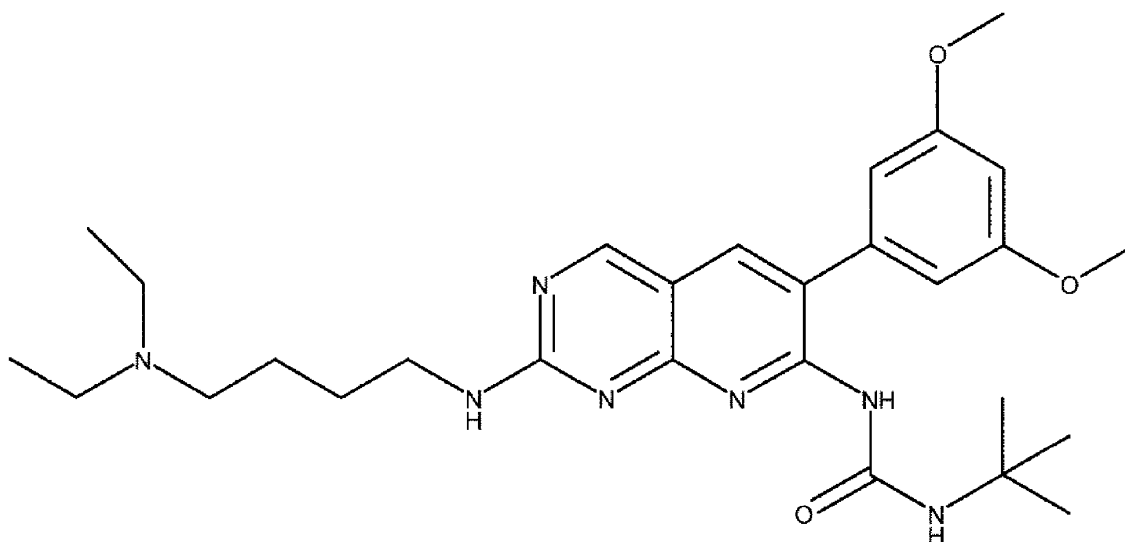
<grupo P>

30 halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -OH, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, heterocicilamino de 3 a 10 miembros, -SO₂R₁₆, -CN, -NO₂ y heterociclilo de 3 a 10 miembros;

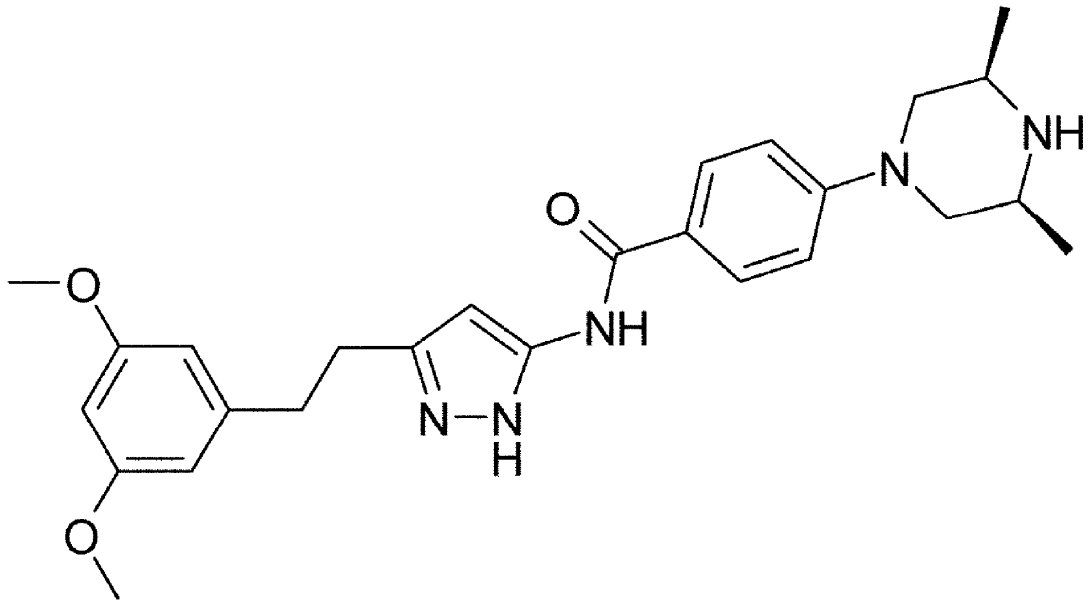
<grupo Q>

35 halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -OH, alcoxi C₁₋₃, monohidroxi alquilo C₁₋₄, dihidroxi alquilo C₁₋₄, trihidroxi alquilo C₁₋₄, heterocicil amina 3 a 10 miembros, -SO₂R₁₆, -CN, -NO₂, cicloalquilo C₃₋₇, -COR₁₉ y heterociclilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₄.

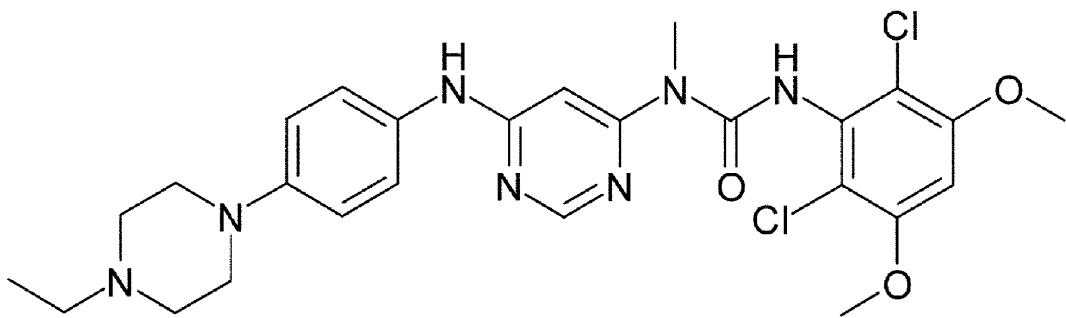
[Compuesto 2]



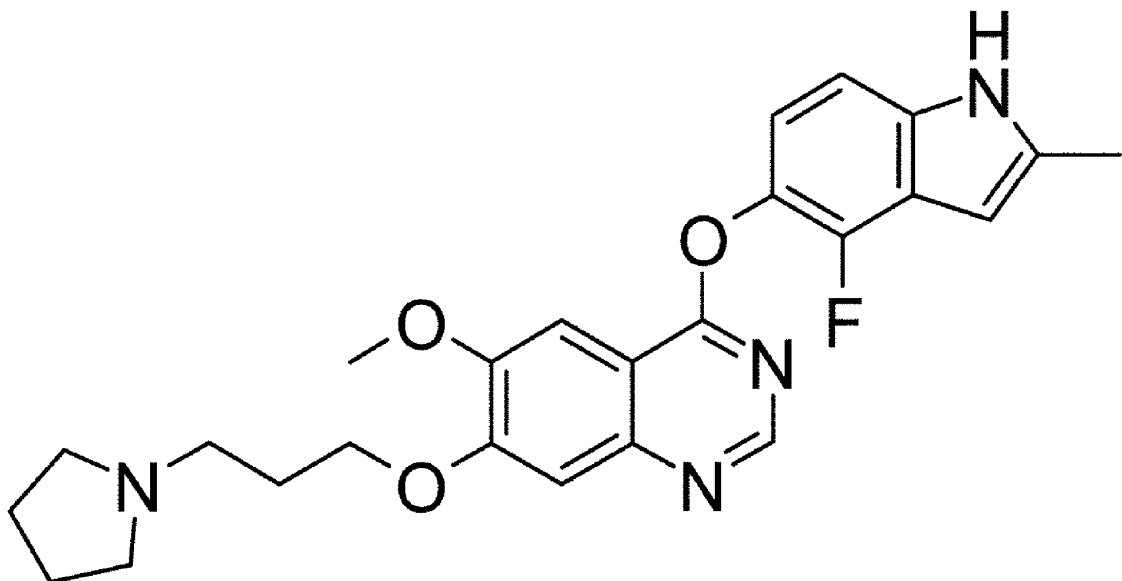
[Compuesto 3]



[Compuesto 4]

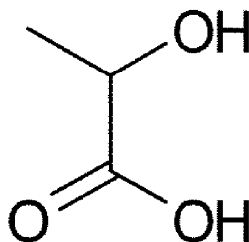
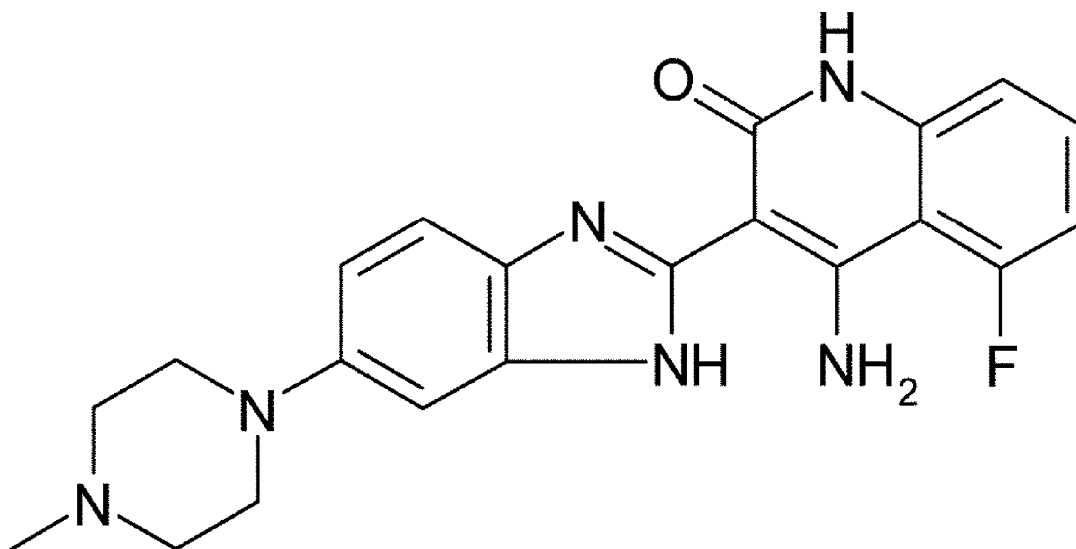


[Compuesto 5]



, o

[Compuesto 6]



5

En el presente documento, el "alquilo" se refiere a un grupo monovalente obtenido a partir de un hidrocarburo alifático retirando un átomo de hidrógeno arbitrario. No contiene heteroátomos ni enlaces carbono-carbono insaturados en la cadena principal, y tiene un subconjunto de estructuras de grupos hidrocarbilo o hidrocarburos que contienen átomos de hidrógeno y carbono. El grupo alquilo incluye estructuras lineales y ramificadas. Los grupos alquilo preferidos incluyen grupos alquilo con uno o a seis átomos de carbono (C₁₋₆; a partir de ahora en este documento, "C_{p-q}" significa que el número de átomos de carbono es de p a q), grupos alquilo C₁₋₅, grupos alquilo C₁₋₄ y grupos alquilo C₁₋₃.

De manera específica, el alquilo incluye, por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo isopropilo, grupo n-butilo, grupo isobutilo, grupo s-butilo, grupo t-butilo, grupo pentilo, grupo isopentilo, grupo 2,3-dimetilpropilo, grupo 3,3-dimetilbutilo y grupo hexilo.

En el presente documento, "alqueno" se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente que tiene al menos un doble enlace (dos átomos de carbono SP² adyacentes) e incluye los de formas lineales y ramificadas. Dependiendo de la configuración del doble enlace y los sustituyentes (si los hay), la geometría del doble enlace puede ser entgegen (E) o zusammen (Z), o configuración cis o trans. Los grupos alqueno preferidos incluyen grupos alqueno C₂₋₆.

De manera específica, el alqueno incluye, por ejemplo, grupo vinilo, grupo alilo, grupo 1-propenilo, grupo 2-propenilo, grupo 1-butenilo, grupo 2-butenilo (que incluye cis y trans), grupo 3-butenilo, grupo pentenilo y grupo hexenilo.

En el presente documento, "alquino" se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente que tiene al menos un triple enlace (dos átomos de carbono SP adyacentes) e incluye los de formas lineales y ramificadas. Los grupos alquino preferidos incluyen grupos alquino C₂₋₆.

De manera específica, el alquino incluye, por ejemplo, grupo etinilo, grupo 1-propinilo, grupo propargilo, grupo 3-butenilo, grupo pentinilo y grupo hexinilo.

El alqueno y alquino cada uno pueden tener uno, dos o más dobles enlaces o triples enlaces.

En el presente documento, "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático, monovalente, cíclico, saturado o parcialmente saturado e incluye grupos monocíclicos, anillos biciclo y anillos espiro. Los cicloalquilo preferidos incluyen grupos cicloalquilo C₃₋₇. De manera específica, el grupo cicloalquilo incluye, por ejemplo, grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo y grupo cicloheptilo.

En el presente documento, "cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo en el cual un átomo de hidrógeno arbitrario de un "alquilo" definido anteriormente está sustituido con un "cicloalquilo" definido anteriormente. Los grupos cicloalquilalquilo preferidos incluyen cicloalquil C₃₋₇alquilo C₁₋₃, y específicamente incluyen, por ejemplo, grupo ciclopropilmetilo y grupo ciclopropiletilo.

En el presente documento, "heteroátomo" se refiere a un átomo de nitrógeno (N), átomos de oxígeno (O) o átomo de azufre (S).

En el presente documento, "halógeno" se refiere a un átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo o átomo de yodo.

En el presente documento, "haloalquilo" se refiere a un grupo en el cual preferentemente de uno a nueve, más preferentemente de uno a cinco "átomos de halógeno" idénticos o diferentes, definidos anteriormente se unen a un "alquilo" definido anteriormente.

De manera específica, el haloalquilo incluye, por ejemplo, grupo clorometilo, grupo diclorometilo, grupo triclorometilo, grupo fluorometilo, grupo difluorometilo, grupo perfluoroalquilo (tal como grupo trifluorometilo y -CF₂CF₃) y grupo 2,2,2-trifluoroetilo.

En el presente documento, "alcoxi" se refiere a un grupo oxi unido con un "alquilo" definido anteriormente. Los alcoxi preferidos incluyen grupos alcoxi C₁₋₄ y grupos alcoxi C₁₋₃. De manera específica, alcoxi incluye, por ejemplo, grupo metoxi, grupo etoxi, grupo 1-propoxi, grupo 2-propoxi, grupo n-butoxi, grupo i-butoxi, grupo sec-butoxi y grupo *terc*-butoxi.

En el presente documento, "haloalcoxi" se refiere a un grupo en el cual preferentemente de uno a nueve, más preferentemente de uno a cinco átomos de halógeno idénticos o diferentes definidos anteriormente, se unen a un "alcoxi" definido anteriormente.

De manera específica, el haloalcoxi incluye, por ejemplo, grupo clorometoxi, grupo triclorometoxi y grupo trifluorometoxi.

En el presente documento, "arilo" se refiere a un anillo hidrocarburo aromático monovalente. El arilo incluye preferentemente arilo C₆₋₁₀. De manera específica, el arilo incluye, por ejemplo, grupo fenilo y grupos naftilo (por ejemplo, grupo 1-naftilo y grupo 2-naftilo).

En el presente documento, "anillo alicíclico" se refiere a un anillo de hidrocarburo no aromático, monovalente. El anillo alicíclico puede tener enlaces insaturados dentro de su anillo, y puede ser un grupo multicíclico que tiene dos o más anillos. Los átomos de carbono que constituyen el anillo pueden oxidarse para formar un carbonilo. El número de átomos que constituyen un anillo alicíclico varía preferentemente de tres a diez (anillo alifático de 3 a 10 miembros). El anillo alicíclico incluye, por ejemplo, anillo cicloalquilo, anillos cicloalquenilo y anillos cicloalquinilo.

En el presente documento, "heteroarilo" se refiere a un grupo heterocíclico aromático monovalente en el cual los átomos que constituyen el anillo incluyen preferentemente de uno a cinco heteroátomos. El heteroarilo puede estar parcialmente saturado y puede ser un anillo monocíclico o condensado (por ejemplo, un heteroarilo bicíclico condensado con un anillo de benceno o un anillo heteroarilo monocíclico). El número de átomos que constituyen el anillo varía preferentemente de cinco a diez (heteroarilo de 5 a 10 miembros).

De manera específica, el heteroarilo incluye, por ejemplo, grupo furilo, grupo tienilo, grupo pirrolilo, grupo imidazolilo, grupo pirazolilo, grupo tiazolilo, grupo isotiazolilo, grupo oxazolilo, grupo isooxazolilo, grupo oxadiazolilo, grupo tiadiazolilo, grupo triazolilo, grupo tetrazolilo, grupo piridilo, grupo pirimidilo, grupo piridazinilo, grupo pirazinilo, grupo triazinilo, grupo benzofuranilo, grupo benzotienilo, grupo benzotiadiazolilo, grupo benzotiazolilo, grupo benzoxazolilo, grupo benzoxadiazolilo, grupo benzoimidazolilo, grupo indolilo, grupo isoindolilo, grupo azaindolilo, grupo indazolilo, grupo quinolilo, grupo isoquinolilo, grupo cinnolinilo, grupo quinazolinilo, grupo quinoxalinilo, grupo benzodioxolilo, grupo indolidinilo y grupo imidazopiridilo.

En el presente documento, "heterociclilo" se refiere a un grupo heterocíclico monovalente no aromático en el cual los átomos que forman el anillo incluyen preferentemente de uno a cinco heteroátomos. El heterociclilo puede contener dobles o triples enlaces en su anillo. Los átomos de carbono pueden oxidarse para formar carbonilo. El anillo puede ser un anillo monocíclico o condensado. El número de átomos que constituyen el anillo varía preferentemente de tres a diez (heterociclilo de 3 a 10 miembros).

De manera específica, el heterociclilo incluye, por ejemplo, grupo oxetanilo, grupo dihidrofurilo, grupo tetrahydrofurilo, grupo dihidropirano, grupo tetrahydropirano, grupo tetrahydropiridilo, grupo morfolinilo, grupo tiomorfolinilo, grupo pirrolidinilo, grupo piperidinilo, grupo piperazinilo, grupo pirazolidinilo, grupo imidazolinilo, grupo imidazolidinilo, grupo oxazolidinilo, grupo isooxazolidinilo, grupo tiazolidinilo, grupo isotiazolidinilo, grupo tiadiazolidinilo, grupo azetidino, grupo oxazolidona, grupo benzodioxano, grupo benzoxazolilo, grupo dioxolano y grupo dioxano.

En el presente documento, "arilalquilo" se refiere a un grupo en el cual un átomo de hidrógeno arbitrario en un "alquilo" definido anteriormente está sustituido con un "arilo" definido anteriormente. El arilalquilo incluye preferentemente aril C₆₋₁₀alquilo C₁₋₄ y aril C₆₋₁₀alquilo C₁₋₃. De manera específica, el arilalquilo incluye, por ejemplo, grupo bencilo, grupo fenilo y grupo naftilmetilo.

En el presente documento, "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo en el cual un átomo de hidrógeno arbitrario en un alquilo definido anteriormente está sustituido con un "heteroarilo" definido anteriormente. El heteroarilalquilo incluye preferentemente heteroarilalquilo C₁₋₃ de 5 a 10 miembros. De manera específica, el heteroarilalquilo incluye, por ejemplo, grupo pirrolilmetilo, grupo imidazolilmetilo, grupo tienilmetilo, grupo piridilmetilo, grupo pirimidilmetilo, grupo quinolilmetilo y grupo piridilmetilo.

En el presente documento, "heterociclilalquilo" se refiere a un grupo en el cual un átomo de hidrógeno arbitrario en un "alquilo" definido anteriormente está sustituido con un "heterociclilo" definido anteriormente. El heterociclilalquilo incluye preferentemente heterociclilalquilo C₁₋₃ de 3 a 10 miembros. De manera específica, el heterociclilalquilo incluye, por ejemplo, grupo morfolinilmetilo, grupo morfoliniletilo, grupo tiomorfolinilmetilo, grupo pirrolidinilmetilo, grupo piperidinilmetilo, grupo piperazinilmetilo, grupo piperaziniletilo y grupo oxetanilmetilo.

En el presente documento, "monohidroxi-alquilo" se refiere a un grupo en el cual un átomo de hidrógeno arbitrario en un "alquilo" definido anteriormente está sustituido con un grupo hidroxilo. El monohidroxi-alquilo incluye preferentemente monohidroxi-alquilo C₁₋₆ y monohidroxi-alquilo C₂₋₆. De manera específica, el monohidroxi-alquilo incluye, por ejemplo, grupo hidroximetilo, grupo 1-hidroxietilo y grupo 2-hidroxietilo.

En el presente documento, "dihidroxi-alquilo" se refiere a un grupo en el cual dos átomos de hidrógeno arbitrarios en un "alquilo" definido anteriormente están sustituidos con dos grupos hidroxilo. El dihidroxi-alquilo incluye preferentemente dihidroxi-alquilo C₁₋₆ y dihidroxi-alquilo C₂₋₆. De manera específica, el dihidroxi-alquilo incluye, por ejemplo, grupo 1,2-dihidroxietilo, grupo 1,2-dihidroxi-propilo y grupo 1,3-dihidroxi-propilo.

En el presente documento, "trihidroxi-alquilo" se refiere a un grupo en el cual tres átomos de hidrógeno arbitrarios en un "alquilo" definido anteriormente están sustituidos con tres grupos hidroxilo. El trihidroxi-alquilo incluye preferentemente trihidroxi-alquilo C₁₋₆ y trihidroxi-alquilo C₂₋₆.

En el presente documento, "alcoxi-alquilo" se refiere a un grupo en el cual un átomo de hidrógeno arbitrario en un "alquilo" definido anteriormente está sustituido con un "alcoxi" definido anteriormente. El alcoxi-alquilo incluye preferentemente alcoxi C₁₋₃alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₃alquilo C₂₋₄. De manera específica, el alcoxi-alquilo incluye, por ejemplo, metoxietilo.

En el presente documento, "alcoxi-alcoxi-alquilo" se refiere a un grupo en el cual un átomo de hidrógeno arbitrario en el alquilo terminal de un "alcoxi-alquilo" definido anteriormente está sustituido con un "alcoxi" definido anteriormente. El alcoxi-alcoxi-alquilo incluye preferentemente alcoxi C₁₋₃alcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₃alcoxi C₂₋₄alquilo C₂₋₄.

En el presente documento, "amino-alquilo" se refiere a un grupo en el cual un átomo de hidrógeno arbitrario en un "alquilo" definido anteriormente está sustituido con un grupo amino. El grupo amino-alquilo incluye preferentemente amino-alquilo C₁₋₄ y amino-alquilo C₂₋₄.

En el presente documento, "alquilamino" se refiere a un grupo amino unido con un "alquilo" definido anteriormente. El alquilamino incluye preferentemente alquilamino C₁₋₄.

En el presente documento, "dialquilamino" se refiere a un grupo amino unido con dos "alquilos" definidos anteriormente. Los dos grupos alquilo pueden ser los mismos o diferentes. El dialquilamino incluye preferentemente di(alquil C₁₋₄)amino.

En el presente documento, "alquilamino-alquilo" se refiere a un grupo en el cual un átomo de hidrógeno arbitrario en un "alquilo" definido anteriormente está sustituido con un "alquilamino" definido anteriormente. El alquilamino-alquilo incluye preferentemente alquilamino C₁₋₄alquilo C₁₋₄ y alquilamino C₁₋₄alquilo C₂₋₄.

En el presente documento, "dialquilamino-alquilo" se refiere a un grupo en el cual un átomo de hidrógeno arbitrario en un "alquilo" definido anteriormente está sustituido con un "dialquilamino" definido anteriormente. El dialquilamino-alquilo incluye preferentemente di(alquil C₁₋₄)aminoalquilo C₁₋₄ y di(alquil C₁₋₄)aminoalquilo C₂₋₄.

En el presente documento, "heterociclilamino" se refiere a un grupo amino unido con un "heterociclilo" definido

anteriormente. El heterocicilamino incluye preferentemente heterocicilamino de 3 a 10 miembros.

En el presente documento, "cianoalquilo" se refiere a un grupo en el cual un átomo de hidrógeno arbitrario en un "alquilo" definido anteriormente está sustituido con un grupo ciano. El cianoalquilo incluye preferentemente ciano(alquilo C₁₋₃).

En el presente documento, "alquilsulfonilo" se refiere a un grupo sulfonilo unido con un "alquilo" definido anteriormente (es decir alquil-SO₂-). El alquilsulfonilo incluye preferentemente alquilsulfonilo C₁₋₃. De manera específica, el alquilsulfonilo incluye metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo e i-propilsulfonilo.

En el presente documento, "alquilsulfonilalquilo" se refiere a un grupo en el cual un átomo de hidrógeno arbitrario en un "alquilo" definido anteriormente está sustituido con un "alquilsulfonilo" definido anteriormente. El alquilsulfonilalquilo incluye preferentemente alquilsulfonil C₁₋₃alquilo C₁₋₄ y alquilsulfonil C₁₋₃ alquilo C₂₋₄.

Preferentemente, los compuestos representados por la fórmula (I) mostrada anteriormente son como sigue a continuación:

R₁ mostrado anteriormente, representa preferentemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, aril C₆₋₁₀alquilo C₁₋₄, -OR₅, -NP₆R₇, -(CR₈R₉)_nZ₁, -C(O)NR₁₂R₁₃, -SR₁₄, -SOR₁₅, -SO₂R₁₆, -NR₁₇SO₂R₁₈, COOH, arilo C₆₋₁₀ que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo P, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterocicilo de 3 a 10 miembros cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q, -COR₁₉, -COOR₂₀, -OC(O)R₂₁, -NR₂₂C(O)R₂₃, -NR₂₄C(S)R₂₅, -C(S)NR₂₆R₂₇, -SO₂NR₂₈R₂₉, -OSO₂R₃₀, -SO₃R₃₁ o -Si(R₃₂)₃.

R₁ mostrado anteriormente, representa más preferentemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, aril C₆₋₁₀alquilo C₁₋₄, -OR₅, -NR₆R₇, -(CR₈R₉)_nZ₁, -C(O)NR₁₂R₁₃, -SR₁₄, -SO₂R₁₆, -NR₁₇SO₂R₁₈, COOH, arilo C₆₋₁₀ el cual está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo P, o heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterocicilo de 3 a 10 miembros cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q. De manera específica, el anterior heteroarilo de 5 a 10 miembros es de manera particular, preferentemente un grupo imidazolilo, grupo tienilo, grupo piridilo, grupo piridazinilo o grupo pirazolilo. El anterior heterocicilo de 3 a 10 miembros es de manera particular, preferentemente un grupo morfolinilo, grupo tetrahidropiridilo o grupo piperidinilo.

R₂ mostrado anteriormente, representa preferentemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, aril C₆₋₁₀alquilo C₁₋₄, -OR₅, -NR₆R₇, -(CR₈R₉)_nZ₁, -C(O)NR₁₂R₁₃, -SR₁₄, -SOR₁₅, -SO₂R₁₆, -NR₁₇SO₂R₁₈, COOH, arilo C₆₋₁₀ que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo P, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterocicilo de 3 a 10 miembros cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q, -COR₁₉, -COOR₂₀, -OC(O)R₂₁, -NR₂₂C(O)R₂₃, -NR₂₄C(S)R₂₅, -C(S)NR₂₆R₂₇, -SO₂NR₂₈R₂₉, -OSO₂R₃₀, -SO₃R₃₁ o -Si(R₃₂)₃.

R₂ mostrado anteriormente, representa más preferentemente hidrógeno, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, -OR₅, arilo C₆₋₁₀ el cual está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo P, o heteroarilo de 5 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q. De manera específica, este heteroarilo de 5 a 10 miembros es de manera particular, preferentemente un grupo piridilo.

R₁ y R₂ mostrados anteriormente se pueden tomar preferentemente junto con los átomos a los que están unidos para formar heterocicilo de 3 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros. El heterocicilo o heteroarilo pueden tener un átomo de halógeno como sustituyente. De manera específica, el heterocicilo de 3 a 10 miembros formado junto con los átomos a los cuales R₁ y R₂ están unidos, es de manera particular, preferentemente un grupo dioxolanilo o grupo dioxanilo.

R₃ mostrado anteriormente, representa preferentemente hidrógeno, alquilo C₁₋₅, aril C₆₋₁₀alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₄, más preferentemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, aril C₆₋₁₀alquilo C₁₋₄ o perfluoroalquilo C₁₋₃ y de manera particular, preferentemente alquilo C₁.

R₄ mostrado anteriormente, representa preferentemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₄, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi C₁₋₄, -(CH₂)_nZ₁, -NR₆R₇, -OR₅, -C(O)NR₁₂R₁₃, -SR₁₄, -SOR₁₅, -SO₂R₁₆, NR₁₇SO₂R₁₈, COOH, -COR₁₉, -COOR₂₀, -OC(O)R₂₁, -NR₂₂C(O)R₂₃, -NR₂₄C(S)R₂₅, -C(S)NR₂₆R₂₇, -SO₂NR₂₈R₂₉, -OSO₂R₃₀-SO₃R₃₁ o -Si(R₃₂)₃.

R₄ mostrado anteriormente, representa más preferentemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₃, perfluoroalquilo C₁₋₃, ciano, metanosulfonilo, hidroxilo, alcoxi o amino, y de manera particular, preferentemente hidrógeno o halógeno. El anillo A mencionado anteriormente es preferentemente un anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros o un anillo arilo C₆₋₁₀, más preferentemente benceno, indol, azaindol, benzofurano, benzotiofeno, benzotiazol, quinolina o pirrol, y de manera particular, preferentemente indol o pirrol.

R₅ mostrado anteriormente representa preferentemente alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇alquilo C₁₋₃, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃alcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄, aminoalquilo C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀alquilo C₁₋₃ o heterocicilalquilo C₁₋₃ de 3 a 10 miembros, heterocicilo de 3 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heteroarilalquilo C₁₋₃

de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q, monohidroxialquilo C₁₋₆, dihidroxialquilo C₁₋₆ o trihidroxialquilo C₁₋₆.

R₅ mostrado anteriormente representa más preferentemente alquilo C₁₋₅, cicloalquil C₃₋₇alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀alquilo C₁₋₃, o heterociclilalquilo C₁₋₃ de 3 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q. De manera específica, el anterior heterociclilalquilo de 3 a 10 miembros es de manera particular, preferentemente un grupo piperaziniletilo, grupo oxetanilmetilo o grupo morfoliniletilo. El anterior heterociclilo de 3 a 10 miembros es de manera particular, preferentemente un grupo oxetanilo o grupo tetrahidropirranilo.

R₆ y R₇ mostrados anteriormente pueden ser iguales o diferentes, y cada uno preferentemente representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃alquilo C₂₋₄, aril C₆₋₁₀alquilo C₁₋₃, heterociclilalquilo C₁₋₃ de 3 a 10 miembros, heteroarilalquilo C₁₋₃ de 5 a 10 miembros, monohidroxialquilo C₁₋₆, dihidroxialquilo C₁₋₆, trihidroxialquilo C₁₋₆, heterociclilo de 3 a 10 miembros, aldehído C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino alquilo C₁₋₄ o ciano(alquilo C₁₋₃).

R₆ y R₇ mostrados anteriormente representan más preferentemente, cada uno independientemente hidrógeno, alcoxi C₁₋₃alquilo C₁₋₄, heterociclilalquilo C₁₋₃ de 3 a 10 miembros, heteroarilalquilo C₁₋₃ de 5 a 10 miembros o dihidroxialquilo C₁₋₆. De manera específica, el heterociclilalquilo de 3 a 10 miembros es de manera particular, preferentemente un grupo morfoliniletilo y el heteroarilalquilo de 5 a 10 miembros es de manera particular, preferentemente un grupo piridiletilo.

Como alternativa, R₆ y R₇ mostrados anteriormente se pueden tomar preferentemente junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos para formar heterociclilo de 3 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros.

"n" mostrado anteriormente representa un número entero de 1 a 3. Preferentemente, n es 1.

R₈ y R₉ mostrados anteriormente, de manera preferente, pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o halógeno y más preferentemente hidrógeno.

Como alternativa, R₈ y R₉ mostrados anteriormente se pueden tomar preferentemente junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo alicíclico.

Z₁ mostrado anteriormente, de manera preferente, representa hidrógeno, NR₁₀R₁₁, -OH o heterociclilo de 3 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q, más preferentemente NR₁₀R₁₁ u -OH, o heterociclilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q. De manera específica, el anterior heterociclilo de 3 a 10 miembros es de manera particular, preferentemente un grupo pirrolidinilo, grupo piperazinilo, grupo piperidinilo o grupo morfolinilo.

R₁₀ y R₁₁ mostrados anteriormente, de manera preferente, pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa preferentemente alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃alquilo C₁₋₄, ciano(alquilo C₁₋₃) o alquilsulfonil C₁₋₃alquilo C₁₋₄, más preferentemente alquilo C₁₋₄, alquinilo C₂₋₆ o alcoxi C₁₋₃alquilo C₂₋₄.

Como alternativa, R₁₀ y R₁₁ mostrados anteriormente se pueden tomar preferentemente junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos para formar heterociclilo de 3 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros.

R₁₂ y R₁₃ mostrados anteriormente, de manera preferente, pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, aril C₆₋₁₀alquilo C₁₋₄, heterociclilalquilo C₁₋₃ de 3 a 10 miembros, heteroarilalquilo C₁₋₃ de 5 a 10 miembros, ciano(alquilo C₁₋₃), alquilsulfonil C₁₋₃alquilo C₁₋₄ o anillo alicíclico de 3 a 10 miembros, más preferentemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄.

Como alternativa, R₁₂ y R₁₃ mostrados anteriormente, preferentemente pueden tomarse junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos para formar heterociclilo de 3 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente del grupo Q, y de manera particular, preferentemente heterociclilalquilo de 3 a 10 miembros. De manera específica, son más preferidos el grupo piperazinilo, grupo morfolinilo, grupo pirrolidinilo y el grupo piperidinilo.

R₁₄ mostrado anteriormente representa preferentemente alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀ que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo P, o heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q y más preferentemente representa alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄.

R₁₅ mostrado anteriormente representa preferentemente alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀ que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo P, o heteroarilo de 5 a 10 miembros heteroarilo o heterociclilo de 3 a 10 miembros cada uno de los cuales está

opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q.

5 R₁₆ mostrado anteriormente representa preferentemente alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀ que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo P, o heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q y más preferentemente representa alquilo C₁₋₄.

10 R₁₇ mostrado anteriormente, de manera preferente, representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y más preferentemente hidrógeno.

15 R₁₈ mostrado anteriormente representa preferentemente alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀ que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo P, o heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q y más preferentemente representa alquilo C₁₋₄.

20 R₁₉ mostrado anteriormente, representa preferentemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, o heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q, y más preferentemente representa hidrógeno, o heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q. De manera específica, este heterociclilo de 3 a 10 miembros es más preferentemente un grupo piperazinilo, grupo morfolinilo, grupo pirrolidinilo o grupo piperidinilo.

25 R₂₀ mostrado anteriormente representa preferentemente alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros.

30 R₂₁ mostrado anteriormente representa preferentemente alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros.

R₂₂ mostrado anteriormente, representa preferentemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄.

35 R₂₃ mostrado anteriormente, representa preferentemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros.

R₂₄ mostrado anteriormente, representa preferentemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄.

40 R₂₅ mostrado anteriormente representa preferentemente alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros.

45 R₂₆ y R₂₇ mostrados anteriormente, de manera preferente, pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, aril C₆₋₁₀alquilo C₁₋₄, heterocicilalquilo C₁₋₃ de 3 a 10 miembros, heteroarilalquilo C₁₋₃ de 5 a 10 miembros, ciano(alquilo C₁₋₃), alquilsulfonil C₁₋₃ alquilo C₁₋₄ o un anillo alicíclico de 3 a 10 miembros.

50 Como alternativa, R₂₆ y R₂₇ mostrados anteriormente se pueden tomar preferentemente junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos para formar heterociclilo de 3 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros.

55 R₂₈ y R₂₉ mostrados anteriormente, de manera preferente, pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, aril C₆₋₁₀alquilo C₁₋₄, heterocicilalquilo C₁₋₃ de 3 a 10 miembros, heteroarilalquilo C₁₋₃ de 5 a 10 miembros, ciano(alquilo C₁₋₃), alquilsulfonil C₁₋₃ alquilo C₁₋₄ o un anillo alicíclico de 3 a 10 miembros.

Como alternativa, R₂₈ y R₂₉ mostrados anteriormente, preferentemente pueden tomarse junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos para formar heterociclilo de 3 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros.

60 R₃₀ mostrado anteriormente representa preferentemente alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros.

65 R₃₁ mostrado anteriormente representa preferentemente alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros.

R₃₂ mostrado anteriormente, de manera preferente representa alquilo C₁₋₄ o arilo C₆₋₁₀.

Los sustituyentes preferidos incluidos en el grupo P definido anteriormente son halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -OH, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, heterocicilamino de 3 a 10 miembros, -SO₂R, -CN, -NO₂ y heterocicililo de 3 a 10 miembros; y más preferentemente halógeno, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃ y heterocicililo de 3 a 10 miembros. De manera específica, este heterocicililo de 3 a 10 miembros es de manera particular, preferentemente un grupo morfolinilo.

Los sustituyentes preferidos incluidos en el grupo Q definido anteriormente son halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -OH, alcoxi C₁₋₃, monohidroalquilo C₁₋₆, dihidroalquilo C₁₋₆, trihidroalquilo C₁₋₆, heterocicilamino de 3 a 10 miembros, -SO₂R, -CN, -NO₂, cicloalquilo C₃₋₇, -COR₁₉ y heterocicililo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄; y más preferentemente halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -OH, alcoxi C₁₋₃, monohidroalquilo C₁₋₆, -SO₂R₁₆, cicloalquilo C₃₋₇, -COR₁₉ y heterocicililo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄. De manera específica, este heterocicililo de 3 a 10 miembros es más preferentemente un grupo piperazinilo, grupo piperidinilo o grupo morfolinilo.

Los ejemplos específicos de los compuestos incluyen:

- (1) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona;
- (2) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (3) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-hidroxi-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (4) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-il)-metanona;
- (5) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-piperazin-1-ilmetil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (6) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (7) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (8) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-cloro-1H-indol-2-il)-metanona;
- (9) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-bromo-1H-indol-2-il)-metanona;
- (10) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-yodo-1H-indol-2-il)-metanona;
- (11) 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indolo-5-carbonitrilo;
- (12) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazo1-4-il]-(6-bromo-5-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona;
- (13) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazo1-4-il]-(5-etinil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (14) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-fluoro-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (15) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-fluoro-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (16) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-fluoro-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (17) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-cloro-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (18) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-cloro-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (19) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-cloro-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (20) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-trifluorometil-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (21) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-trifluorometil-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (22) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-trifluorometil-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (23) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-bromo-1H-indol-2-il)-metanona;
- (24) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-fluoro-piridin-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (25) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-metil-1H-indol-2-il]-metanona;
- (26) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(4,4-difluoro-piperidin-1-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (27) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(3,3-difluoro-piperidin-1-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (28) (2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazo1e-4-carbonil]-1H-indolo-5-carboxílico;
- (29) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (30) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (31) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-cloro-piridin-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (32) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-metil-piridin-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (33) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (34) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (35) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (36) [5-amino-1-(6-fluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-2-il)-metanona;
- (37) ácido 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indolo-6-carboxílico;
- (38) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-hidroximetil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (39) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-1H-indol-2-il]-metanona;
- (40) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-metanona;

- metanona;
- (41) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 5 (42) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-[[bis(2-metoxi-etil)-amino]-metil]-1H-indol-2-il]-metanona;
- (43) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-[(metil-prop-2-inil-amino)-metil]-1H-indol-2-il]-metanona;
- (44) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 10 (45) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (46) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3,3-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (47) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-((S)-3-metil-morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 15 (48) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-bromo-1H-indol-2-il]-metanona;
- (49) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-yodo-1H-indol-2-il]-metanona;
- (50) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1H-pirrololo[3,2-b]piridin-2-il]-metanona;
- 20 (51) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-bromo-6-trifluorometil-1H-indol-2-il]-metanona;
- (52) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-yodo-1H-indol-2-il]-metanona;
- (53) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-metil-1H-indol-2-il]-metanona;
- (54) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-isopropil-1H-indol-2-il]-metanona;
- (55) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(2-fluoro-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (56) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-bencil-1H-indol-2-il]-metanona;
- 25 (57) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(2-trifluorometil-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (58) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(3-fluorofenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (59) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(3-trifluorometil-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (60) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-etinil-1H-indol-2-il]-metanona;
- 30 (61) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-6-il]-metanona;
- (62) [5-amino-1-(7-fluoro-2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1H-indol-2-il]-metanona;
- (63) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(4-trifluorometil-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (64) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-butoxi-1H-indol-2-il]-metanona;
- (65) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 35 (66) N-{[5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-6-il}-metanosulfonamida;
- (67) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (68) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-butil-1H-indol-2-il]-metanona;
- (69) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 40 (70) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-metoxi-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (71) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-metoxi-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (72) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-ciclopropil-1H-indol-2-il]-metanona;
- (73) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-metoxi-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (74) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-fenil-1H-indol-2-il]-metanona;
- 45 (75) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-metanosulfonil-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (76) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-isopropil-1H-indol-2-il]-metanona;
- (77) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-piridin-2-il-1H-indol-2-il]-metanona;
- (78) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-ciclopropil-1H-indol-2-il]-metanona;
- 50 (79) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-piridazin-3-il-1H-indol-2-il]-metanona;
- (80) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-isopropoxi-1H-indol-2-il]-metanona;
- (81) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(2-metoxi-etoxi)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (82) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-ciclopropilmetoxi-1H-indol-2-il]-metanona;
- (83) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[2,2-difluoro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-6-il]-metanona;
- 55 (84) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-cloro-piridin-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (85) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-fluoro-piridin-2-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (86) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(6-morfolin-4-il-piridazin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 60 (87) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-cloro-6-ciclopropilmetoxi-1H-indol-2-il]-metanona;
- (88) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2,4-difluoro-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (89) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-piridazin-4-il-1H-indol-2-il]-metanona;
- (90) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[3-fluoro-1H-indol-2-il]-metanona;
- 65 (91) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(1-isopropil-piperidin-4-il)-6-trifluorometil-1H-indol-2-il]-metanona;
- (92) 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-6-carbonitrilo;

- (93) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(1,2,3,6-tetraidro-piridin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (94) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(piperidin-4-il-1H-indol-2-il)-metanona];
- 5 (95) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (96) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-fluoro-5-piperidin-4-il-1H-indol-2-il]-metanona;
- (97) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-fluoro-5-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 10 (98) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(1-isopropil-piperidin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (99) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-fluoro-5-(1-isopropil-piperidin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (100) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-piridin-3-il-1H-indol-2-il]-metanona;
- 15 (101) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (102) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-piridin-3-il-1H-indol-2-il]-metanona;
- (103) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 20 (104) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(6-idroxi-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (105) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-fluoro-5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (106) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-fluoro-5-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol-2-il]-metanona;
- 25 (107) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (108) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-morfolin-4-il-fenil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (109) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridin-5'-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 30 (110) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (111) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(6-metoksi-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (112) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-((S)-3-metil-morfolin-4-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 35 (113) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (114) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 40 (115) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(3-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (116) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(3,3-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 45 (117) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-[2-(4-metil-piperazin-1-il)piridin-4-il]-1H-indol-2-il]-metanona;
- (118) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-piridin-4-il-1H-indol-2-il]-metanona;
- (119) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(4-fluoropiperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 50 (120) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(4,4-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (121) [5-amino-1-(2-difluorometil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(1-metil-piperidin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (122) [5-amino-1-(2-difluorometil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1H-indol-2-il]-metanona;
- 55 (123) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (124) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (125) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(1-ciclohexil-piperidin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 60 (126) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-bromo-1H-pirrol-2-il]-metanona;
- (127) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1H-pirrol-2-il]-metanona;
- (128) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-fenil-1H-pirrol-2-il]-metanona;
- (129) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(3-cloro-fenil)-1H-pirrol-2-il]-metanona;
- (130) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(4-fluoro-fenil)-1H-pirrol-2-il]-metanona;
- (131) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(3-fluoro-fenil)-1H-pirrol-2-il]-metanona;
- (132) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-2-il]-metanona;
- 65 (133) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-indol-2-il]-metanona;

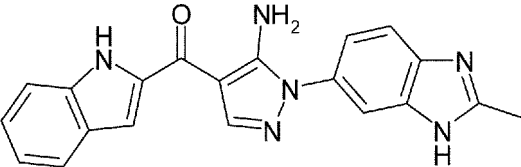
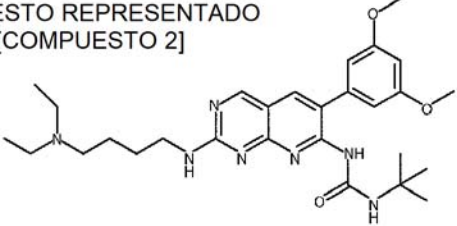
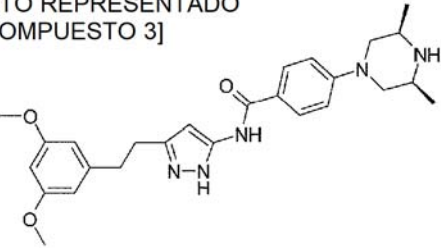
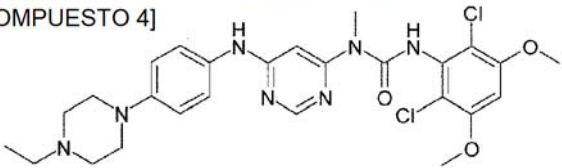
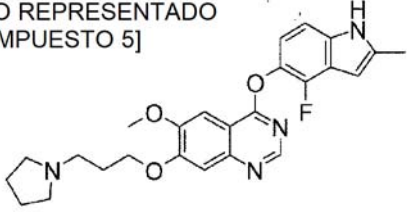
- (134) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (135) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 5 (136) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(piperazin-1-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (137) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(2-metoxi-etilamino)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (138) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(2-hidroxi-1-hidroxi-metil-etilamino)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 10 (139) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(2-piridin-4-il-etilamino)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (140) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-metoxi-etilamino)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (141) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-morfolin-4-il-1H-indol-2-il]-metanona;
- (142) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-morfolin-4-il-1H-indol-2-il]-metanona;
- (143) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-morfolin-4-il-metil-1H-indol-2-il]-metanona;
- 15 (144) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-morfolin-4-il-metil-1H-indol-2-il]-metanona;
- (145) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(morfolina-4-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (146) [5-amino-1-(2-isopropil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1H-indol-2-il]-metanona;
- (147) [5-amino-1-(2-propil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1H-indol-2-il]-metanona;
- 20 (148) [5-amino-1-(1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1H-indol-2-il]-metanona;
- (149) [5-amino-1-(2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1H-indol-2-il]-metanona;
- (150) [5-amino-1-(2-etil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1H-indol-2-il]-metanona;
- (151) [5-amino-1-(2-bencil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1H-indol-2-il]-metanona;
- (152) 1-(4-{2-[5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-5-il-metil}-piperazin-1-il)-etanona;
- 25 (153) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il-metil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (154) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-piperazin-1-il-metil-1H-indol-2-il]-metanona;
- (155) 1-(4-{2-[5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-6-il-metil}-piperazin-1-il)-etanona;
- 30 (156) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (157) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 35 (158) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-pirrolidin-1-il-metil-1H-indol-2-il]-metanona;
- (159) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-fluoro-1H-indol-2-il]-metanona;
- (160) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-fluoro-1H-indol-2-il]-metanona;
- (161) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-fluoro-1H-indol-2-il]-metanona;
- (162) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-metanona;
- 40 (163) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-fluoro-6-morfolin-4-il-metil-1H-indol-2-il]-metanona;
- (164) ácido 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indol-5-carboxílico;
- (165) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-metoxi-1H-indol-2-il]-metanona;
- (166) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4,6-dimetoxi-1H-indol-2-il]-metanona;
- (167) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-metoxi-1H-indol-2-il]-metanona;
- 45 (168) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-metoxi-1H-indol-2-il]-metanona;
- (169) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4,6-dimetil-1H-indol-2-il]-metanona;
- (170) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-terc-butil-1H-indol-2-il]-metanona;
- (171) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-isopropil-1H-indol-2-il]-metanona;
- (172) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-benciloxi-1H-indol-2-il]-metanona;
- 50 (173) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-benciloxi-1H-indol-2-il]-metanona;
- (174) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5,6-dimetoxi-1H-indol-2-il]-metanona;
- (175) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-terc-butil-1H-indol-2-il]-metanona;
- (176) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-fluoro-4-trifluorometil-1H-indol-2-il]-metanona;
- (177) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-fenoxi-1H-indol-2-il]-metanona;
- 55 (178) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-metilsulfanil-1H-indol-2-il]-metanona;
- (179) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-terc-butil-1H-indol-2-il]-metanona;
- (180) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-metil-1H-indol-2-il]-metanona;
- (181) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-etil-1H-indol-2-il]-metanona;
- (182) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-fluoro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il]-metanona;
- 60 (183) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-fluoro-5-metoxi-1H-indol-2-il]-metanona;
- (184) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-cloro-5-metoxi-1H-indol-2-il]-metanona;
- (185) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-cloro-6-metoxi-1H-indol-2-il]-metanona;
- (186) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-isopropoxi-1H-indol-2-il]-metanona;
- (187) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-benciloxi-1H-indol-2-il]-metanona;
- 65 (188) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-isopropoxi-1H-indol-2-il]-metanona;
- (189) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[2,3-dihidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-f]indol-7-il]-

- metanona;
- (190) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4,6-di-terc-butil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (191) 2-[5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-1H-indolo-4-carbonitrilo;
- 5 (192) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-imidazol-1-il-1H-indol-2-il)-metanona;
- (193) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-trifluorometilsulfanil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (194) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-metilsulfanil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (195) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-metanosulfonil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (196) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4,4-difluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 10 (197) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (198) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(oxetan-3-iloxi)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (199) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-idroxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (200) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-metanosulfonil-1H-indol-2-il)-metanona;
- 15 (201) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4,5-dibromo-1H-pirrol-2-il)-metanona;
- (202) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4,5-difenil-1H-pirrol-2-il)-metanona; y
- (203) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4,5-dipiridin-3-il-1H-pirrol-2-il)-metanona.
- (204) [5-amino-1-(2-metil-3H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-cloro-1H-indol-2-il)-metanona;
- (205) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-cloro-1H-indol-2-il)-metanona;
- 20 (206) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-3-il)-metanona;
- (207) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(1H-indol-6-il)-metanona;
- (208) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-bromo-6-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona;
- (209) [5-amino-1-(2-etil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-bromo-6-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona;
- (210) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-trifluorometil-1H-indol-2-il)-metanona;
- 25 (211) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-trifluorometoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (212) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4,6-dicloro-1H-indol-2-il)-metanona;
- (213) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-bromo-4-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona;
- (214) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-trifluorometoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- (215) [5-amino-1-(2-etil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-trifluorometoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- 30 (216) [5-amino-1-(2-etil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5-trifluorometil-1H-indol-2-il)-metanona;
- (217) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(5,6-dicloro-1H-indol-2-il)-metanona;
- (218) [5-amino-1-(2-etil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(6-bromo-5-fluoro-1H-indol-2-il)-metanona;
- (219) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4,5-dicloro-1H-indol-2-il)-metanona;
- (220) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4,6-difluoro-1H-indol-2-il)-metanona;
- 35 (221) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-cloro-piridin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (222) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(6-metil-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (223) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-fluoro-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (224) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-trifluorometil-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 40 (225) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-cloro-2-metoxi-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (226) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(5-cloro-piridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (227) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(tiofen-3-il-1H-indol-2-il)-metanona;
- (228) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(4-cloropiridin-3-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 45 (229) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(tiofen-2-il-1H-indol-2-il)-metanona;
- (230) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(3-fluoro-piridin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (231) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[6-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (232) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 50 (233) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(2,6-dimetil-morfolina-4-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (234) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-([1,4']bipiperidinil-1'-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 55 (235) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-1H-indol-2-il]-metanona;
- (236) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-[4-(2-idroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-1H-indol-2-il]-metanona;
- (237) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-(3,3,4,4-tetrafluoro-pirrolidin-1-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 60 (238) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- (239) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[5-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-1H-indol-2-il]-metanona;
- 65 (240) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(4-metoxi-fenil)-1H-pirrol-2-il]-metanona;
- (241) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(3-metoxi-fenil)-1H-pirrol-2-il]-metanona;

- (242) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4,5-bis-(3-fluoro-fenil)-1H-pirrol-2-il]-metanona;
 (243) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4,5-bis-(4-metoxi-fenil)-1H-pirrol-2-il]-metanona;
 (244) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(2,4-difluoro-fenil)-1H-pirrol-2-il]-metanona;
 (245) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4-(4-trifluorometoxifenil)-1H-pirrol-2-il]-
 metanona;
 (246) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-[4,5-bis-(3-metoxifenil)-1H-pirrol-2-il]-metanona;
 (247) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-benzofuran-2-il-metanona;
 (248) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-benzo[b]tiofen-2-il-metanona;
 (249) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-benzotiazol-2-il-metanona;
 (250) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(4-fluoro-fenil)-metanona;
 (251) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-(3-cloro-fenil)-metanona;
 (252) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-quinolin-3-il-metanona;
 (253) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-quinolin-7-il-metanona; y
 (254) [5-amino-1-(2-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-1H-pirazol-4-il]-quinolin-6-il-metanona.

Los ejemplos más específicos incluyen compuestos en los cuales A es indol, R₃ es metilo y R₄ es hidrógeno en la fórmula (I) descrita anteriormente y los compuestos mostrados en la Tabla 1 pueden incluirse como ejemplos.

[Tabla 1]

CÓDIGO	FÓRMULA ESTRUCTURAL/NOMBRE QUÍMICO
A	
B	COMPUESTO REPRESENTADO POR EL [COMPUESTO 2] 
C	COMPUESTO REPRESENTADO POR EL [COMPUESTO 3] 
D	COMPUESTO REPRESENTADO POR EL [COMPUESTO 4] 
E	COMPUESTO REPRESENTADO POR EL [COMPUESTO 5] 

Los compuestos mencionados anteriormente se pueden producir según el método de producción descrito en la publicación internacional WO 2011/016528.

5 En la presente invención, los compuestos que tienen actividad inhibidora de FGFR, como los descritos anteriormente, no solo incluyen formas libres sino también sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Dichas "sales" incluyen, por ejemplo, sales de ácidos inorgánicos, sales orgánicas, sales de bases inorgánicas, sales básicas orgánicas y sales de aminoácidos ácidos o básicos.

10 Como sales de ácidos inorgánicos preferidas se incluyen, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, sulfato, nitrato y fosfato. Como sales orgánicas preferidas se incluyen, por ejemplo, acetato, succinato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, lactato, malato, estearato, benzoato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato. Una sal particularmente preferida en la presente invención es el malato.

15 Como sales de bases inorgánicas preferidas se incluyen, por ejemplo, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio y sales de potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y sales de magnesio; sales de aluminio; y sales de amonio. Como sales de bases orgánicas preferidas se incluyen, por ejemplo, sales de dietilamina, sales de dietanolamina, sales de meglumina y sales de N,N-dibenciletildiamina.

20 Como sales de aminoácidos ácidos preferidas se incluyen, por ejemplo, aspartato y glutamato. Como sales de aminoácidos básicos preferidas se incluyen, por ejemplo, sales de arginina, sales de lisina y sales de ornitina.

25 En la presente invención, los compuestos que tienen actividad inhibidora de FGFR también incluyen hidratos de los mismos. Asimismo, en la presente invención, los compuestos que tienen actividad inhibidora de FGFR pueden absorber algún tipo de solventes para formar solvatos. Dichos solvatos también están incluidos.

30 Además, los compuestos que tienen actividad inhibidora de FGFR en la presente invención, incluyen todos los isómeros estructurales posibles (isómeros geométricos, isómeros ópticos, estereoisómeros, tautómeros, etc.), y mezclas de isómeros.

Los compuestos que tienen actividad inhibidora de FGFR en la presente invención también, incluyen cualquier polimorfismo cristalino de los mismos.

35 En la presente invención, los compuestos que tienen actividad inhibidora de FGFR también incluyen profármacos de los mismos. "Profármaco" se refiere a derivados de los compuestos que tienen un grupo que puede degradarse química o metabólicamente y que después de su administración en un organismo vivo, revertirá a los compuestos originales y mostrará la eficacia del fármaco original. Los profármacos incluyen complejos y sales no covalentes.

40 En la presente invención, los compuestos que tienen actividad inhibidora de FGFR incluyen aquellos en los que uno o más átomos dentro de la molécula han sido reemplazados por isótopos. En el presente documento, "isótopo" se refiere a un átomo que tiene el mismo número atómico (número de protones) pero diferente número de masa (suma de protones y neutrones). Los átomos diana que se reemplazarán con un isótopo en los compuestos incluyen, por ejemplo, un átomo de hidrógeno, un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de fósforo, un átomo de azufre, un átomo de flúor y un átomo de cloro. Sus isótopos incluyen ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl . En particular, los radioisótopos, tales como ^3H y ^{14}C , que emiten radiación y se desintegran, son útiles en estudios de distribución tisular *in vivo* o similares, de productos o compuestos farmacéuticos. Los isótopos estables no se desintegran y, por lo tanto, su cantidad rara vez cambia; y como no hay emisión de radiación, los isótopos estables se pueden utilizar de forma segura. Los compuestos de la presente invención se pueden transformar en compuestos sustituidos con isótopos según métodos habituales, reemplazando los reactivos usados en la síntesis con reactivos que contienen los isótopos correspondientes.

50 En el presente documento, las expresiones "antineoplásico" o "composición farmacéutica para tratar el cáncer" que comprende un inhibidor de FGFR, se usan indistintamente, y se refieren a una composición terapéutica contra el cáncer que comprende un compuesto descrito anteriormente que tiene actividad inhibidora de FGFR y transportadores farmacéuticamente aceptables.

60 Los compuestos que tienen actividad inhibidora de FGFR de la presente invención pueden formularse en comprimidos, polvos, gránulos finos, gránulos, comprimidos recubiertos, cápsulas, jarabes, trociscos, inhalantes, supositorios, inyecciones, pomadas, pomadas oculares, colirios, gotas nasales, gotas óticas, cataplasmas, lociones, y similares, mediante métodos habituales. Para la formulación, se pueden usar excipientes, aglutinantes, lubricantes, colorantes, aromatizantes y, si fuera necesario, estabilizantes, emulsionantes, absorbentes, tensioactivos, ajustadores de pH, conservantes, antioxidantes y similares. Los compuestos de la presente invención se formulan usando métodos habituales, combinando ingredientes que generalmente se usan como materiales para preparaciones farmacéuticas.

65 Por ejemplo, para producir formulaciones orales, los compuestos de la presente invención, o sus sales farmacológicamente aceptables, se combinan con excipientes y, si fuera necesario, con aglutinantes, disgregantes,

lubricantes, colorantes, aromatizantes y similares; y después se formulan en polvos, gránulos finos, gránulos, comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, y similares, mediante métodos habituales.

5 Los ingredientes incluyen, por ejemplo, aceites animales y vegetales, tales como aceites de soja, sebo de ternera y glicéridos sintéticos; hidrocarburos, tales como parafina líquida, escualano y parafina sólida; aceites de éster, tales como miristato de octildodecilo y miristato de isopropilo; alcoholes superiores, tales como alcohol cetosteárico y alcohol behénico; resinas de silicio; aceites de silicio; tensioactivos, tales como ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ésteres de ácidos grasos de glicerina, ésteres de ácidos grasos polioxietileno y sorbitán, aceites de ricino hidrogenados polioxietilenados y copolímeros de bloque de polioxietileno/polioxipropileno; polímeros solubles en agua, tales como hidroxietilcelulosa, ácidos poliacrílicos, polímeros de carboxivinilo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona y metilcelulosa; alcoholes inferiores, tales como etanol e isopropanol; polialcoholes tales como glicerina, propilenglicol, dipropilenglicol y sorbitol; sacáridos, tales como glucosa y sacarosa; polvos inorgánicos, tales como anhídrido silícico, silicato de aluminio y magnesio, y silicato de aluminio; y agua purificada.

15 Los excipientes incluyen, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol, celulosa cristalina y dióxido de silicio.

20 Los aglutinantes incluyen, por ejemplo, alcohol polivinílico, éter polivinílico, metilcelulosa, etilcelulosa, goma arábiga, tragacanto, gelatina, goma laca, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, polímero de bloque de polipropilenglicol/polioxietileno, y meglumina.

Los disgregantes incluyen, por ejemplo, almidón, agar, gelatina en polvo, celulosa cristalina, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, citrato de calcio, dextrano, pectina y carboximetilcelulosa de calcio.

25 Los lubricantes incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, sílice y aceite vegetal endurecido.

Como aditivos para productos farmacéuticos se utilizan colorantes de uso autorizado. Los aromatizantes utilizados incluyen, por ejemplo, cacao en polvo, mentol, polvo aromático, aceite de menta, borneol y canela en polvo.

30 Por supuesto, estos comprimidos y gránulos pueden estar recubiertos con azúcar, o si fuera necesario, con otros recubrimientos apropiados. Como alternativa, cuando se producen preparaciones líquidas, tales como jarabes e inyecciones, los compuestos de la presente invención o sus sales farmacológicamente aceptables, se combinan con ajustadores de pH, solubilizantes, isotonzantes, o similares, y si fuera necesario, solubilizantes, estabilizantes, y similares, y después se formulan utilizando métodos habituales.

35 Los métodos para producir preparaciones externas no están limitados, y pueden producirse por métodos convencionales. Como materiales de base en la producción pueden utilizarse diversos materiales convencionales para productos farmacéuticos, parafarmacéuticos, cosméticos, y similares. Específicamente, como materiales de base utilizados se incluyen, por ejemplo, aceites animales y vegetales, aceites minerales, aceites de éster, ceras, alcoholes superiores, ácidos grasos, aceites de silicio, tensioactivos, fosfolípidos, alcoholes, polialcoholes, polímeros solubles en agua, minerales arcillosos y agua purificada. Asimismo, según sea necesario, es posible añadir ajustadores de pH, antioxidantes, quelantes, conservantes, colorantes, aromatizantes y similares. Sin embargo, los materiales de base para las preparaciones externas de la presente invención, no están limitados a los mismos.

45 Asimismo, si fuera necesario, las preparaciones pueden combinarse con componentes que tienen una actividad de inducir la diferenciación, o con componentes tales como mejoradores del flujo sanguíneo, antimicrobianos, antiflogísticos, activadores celulares, vitaminas, aminoácidos, humectantes y queratolíticos. La cantidad de materiales de base añadidos descritos anteriormente, es una cantidad que proporciona una concentración por lo general seleccionada en la producción de preparaciones externas.

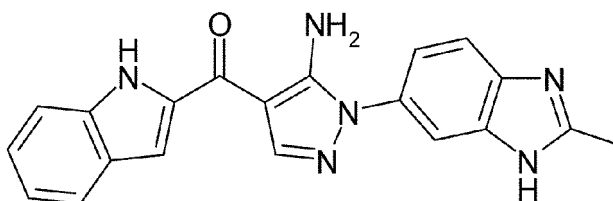
50 Los antineoplásicos (composiciones farmacéuticas granulares para tratar el cáncer) para administrar un compuesto que tiene actividad inhibitoria de FGFR en la presente invención, no están particularmente limitados en cuanto a su forma de dosificación; y los agentes pueden administrarse por vía oral o parenteral mediante métodos comúnmente utilizados. Estos se pueden formular y administrar, por ejemplo, en forma de comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas, jarabes, trociscos, inhalantes, supositorios, inyecciones, pomadas, pomadas oculares, colirios, gotas nasales, gotas óticas, cataplasmas, lociones, etc.

60 En la presente invención, la dosis de un inhibidor de FGFR contenida en un antineoplásico o en una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del cáncer se puede seleccionar adecuadamente según la gravedad de los síntomas, la edad, el sexo, el peso, la forma farmacéutica, el tipo de sal, el tipo de enfermedad específica, y similares.

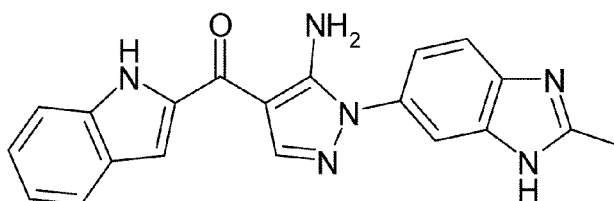
65 La dosificación varía considerablemente dependiendo del tipo de enfermedad del paciente, de la gravedad de los síntomas, de la edad, el sexo, la sensibilidad al agente, y factores similares. Por lo general, el agente se administra a un adulto una o varias veces al día, a una dosis diaria de aproximadamente 0,03 a 1 000 mg, preferentemente de 0,1 a 500 mg, y más preferentemente de 0,1 a 100 mg. Las composiciones para su uso en la presente invención se

5 administran una o varias veces al día. Cuando se usa una inyección, la dosis diaria es generalmente de aproximadamente 1 µg/kg a 3 000 µg/kg, y preferentemente de aproximadamente 3 µg/kg a 1 000 µg/kg. La presente divulgación también se refiere a composiciones farmacéuticas para tratar el cáncer que comprenden un compuesto descrito anteriormente que tiene actividad inhibidora de FGFR, y se caracterizan por que se usan para administrarse a pacientes que expresan un polipéptido mutante de la presente invención o que son portadores de un polinucleótido que codifica el polipéptido mutante.

10 En una realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en un método para el tratamiento del cáncer que comprende, como principio activo, el compuesto representado por la fórmula siguiente o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde el cáncer expresa un polipéptido mutante de FGFR que comprende una sustitución de valina por fenilalanina en el 7º aminoácido a partir del extremo N y/o una sustitución de valina por leucina en el 5º aminoácido a partir del extremo N en la secuencia de aminoácidos parcial descrita en la SEQ ID NO: 53 o 54 en un polipéptido de FGFR, en donde las mutaciones son causantes de la adquisición de resistencia a inhibidores de FGFR pero son sensibles al compuesto representado por la siguiente fórmula:



20 En otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en un método para el tratamiento del cáncer que comprende, como principio activo, una sustancia que inhibe la función o expresión de un polipéptido mutante de FGFR que comprende una sustitución de valina por fenilalanina en el 7º aminoácido a partir del extremo N y/o una sustitución de valina por leucina en el 5º aminoácido a partir del extremo N en la secuencia de aminoácidos parcial descrita en la SEQ ID NO: 53 o 54 en un polipéptido de FGFR, en donde las mutaciones son causantes de la adquisición de resistencia a inhibidores de FGFR pero son sensibles al compuesto representado por la siguiente fórmula:



30 La presente divulgación se refiere además a métodos para tratar o prevenir el cáncer, que comprenden administrar una cantidad eficaz de los compuestos mencionados anteriormente que tienen actividad inhibidora de FGFR o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, a pacientes que expresan los polipéptidos mutantes o que portan los polinucleótidos; al uso de compuestos que tienen actividad inhibidora de FGFR o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la producción de composiciones farmacéuticas para el tratamiento del cáncer para la administración a pacientes que expresan los polipéptidos de fusión o que portan los polinucleótidos; a compuestos que tienen actividad inhibidora de FGFR o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en el tratamiento o prevención de pacientes que expresan los polipéptidos mutantes o que portan los polinucleótidos; y similares.

40 Específicamente, el uso de las composiciones farmacéuticas para tratar el cáncer se caracteriza por que se analiza si un paciente expresa el polipéptido mutante o es portador de un polinucleótido que codifica el polipéptido mutante usando, como biomarcador, un polipéptido mutante de la presente invención antes de que se administre al paciente un antineoplásico descrito anteriormente que comprende un inhibidor de FGFR, y el antineoplásico que contiene un inhibidor de FGFR se administra al paciente solo si el paciente expresa el polipéptido mutante o es portador de un polinucleótido que codifica el polipéptido mutante. Esto permite evitar el desarrollo de efectos secundarios en las terapias que usan el agente y controlar la afección terapéutica para producir el mejor efecto terapéutico, permitiendo así un medicamento personalizado.

45 Usando los métodos de la presente divulgación descritos anteriormente, se puede analizar si un paciente expresa un polipéptido mutante de la presente invención o si es portador de un polinucleótido que codifica el polipéptido mutante.

50 La presente divulgación también se refiere a métodos para identificar compuestos que tienen actividad inhibidora de FGFR.

Específicamente, los métodos para identificar compuestos que tienen actividad inhibidora de FGFR en la presente descripción incluyen métodos que comprenden las siguientes etapas:

- 5 (a) cultivar células que expresan un polipéptido mutante de la presente invención descrito anteriormente en presencia o ausencia de un compuesto de prueba y determinar el nivel de proliferación celular;
 (b) comparar el nivel de proliferación de la célula cultivada en presencia y ausencia del compuesto de ensayo; y
 (c) dictaminar que, cuando el nivel de proliferación de la célula cultivada en presencia del compuesto de ensayo es menor que el de la célula cultivada en ausencia del compuesto de ensayo, el compuesto de ensayo tiene actividad inhibidora de FGFR.

10 Las células utilizadas para el método anterior pueden ser células primarias cultivadas, líneas celulares establecidas, o células recombinantes, siempre que expresen un polipéptido mutante de la presente invención. Dichas células recombinantes incluyen las introducidas con un vector descrito anteriormente portador de un polinucleótido que codifica un polipéptido mutante de la presente invención.

15 Mientras tanto, las células primarias cultivadas incluyen células recogidas de pacientes con cáncer. Las líneas celulares establecidas incluyen líneas de células cancerosas establecidas a partir de células cancerosas recogidas de pacientes con cáncer.

20 En la presente invención, el cáncer incluye cualquier cáncer descrito anteriormente.

Los métodos para identificar compuestos que tienen actividad inhibidora de FGFR en la presente divulgación también incluyen los que comprenden las siguientes etapas:

- 25 (a) administrar un compuesto de ensayo a un mamífero no humano al que se le han trasplantado células que expresan un polipéptido mutante de la presente invención descrito anteriormente y determinar el nivel de proliferación de las células;
 (b) comparar el nivel de proliferación celular determinado en la etapa (a) con el determinado usando un mamífero no humano al que se le han trasplantado las células pero al que no se le ha administrado el compuesto de ensayo;
 30 y
 (c) dictaminar que, cuando el nivel de proliferación celular determinado en la etapa (a), es menor que el determinado usando un mamífero no humano al que se le han trasplantado las células pero al que no se le ha administrado el compuesto de ensayo, el compuesto de ensayo tiene actividad inhibidora de FGFR.

35 Las células utilizadas para el método anterior pueden ser células primarias cultivadas, líneas celulares establecidas, o células recombinantes, siempre que expresen un polipéptido mutante de la presente invención. Dichas células recombinantes incluyen las introducidas con un vector descrito anteriormente portador de un polinucleótido que codifica un polipéptido mutante de la presente invención.

40 Mientras tanto, las células primarias cultivadas incluyen células recogidas de pacientes con cáncer. Las líneas celulares establecidas incluyen líneas de células cancerosas establecidas a partir de células cancerosas recogidas de pacientes con cáncer.

45 En la presente invención, el cáncer incluye cualquier cáncer descrito anteriormente.

En los métodos de la presente divulgación, el nivel de proliferación celular puede analizarse según métodos habituales, por ejemplo, mediante métodos colorimétricos que miden la actividad enzimática de reducción de un colorante (MTT, XTT, MTS, WST, etc.) en colorante formazán (púrpura).

50 Cuando las células descritas anteriormente son células cancerosas, el nivel de proliferación celular también se puede determinar midiendo el volumen o el peso del tumor formado como resultado de la proliferación celular.

En la presente divulgación, los métodos para identificar compuestos que tienen actividad inhibidora de FGFR, también comprenden realizaciones que usan ensayos con genes indicadores.

55 Los genes indicadores incluyen genes usados habitualmente que codifican proteínas fluorescentes arbitrarias, por ejemplo, la proteína verde fluorescente (GFP, del inglés *green fluorescent protein*) procedente de *Aequorea coerulea*, luciferasa procedente de *Renilla reniformis* o similar, proteínas fluorescentes de arrecifes de coral (RCFP, del inglés *reef coral fluorescent proteins*) procedentes de coral hermatípico, proteínas fluorescentes de frutas,
 60 y variantes de las mismas.

En la presente divulgación, se puede llevar a cabo el ensayo con un gen indicador, por ejemplo, del siguiente modo.

65 Las células recombinantes se preparan transformando células que, por lo general, se usan para producir proteínas recombinantes con un vector de expresión insertado con un polinucleótido que codifica el polipéptido mutante de la presente invención y un gen que codifica una proteína indicadora, de modo que el gen que codifica la proteína

indicadora se transcribe en ARNm dependiendo de la señal que transcribe el polinucleótido que codifica el polipéptido mutante en ARNm. Un compuesto de ensayo se pone en contacto con las células transformadas obtenidas. Si el compuesto afecta a la expresión del polipéptido mutante, se analiza indirectamente determinando el nivel de expresión del polipéptido mutante, que depende de la actividad del compuesto, midiendo la intensidad de fluorescencia emitida por la proteína indicadora expresada simultáneamente con el polipéptido mutante (por ejemplo, patente de Estados Unidos N° 5 436 128; patente de Estados Unidos N° 5 401 629).

La identificación de los compuestos usando el ensayo descrito anteriormente se puede realizar manualmente; sin embargo, también se puede realizar fácilmente y de una forma simple mediante la denominada "exploración de alto rendimiento" utilizando mecánica robótica (Soshiki Baiyou Kougaku (The Tissue Culture Engineering), Vol. 23, No.13, págs. 521-524; patente de Estados Unidos N° 5 670 113).

A continuación, en el presente documento, la presente invención se describe específicamente usando los ejemplos.

A menos que se especifique otra cosa, cada etapa de ensayo se puede realizar de acuerdo con métodos conocidos.

Mientras tanto, cuando se usan reactivos, *kits*, o similares, disponibles en el mercado, los ensayos se pueden realizar según los manuales incluidos en los productos comerciales.

Ejemplos

[Ejemplo 1] Examen del mutante V564F y del mutante V562L de FGFR2

(1) Evaluación de las acciones inhibitoras de fosforilación por inhibidores de FGFR

Mediante un método de mutagénesis dirigida basado en PCR, el polinucleótido (SEQ ID NO: 6) que codifica el mutante V564F de FGFR2 (SEQ ID NO: 9) y el polinucleótido (SEQ ID NO: 7) que codifica el mutante V562L de FGFR2 (SEQ ID NO: 10) se prepararon a partir del polinucleótido ORF (SEQ ID NO: 5) de FGFR2 de tipo silvestre (SEQ ID NO: 8). El polinucleótido ORF de FGFR2 de tipo silvestre y un polinucleótido que codifica el mutante V564F de FGFR2 o el mutante V562L de FGFR2, se subclonaron en el vector pCXND3 (Kaketsuken) para preparar vectores para expresar cada uno de los polipéptidos. Cada uno de los vectores preparados se introdujo en células de adenocarcinoma de colon humano HCT 116 (ATCC) usando un reactivo de transfección FuGENE® HD (Promega) para expresar de manera transitoria el polipéptido FGFR2 de tipo silvestre (SEC ID NO: 8), el polipéptido mutante V564F de FGFR2 (SEQ ID NO: 9), y el polipéptido mutante V562L de FGFR2 (SEQ ID NO: 10), respectivamente. Se hizo que el Compuesto A o el Compuesto C actuaran sobre cada una de las células en presencia de DMSO al 0,1 %, y después, los lisados celulares de cada una de las células se recogieron usando tampón de lisis celular (Cell Signaling Technology). El análisis de cada uno de los lisados celulares mediante transferencia Western usando el anticuerpo anti Fosfo-Receptor de FGF (Tyr653/654) (Cell Signaling Technology) o el anticuerpo anti FGFR-2 (Sigma), reveló que los efectos inhibitoras de la fosforilación de cada compuesto sobre el polipéptido mutante V564F de FGFR2 y el polipéptido mutante V562L de FGFR2, mostraron una gran reducción con el Compuesto C, mientras que los efectos no se redujeron mucho con el Compuesto A, en comparación con los efectos inhibitoras de fosforilación sobre el polipéptido FGFR2 de tipo silvestre, como se muestra en la Fig. 1.

(2) Evaluación de los efectos inhibitoras de la proliferación celular *in vitro* por inhibidores de FGFR

Cada vector de expresión de polipéptido para el FGFR2 de tipo silvestre, el mutante V564F o el mutante V562L de FGFR2 preparado en el apartado (1) del Ejemplo 1, se introdujo mediante electroporación en células pro-B de ratón Ba/F3 (Riken) dependientes de IL-3, las células se cultivaron en ausencia de IL-3 en condiciones en las que se añadió marcador de selección G-418 (Life Technology, FGF1 (Sigma) y heparina (Sigma), y después se estableció una cepa Ba/F3 que podía expresar de manera estable el polipéptido FGFR2 de tipo silvestre, el polipéptido mutante V564F de FGFR2 o el polipéptido mutante V562L de FGFR2 y que podía proliferar independientemente de IL-3. Cada una de las cepas sembradas en placas de 96 pocillos se añadió con cada compuesto (Compuesto A, B o C) convertida en una serie de dilución cuádruple de nueve etapas con la concentración máxima de 20 µM, o DMSO (utilizado como control), y se cultivó durante cuatro días. La proliferación celular después de cultivar durante cuatro días se midió utilizando WST-8 (Dojindo Laboratories). La actividad inhibitora de la proliferación celular de cada compuesto en cada célula se calculó utilizando la ecuación $(1 - T/C) \times 100$ (%), donde T es el valor de absorbancia a 450 nM para un pocillo en el que las células se añadieron con el compuesto de cada concentración y se cultivaron, y C es el valor de absorbancia a 450 nM en el que las células se añadieron con DMSO y se cultivaron, y se calculó la CI50 por el método de mínimos cuadrados. Como resultado, las actividades inhibitoras de la proliferación celular de cada uno de los compuestos sobre la cepa que expresaba de manera estable el polipéptido mutante V564F de FGFR2 o el polipéptido mutante V562L de FGFR2, se debilitaron enormemente con el Compuesto B y el Compuesto C, mientras que las actividades apenas mostraron cambios con el Compuesto A, en comparación con sus actividades inhibitoras de proliferación celular sobre la cepa que expresaba de manera estable el polipéptido FGFR2 de tipo silvestre, como se muestra en la Fig. 2 y en la Tabla 2.

[Tabla 2]

MUTACIÓN	PROPORCIÓN CI50 RELATIVA A FGFR2 DE TS		
	COMPUESTO A	COMPUESTO B	COMPUESTO C
V564F	1,9	90	37
V562L	0,58	3,2	3,5

[Ejemplo 2] Examen del mutante V564F de FGFR2 fusionado con TEL

5 (1) Evaluación de los efectos inhibidores de la proliferación celular *in vitro* por inhibidores de FGFR

Mediante un método de mutagénesis dirigida basado en PCR, un polinucleótido que codifica el dominio de dimerización de TEL de tipo silvestre (SEQ ID NO: 33) y un polinucleótido que codifica el dominio intracelular de FGFR2 de tipo silvestre (SEQ ID NO: 1), se fusionaron para producir un polinucleótido (SEQ ID NO: 11) que codifica el FGFR2 de tipo silvestre fusionado con TEL (SEQ ID NO: 34). Usando como molde el polinucleótido que codifica el FGFR2 de tipo silvestre fusionado con TEL, se preparó un polinucleótido (SEQ ID NO: 12) que codificaba el mutante V564F de FGFR2 fusionado con TEL (SEQ ID NO: 35) mediante un método de mutagénesis dirigida basado en PCR. Los polinucleótidos que codifican el FGFR2 de tipo silvestre fusionado con TEL y el mutante V564F de FGFR2 fusionado con TEL, se subclonaron en un vector pCXND3 (Kaketsuken) para preparar vectores para expresar cada uno de los polipéptidos. Cada vector de expresión de polipéptido para el FGFR2 de tipo silvestre fusionado con TEL o el mutante V564F de FGFR2 fusionado con TEL, se introdujo mediante electroporación en células pro-B de ratón Ba/F3 dependientes de IL-3, y las células se cultivaron en ausencia de IL-3 con la adición del marcador de selección G-418 para establecer una cepa Ba/F3 que podía expresar de manera estable el polipéptido FGFR2 de tipo silvestre fusionado con TEL o el polipéptido mutante V564F de FGFR2 fusionado con TEL y que podía proliferar independientemente de IL-3. Cada una de las cepas sembradas en placas de 96 pocillos se añadió con cada compuesto (Compuesto A, B, C o E) convertido en una serie de dilución cuádruple de 18 etapas con la concentración máxima de 50 µM, un compuesto (Compuesto D) convertido en una serie de dilución cuádruple de 18 etapas con la concentración máxima de 10 µM, o DMSO (usado como control), y se cultivó durante cuatro días. La proliferación celular después de cultivar durante cuatro días se midió utilizando WST-8 (Dojindo Laboratories). La actividad inhibidora de la proliferación celular de cada compuesto sobre cada célula se calculó usando la ecuación $(1-T/C) \times 100$ (%), donde T es el valor de absorbancia a 450 nM para un pozo en el que las células se añadieron con el compuesto de cada concentración y se cultivaron, y C es el valor de absorbancia a 450 nM en el que las células se añadieron con DMSO y se cultivaron. Como resultado, las actividades inhibidoras de la proliferación celular de cada uno de los compuestos sobre la cepa que expresaba de manera estable el polipéptido mutante V564F de FGFR2 fusionado con TEL, se debilitaron enormemente con los Compuestos B, C, D y E, mientras que las actividades apenas mostraron cambios con el Compuesto A, en comparación con sus actividades inhibidoras de la proliferación celular sobre la cepa que expresaba de manera estable el polipéptido FGFR2 de tipo silvestre fusionado con TEL, como se muestra en la Fig. 3.

35 (2) Evaluación de los efectos inhibidores del aumento tumoral *in vivo* por inhibidores de FGFR

La cepa Ba/F3 establecida en el apartado (1) del Ejemplo 2 que podía expresar de manera estable el polipéptido FGFR2 de tipo silvestre fusionado con TEL o el polipéptido mutante V564F de FGFR2 fusionado con TEL y que podía proliferar independientemente de IL-3, se inoculó por vía subcutánea en la región inguinal de ratones lampiños BALB/c (Japan Charles River) con $5,0 \times 10^6$ a $5,2 \times 10^6$ células por inoculación. Nueve días después de la inoculación, el Compuesto A o el Compuesto C se suspendió en una solución que contenía DMSO al 10 %, Cremophor EL al 10 %, PEG400 al 15 % y HPCD al 15 %, y se administró a los ratones por vía oral una vez al día a una concentración de 20 ml/kg. Como se muestra en la Fig. 4, las actividades inhibidoras de la proliferación tumoral de cada uno de los compuestos en los ratones portadores de células tumorales que expresan el polipéptido mutante V564F de FGFR2 fusionado con TEL, mostraron una gran reducción con el Compuesto C, mientras que las actividades apenas mostraron cambios con el Compuesto A, en comparación con las actividades en ratones portadores de células tumorales que expresan el polipéptido FGFR2 de tipo silvestre fusionado con TEL.

Asimismo, se recogieron los lisados tumorales de las muestras tumorales que se habían analizado, usando un tampón de lisis celular (Cell Signaling Technology), y se analizó cada uno de los lisados tumorales mediante transferencia Western usando el anticuerpo anti Fosfo-Receptor de FGF (Tyr653/654) (Cell Signaling Technology) o el anticuerpo anti FGFR-2 (Sigma). Como se muestra en la Fig. 5, los efectos inhibidores de cada uno de los compuestos sobre la fosforilación en tumores en ratones portadores de células tumorales que expresaban el polipéptido mutante V564F de FGFR2 fusionado con TEL, mostraron una gran reducción con el Compuesto C, mientras que las actividades apenas mostraron cambios con el Compuesto A, en comparación con las actividades en ratones portadores de células tumorales que expresan el polipéptido FGFR2 de tipo silvestre fusionado con TEL.

Aplicabilidad industrial

5 Los polipéptidos FGFR mutantes de la presente invención demuestran resistencia a inhibidores de FGFR conocidos, tales como AZD4547, y al mismo tiempo demuestran sensibilidad a compuestos específicos. Por lo tanto, los polipéptidos mutantes pueden usarse como biomarcadores en el tratamiento del cáncer por varios inhibidores de FGFR para determinar la aplicabilidad de cada tipo de inhibidor de FGFR a cada paciente individual, para impedir el desarrollo de efectos secundarios en la terapia usando inhibidores de FGFR convencionales, y para controlar el modo terapéutico para recibir el mejor efecto terapéutico, posibilitando así un tratamiento individualizado.

10 LISTADO DE SECUENCIAS

<110> CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA

15 <120> GENES DE MUTACIÓN GUARDIAN DE FGFR Y MEDICAMENTOS QUE SE DIRIGEN A LOS MISMOS

<130> C1-A1314P

<150> JP 2013-273053

20 <151> 27/12/2013

<160> 54

<170> PatentIn versión 3.5

25 <210> 1

<211> 821

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

30 <400> 1

ES 2 756 175 T3

Met Val Ser Trp Gly Arg Phe Ile Cys Leu Val Val Val Thr Met Ala
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Ala Arg Pro Ser Phe Ser Leu Val Glu Asp Thr Thr
 20 25 30

Leu Glu Pro Glu Glu Pro Pro Thr Lys Tyr Gln Ile Ser Gln Pro Glu
 35 40 45

Val Tyr Val Ala Ala Pro Gly Glu Ser Leu Glu Val Arg Cys Leu Leu
 50 55 60

Lys Asp Ala Ala Val Ile Ser Trp Thr Lys Asp Gly Val His Leu Gly
 65 70 75 80

Pro Asn Asn Arg Thr Val Leu Ile Gly Glu Tyr Leu Gln Ile Lys Gly
 85 90 95

Ala Thr Pro Arg Asp Ser Gly Leu Tyr Ala Cys Thr Ala Ser Arg Thr
 100 105 110

Val Asp Ser Glu Thr Trp Tyr Phe Met Val Asn Val Thr Asp Ala Ile
 115 120 125

Ser Ser Gly Asp Asp Glu Asp Asp Thr Asp Gly Ala Glu Asp Phe Val
 130 135 140

Ser Glu Asn Ser Asn Asn Lys Arg Ala Pro Tyr Trp Thr Asn Thr Glu
 145 150 155 160

Lys Met Glu Lys Arg Leu His Ala Val Pro Ala Ala Asn Thr Val Lys

ES 2 756 175 T3

Lys Leu Thr Lys Arg Ile Pro Leu Arg Arg Gln Val Thr Val Ser Ala
 420 425 430

Glu Ser Ser Ser Ser Met Asn Ser Asn Thr Pro Leu Val Arg Ile Thr
 435 440 445

Thr Arg Leu Ser Ser Thr Ala Asp Thr Pro Met Leu Ala Gly Val Ser
 450 455 460

Glu Tyr Glu Leu Pro Glu Asp Pro Lys Trp Glu Phe Pro Arg Asp Lys
 465 470 475 480

Leu Thr Leu Gly Lys Pro Leu Gly Glu Gly Cys Phe Gly Gln Val Val
 485 490 495

Met Ala Glu Ala Val Gly Ile Asp Lys Asp Lys Pro Lys Glu Ala Val
 500 505 510

Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Asp Asp Ala Thr Glu Lys Asp Leu
 515 520 525

Ser Asp Leu Val Ser Glu Met Glu Met Met Lys Met Ile Gly Lys His
 530 535 540

Lys Asn Ile Ile Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Gln Asp Gly Pro Leu
 545 550 555 560

Tyr Val Ile Val Glu Tyr Ala Ser Lys Gly Asn Leu Arg Glu Tyr Leu
 565 570 575

Arg Ala Arg Arg Pro Pro Gly Met Glu Tyr Ser Tyr Asp Ile Asn Arg
 580 585 590

Val Pro Glu Glu Gln Met Thr Phe Lys Asp Leu Val Ser Cys Thr Tyr
 595 600 605

Gln Leu Ala Arg Gly Met Glu Tyr Leu Ala Ser Gln Lys Cys Ile His
 610 615 620

Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Thr Glu Asn Asn Val Met
 625 630 635 640

Lys Ile Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Asn Asn Ile Asp Tyr
 645 650 655

Tyr Lys Lys Thr Thr Asn Gly Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro
 660 665 670

ES 2 756 175 T3

Glu Ala Leu Phe Asp Arg Val Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser
 675 680 685

Phe Gly Val Leu Met Trp Glu Ile Phe Thr Leu Gly Gly Ser Pro Tyr
 690 695 700

Pro Gly Ile Pro Val Glu Glu Leu Phe Lys Leu Leu Lys Glu Gly His
 705 710 715 720

Arg Met Asp Lys Pro Ala Asn Cys Thr Asn Glu Leu Tyr Met Met Met
 725 730 735

Arg Asp Cys Trp His Ala Val Pro Ser Gln Arg Pro Thr Phe Lys Gln
 740 745 750

Leu Val Glu Asp Leu Asp Arg Ile Leu Thr Leu Thr Thr Asn Glu Glu
 755 760 765

Tyr Leu Asp Leu Ser Gln Pro Leu Glu Gln Tyr Ser Pro Ser Tyr Pro
 770 775 780

Asp Thr Arg Ser Ser Cys Ser Ser Gly Asp Asp Ser Val Phe Ser Pro
 785 790 795 800

Asp Pro Met Pro Tyr Glu Pro Cys Leu Pro Gln Tyr Pro His Ile Asn
 805 810 815

Gly Ser Val Lys Thr
 820

<210> 2
 <211> 822
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 2

Met Val Ser Trp Gly Arg Phe Ile Cys Leu Val Val Val Thr Met Ala
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Ala Arg Pro Ser Phe Ser Leu Val Glu Asp Thr Thr
 20 25 30

Leu Glu Pro Glu Glu Pro Pro Thr Lys Tyr Gln Ile Ser Gln Pro Glu
 35 40 45

Val Tyr Val Ala Ala Pro Gly Glu Ser Leu Glu Val Arg Cys Leu Leu
 50 55 60

ES 2 756 175 T3

Lys Asp Ala Ala Val Ile Ser Trp Thr Lys Asp Gly Val His Leu Gly
 65 70 75 80
 Pro Asn Asn Arg Thr Val Leu Ile Gly Glu Tyr Leu Gln Ile Lys Gly
 85 90 95
 Ala Thr Pro Arg Asp Ser Gly Leu Tyr Ala Cys Thr Ala Ser Arg Thr
 100 105 110
 Val Asp Ser Glu Thr Trp Tyr Phe Met Val Asn Val Thr Asp Ala Ile
 115 120 125
 Ser Ser Gly Asp Asp Glu Asp Asp Thr Asp Gly Ala Glu Asp Phe Val
 130 135 140
 Ser Glu Asn Ser Asn Asn Lys Arg Ala Pro Tyr Trp Thr Asn Thr Glu
 145 150 155 160
 Lys Met Glu Lys Arg Leu His Ala Val Pro Ala Ala Asn Thr Val Lys
 165 170 175
 Phe Arg Cys Pro Ala Gly Gly Asn Pro Met Pro Thr Met Arg Trp Leu
 180 185 190
 Lys Asn Gly Lys Glu Phe Lys Gln Glu His Arg Ile Gly Gly Tyr Lys
 195 200 205
 Val Arg Asn Gln His Trp Ser Leu Ile Met Glu Ser Val Val Pro Ser
 210 215 220
 Asp Lys Gly Asn Tyr Thr Cys Val Val Glu Asn Glu Tyr Gly Ser Ile
 225 230 235 240
 Asn His Thr Tyr His Leu Asp Val Val Glu Arg Ser Pro His Arg Pro
 245 250 255
 Ile Leu Gln Ala Gly Leu Pro Ala Asn Ala Ser Thr Val Val Gly Gly
 260 265 270
 Asp Val Glu Phe Val Cys Lys Val Tyr Ser Asp Ala Gln Pro His Ile
 275 280 285
 Gln Trp Ile Lys His Val Glu Lys Asn Gly Ser Lys Tyr Gly Pro Asp
 290 295 300
 Gly Leu Pro Tyr Leu Lys Val Leu Lys His Ser Gly Ile Asn Ser Ser
 305 310 315 320

ES 2 756 175 T3

Asn Ala Glu Val Leu Ala Leu Phe Asn Val Thr Glu Ala Asp Ala Gly
 325 330 335
 Glu Tyr Ile Cys Lys Val Ser Asn Tyr Ile Gly Gln Ala Asn Gln Ser
 340 345 350
 Ala Trp Leu Thr Val Leu Pro Lys Gln Gln Ala Pro Gly Arg Glu Lys
 355 360 365
 Glu Ile Thr Ala Ser Pro Asp Tyr Leu Glu Ile Ala Ile Tyr Cys Ile
 370 375 380
 Gly Val Phe Leu Ile Ala Cys Met Val Val Thr Val Ile Leu Cys Arg
 385 390 395 400
 Met Lys Asn Thr Thr Lys Lys Pro Asp Phe Ser Ser Gln Pro Ala Val
 405 410 415
 His Lys Leu Thr Lys Arg Ile Pro Leu Arg Arg Gln Val Thr Val Ser
 420 425 430
 Ala Glu Ser Ser Ser Ser Met Asn Ser Asn Thr Pro Leu Val Arg Ile
 435 440 445
 Thr Thr Arg Leu Ser Ser Thr Ala Asp Thr Pro Met Leu Ala Gly Val
 450 455 460
 Ser Glu Tyr Glu Leu Pro Glu Asp Pro Lys Trp Glu Phe Pro Arg Asp
 465 470 475 480
 Lys Leu Thr Leu Gly Lys Pro Leu Gly Glu Gly Cys Phe Gly Gln Val
 485 490 495
 Val Met Ala Glu Ala Val Gly Ile Asp Lys Asp Lys Pro Lys Glu Ala
 500 505 510
 Val Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Asp Asp Ala Thr Glu Lys Asp
 515 520 525
 Leu Ser Asp Leu Val Ser Glu Met Glu Met Met Lys Met Ile Gly Lys
 530 535 540
 His Lys Asn Ile Ile Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Gln Asp Gly Pro
 545 550 555 560
 Leu Tyr Val Ile Val Glu Tyr Ala Ser Lys Gly Asn Leu Arg Glu Tyr

ES 2 756 175 T3

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

ES 2 756 175 T3

Asn Gly Ser Val Lys Thr
820

5 <210> 3
<211> 2466
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 3

```

atggtcagct ggggtcgttt catctgcctg gtcgtgggtca ccatggcaac cttgtccctg      60
gcccggccct ccttcagttt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc      120
aaatacctaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggctgctc caggggagtc gctagagggtg      180
cgctgcctgt tgaaagatgc cgccgtgatc agttggacta aggatggggg gcaactgggg      240
cccaacaata ggacagtgct tattggggag tacttgacaga taaaggcgc cacgcctaga      300
gactccggcc tctatgcttg tactgccagt aggactgtag acagtgaaac ttggtacttc      360
atggtgaatg tcacagatgc catctcatcc ggagatgatg aggatgacac cgatgggtgcg      420
gaagattttg tcagtgagaa cagtaacaac aagagagcac catactggac caacacagaa      480
aagatggaaa agcggctcca tgctgtgcct gcggccaaca ctgtcaagtt tcgctgccca      540
gccgggggga acccaatgcc aaccatgctg tggctgaaaa acggaagga gtttaagcag      600
gagcatcgca ttggaggcta caaggtacga aaccagcact ggagcctcat tatggaaagt      660
gtggtcccat ctgacaaggg aaattatacc tgtgtagtgg agaataaata cgggtccatc      720
aatcacacgt accacctgga tgttgtggag cgatgcctc accggcccat cctccaagcc      780
ggactgccgg caaatgcctc cacagtggtc ggaggagacg tagagtttgt ctgcaaggtt      840
tacagtgatg cccagcccca catccagtgg atcaagcacg tggaaaagaa cggcagtaaa      900
tacgggcccg acgggctgcc ctacctcaag gttctcaagg ccgccggtgt taacaccacg      960
gacaaagaga ttgaggttct ctatattcgg aatgtaactt ttgaggacgc tggggaatat     1020
acgtgcttgg cgggtaattc tattgggata tcctttcact ctgcatggtt gacagttctg     1080
ccagcgcctg gaagagaaaa ggagattaca gcttccccag actacctgga gatagccatt     1140
tactgcatag gggctcttct aatcgcctgt atggtggtaa cagtcatcct gtgccgaatg     1200
aagaacacga ccaagaagcc agacttcagc agccagccgg ctgtgcacaa gctgacacaa     1260
cgtatcccc tgcggagaca ggtaacagtt tcggctgagt ccagctcctc catgaactcc     1320
aacaccccgc tggtgaggat aacaacacgc ctctottcaa cggcagacac ccccatgctg     1380
gcaggggtct ccgagtatga acttccagag gacccaaaat gggagtttcc aagagataag     1440
ctgacactgg gcaagcccct gggagaaggt tgctttgggc aagtggcatg ggcggaagca     1500
gtgggaattg acaaagacaa gcccaaggag gcggtcaccg tggccgtgaa gatggtgaaa     1560
gatgatgcca cagagaaaga ctttctgat ctggtgtcag agatggagat gatgaagatg     1620

```

ES 2 756 175 T3

attgggaaac acaagaatat cataaatctt cttggagcct gcacacagga tgggcctctc 1680
 tatgtcatag ttgagtatgc ctctaaaggc aacctccgag aatacctccg agcccggagg 1740
 ccacccggga tggagtactc ctatgacatt aaccgtgttc ctgaggagca gatgaccttc 1800
 aaggacttgg tgtcatgcac ctaccagctg gccagaggca tggagtactt ggcttcccaa 1860
 aaatgtattc atcgagattt agcagccaga aatgttttgg taacagaaaa caatgtgatg 1920
 aaaatagcag actttggact cgccagagat atcaacaata tagactatta caaaaagacc 1980
 accaatgggc ggcttccagt caagtggatg gctccagaag ccctgtttga tagagtatac 2040
 actcatcaga gtgatgtctg gtccttcggg gtgttaatgt gggagatctt cactttaggg 2100
 ggctcgccct acccagggat tcccgtggag gaacttttta agctgctgaa ggaaggacac 2160
 agaatggata agccagccaa ctgcaccaac gaactgtaca tgatgatgag ggactgttgg 2220
 catgcagtgc cctcccagag accaacgttc aagcagttgg tagaagactt ggatcgaatt 2280
 ctactctca caaccaatga ggaatacttg gacctcagcc aacctctcga acagtattca 2340
 cctagttacc ctgacacaag aagttcttgt tcttcaggag atgattctgt tttttctcca 2400
 gaccccatgc cttacgaacc atgccttctt cagtatccac acataaacgg cagtgttaaa 2460
 acatga 2466

<210> 4
 <211> 2469
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 4

atggtcagct ggggtcgttt catctgcctg gtcgtggtca ccatggcaac cttgtccctg 60
 gcccgccct ccttcagttt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc 120
 aaataccaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggctgctc caggggagtc gctagaggtg 180
 cgctgcctgt tgaaagatgc cgccgtgatc agttggacta aggatggggg gcaacttgggg 240
 cccaacaata ggacagtgct tattggggag tacttgcaga taaagggcgc cacgcctaga 300
 gactccggcc tctatgcttg tactgccagt aggactgtag acagtgaaac ttggtacttc 360
 atggtgaatg tcacagatgc catctcatcc ggagatgatg aggatgacac cgatggtgctg 420
 gaagatthttg tcagtgagaa cagtaacaac aagagagcac catactggac caacacagaa 480
 aagatggaaa agcggctcca tgctgtgcct gcggccaaaca ctgtcaagtt tcgctgccc 540
 gccgggggga acccaatgcc aaccatgcgg tggctgaaaa acgggaagga gtttaagcag 600
 gagcatcgca ttggaggcta caaggtacga aaccagcact ggagcctcat tatggaaagt 660
 gtggtcccat ctgacaaggg aaattatacc tgtgtagtgg agaatgaata cgggtccatc 720
 aatcacacgt accacctgga tgttgtggag cgatcgctc accggcccat cctccaagcc 780

10

ES 2 756 175 T3

ggactgccgg caaatgcctc cacagtggtc ggaggagacg tagagtttgt ctgcaaggtt 840
 tacagtgatg cccagcccca catccagtgg atcaagcacg tggaaaagaa cggcagtaaa 900
 tacgggcccc acgggctgcc ctacctcaag gttctcaagc actcgggggat aaatagttcc 960
 aatgcagaag tgctggctct gttcaatgtg accgaggcgg atgctgggga atatatatgt 1020
 aaggtctcca attatatagg gcaggccaac cagtctgcct ggctcactgt cctgcaaaa 1080
 cagcaagcgc ctggaagaga aaaggagatt acagcttccc cagactacct ggagatagcc 1140
 atttactgca taggggtctt cttaatgcc tgtatggtgg taacagtcac cctgtgccga 1200
 atgaagaaca cgaccaagaa gccagacttc agcagccagc cggctgtgca caagctgacc 1260
 aaacgtatcc ccctgctggag acaggtaaca gtttcggctg agtccagctc ctccatgaac 1320
 tccaacaccc cgctggtgag gataacaaca cgcctctctt caacggcaga ccccccatg 1380
 ctggcagggg tctccgagta tgaacttcca gaggacccaa aatgggagtt tccaagagat 1440
 aagctgacac tgggcaagcc cctgggagaa ggttgctttg ggcaagtggc catggcggaa 1500
 gcagtgggaa ttgacaaaga caagcccaag gaggcggctc ccgtggccgt gaagatggtg 1560
 aaagatgatg ccacagagaa agacctttct gatctggtgt cagagatgga gatgatgaag 1620
 atgattggga aacacaagaa tatcataaat cttcttgag cctgcacaca ggatgggcct 1680
 ctctatgtca tagttgagta tgccctctaa ggcaacctcc gagaatacct ccgagccccg 1740
 aggccaccg ggatggagta ctctatgac attaaccgtg ttcctgagga gcagatgacc 1800
 ttcaaggact tgggtgcatg cacctaccag ctggccagag gcatggagta cttggcttcc 1860
 caaaaatgta ttcctcgaga tttagcagcc agaaatgttt tggtaacaga aaacaatgtg 1920
 atgaaaatag cagactttgg actcgccaga gatatcaaca atatagacta ttacaaaaag 1980
 accaccaatg ggcggcttcc agtcaagtgg atggctccag aagccctgtt tgatagagta 2040
 tacactcatc agagtgatgt ctggtccttc ggggtgttaa tgtgggagat cttcacttta 2100
 gggggctcgc cctaccaggg gattcccgtg gaggaacttt ttaagctgct gaaggaagga 2160
 cacagaatgg ataagccagc caactgcacc aacgaactgt acatgatgat gagggactgt 2220
 tggcatgcag tgccctcca gagaccaacg ttcaagcagt tggtagaaga cttggatcga 2280
 attctcactc tcacaaccaa tgaggaatac ttggacctca gccaacctct cgaacagtat 2340
 tcacctagtt accctgacac aagaagttct tgttcttcag gagatgattc tgttttttct 2400
 ccagacccca tgccctacga accatgcctt cctcagtatc cacacataaa cggcagtgtt 2460
 aaaacatga 2469

<210> 5
 <211> 2466
 <212> ADN

ES 2 756 175 T3

<213> *Homo sapiens*

<400> 5

atggtcagct ggggtcgttt catctgcctg gtcgtgggtca ccatggcaac cttgtccctg 60
 gcccggccct ccttcagttt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc 120
 aaataccaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggctgctc caggggagtc gctagagggtg 180
 cgctgcctgt tgaaagatgc cgccgtgatc agttggacta aggatggggg gcaacttgggg 240
 cccaacaata ggacagtgtc tattggggag tacttgcaga taaagggcgc cacgcctaga 300
 gactccggcc tctatgcttg tactgccagt aggactgtag acagtgaaac ttggtacttc 360
 atggatgaatg tcacagatgc catctcatcc ggagatgatg aggatgacac cgatggtgctg 420
 gaagatggtg tcagtggaga cagtaacaac aagagagcac catactggac caacacagaa 480
 aagatggaaa agcggctcca tgctgtgcct gcgccaaca ctgtcaagtt tcgctgcca 540
 gccgggggga acccaatgcc aaccatgcgg tggctgaaaa acgggaagga gtttaagcag 600
 gagcatcgca ttggaggcta caaggtacga aaccagcact ggagcctcat tatggaaagt 660
 gtggtcccat ctgacaaggg aaattatacc tgtgtagtgg agaatgaata cgggtccatc 720
 aatcacacgt accacctgga tgttgtggag cgatgcctc accggcccat cctccaagcc 780
 ggactgccgg caaatgcctc cacagtggtc ggaggagacg tagagtttgt ctgcaaggtt 840
 tacagtgatg cccagcccca catccagtgg atcaagcacg tggaaaagaa cggcagtaaa 900
 tacgggcccg acgggctgcc ctacctcaag gttctcaagg ccgcccgtgt taacaccacg 960
 gacaaagaga ttgaggttct ctatattcgg aatgtaactt ttgaggacgc tggggaatat 1020
 acgtgcttgg cgggtaattc tattgggata tcctttcact ctgcatggtt gacagttctg 1080
 ccagcgcctg gaagagaaaa ggagattaca gcttccccag actacctgga gatagccatt 1140
 tactgcatag ggtcttctt aatcgcctgt atggtggtaa cagtcacctt gtgccgaatg 1200
 aagaacacga ccaagaagcc agacttcagc agccagccgg ctgtgcacaa gctgacaaa 1260
 cgtatcccc tgcgagaca ggtaacagtt tcggctgagt ccagctcctc catgaactcc 1320
 aacaccccgc tggtgaggat aacaacacgc ctctcttcaa cggcagacac ccccatgctg 1380
 gcaggggtct ccgagtatga acttccagag gacccaaaat gggagtttcc aagagataag 1440
 ctgacactgg gcaagcccct gggagaaggc tgctttgggc aagtggcat ggcggaagca 1500
 gtgggaattg acaagacaa gcccaaggag gcggtcaccg tggccgtgaa gatggtgaaa 1560
 gatgatgcca cagagaaaga cctttctgat ctggtgtcag agatggagat gatgaagatg 1620
 attgggaaac acaagaatat cataaatctt cttggagcct gcacacagga tgggcctctc 1680
 tatgtcatag ttgagtatgc ctctaaaggc aacctccgag aatacctccg agcccggagg 1740
 ccacccggga tggagtactc ctatgacatt aaccgtgttc ctgaggagca gatgacctc 1800

5

ES 2 756 175 T3

aaggacttgg tgtcatgcac ctaccagctg gccagaggca tggagtactt ggcttcccaa 1860
 aaatgtattc atcgagattt agcagccaga aatgttttgg taacagaaaa caatgtgatg 1920
 aaaatagcag actttggact cgccagagat atcaacaata tagactatta caaaaagacc 1980
 accaatgggc ggcttccagt caagtggatg gctccagaag ccctgtttga tagagtatac 2040
 actcatcaga gtgatgtctg gtccttcggg gtgttaatgt gggagatctt cactttaggg 2100
 ggctcgccct acccagggat tcccgtggag gaacttttta agctgctgaa ggaaggacac 2160
 agaatggata agccagccaa ctgcaccaac gaactgtaca tgatgatgag ggactgttgg 2220
 catgcagtgc cctcccagag accaacgttc aagcagttgg tagaagactt ggatcgaatt 2280
 ctcaactca caaccaatga ggaataactg gacctcagcc aacctctcga acagtattca 2340
 cctagttacc ctgacacaag aagttcttgt tcttcaggag atgattctgt tttttctcca 2400
 gaccccatgc cttacgaacc atgccttctt cagtatccac acataaacgg cagtgttaaa 2460
 acatag 2466

<210> 6
 <211> 2466
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 6

atgggtcagct ggggtcgttt catctgcctg gtcgtgggtca ccatggcaac cttgtccctg 60
 gcccgccct ccttcagttt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc 120
 aaataccaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggctgcgc caggggagtc gctagaggtg 180
 cgctgcctgt tgaaagatgc cgccgtgatc agttggacta aggatggggg gcaactgggg 240
 cccaacaata ggacagtgct tattggggag tacttgacaga taaagggcgc cacgcctaga 300
 gactccggcc tctatgcttg tactgccagt aggactgtag acagtgaaac ttggtacttc 360
 atgggtgaatg tcacagatgc catctcatcc ggagatgatg aggatgacac cgatggtgcg 420
 gaagattttg tcagtgagaa cagtaacaac aagagagcac catactggac caacacagaa 480
 aagatggaaa agcggctcca tgctgtgcct gcggccaaca ctgtcaagtt tcgctgcca 540
 gccgggggga acccaatgcc aaccatgcgg tggctgaaaa acggaagga gtttaagcag 600
 gagcatcgca ttggaggcta caaggtacga aaccagcact ggagcctcat tatggaaagt 660
 gtgggtccat ctgacaaggg aaattatacc tgtgtagtgg agaatgaata cgggtccatc 720
 aatcacacgt accacctgga tgttgtggag cgatgcctc accggcccat cctccaagcc 780
 ggactgccgg caaatgcctc cacagtggtc ggaggagacg tagagtttgt ctgcaaggtt 840
 tacagtgatg cccagcccca catccagtgg atcaagcacg tggaaaagaa cggcagtaaa 900
 tacgggcccg acgggctgcc ctacctcaag gttctcaagg ccgccggtgt taacaccacg 960

10

ES 2 756 175 T3

gacaaaagaga ttgaggttct ctatattcgg aatgtaactt ttgaggacgc tggggaatat 1020
acgtgcttgg cgggtaattc tattgggata tcctttcact ctgcatggtt gacagttctg 1080
ccagcgcctg gaagagaaaa ggagattaca gcttccccag actacctgga gatagccatt 1140
tactgcatag gggctttctt aatcgctgt atggtggtaa cagtcacct gtgccgaatg 1200
aagaacacga ccaagaagcc agacttcagc agccagccgg ctgtgcacaa gctgaccaaa 1260
cgtatcccc tgcggagaca ggtaacagtt tcggctgagt ccagctcctc catgaactcc 1320
aacaccccgc tggtgaggat aacaacacgc ctctottcaa cggcagacac ccccatgctg 1380
gcaggggtct ccgagtatga acttcagag gacccaaaat gggagtttc aagagataag 1440
ctgacactgg gcaagcccct gggagaaggt tgctttgggc aagtggcat ggcggaagca 1500
gtgggaattg acaagacaa gcccaaggag gcggtcaccg tggccgtgaa gatgttgaaa 1560
gatgatgcca cagagaaaga cctttctgat ctggtgtcag agatggagat gatgaagatg 1620
attgggaaac acaagaatat cataaatctt cttggagcct gcacacagga tgggcctctc 1680
tatgtcatat ttgagtatgc ctctaaaggc aacctccgag aatacctccg agcccggagg 1740
ccacccggga tggagtactc ctatgacatt aaccgtgttc ctgaggagca gatgaccttc 1800
aaggacttgg tgtcatgcac ctaccagctg gccagaggca tggagtactt ggcttcccaa 1860
aaatgtatc atcgagattt agcagccaga aatgttttgg taacagaaaa caatgtgatg 1920
aaaatagcag actttggact cgccagagat atcaacaata tagactatta caaaaagacc 1980
accaatgggc ggcttccagt caagtggatg gctccagaag ccctgtttga tagagtatac 2040
actcatcaga gtgatgtctg gtccttcggg gtgttaatgt gggagatctt cactttaggg 2100
ggctcgccct acccaggat tcccgtggag gaacttttta agctgctgaa ggaaggacac 2160
agaatggata agccagccaa ctgcaccaac gaactgtaca tgatgatgag ggactgttgg 2220
catgcagtgc cctcccagag accaacgttc aagcagttgg tagaagactt ggatcgaatt 2280
ctcactctca caaccaatga ggaataactg gacctcagcc aacctctcga acagtattca 2340
cctagttacc ctgacacaag aagttcttgt tcttcaggag atgattctgt tttttctcca 2400
gaccccatgc cttacgaacc atgccttcct cagtatccac acataaacgg cagtgttaaa 2460

acatag 2466

5 <210> 7
<211> 2466
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 7

atggtcagct ggggtcgttt catctgcctg gtcgtggtca ccatggcaac cttgtccctg 60
gcccggccct ccttcagttt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc 120

ES 2 756 175 T3

aaataccaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggctgcmc caggggagtc gctagaggtg 180
cgctgcctgt taaaagatgc cgccgtgatc agttggacta aggatggggg gcacttgggg 240
cccaacaata ggacagtgct tattggggag tacttgcaga taaagggcmc cagcctaga 300
gactccggcc tctatgcttg tactgccagt aggactgtag acagtgaaac ttggtacttc 360
atggtgaatg tcacagatgc catctcatcc ggagatgatg aggatgacac cgatggtgcm 420
gaagatthttg tcagtgagaa cagtaacaac aagagagcac catactggac caacacagaa 480
aagatggaaa agcggctcca tgctgtgcct gcgcccaaca ctgtcaagtt tcgctgcccc 540
gccgggggga acccaatgcc aacctgcmc tggctgaaaa acgggaagga gtttaagcag 600
gagcatcmca ttggaggcta caaggtacga aaccagcact ggagcctcat tatggaaagt 660
gtggtcccat ctgacaaggg aaattatacc tgtgtagtgg agaatgaata cgggtccatc 720
aatcacacgt accacctgga tgttgtggag cgatcmcctc accggcccat cctccaagcc 780
ggactgccgg caaatgcctc cacagtggtc ggaggagacg tagagthttgt ctgcaaggtt 840
tacagtgatg ccagcccca catccagtgg atcaagcacg tggaaaagaa cggcagtaaa 900
tacgggcccc acgggctgcc ctacctcaag gttctcaagg ccgcccgtgt taacaccacg 960
gacaaagaga ttgagthtct ctatattcmg aatgtaactt ttgaggacgc tggggaatat 1020
acgtgcttgg cgggtaattc tattgggata tcctthtact ctgcatggtt gacagthtctg 1080
ccagcmcctg gaagagaaaa ggagattaca gcttccccag actacctgga gatagccatt 1140
tactgcatag gggctctctt aatcmcctgt atggtggtaa cagtcacctc gtgccgaatg 1200
aagaacacga ccaagaagcc agacttcagc agccagccgg ctgtgcacaa gctgacccaa 1260
cgtatcccc tcgggagaca ggtaacagtt tcggctgagt ccagctcctc catgaactcc 1320
aacacccccg tggtgaggat aacaacacgc ctctcttcaa cggcagacac ccccatgctg 1380
gcaggggtct ccgagtatga acttccagag gacccaaaat gggagthtcc aagagataag 1440
ctgacactgg gcaagcccct gggagaaggt tgctthgggc aagtggtcat ggcggaagca 1500
gtgggaattg acaaagacaa gcccaaggag gcggtcaccg tggccgtgaa gatgthgaaa 1560
gatgatgcca cagagaaaga cthttctgat ctggtgtcag agatggagat gatgaagatg 1620
attgggaaac acaagaatat cataaatctt cthggagcct gcacacagga tgggcctctc 1680
tatctcatag ttgagtatgc ctctaaaggc aacctccgag aatacctccg agcccggagg 1740
ccacccggga tggagtactc ctatgacatt aacctgtht cthgaggagca gatgaccttc 1800
aaggacttgg tgtcatgcac ctaccagctg gccagaggca tggagtactt ggcttcccaa 1860
aaatgtattc atcgagatth agcagccaga aatgthttgg taacagaaaa caatgtgatg 1920
aaaatagcag actthtgact cmccagagat atcaacaata tagactatta caaaaagacc 1980
accaatgggc ggcttccagt caagtggatg gctccagaag ccctgthtga tagagtatac 2040

ES 2 756 175 T3

actcatcaga gtgatgtctg gtccttcggg gtgtaaatgt gggagatctt cactttaggg 2100
 ggctcgccct acccagggat tccogtggag gaacttttta agctgctgaa ggaaggacac 2160
 agaatggata agccagccaa ctgcaccaac gaactgtaca tgatgatgag ggactgttgg 2220
 catgcagtgc cctcccagag accaacgttc aagcagttgg tagaagactt ggatcgaatt 2280
 ctcactctca caaccaatga ggaatacttg gacctcagcc aacctctcga acagtattca 2340
 cctagttacc ctgacacaag aagttcttgt tcttcaggag atgattctgt tttttctcca 2400
 gaccccatgc cttacgaacc atgccttctt cagtatccac acataaacgg cagtgttaaa 2460
 acatag 2466

<210> 8
 <211> 821
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 8

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

10

ES 2 756 175 T3

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

ES 2 756 175 T3

Tyr Lys Lys Thr Thr Asn Gly Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro
660 665 670

Glu Ala Leu Phe Asp Arg Val Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser
675 680 685

Phe Gly Val Leu Met Trp Glu Ile Phe Thr Leu Gly Gly Ser Pro Tyr
690 695 700

Pro Gly Ile Pro Val Glu Glu Leu Phe Lys Leu Leu Lys Glu Gly His
705 710 715 720

Arg Met Asp Lys Pro Ala Asn Cys Thr Asn Glu Leu Tyr Met Met Met
725 730 735

Arg Asp Cys Trp His Ala Val Pro Ser Gln Arg Pro Thr Phe Lys Gln
740 745 750

Leu Val Glu Asp Leu Asp Arg Ile Leu Thr Leu Thr Thr Asn Glu Glu
755 760 765

Tyr Leu Asp Leu Ser Gln Pro Leu Glu Gln Tyr Ser Pro Ser Tyr Pro
770 775 780

Asp Thr Arg Ser Ser Cys Ser Ser Gly Asp Asp Ser Val Phe Ser Pro
785 790 795 800

Asp Pro Met Pro Tyr Glu Pro Cys Leu Pro Gln Tyr Pro His Ile Asn
805 810 815

Gly Ser Val Lys Thr
820

<210> 9
<211> 821
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 9

Met Val Ser Trp Gly Arg Phe Ile Cys Leu Val Val Val Thr Met Ala
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Ala Arg Pro Ser Phe Ser Leu Val Glu Asp Thr Thr
20 25 30

Leu Glu Pro Glu Glu Pro Pro Thr Lys Tyr Gln Ile Ser Gln Pro Glu
35 40 45

10

ES 2 756 175 T3

Val Tyr Val Ala Ala Pro Gly Glu Ser Leu Glu Val Arg Cys Leu Leu
 50 55 60

Lys Asp Ala Ala Val Ile Ser Trp Thr Lys Asp Gly Val His Leu Gly
 65 70 75 80

Pro Asn Asn Arg Thr Val Leu Ile Gly Glu Tyr Leu Gln Ile Lys Gly
 85 90 95

Ala Thr Pro Arg Asp Ser Gly Leu Tyr Ala Cys Thr Ala Ser Arg Thr
 100 105 110

Val Asp Ser Glu Thr Trp Tyr Phe Met Val Asn Val Thr Asp Ala Ile
 115 120 125

Ser Ser Gly Asp Asp Glu Asp Asp Thr Asp Gly Ala Glu Asp Phe Val
 130 135 140

Ser Glu Asn Ser Asn Asn Lys Arg Ala Pro Tyr Trp Thr Asn Thr Glu
 145 150 155 160

Lys Met Glu Lys Arg Leu His Ala Val Pro Ala Ala Asn Thr Val Lys
 165 170 175

Phe Arg Cys Pro Ala Gly Gly Asn Pro Met Pro Thr Met Arg Trp Leu
 180 185 190

Lys Asn Gly Lys Glu Phe Lys Gln Glu His Arg Ile Gly Gly Tyr Lys
 195 200 205

Val Arg Asn Gln His Trp Ser Leu Ile Met Glu Ser Val Val Pro Ser
 210 215 220

Asp Lys Gly Asn Tyr Thr Cys Val Val Glu Asn Glu Tyr Gly Ser Ile
 225 230 235 240

Asn His Thr Tyr His Leu Asp Val Val Glu Arg Ser Pro His Arg Pro
 245 250 255

Ile Leu Gln Ala Gly Leu Pro Ala Asn Ala Ser Thr Val Val Gly Gly
 260 265 270

Asp Val Glu Phe Val Cys Lys Val Tyr Ser Asp Ala Gln Pro His Ile
 275 280 285

Gln Trp Ile Lys His Val Glu Lys Asn Gly Ser Lys Tyr Gly Pro Asp
 290 295 300

ES 2 756 175 T3

Gly Leu Pro Tyr Leu Lys Val Leu Lys Ala Ala Gly Val Asn Thr Thr
305 310 315 320

Asp Lys Glu Ile Glu Val Leu Tyr Ile Arg Asn Val Thr Phe Glu Asp
325 330 335

Ala Gly Glu Tyr Thr Cys Leu Ala Gly Asn Ser Ile Gly Ile Ser Phe
340 345 350

His Ser Ala Trp Leu Thr Val Leu Pro Ala Pro Gly Arg Glu Lys Glu
355 360 365

Ile Thr Ala Ser Pro Asp Tyr Leu Glu Ile Ala Ile Tyr Cys Ile Gly
370 375 380

Val Phe Leu Ile Ala Cys Met Val Val Thr Val Ile Leu Cys Arg Met
385 390 395 400

Lys Asn Thr Thr Lys Lys Pro Asp Phe Ser Ser Gln Pro Ala Val His
405 410 415

Lys Leu Thr Lys Arg Ile Pro Leu Arg Arg Gln Val Thr Val Ser Ala
420 425 430

Glu Ser Ser Ser Ser Met Asn Ser Asn Thr Pro Leu Val Arg Ile Thr
435 440 445

Thr Arg Leu Ser Ser Thr Ala Asp Thr Pro Met Leu Ala Gly Val Ser
450 455 460

Glu Tyr Glu Leu Pro Glu Asp Pro Lys Trp Glu Phe Pro Arg Asp Lys
465 470 475 480

Leu Thr Leu Gly Lys Pro Leu Gly Glu Gly Cys Phe Gly Gln Val Val
485 490 495

Met Ala Glu Ala Val Gly Ile Asp Lys Asp Lys Pro Lys Glu Ala Val
500 505 510

Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Asp Asp Ala Thr Glu Lys Asp Leu
515 520 525

Ser Asp Leu Val Ser Glu Met Glu Met Met Lys Met Ile Gly Lys His
530 535 540

Lys Asn Ile Ile Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Gln Asp Gly Pro Leu
545 550 555 560

ES 2 756 175 T3

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

ES 2 756 175 T3

805

810

815

Gly Ser Val Lys Thr
820

5

<210> 10
<211> 821
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 10

Met Val Ser Trp Gly Arg Phe Ile Cys Leu Val Val Val Thr Met Ala
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Ala Arg Pro Ser Phe Ser Leu Val Glu Asp Thr Thr
20 25 30

Leu Glu Pro Glu Glu Pro Pro Thr Lys Tyr Gln Ile Ser Gln Pro Glu
35 40 45

Val Tyr Val Ala Ala Pro Gly Glu Ser Leu Glu Val Arg Cys Leu Leu
50 55 60

Lys Asp Ala Ala Val Ile Ser Trp Thr Lys Asp Gly Val His Leu Gly
65 70 75 80

Pro Asn Asn Arg Thr Val Leu Ile Gly Glu Tyr Leu Gln Ile Lys Gly
85 90 95

Ala Thr Pro Arg Asp Ser Gly Leu Tyr Ala Cys Thr Ala Ser Arg Thr
100 105 110

Val Asp Ser Glu Thr Trp Tyr Phe Met Val Asn Val Thr Asp Ala Ile
115 120 125

Ser Ser Gly Asp Asp Glu Asp Asp Thr Asp Gly Ala Glu Asp Phe Val
130 135 140

Ser Glu Asn Ser Asn Asn Lys Arg Ala Pro Tyr Trp Thr Asn Thr Glu
145 150 155 160

Lys Met Glu Lys Arg Leu His Ala Val Pro Ala Ala Asn Thr Val Lys
165 170 175

Phe Arg Cys Pro Ala Gly Gly Asn Pro Met Pro Thr Met Arg Trp Leu
180 185 190

10

Lys Asn Gly Lys Glu Phe Lys Gln Glu His Arg Ile Gly Gly Tyr Lys

ES 2 756 175 T3

	195		200		205														
Val	Arg	Asn	Gln	His	Trp	Ser	Leu	Ile	Met	Glu	Ser	Val	Val	Pro	Ser				
	210					215					220								
Asp	Lys	Gly	Asn	Tyr	Thr	Cys	Val	Val	Glu	Asn	Glu	Tyr	Gly	Ser	Ile				
	225				230					235					240				
Asn	His	Thr	Tyr	His	Leu	Asp	Val	Val	Glu	Arg	Ser	Pro	His	Arg	Pro				
				245					250					255					
Ile	Leu	Gln	Ala	Gly	Leu	Pro	Ala	Asn	Ala	Ser	Thr	Val	Val	Gly	Gly				
			260					265					270						
Asp	Val	Glu	Phe	Val	Cys	Lys	Val	Tyr	Ser	Asp	Ala	Gln	Pro	His	Ile				
		275					280					285							
Gln	Trp	Ile	Lys	His	Val	Glu	Lys	Asn	Gly	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Asp				
	290					295					300								
Gly	Leu	Pro	Tyr	Leu	Lys	Val	Leu	Lys	Ala	Ala	Gly	Val	Asn	Thr	Thr				
	305				310					315					320				
Asp	Lys	Glu	Ile	Glu	Val	Leu	Tyr	Ile	Arg	Asn	Val	Thr	Phe	Glu	Asp				
				325					330					335					
Ala	Gly	Glu	Tyr	Thr	Cys	Leu	Ala	Gly	Asn	Ser	Ile	Gly	Ile	Ser	Phe				
			340					345					350						
His	Ser	Ala	Trp	Leu	Thr	Val	Leu	Pro	Ala	Pro	Gly	Arg	Glu	Lys	Glu				
		355					360					365							
Ile	Thr	Ala	Ser	Pro	Asp	Tyr	Leu	Glu	Ile	Ala	Ile	Tyr	Cys	Ile	Gly				
	370					375					380								
Val	Phe	Leu	Ile	Ala	Cys	Met	Val	Val	Thr	Val	Ile	Leu	Cys	Arg	Met				
	385				390					395					400				
Lys	Asn	Thr	Thr	Lys	Lys	Pro	Asp	Phe	Ser	Ser	Gln	Pro	Ala	Val	His				
				405					410					415					
Lys	Leu	Thr	Lys	Arg	Ile	Pro	Leu	Arg	Arg	Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ala				
			420					425					430						
Glu	Ser	Ser	Ser	Ser	Met	Asn	Ser	Asn	Thr	Pro	Leu	Val	Arg	Ile	Thr				
		435					440					445							

ES 2 756 175 T3

Thr Arg Leu Ser Ser Thr Ala Asp Thr Pro Met Leu Ala Gly Val Ser
 450 455 460

Glu Tyr Glu Leu Pro Glu Asp Pro Lys Trp Glu Phe Pro Arg Asp Lys
 465 470 475 480

Leu Thr Leu Gly Lys Pro Leu Gly Glu Gly Cys Phe Gly Gln Val Val
 485 490 495

Met Ala Glu Ala Val Gly Ile Asp Lys Asp Lys Pro Lys Glu Ala Val
 500 505 510

Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Asp Asp Ala Thr Glu Lys Asp Leu
 515 520 525

Ser Asp Leu Val Ser Glu Met Glu Met Met Lys Met Ile Gly Lys His
 530 535 540

Lys Asn Ile Ile Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Gln Asp Gly Pro Leu
 545 550 555 560

Tyr Leu Ile Val Glu Tyr Ala Ser Lys Gly Asn Leu Arg Glu Tyr Leu
 565 570 575

Arg Ala Arg Arg Pro Pro Gly Met Glu Tyr Ser Tyr Asp Ile Asn Arg
 580 585 590

Val Pro Glu Glu Gln Met Thr Phe Lys Asp Leu Val Ser Cys Thr Tyr
 595 600 605

Gln Leu Ala Arg Gly Met Glu Tyr Leu Ala Ser Gln Lys Cys Ile His
 610 615 620

Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Thr Glu Asn Asn Val Met
 625 630 635 640

Lys Ile Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Asn Asn Ile Asp Tyr
 645 650 655

Tyr Lys Lys Thr Thr Asn Gly Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro
 660 665 670

Glu Ala Leu Phe Asp Arg Val Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser
 675 680 685

Phe Gly Val Leu Met Trp Glu Ile Phe Thr Leu Gly Gly Ser Pro Tyr
 690 695 700

ES 2 756 175 T3

Pro Gly Ile Pro Val Glu Glu Leu Phe Lys Leu Leu Lys Glu Gly His
705 710 715 720

Arg Met Asp Lys Pro Ala Asn Cys Thr Asn Glu Leu Tyr Met Met Met
725 730 735

Arg Asp Cys Trp His Ala Val Pro Ser Gln Arg Pro Thr Phe Lys Gln
740 745 750

Leu Val Glu Asp Leu Asp Arg Ile Leu Thr Leu Thr Thr Asn Glu Glu
755 760 765

Tyr Leu Asp Leu Ser Gln Pro Leu Glu Gln Tyr Ser Pro Ser Tyr Pro
770 775 780

Asp Thr Arg Ser Ser Cys Ser Ser Gly Asp Asp Ser Val Phe Ser Pro
785 790 795 800

Asp Pro Met Pro Tyr Glu Pro Cys Leu Pro Gln Tyr Pro His Ile Asn
805 810 815

Gly Ser Val Lys Thr
820

- <210> 11
- <211> 1722
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Una secuencia de polinucleótidos sintetizada artificialmente
- <400> 11

ES 2 756 175 T3

atgtctgaga ctctgtctca gtgtagcatt aagcaggaac gaatttcata tacacctcca 60
gagagcccag tgccgagtta cgcttcctcg acgccacttc atgttccagt gcctagagcg 120
ctcaggatgg aggaagactc gatccgcctg cctgcgccacc tgcgcttgca gccaatctac 180
tggagcaggg atgacgtagc ccagtggctc aagtgggctg aaaatgagtt ttctttaagg 240
ccaattgaca gcaacacgtt tgaaatgaat ggcaaagctc tcctgctgct gaccaaagag 300
gactttcgct atcgatctcc tcattcaggt gatgtgctct atgaactcct tcagcatatt 360
ctgaagcaga ggaaacctcg gattcttttt tcaccattct tccaccctgg aaactctata 420
cacacacagc cggaggtcat actgcatcag aaccatgaag aagataactg tgtccagagg 480
accccaggc catccgtgga taatgtgcac cataaccctc ccaccattga actggtgcac 540
cgcgtttcgg ctgagtcagc ctctccatg aactccaaca ccccgctggt gaggataaca 600
acacgcctct cttcaacggc agacaccccc atgctggcag gggctctccga gtatgaactt 660
ccagaggacc caaaatggga gtttccaaga gataagctga cactgggcaa gccoctggga 720
gaaggttgct ttgggcaagt ggtcatggcg gaagcagtgga gaattgacaa agacaagccc 780
aaggaggcgg tcaccgtggc cgtgaagatg ttgaaagatg atgccacaga gaaagacctt 840
tctgatctgg tgtcagagat ggagatgatg aagatgattg ggaaacacaa gaatatcata 900
aatcttcttg gagcctgcac acaggatggg cctctctatg tcatagttga gtatgcctct 960
aaaggcaacc tccgagaata cctccgagcc cggaggccac cgggatgga gtactoctat 1020
gacattaacc gtgttctga ggagcagatg accttcaagg acttggtgtc atgcacctac 1080
cagctggcca gaggcagga gtacttggct tccccaaaat gtattcatcg agatttagca 1140
gccagaaatg ttttggtaac agaaaacaat gtgatgaaaa tagcagactt tggactcgcc 1200
agagatatca acaatataga ctattacaaa aagaccacca atgggcggct tccagtcaag 1260
tggatggctc cagaagccct gtttgataga gtatacactc atcagagtga tgtctggtcc 1320
ttcgggggtg taatgtggga gatcttctact ttagggggct cgccctacc agggattccc 1380
gtggaggaac tttttaagct gctgaaggaa ggacacagaa tggataagcc agccaactgc 1440
accaacgaac tgtacatgat gatgaggac tggtggcatg cagtgcctc ccagagacca 1500
acgttcaagc agttggtaga agacttggat cgaattctca ctctcacaac caatgaggaa 1560
tacttggacc tcagccaacc tctcgaacag tattcaccta gttaccctga cacaagaagt 1620
tcttgttctt caggagatga ttctgttttt tctccagacc ccatgcctta cgaacctatgc 1680
cttcctcagt atccacacat aaacggcagt gttaaacat ag 1722

<210> 12
<211> 1722
<212> ADN

ES 2 756 175 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Una secuencia de polinucleótidos sintetizada artificialmente

5

<400> 12

```
atgtctgaga ctcctgctca gtgtagcatt aagcaggaac gaatttcata tacacctcca      60
gagagcccag tgccgagtta cgcttcctcg acgccacttc atgttccagt gcctagagcg      120
ctcaggatgg aggaagactc gatccgcctg cctgcgcacc tgcgcttgca gccaatctac      180
tggagcaggg atgacgtagc ccagtggctc aagtgggctg aaaatgagtt ttctttaagg      240
ccaattgaca gcaacacgtt tgaaatgaat ggcaaagctc tcctgctgct gaccaaagag      300
gactttcgct atcgatctcc tcattcaggt gatgtgctct atgaactcct tcagcatatt      360
ctgaagcaga ggaaacctcg gattcttttt tcaccattct tccacctgg aaactctata      420
cacacacagc cggaggtcat actgcatcag aaccatgaag aagataactg tgtccagagg      480
```

ES 2 756 175 T3

acccccaggc catccgtgga taatgtgcac cataaccctc ccaccattga actggtgcac 540
 cgcgtttcgg ctgagtccag ctctccatg aactccaaca ccccgctggt gaggataaca 600
 acacgcctct cttcaacggc agacaccccc atgctggcag gggctccga gtatgaactt 660
 ccagaggacc caaaatggga gttccaaga gataagctga cactgggcaa gccctggga 720
 gaaggttgct ttgggcaagt ggtcatggcg gaagcagtgg gaattgacaa agacaagccc 780
 aaggaggcgg tcaccgtggc cgtgaagatg ttgaaagatg atgccacaga gaaagacctt 840
 tctgatctgg tgtcagagat ggagatgatg aagatgattg ggaaacacaa gaatatcata 900
 aatcttcttg gagcctgcac acaggatggg cctctctatg tcatatttga gtatgcctct 960
 aaaggcaacc tccgagaata cctccgagcc cggaggccac ccgggatgga gtactcctat 1020
 gacattaacc gtgttcctga ggagcagatg acctcaagg acttggtgtc atgcacctac 1080
 cagctggcca gaggcatgga gtacttggt tccccaaaat gtattcatcg agatttagca 1140
 gccagaaatg ttttggtaac agaaaacaat gtgatgaaaa tagcagactt tggactcgcc 1200
 agagatatca acaatataga ctattacaaa aagaccacca atgggcggct tccagtcaag 1260
 tggatggctc cagaagcct gtttgataga gtatacactc atcagagtga tgtctggtcc 1320
 ttcgggggtg taatgtggga gatcttcaact ttagggggct cggcctacc aggattccc 1380
 gtggaggaac tttttaagct gctgaaggaa ggacacagaa tggataagcc agccaactgc 1440
 accaacgaac tgtacatgat gatgagggac tgttggcatg cagtgcctc ccagagacca 1500
 acgttcaagc agttggtaga agacttggat cgaattctca ctctcacaac caatgaggaa 1560
 tacttggacc tcagccaacc tctcgaacag tattcaccta gttaccctga cacaagaagt 1620
 tcttgttctt caggagatga ttctgtttt tctccagacc ccatgcctta cgaaccatgc 1680
 cttcctcagt atccacacat aaacggcagt gttaaaacat ag 1722

5 <210> 13
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 10 <223> Secuencia de péptido enlazador

 <400> 13

Gly Gly Gly Ser
1

15 <210> 14
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Secuencia de péptido enlazador

ES 2 756 175 T3

<400> 14

5 Ser Gly Gly Gly
1

<210> 15
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Secuencia de péptido enlazador

15 <400> 15

Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

20 <210> 16
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Secuencia de péptido enlazador

<400> 16

Ser Gly Gly Gly Gly
1 5

30 <210> 17
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Secuencia de péptido enlazador

<400> 17

Gly Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

40 <210> 18
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Secuencia de péptido enlazador

50 <400> 18

Ser Gly Gly Gly Gly Gly
1 5

55 <210> 19
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

60 <220>
<223> Secuencia de péptido enlazador

ES 2 756 175 T3

<400> 19

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

5 <210> 20
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Secuencia de péptido enlazador

<400> 20

Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly
1 5

15 <210> 21
<211> 820
<212> PRT
20 <213> *Homo sapiens*

<400> 21

Met Trp Ser Trp Lys Cys Leu Leu Phe Trp Ala Val Leu Val Thr Ala
1 5 10 15

Thr Leu Cys Thr Ala Arg Pro Ser Pro Thr Leu Pro Glu Gln Ala Gln
20 25 30

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

Asp Leu Leu Gln Leu Arg Cys Arg Leu Arg Asp Asp Val Gln Ser Ile
50 55 60

Asn Trp Leu Arg Asp Gly Val Gln Leu Ala Glu Ser Asn Arg Thr Arg
65 70 75 80

Ile Thr Gly Glu Glu Val Glu Val Gln Asp Ser Val Pro Ala Asp Ser
85 90 95

Gly Leu Tyr Ala Cys Val Thr Ser Ser Pro Ser Gly Ser Asp Thr Thr
100 105 110

25

ES 2 756 175 T3

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

ES 2 756 175 T3

Ser Pro Leu Tyr Leu Glu Ile Ile Ile Tyr Cys Thr Gly Ala Phe Leu
 370 375 380

Ile Ser Cys Met Val Gly Ser Val Ile Val Tyr Lys Met Lys Ser Gly
 385 390 395 400

Thr Lys Lys Ser Asp Phe His Ser Gln Met Ala Val His Lys Leu Ala
 405 410 415

Lys Ser Ile Pro Leu Arg Arg Gln Val Thr Val Ser Ala Asp Ser Ser
 420 425 430

Ala Ser Met Asn Ser Gly Val Leu Leu Val Arg Pro Ser Arg Leu Ser
 435 440 445

Ser Ser Gly Thr Pro Met Leu Ala Gly Val Ser Glu Tyr Glu Leu Pro
 450 455 460

Glu Asp Pro Arg Trp Glu Leu Pro Arg Asp Arg Leu Val Leu Gly Lys
 465 470 475 480

Pro Leu Gly Glu Gly Cys Phe Gly Gln Val Val Leu Ala Glu Ala Ile
 485 490 495

Gly Leu Asp Lys Asp Lys Pro Asn Arg Val Thr Lys Val Ala Val Lys
 500 505 510

Met Leu Lys Ser Asp Ala Thr Glu Lys Asp Leu Ser Asp Leu Ile Ser
 515 520 525

Glu Met Glu Met Met Lys Met Ile Gly Lys His Lys Asn Ile Ile Asn
 530 535 540

Leu Leu Gly Ala Cys Thr Gln Asp Gly Pro Leu Tyr Val Ile Val Glu
 545 550 555 560

Tyr Ala Ser Lys Gly Asn Leu Arg Glu Tyr Leu Gln Ala Arg Arg Pro
 565 570 575

Pro Gly Leu Glu Tyr Cys Tyr Asn Pro Ser His Asn Pro Glu Glu Gln
 580 585 590

Leu Ser Ser Lys Asp Leu Val Ser Cys Ala Tyr Gln Val Ala Arg Gly
 595 600 605

Met Glu Tyr Leu Ala Ser Lys Lys Cys Ile His Arg Asp Leu Ala Ala

ES 2 756 175 T3

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

<210> 22
 <211> 806
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 22

ES 2 756 175 T3

Ala Gly Leu Pro Ala Asn Gln Thr Ala Val Leu Gly Ser Asp Val Glu
 260 265 270

Phe His Cys Lys Val Tyr Ser Asp Ala Gln Pro His Ile Gln Trp Leu
 275 280 285

Lys His Val Glu Val Asn Gly Ser Lys Val Gly Pro Asp Gly Thr Pro
 290 295 300

Tyr Val Thr Val Leu Lys Thr Ala Gly Ala Asn Thr Thr Asp Lys Glu
 305 310 315 320

Leu Glu Val Leu Ser Leu His Asn Val Thr Phe Glu Asp Ala Gly Glu
 325 330 335

Tyr Thr Cys Leu Ala Gly Asn Ser Ile Gly Phe Ser His His Ser Ala
 340 345 350

Trp Leu Val Val Leu Pro Ala Glu Glu Glu Leu Val Glu Ala Asp Glu
 355 360 365

Ala Gly Ser Val Tyr Ala Gly Ile Leu Ser Tyr Gly Val Gly Phe Phe
 370 375 380

Leu Phe Ile Leu Val Val Ala Ala Val Thr Leu Cys Arg Leu Arg Ser
 385 390 395 400

Pro Pro Lys Lys Gly Leu Gly Ser Pro Thr Val His Lys Ile Ser Arg
 405 410 415

Phe Pro Leu Lys Arg Gln Val Ser Leu Glu Ser Asn Ala Ser Met Ser
 420 425 430

Ser Asn Thr Pro Leu Val Arg Ile Ala Arg Leu Ser Ser Gly Glu Gly
 435 440 445

Pro Thr Leu Ala Asn Val Ser Glu Leu Glu Leu Pro Ala Asp Pro Lys
 450 455 460

Trp Glu Leu Ser Arg Ala Arg Leu Thr Leu Gly Lys Pro Leu Gly Glu
 465 470 475 480

Gly Cys Phe Gly Gln Val Val Met Ala Glu Ala Ile Gly Ile Asp Lys
 485 490 495

Asp Arg Ala Ala Lys Pro Val Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Asp
 500 505 510

ES 2 756 175 T3

Asp Ala Thr Asp Lys Asp Leu Ser Asp Leu Val Ser Glu Met Glu Met
 515 520 525

Met Lys Met Ile Gly Lys His Lys Asn Ile Ile Asn Leu Leu Gly Ala
 530 535 540

Cys Thr Gln Gly Gly Pro Leu Tyr Val Leu Val Glu Tyr Ala Ala Lys
 545 550 555 560

Gly Asn Leu Arg Glu Phe Leu Arg Ala Arg Arg Pro Pro Gly Leu Asp
 565 570 575

Tyr Ser Phe Asp Thr Cys Lys Pro Pro Glu Glu Gln Leu Thr Phe Lys
 580 585 590

Asp Leu Val Ser Cys Ala Tyr Gln Val Ala Arg Gly Met Glu Tyr Leu
 595 600 605

Ala Ser Gln Lys Cys Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu
 610 615 620

Val Thr Glu Asp Asn Val Met Lys Ile Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg
 625 630 635 640

Asp Val His Asn Leu Asp Tyr Tyr Lys Lys Thr Thr Asn Gly Arg Leu
 645 650 655

Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ala Leu Phe Asp Arg Val Tyr Thr
 660 665 670

His Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Phe
 675 680 685

Thr Leu Gly Gly Ser Pro Tyr Pro Gly Ile Pro Val Glu Glu Leu Phe
 690 695 700

Lys Leu Leu Lys Glu Gly His Arg Met Asp Lys Pro Ala Asn Cys Thr
 705 710 715 720

His Asp Leu Tyr Met Ile Met Arg Glu Cys Trp His Ala Ala Pro Ser
 725 730 735

Gln Arg Pro Thr Phe Lys Gln Leu Val Glu Asp Leu Asp Arg Val Leu
 740 745 750

Thr Val Thr Ser Thr Asp Glu Tyr Leu Asp Leu Ser Ala Pro Phe Glu
 755 760 765

ES 2 756 175 T3

Gln Tyr Ser Pro Gly Gly Gln Asp Thr Pro Ser Ser Ser Ser Ser Gly
 770 775 780

Asp Asp Ser Val Phe Ala His Asp Leu Leu Pro Pro Ala Pro Pro Ser
 785 790 795 800

Ser Gly Gly Ser Arg Thr
 805

<210> 23
 <211> 2463
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 23

atgtggagct ggaagtgcct cctcttctgg gctgtgctgg tcacagccac actctgcacc 60
 gctaggccgt ccccgacctt gcctgaacaa gccagccct ggggagcccc tgtggaagtg 120
 gagtccttcc tgggtccacc cggtgacctg ctgcagcttc gctgtcggct gcgggacgat 180
 gtgcagagca tcaactggct gcgggacggg gtgcagctgg cggaaagcaa ccgcacccgc 240
 atcacagggg aggaggtgga ggtgcaggac tccgtgcccg cagactccgg cctctatgct 300
 tgcgtaacca gcagcccctc gggcagtgc accacctact tctccgtcaa tgtttcagat 360
 gctctcccct cctcggagga tgatgatgat gatgatgact cctcttcaga ggagaaagaa 420
 acagataaca ccaaaccaaa ccccgtagct ccatattgga catccccaga aaagatggaa 480
 aagaaattgc atgcagtgcc ggctgccaa acagtgaagt tcaaatgcc ttccagtggg 540
 accccaaacc ccacactgcg ctggttgaaa aatggcaaag aattcaaacc tgaccacaga 600
 attggaggct acaaggtccg ttatgccacc tggagcatca taatggactc tgtggtgccc 660
 tctgacaagg gcaactacac ctgcattgtg gagaatgagt acggcagcat caaccacaca 720
 taccagctgg atgtcgtgga gcgggtcccct caccggcca tcctgcaagc agggttggcc 780
 gccaaacaaa cagtggccct gggtagcaac gtggagttca tgtgtaaggt gtacagtgc 840
 ccgcagccgc acatccagtg gctaaagcac atcgaggtga atgggagcaa gattggccca 900
 gacaacctgc cttatgtcca gatcttgaag actgctggag ttaataccac cgacaaagag 960
 atggaggtgc ttcacttaag aatgtctcc tttgaggacg caggggagta tacgtgcttg 1020
 gcgggtaact ctatcggact ctcccatcac tctgcatggt tgaccgttct ggaagccctg 1080
 gaagagaggc cggcagtgat gacctgccc ctgtacctgg agatcatcat ctattgcaca 1140
 ggggccttcc tcatctcctg catggtgggg tcggtcatcg tctacaagat gaagagtgg 1200
 accaagaaga gtgacttcca cagccagatg gctgtgcaca agctggccaa gagcatccct 1260
 ctgvcgagac aggtaacagt gtctgctgac tccagtgcac ccatgaactc tggggttctt 1320

10

ES 2 756 175 T3

ctggttcggc catcacggct ctccctccagt gggactccca tgctagcagg ggtctctgag 1380
 tatgagcttc ccgaagaccc tcgctgggag ctgcctcggg acagactggt cttaggcaaa 1440
 cccctgggag agggctgctt tgggcagggtg gtggtggcag aggctatcgg gctggacaag 1500
 gacaaaccca accgtgtgac caaagtggct gtgaagatgt tgaagtcgga cgcaacagag 1560
 aaagacttgt cagacctgat ctcaaaaatg gagatgatga agatgatcgg gaagcataag 1620
 aatatcatca acctgctggg ggcctgcacg caggatggtc ccttgtatgt catcgtggag 1680
 tatgcctcca agggcaacct gcgggagtac ctgcaggccc ggaggccccc agggctggaa 1740
 tactgctaca accccagcca caaccagag gagcagctct cctccaagga cctggtgtcc 1800
 tgcgctacc aggtggcccg aggcattggag tatctggcct ccaagaagtg catacaccga 1860
 gacctggcag ccaggaatgt cctggtgaca gaggacaatg tgatgaagat agcagacttt 1920
 ggcctcgcac gggacattca ccacatcgac tactataaaa agacaacca cggccgactg 1980
 cctgtgaagt ggatggcacc cgaggcatta tttgaccgga tctacacca ccagagtgat 2040
 gtgtggtctt tcggggtgct cctgtgggag atcttcactc tgggcggctc cccatacccc 2100
 ggtgtgcctg tggaggaact tttcaagctg ctgaaggagg gtcaccgcat ggacaagccc 2160
 agtaactgca ccaacgagct gtacatgatg atgcgggact gctggcatgc agtgcctca 2220
 cagagaccca ccttcaagca gctggtggaa gacctggacc gcatcgtggc cttgacctcc 2280
 aaccaggagt acctggacct gtccatgccc ctggaccagt actccccag ctttcccagc 2340
 acccgagct ctacgtgctc ctcaagggag gattccgtct tctctcatga gccgctgccc 2400
 gaggagccct gcctgccccg acaccagcc cagcttgcca atggcggact caaacgccgc 2460
 tga 2463

<210> 24
 <211> 2421
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 24

atgggcgccc ctgcctgcgc cctcgcgctc tgctggtggc tggccatcgt ggccggcgcc 60
 tcctcggagt ccttggggac ggagcagcgc gtcgtggggc gagcggcaga agtcccgggc 120
 ccagagcccg gccagcagga gcagttggtc ttcggcagcg gggatgctgt ggagctgagc 180
 tgtccccgc ccgggggtgg tcccatgggg cccactgtct gggcaagga tggcacaggg 240
 ctggtgccct cggagcgtgt cctggtgggg ccccagcggc tgcaggtgct gaatgcctcc 300
 cacgaggact ccggggccta cagctgccgg cagcggctca cgcagcgcgt actgtgccac 360
 ttcagtgtgc ggggtgacaga cgctccatcc tcgggagatg acgaagacgg ggaggacgag 420
 gctgaggaca caggtgtgga cacaggggcc ccttactgga cacggcccga gcggatggac 480

10

ES 2 756 175 T3

aagaagctgc tggccgtgcc ggccgccaac accgtccgct tccgctgccc agccgctggc 540
aaccactc cctccatctc ctggctgaag aacggcaggg agttccgcg cgagcaccgc 600
attggaggca tcaagctgcg gcatcagcag tggagcctgg tcatggaaag cgtggtgccc 660
tcggaccgcg gcaactacac ctgcgtcgtg gagaacaagt ttggcagcat ccggcagacg 720
tacacgctgg acgtgctgga gcgctccccg caccggccca tcctgcaggc ggggctgccg 780
gcccaaccaga cggcgggtgct gggcagcgac gtggagtcc actgcaagggt gtacagtgac 840
gcacagcccc acatccagtg gctcaagcac gtggaggtga atggcagcaa ggtgggcccg 900
gacggcacac cctacgttac cgtgctcaag acggcgggcg ctaacaccac cgacaaggag 960
ctagaggttc tctccttga caacgtcacc tttgaggacg ccggggagta cacctgcctg 1020
gcgggcaatt ctattgggtt ttctcatcac tctgcgtggc tgggtggtgct gccagccgag 1080
gaggagctgg tggaggctga cgaggcgggc agtgtgtatg caggcatcct cagctacggg 1140
gtgggcttct tcctgttcat cctggtggtg gcggctgtga cgctctgccg cctgcgcagc 1200
cccccaaga aaggcctggg ctccccacc gtgcacaaga tctcccgctt cccgctcaag 1260
cgacaggtgt ccctggagtc caacgcgtcc atgagctcca acacaccact ggtgcgcatc 1320
gcaaggctgt cctcagggga gggccccacg ctggccaatg tctccgagct cgagctgcct 1380
gccgaccca aatgggagct gtctcgggcc cggctgacct tgggcaagcc ccttggggag 1440
ggctgcttcg gccaggtggt catggcggag gccatcggca ttgacaagga ccgggccgcc 1500
aagcctgtca ccgtagccgt gaagatgctg aaagacgatg cactgacaa ggacctgtcg 1560
gacctggtgt ctgagatgga gatgatgaag atgatcggga aacacaaaaa catcatcaac 1620
ctgctgggcg cctgcacgca gggcgggccc ctgtacgtgc tgggtggagta cgcggccaag 1680
ggtaacctgc gggagtttct gcgggcgcgg cggcccccg gcctggacta ctcttcgac 1740
acctgcaagc cgccgagga gcagctcacc ttcaaggacc tgggtgtcctg tgcctaccag 1800
gtggcccggg gcatggagta cttggcctcc cagaagtgca tccacaggga cctggctgcc 1860
cgcaatgtgc tggtgaccga ggacaacgtg atgaagatcg cagacttcgg gctggcccgg 1920
gacgtgcaca acctcgacta ctacaagaag acaaccaacg gccggctgcc cgtgaagtgg 1980
atggcgctg aggccttgt tgaccgagtc tacactcacc agagtgacgt ctggtccttt 2040
ggggtcctgc tctgggagat cttcacgctg ggggctccc cgtaccccgg catccctgtg 2100
gaggagctct tcaagctgct gaaggagggc caccgcatgg acaagcccgc caactgcaca 2160
cacgacctgt acatgatcat gcgggagtg tggcatgcc cgccctcca gaggcccacc 2220
ttcaagcagc tgggtggagga cctggaccgt gtccttaccg tgacgtccac cgacgagtac 2280
ctggacctgt cggcgccttt cgagcagtac tccccgggtg gccaggacac ccccagctcc 2340

ES 2 756 175 T3

agctcctcag gggacgactc cgtgtttgcc cacgacctgc tgcccccggc cccaccagc 2400
 agtgggggct cgcggacgtg a 2421

5 <210> 25
 <211> 820
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 25

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

10

ES 2 756 175 T3

Ala Thr Trp Ser Ile Ile Met Asp Ser Val Val Pro Ser Asp Lys Gly
 210 215 220

Asn Tyr Thr Cys Ile Val Glu Asn Glu Tyr Gly Ser Ile Asn His Thr
 225 230 235 240

Tyr Gln Leu Asp Val Val Glu Arg Ser Pro His Arg Pro Ile Leu Gln
 245 250 255

Ala Gly Leu Pro Ala Asn Lys Thr Val Ala Leu Gly Ser Asn Val Glu
 260 265 270

Phe Met Cys Lys Val Tyr Ser Asp Pro Gln Pro His Ile Gln Trp Leu
 275 280 285

Lys His Ile Glu Val Asn Gly Ser Lys Ile Gly Pro Asp Asn Leu Pro
 290 295 300

Tyr Val Gln Ile Leu Lys Thr Ala Gly Val Asn Thr Thr Asp Lys Glu
 305 310 315 320

Met Glu Val Leu His Leu Arg Asn Val Ser Phe Glu Asp Ala Gly Glu
 325 330 335

Tyr Thr Cys Leu Ala Gly Asn Ser Ile Gly Leu Ser His His Ser Ala
 340 345 350

Trp Leu Thr Val Leu Glu Ala Leu Glu Glu Arg Pro Ala Val Met Thr
 355 360 365

Ser Pro Leu Tyr Leu Glu Ile Ile Ile Tyr Cys Thr Gly Ala Phe Leu
 370 375 380

Ile Ser Cys Met Val Gly Ser Val Ile Val Tyr Lys Met Lys Ser Gly
 385 390 395 400

Thr Lys Lys Ser Asp Phe His Ser Gln Met Ala Val His Lys Leu Ala
 405 410 415

Lys Ser Ile Pro Leu Arg Arg Gln Val Thr Val Ser Ala Asp Ser Ser
 420 425 430

Ala Ser Met Asn Ser Gly Val Leu Leu Val Arg Pro Ser Arg Leu Ser
 435 440 445

Ser Ser Gly Thr Pro Met Leu Ala Gly Val Ser Glu Tyr Glu Leu Pro
 450 455 460

ES 2 756 175 T3

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

ES 2 756 175 T3

Trp Leu Thr Val Leu Glu Ala Leu Glu Glu Arg Pro Ala Val Met Thr
 355 360 365

Ser Pro Leu Tyr Leu Glu Ile Ile Ile Tyr Cys Thr Gly Ala Phe Leu
 370 375 380

Ile Ser Cys Met Val Gly Ser Val Ile Val Tyr Lys Met Lys Ser Gly
 385 390 395 400

Thr Lys Lys Ser Asp Phe His Ser Gln Met Ala Val His Lys Leu Ala
 405 410 415

Lys Ser Ile Pro Leu Arg Arg Gln Val Thr Val Ser Ala Asp Ser Ser
 420 425 430

Ala Ser Met Asn Ser Gly Val Leu Leu Val Arg Pro Ser Arg Leu Ser
 435 440 445

Ser Ser Gly Thr Pro Met Leu Ala Gly Val Ser Glu Tyr Glu Leu Pro
 450 455 460

Glu Asp Pro Arg Trp Glu Leu Pro Arg Asp Arg Leu Val Leu Gly Lys
 465 470 475 480

Pro Leu Gly Glu Gly Cys Phe Gly Gln Val Val Leu Ala Glu Ala Ile
 485 490 495

Gly Leu Asp Lys Asp Lys Pro Asn Arg Val Thr Lys Val Ala Val Lys
 500 505 510

Met Leu Lys Ser Asp Ala Thr Glu Lys Asp Leu Ser Asp Leu Ile Ser
 515 520 525

Glu Met Glu Met Met Lys Met Ile Gly Lys His Lys Asn Ile Ile Asn
 530 535 540

Leu Leu Gly Ala Cys Thr Gln Asp Gly Pro Leu Tyr Leu Ile Val Glu
 545 550 555 560

Tyr Ala Ser Lys Gly Asn Leu Arg Glu Tyr Leu Gln Ala Arg Arg Pro
 565 570 575

Pro Gly Leu Glu Tyr Cys Tyr Asn Pro Ser His Asn Pro Glu Glu Gln
 580 585 590

Leu Ser Ser Lys Asp Leu Val Ser Cys Ala Tyr Gln Val Ala Arg Gly
 595 600 605

ES 2 756 175 T3

Met Glu Tyr Leu Ala Ser Lys Lys Cys Ile His Arg Asp Leu Ala Ala
610 615 620

Arg Asn Val Leu Val Thr Glu Asp Asn Val Met Lys Ile Ala Asp Phe
625 630 635 640

Gly Leu Ala Arg Asp Ile His His Ile Asp Tyr Tyr Lys Lys Thr Thr
645 650 655

Asn Gly Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ala Leu Phe Asp
660 665 670

Arg Ile Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu
675 680 685

Trp Glu Ile Phe Thr Leu Gly Gly Ser Pro Tyr Pro Gly Val Pro Val
690 695 700

Glu Glu Leu Phe Lys Leu Leu Lys Glu Gly His Arg Met Asp Lys Pro
705 710 715 720

Ser Asn Cys Thr Asn Glu Leu Tyr Met Met Met Arg Asp Cys Trp His
725 730 735

Ala Val Pro Ser Gln Arg Pro Thr Phe Lys Gln Leu Val Glu Asp Leu
740 745 750

Asp Arg Ile Val Ala Leu Thr Ser Asn Gln Glu Tyr Leu Asp Leu Ser
755 760 765

Met Pro Leu Asp Gln Tyr Ser Pro Ser Phe Pro Asp Thr Arg Ser Ser
770 775 780

Thr Cys Ser Ser Gly Glu Asp Ser Val Phe Ser His Glu Pro Leu Pro
785 790 795 800

Glu Glu Pro Cys Leu Pro Arg His Pro Ala Gln Leu Ala Asn Gly Gly
805 810 815

Leu Lys Arg Arg
820

<210> 27
<211> 806
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 27

ES 2 756 175 T3

Met Gly Ala Pro Ala Cys Ala Leu Ala Leu Cys Val Ala Val Ala Ile
1 5 10 15

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

Gly Arg Ala Ala Glu Val Pro Gly Pro Glu Pro Gly Gln Gln Glu Gln
35 40 45

Leu Val Phe Gly Ser Gly Asp Ala Val Glu Leu Ser Cys Pro Pro Pro
50 55 60

Gly Gly Gly Pro Met Gly Pro Thr Val Trp Val Lys Asp Gly Thr Gly
65 70 75 80

Leu Val Pro Ser Glu Arg Val Leu Val Gly Pro Gln Arg Leu Gln Val
85 90 95

Leu Asn Ala Ser His Glu Asp Ser Gly Ala Tyr Ser Cys Arg Gln Arg
100 105 110

Leu Thr Gln Arg Val Leu Cys His Phe Ser Val Arg Val Thr Asp Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Gly Asp Asp Glu Asp Gly Glu Asp Glu Ala Glu Asp Thr
130 135 140

Gly Val Asp Thr Gly Ala Pro Tyr Trp Thr Arg Pro Glu Arg Met Asp
145 150 155 160

Lys Lys Leu Leu Ala Val Pro Ala Ala Asn Thr Val Arg Phe Arg Cys
165 170 175

Pro Ala Ala Gly Asn Pro Thr Pro Ser Ile Ser Trp Leu Lys Asn Gly
180 185 190

Arg Glu Phe Arg Gly Glu His Arg Ile Gly Gly Ile Lys Leu Arg His
195 200 205

Gln Gln Trp Ser Leu Val Met Glu Ser Val Val Pro Ser Asp Arg Gly
210 215 220

Asn Tyr Thr Cys Val Val Glu Asn Lys Phe Gly Ser Ile Arg Gln Thr
225 230 235 240

Tyr Thr Leu Asp Val Leu Glu Arg Ser Pro His Arg Pro Ile Leu Gln
245 250 255

ES 2 756 175 T3

Ala Gly Leu Pro Ala Asn Gln Thr Ala Val Leu Gly Ser Asp Val Glu
 260 265 270

Phe His Cys Lys Val Tyr Ser Asp Ala Gln Pro His Ile Gln Trp Leu
 275 280 285

Lys His Val Glu Val Asn Gly Ser Lys Val Gly Pro Asp Gly Thr Pro
 290 295 300

Tyr Val Thr Val Leu Lys Thr Ala Gly Ala Asn Thr Thr Asp Lys Glu
 305 310 315 320

Leu Glu Val Leu Ser Leu His Asn Val Thr Phe Glu Asp Ala Gly Glu
 325 330 335

Tyr Thr Cys Leu Ala Gly Asn Ser Ile Gly Phe Ser His His Ser Ala
 340 345 350

Trp Leu Val Val Leu Pro Ala Glu Glu Glu Leu Val Glu Ala Asp Glu
 355 360 365

Ala Gly Ser Val Tyr Ala Gly Ile Leu Ser Tyr Gly Val Gly Phe Phe
 370 375 380

Leu Phe Ile Leu Val Val Ala Ala Val Thr Leu Cys Arg Leu Arg Ser
 385 390 395 400

Pro Pro Lys Lys Gly Leu Gly Ser Pro Thr Val His Lys Ile Ser Arg
 405 410 415

Phe Pro Leu Lys Arg Gln Val Ser Leu Glu Ser Asn Ala Ser Met Ser
 420 425 430

Ser Asn Thr Pro Leu Val Arg Ile Ala Arg Leu Ser Ser Gly Glu Gly
 435 440 445

Pro Thr Leu Ala Asn Val Ser Glu Leu Glu Leu Pro Ala Asp Pro Lys
 450 455 460

Trp Glu Leu Ser Arg Ala Arg Leu Thr Leu Gly Lys Pro Leu Gly Glu
 465 470 475 480

Gly Cys Phe Gly Gln Val Val Met Ala Glu Ala Ile Gly Ile Asp Lys
 485 490 495

Asp Arg Ala Ala Lys Pro Val Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Asp

ES 2 756 175 T3

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

ES 2 756 175 T3

Thr Val Thr Ser Thr Asp Glu Tyr Leu Asp Leu Ser Ala Pro Phe Glu
755 760 765

Gln Tyr Ser Pro Gly Gly Gln Asp Thr Pro Ser Ser Ser Ser Ser Gly
770 775 780

Asp Asp Ser Val Phe Ala His Asp Leu Leu Pro Pro Ala Pro Pro Ser
785 790 795 800

Ser Gly Gly Ser Arg Thr
805

<210> 28
<211> 806
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 28

Met Gly Ala Pro Ala Cys Ala Leu Ala Leu Cys Val Ala Val Ala Ile
1 5 10 15

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

Gly Arg Ala Ala Glu Val Pro Gly Pro Glu Pro Gly Gln Gln Glu Gln
35 40 45

Leu Val Phe Gly Ser Gly Asp Ala Val Glu Leu Ser Cys Pro Pro Pro
50 55 60

Gly Gly Gly Pro Met Gly Pro Thr Val Trp Val Lys Asp Gly Thr Gly
65 70 75 80

Leu Val Pro Ser Glu Arg Val Leu Val Gly Pro Gln Arg Leu Gln Val
85 90 95

Leu Asn Ala Ser His Glu Asp Ser Gly Ala Tyr Ser Cys Arg Gln Arg
100 105 110

Leu Thr Gln Arg Val Leu Cys His Phe Ser Val Arg Val Thr Asp Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Gly Asp Asp Glu Asp Gly Glu Asp Glu Ala Glu Asp Thr
130 135 140

Gly Val Asp Thr Gly Ala Pro Tyr Trp Thr Arg Pro Glu Arg Met Asp
145 150 155 160

10

ES 2 756 175 T3

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

ES 2 756 175 T3

Phe Pro Leu Lys Arg Gln Val Ser Leu Glu Ser Asn Ala Ser Met Ser
 420 425 430

Ser Asn Thr Pro Leu Val Arg Ile Ala Arg Leu Ser Ser Gly Glu Gly
 435 440 445

Pro Thr Leu Ala Asn Val Ser Glu Leu Glu Leu Pro Ala Asp Pro Lys
 450 455 460

Trp Glu Leu Ser Arg Ala Arg Leu Thr Leu Gly Lys Pro Leu Gly Glu
 465 470 475 480

Gly Cys Phe Gly Gln Val Val Met Ala Glu Ala Ile Gly Ile Asp Lys
 485 490 495

Asp Arg Ala Ala Lys Pro Val Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Asp
 500 505 510

Asp Ala Thr Asp Lys Asp Leu Ser Asp Leu Val Ser Glu Met Glu Met
 515 520 525

Met Lys Met Ile Gly Lys His Lys Asn Ile Ile Asn Leu Leu Gly Ala
 530 535 540

Cys Thr Gln Gly Gly Pro Leu Tyr Leu Leu Val Glu Tyr Ala Ala Lys
 545 550 555 560

Gly Asn Leu Arg Glu Phe Leu Arg Ala Arg Arg Pro Pro Gly Leu Asp
 565 570 575

Tyr Ser Phe Asp Thr Cys Lys Pro Pro Glu Glu Gln Leu Thr Phe Lys
 580 585 590

Asp Leu Val Ser Cys Ala Tyr Gln Val Ala Arg Gly Met Glu Tyr Leu
 595 600 605

Ala Ser Gln Lys Cys Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu
 610 615 620

Val Thr Glu Asp Asn Val Met Lys Ile Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg
 625 630 635 640

Asp Val His Asn Leu Asp Tyr Tyr Lys Lys Thr Thr Asn Gly Arg Leu
 645 650 655

Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ala Leu Phe Asp Arg Val Tyr Thr
 660 665 670

ES 2 756 175 T3

His Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Phe
675 680 685

Thr Leu Gly Gly Ser Pro Tyr Pro Gly Ile Pro Val Glu Glu Leu Phe
690 695 700

Lys Leu Leu Lys Glu Gly His Arg Met Asp Lys Pro Ala Asn Cys Thr
705 710 715 720

His Asp Leu Tyr Met Ile Met Arg Glu Cys Trp His Ala Ala Pro Ser
725 730 735

Gln Arg Pro Thr Phe Lys Gln Leu Val Glu Asp Leu Asp Arg Val Leu
740 745 750

Thr Val Thr Ser Thr Asp Glu Tyr Leu Asp Leu Ser Ala Pro Phe Glu
755 760 765

Gln Tyr Ser Pro Gly Gly Gln Asp Thr Pro Ser Ser Ser Ser Gly
770 775 780

Asp Asp Ser Val Phe Ala His Asp Leu Leu Pro Pro Ala Pro Pro Ser
785 790 795 800

Ser Gly Gly Ser Arg Thr
805

<210> 29
<211> 822
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 29

Met Val Ser Trp Gly Arg Phe Ile Cys Leu Val Val Val Thr Met Ala
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Ala Arg Pro Ser Phe Ser Leu Val Glu Asp Thr Thr
20 25 30

Leu Glu Pro Glu Glu Pro Pro Thr Lys Tyr Gln Ile Ser Gln Pro Glu
35 40 45

Val Tyr Val Ala Ala Pro Gly Glu Ser Leu Glu Val Arg Cys Leu Leu
50 55 60

Lys Asp Ala Ala Val Ile Ser Trp Thr Lys Asp Gly Val His Leu Gly
65 70 75 80

10

ES 2 756 175 T3

Pro Asn Asn Arg Thr Val Leu Ile Gly Glu Tyr Leu Gln Ile Lys Gly
85 90 95

Ala Thr Pro Arg Asp Ser Gly Leu Tyr Ala Cys Thr Ala Ser Arg Thr
100 105 110

Val Asp Ser Glu Thr Trp Tyr Phe Met Val Asn Val Thr Asp Ala Ile
115 120 125

Ser Ser Gly Asp Asp Glu Asp Asp Thr Asp Gly Ala Glu Asp Phe Val
130 135 140

Ser Glu Asn Ser Asn Asn Lys Arg Ala Pro Tyr Trp Thr Asn Thr Glu
145 150 155 160

Lys Met Glu Lys Arg Leu His Ala Val Pro Ala Ala Asn Thr Val Lys
165 170 175

Phe Arg Cys Pro Ala Gly Gly Asn Pro Met Pro Thr Met Arg Trp Leu
180 185 190

Lys Asn Gly Lys Glu Phe Lys Gln Glu His Arg Ile Gly Gly Tyr Lys
195 200 205

Val Arg Asn Gln His Trp Ser Leu Ile Met Glu Ser Val Val Pro Ser
210 215 220

Asp Lys Gly Asn Tyr Thr Cys Val Val Glu Asn Glu Tyr Gly Ser Ile
225 230 235 240

Asn His Thr Tyr His Leu Asp Val Val Glu Arg Ser Pro His Arg Pro
245 250 255

Ile Leu Gln Ala Gly Leu Pro Ala Asn Ala Ser Thr Val Val Gly Gly
260 265 270

Asp Val Glu Phe Val Cys Lys Val Tyr Ser Asp Ala Gln Pro His Ile
275 280 285

Gln Trp Ile Lys His Val Glu Lys Asn Gly Ser Lys Tyr Gly Pro Asp
290 295 300

Gly Leu Pro Tyr Leu Lys Val Leu Lys His Ser Gly Ile Asn Ser Ser
305 310 315 320

Asn Ala Glu Val Leu Ala Leu Phe Asn Val Thr Glu Ala Asp Ala Gly

ES 2 756 175 T3

Leu Arg Ala Arg Arg Pro Pro Gly Met Glu Tyr Ser Tyr Asp Ile Asn
580 585 590

Arg Val Pro Glu Glu Gln Met Thr Phe Lys Asp Leu Val Ser Cys Thr
595 600 605

Tyr Gln Leu Ala Arg Gly Met Glu Tyr Leu Ala Ser Gln Lys Cys Ile
610 615 620

His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Thr Glu Asn Asn Val
625 630 635 640

Met Lys Ile Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Asn Asn Ile Asp
645 650 655

Tyr Tyr Lys Lys Thr Thr Asn Gly Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala
660 665 670

Pro Glu Ala Leu Phe Asp Arg Val Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp
675 680 685

Ser Phe Gly Val Leu Met Trp Glu Ile Phe Thr Leu Gly Gly Ser Pro
690 695 700

Tyr Pro Gly Ile Pro Val Glu Glu Leu Phe Lys Leu Leu Lys Glu Gly
705 710 715 720

His Arg Met Asp Lys Pro Ala Asn Cys Thr Asn Glu Leu Tyr Met Met
725 730 735

Met Arg Asp Cys Trp His Ala Val Pro Ser Gln Arg Pro Thr Phe Lys
740 745 750

Gln Leu Val Glu Asp Leu Asp Arg Ile Leu Thr Leu Thr Thr Asn Glu
755 760 765

Glu Tyr Leu Asp Leu Ser Gln Pro Leu Glu Gln Tyr Ser Pro Ser Tyr
770 775 780

Pro Asp Thr Arg Ser Ser Cys Ser Ser Gly Asp Asp Ser Val Phe Ser
785 790 795 800

Pro Asp Pro Met Pro Tyr Glu Pro Cys Leu Pro Gln Tyr Pro His Ile
805 810 815

Asn Gly Ser Val Lys Thr
820

<210> 30
<211> 822

ES 2 756 175 T3

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 30

5

```

Met Val Ser Trp Gly Arg Phe Ile Cys Leu Val Val Val Thr Met Ala
 1          5          10          15

Thr Leu Ser Leu Ala Arg Pro Ser Phe Ser Leu Val Glu Asp Thr Thr
          20          25          30

Leu Glu Pro Glu Glu Pro Pro Thr Lys Tyr Gln Ile Ser Gln Pro Glu
          35          40          45

Val Tyr Val Ala Ala Pro Gly Glu Ser Leu Glu Val Arg Cys Leu Leu
 50          55          60

Lys Asp Ala Ala Val Ile Ser Trp Thr Lys Asp Gly Val His Leu Gly
65          70          75          80

Pro Asn Asn Arg Thr Val Leu Ile Gly Glu Tyr Leu Gln Ile Lys Gly
          85          90          95

Ala Thr Pro Arg Asp Ser Gly Leu Tyr Ala Cys Thr Ala Ser Arg Thr
          100          105          110

Val Asp Ser Glu Thr Trp Tyr Phe Met Val Asn Val Thr Asp Ala Ile
          115          120          125

Ser Ser Gly Asp Asp Glu Asp Asp Thr Asp Gly Ala Glu Asp Phe Val
          130          135          140

Ser Glu Asn Ser Asn Asn Lys Arg Ala Pro Tyr Trp Thr Asn Thr Glu
          145          150          155          160

Lys Met Glu Lys Arg Leu His Ala Val Pro Ala Ala Asn Thr Val Lys
          165          170          175

Phe Arg Cys Pro Ala Gly Gly Asn Pro Met Pro Thr Met Arg Trp Leu
          180          185          190

Lys Asn Gly Lys Glu Phe Lys Gln Glu His Arg Ile Gly Gly Tyr Lys
          195          200          205

Val Arg Asn Gln His Trp Ser Leu Ile Met Glu Ser Val Val Pro Ser
          210          215          220

```

ES 2 756 175 T3

Asp Lys Gly Asn Tyr Thr Cys Val Val Glu Asn Glu Tyr Gly Ser Ile
 225 230 235 240

Asn His Thr Tyr His Leu Asp Val Val Glu Arg Ser Pro His Arg Pro
 245 250 255

Ile Leu Gln Ala Gly Leu Pro Ala Asn Ala Ser Thr Val Val Gly Gly
 260 265 270

Asp Val Glu Phe Val Cys Lys Val Tyr Ser Asp Ala Gln Pro His Ile
 275 280 285

Gln Trp Ile Lys His Val Glu Lys Asn Gly Ser Lys Tyr Gly Pro Asp
 290 295 300

Gly Leu Pro Tyr Leu Lys Val Leu Lys His Ser Gly Ile Asn Ser Ser
 305 310 315 320

Asn Ala Glu Val Leu Ala Leu Phe Asn Val Thr Glu Ala Asp Ala Gly
 325 330 335

Glu Tyr Ile Cys Lys Val Ser Asn Tyr Ile Gly Gln Ala Asn Gln Ser
 340 345 350

Ala Trp Leu Thr Val Leu Pro Lys Gln Gln Ala Pro Gly Arg Glu Lys
 355 360 365

Glu Ile Thr Ala Ser Pro Asp Tyr Leu Glu Ile Ala Ile Tyr Cys Ile
 370 375 380

Gly Val Phe Leu Ile Ala Cys Met Val Val Thr Val Ile Leu Cys Arg
 385 390 395 400

Met Lys Asn Thr Thr Lys Lys Pro Asp Phe Ser Ser Gln Pro Ala Val
 405 410 415

His Lys Leu Thr Lys Arg Ile Pro Leu Arg Arg Gln Val Thr Val Ser
 420 425 430

Ala Glu Ser Ser Ser Ser Met Asn Ser Asn Thr Pro Leu Val Arg Ile
 435 440 445

Thr Thr Arg Leu Ser Ser Thr Ala Asp Thr Pro Met Leu Ala Gly Val
 450 455 460

Ser Glu Tyr Glu Leu Pro Glu Asp Pro Lys Trp Glu Phe Pro Arg Asp
 465 470 475 480

ES 2 756 175 T3

Lys Leu Thr Leu Gly Lys Pro Leu Gly Glu Gly Cys Phe Gly Gln Val
 485 490 495
 Val Met Ala Glu Ala Val Gly Ile Asp Lys Asp Lys Pro Lys Glu Ala
 500 505 510
 Val Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Asp Asp Ala Thr Glu Lys Asp
 515 520 525
 Leu Ser Asp Leu Val Ser Glu Met Glu Met Met Lys Met Ile Gly Lys
 530 535 540
 His Lys Asn Ile Ile Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Gln Asp Gly Pro
 545 550 555 560
 Leu Tyr Leu Ile Val Glu Tyr Ala Ser Lys Gly Asn Leu Arg Glu Tyr
 565 570 575
 Leu Arg Ala Arg Arg Pro Pro Gly Met Glu Tyr Ser Tyr Asp Ile Asn
 580 585 590
 Arg Val Pro Glu Glu Gln Met Thr Phe Lys Asp Leu Val Ser Cys Thr
 595 600 605
 Tyr Gln Leu Ala Arg Gly Met Glu Tyr Leu Ala Ser Gln Lys Cys Ile
 610 615 620
 His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Thr Glu Asn Asn Val
 625 630 635 640
 Met Lys Ile Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Asn Asn Ile Asp
 645 650 655
 Tyr Tyr Lys Lys Thr Thr Asn Gly Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala
 660 665 670
 Pro Glu Ala Leu Phe Asp Arg Val Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp
 675 680 685
 Ser Phe Gly Val Leu Met Trp Glu Ile Phe Thr Leu Gly Gly Ser Pro
 690 695 700
 Tyr Pro Gly Ile Pro Val Glu Glu Leu Phe Lys Leu Leu Lys Glu Gly
 705 710 715 720
 His Arg Met Asp Lys Pro Ala Asn Cys Thr Asn Glu Leu Tyr Met Met

ES 2 756 175 T3

725 730 735

Met Arg Asp Cys Trp His Ala Val Pro Ser Gln Arg Pro Thr Phe Lys
740 745 750

Gln Leu Val Glu Asp Leu Asp Arg Ile Leu Thr Leu Thr Thr Asn Glu
755 760 765

Glu Tyr Leu Asp Leu Ser Gln Pro Leu Glu Gln Tyr Ser Pro Ser Tyr
770 775 780

Pro Asp Thr Arg Ser Ser Cys Ser Ser Gly Asp Asp Ser Val Phe Ser
785 790 795 800

Pro Asp Pro Met Pro Tyr Glu Pro Cys Leu Pro Gln Tyr Pro His Ile
805 810 815

Asn Gly Ser Val Lys Thr
820

<210> 31
<211> 511
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 31

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

Arg Asn Val Met Glu Gln Phe Asn Pro Gly Leu Arg Asn Leu Ile Asn
20 25 30

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

Lys Ala Tyr Tyr Asp Gly Val Ala Lys Ile Gly Glu Ile Ala Thr Gly
50 55 60

Ser Pro Val Ser Thr Glu Leu Gly His Val Leu Ile Glu Ile Ser Ser
65 70 75 80

Thr His Lys Lys Leu Asn Glu Ser Leu Asp Glu Asn Phe Lys Lys Phe
85 90 95

His Lys Glu Ile Ile His Glu Leu Glu Lys Lys Ile Glu Leu Asp Val
100 105 110

Lys Tyr Met Asn Ala Thr Leu Lys Arg Tyr Gln Thr Glu His Lys Asn

10

ES 2 756 175 T3

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

ES 2 756 175 T3

Leu Leu Ile Pro Glu Glu Lys Asp Gly Trp Leu Tyr Gly Glu His Asp
 370 375 380

Val Ser Lys Ala Arg Gly Trp Phe Pro Ser Ser Tyr Thr Lys Leu Leu
 385 390 395 400

Glu Glu Asn Glu Thr Glu Ala Val Thr Val Pro Thr Pro Ser Pro Thr
 405 410 415

Pro Val Arg Ser Ile Ser Thr Val Asn Leu Ser Glu Asn Ser Ser Val
 420 425 430

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

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

Pro Ala Ser Lys Pro Glu Thr Ala Ala Pro Asn Asp Ala Asn Gly Thr
 465 470 475 480

Ala Lys Pro Pro Phe Leu Ser Gly Glu Asn Pro Phe Ala Thr Val Lys
 485 490 495

Leu Arg Pro Thr Val Thr Asn Asp Arg Ser Ala Pro Ile Ile Arg
 500 505 510

<210> 32
 <211> 838
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 32

Met Ser Leu Gln Val Leu Asn Asp Lys Asn Val Ser Asn Glu Lys Asn
 1 5 10 15

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

Ser Ser Val Leu Arg Val Ser Gln Lys Glu Asn Val Pro Pro Lys Asn
 35 40 45

Leu Ala Lys Ala Met Lys Val Thr Phe Gln Thr Pro Leu Arg Asp Pro
 50 55 60

Gln Thr His Arg Ile Leu Ser Pro Ser Met Ala Ser Lys Leu Glu Ala
 65 70 75 80

10

ES 2 756 175 T3

Pro Phe Thr Gln Asp Asp Thr Leu Gly Leu Glu Asn Ser His Pro Val
85 90 95

Trp Thr Gln Lys Glu Asn Gln Gln Leu Ile Lys Glu Val Asp Ala Lys
100 105 110

Thr Thr His Gly Ile Leu Gln Lys Pro Val Glu Ala Asp Thr Asp Leu
115 120 125

Leu Gly Asp Ala Ser Pro Ala Phe Gly Ser Gly Ser Ser Ser Glu Ser
130 135 140

Gly Pro Gly Ala Leu Ala Asp Leu Asp Cys Ser Ser Ser Ser Gln Ser
145 150 155 160

Pro Gly Ser Ser Glu Asn Gln Met Val Ser Pro Gly Lys Val Ser Gly
165 170 175

Ser Pro Glu Gln Ala Val Glu Glu Asn Leu Ser Ser Tyr Ser Leu Asp
180 185 190

Arg Arg Val Thr Pro Ala Ser Glu Thr Leu Glu Asp Pro Cys Arg Thr
195 200 205

Glu Ser Gln His Lys Ala Glu Thr Pro His Gly Ala Glu Glu Glu Cys
210 215 220

Lys Ala Glu Thr Pro His Gly Ala Glu Glu Glu Cys Arg His Gly Gly
225 230 235 240

Val Cys Ala Pro Ala Ala Val Ala Thr Ser Pro Pro Gly Ala Ile Pro
245 250 255

Lys Glu Ala Cys Gly Gly Ala Pro Leu Gln Gly Leu Pro Gly Glu Ala
260 265 270

Leu Gly Cys Pro Ala Gly Val Gly Thr Pro Val Pro Ala Asp Gly Thr
275 280 285

Gln Thr Leu Thr Cys Ala His Thr Ser Ala Pro Glu Ser Thr Ala Pro
290 295 300

Thr Asn His Leu Val Ala Gly Arg Ala Met Thr Leu Ser Pro Gln Glu
305 310 315 320

Glu Val Ala Ala Gly Gln Met Ala Ser Ser Ser Arg Ser Gly Pro Val
325 330 335

ES 2 756 175 T3

Lys Leu Glu Phe Asp Val Ser Asp Gly Ala Thr Ser Lys Arg Ala Pro
 340 345 350
 Pro Pro Arg Arg Leu Gly Glu Arg Ser Gly Leu Lys Pro Pro Leu Arg
 355 360 365
 Lys Ala Ala Val Arg Gln Gln Lys Ala Pro Gln Glu Val Glu Glu Asp
 370 375 380
 Asp Gly Arg Ser Gly Ala Gly Glu Asp Pro Pro Met Pro Ala Ser Arg
 385 390 395 400
 Gly Ser Tyr His Leu Asp Trp Asp Lys Met Asp Asp Pro Asn Phe Ile
 405 410 415
 Pro Phe Gly Gly Asp Thr Lys Ser Gly Cys Ser Glu Ala Gln Pro Pro
 420 425 430
 Glu Ser Pro Glu Thr Arg Leu Gly Gln Pro Ala Ala Glu Gln Leu His
 435 440 445
 Ala Gly Pro Ala Thr Glu Glu Pro Gly Pro Cys Leu Ser Gln Gln Leu
 450 455 460
 His Ser Ala Ser Ala Glu Asp Thr Pro Val Val Gln Leu Ala Ala Glu
 465 470 475 480
 Thr Pro Thr Ala Glu Ser Lys Glu Arg Ala Leu Asn Ser Ala Ser Thr
 485 490 495
 Ser Leu Pro Thr Ser Cys Pro Gly Ser Glu Pro Val Pro Thr His Gln
 500 505 510
 Gln Gly Gln Pro Ala Leu Glu Leu Lys Glu Glu Ser Phe Arg Asp Pro
 515 520 525
 Ala Glu Val Leu Gly Thr Gly Ala Glu Val Asp Tyr Leu Glu Gln Phe
 530 535 540
 Gly Thr Ser Ser Phe Lys Glu Ser Ala Leu Arg Lys Gln Ser Leu Tyr
 545 550 555 560
 Leu Lys Phe Asp Pro Leu Leu Arg Asp Ser Pro Gly Arg Pro Val Pro
 565 570 575
 Val Ala Thr Glu Thr Ser Ser Met His Gly Ala Asn Glu Thr Pro Ser
 580 585 590

ES 2 756 175 T3

Gly Arg Pro Arg Glu Ala Lys Leu Val Glu Phe Asp Phe Leu Gly Ala
595 600 605

Leu Asp Ile Pro Val Pro Gly Pro Pro Pro Gly Val Pro Ala Pro Gly
610 615 620

Gly Pro Pro Leu Ser Thr Gly Pro Ile Val Asp Leu Leu Gln Tyr Ser
625 630 635 640

Gln Lys Asp Leu Asp Ala Val Val Lys Ala Thr Gln Glu Glu Asn Arg
645 650 655

Glu Leu Arg Ser Arg Cys Glu Glu Leu His Gly Lys Asn Leu Glu Leu
660 665 670

Gly Lys Ile Met Asp Arg Phe Glu Glu Val Val Tyr Gln Ala Met Glu
675 680 685

Glu Val Gln Lys Gln Lys Glu Leu Ser Lys Ala Glu Ile Gln Lys Val
690 695 700

Leu Lys Glu Lys Asp Gln Leu Thr Thr Asp Leu Asn Ser Met Glu Lys
705 710 715 720

Ser Phe Ser Asp Leu Phe Lys Arg Phe Glu Lys Gln Lys Glu Val Ile
725 730 735

Glu Gly Tyr Arg Lys Asn Glu Glu Ser Leu Lys Lys Cys Val Glu Asp
740 745 750

Tyr Leu Ala Arg Ile Thr Gln Glu Gly Gln Arg Tyr Gln Ala Leu Lys
755 760 765

Ala His Ala Glu Glu Lys Leu Gln Leu Ala Asn Glu Glu Ile Ala Gln
770 775 780

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

Arg Lys Glu Gln Met Arg Ile Gln Ser Leu Glu Lys Thr Val Glu Gln
805 810 815

Lys Thr Lys Glu Asn Glu Glu Leu Thr Arg Ile Cys Asp Asp Leu Ile
820 825 830

Ser Lys Met Glu Lys Ile

835

ES 2 756 175 T3

<210> 33
 <211> 452
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 33

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

Tyr Thr Pro Pro Glu Ser Pro Val Pro Ser Tyr Ala Ser Ser Thr Pro
 20 25 30

Leu His Val Pro Val Pro Arg Ala Leu Arg Met Glu Glu Asp Ser Ile
 35 40 45

Arg Leu Pro Ala His Leu Arg Leu Gln Pro Ile Tyr Trp Ser Arg Asp
 50 55 60

Asp Val Ala Gln Trp Leu Lys Trp Ala Glu Asn Glu Phe Ser Leu Arg
 65 70 75 80

Pro Ile Asp Ser Asn Thr Phe Glu Met Asn Gly Lys Ala Leu Leu Leu
 85 90 95

Leu Thr Lys Glu Asp Phe Arg Tyr Arg Ser Pro His Ser Gly Asp Val
 100 105 110

Leu Tyr Glu Leu Leu Gln His Ile Leu Lys Gln Arg Lys Pro Arg Ile
 115 120 125

Leu Phe Ser Pro Phe Phe His Pro Gly Asn Ser Ile His Thr Gln Pro
 130 135 140

Glu Val Ile Leu His Gln Asn His Glu Glu Asp Asn Cys Val Gln Arg
 145 150 155 160

Thr Pro Arg Pro Ser Val Asp Asn Val His His Asn Pro Pro Thr Ile
 165 170 175

Glu Leu Leu His Arg Ser Arg Ser Pro Ile Thr Thr Asn His Arg Pro
 180 185 190

Ser Pro Asp Pro Glu Gln Arg Pro Leu Arg Ser Pro Leu Asp Asn Met
 195 200 205

Ile Arg Arg Leu Ser Pro Ala Glu Arg Ala Gln Gly Pro Arg Pro His

ES 2 756 175 T3

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

ES 2 756 175 T3

<210> 34
 <211> 573
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Una secuencia de polipéptidos sintetizada artificialmente

<400> 34

10

```

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

Tyr Thr Pro Pro Glu Ser Pro Val Pro Ser Tyr Ala Ser Ser Thr Pro
          20           25           30

Leu His Val Pro Val Pro Arg Ala Leu Arg Met Glu Glu Asp Ser Ile
          35           40           45

Arg Leu Pro Ala His Leu Arg Leu Gln Pro Ile Tyr Trp Ser Arg Asp
 50           55           60

Asp Val Ala Gln Trp Leu Lys Trp Ala Glu Asn Glu Phe Ser Leu Arg
 65           70           75           80

Pro Ile Asp Ser Asn Thr Phe Glu Met Asn Gly Lys Ala Leu Leu Leu
          85           90           95

Leu Thr Lys Glu Asp Phe Arg Tyr Arg Ser Pro His Ser Gly Asp Val
          100          105          110

Leu Tyr Glu Leu Leu Gln His Ile Leu Lys Gln Arg Lys Pro Arg Ile
          115          120          125

Leu Phe Ser Pro Phe Phe His Pro Gly Asn Ser Ile His Thr Gln Pro
          130          135          140

Glu Val Ile Leu His Gln Asn His Glu Glu Asp Asn Cys Val Gln Arg
          145          150          155          160

Thr Pro Arg Pro Ser Val Asp Asn Val His His Asn Pro Pro Thr Ile
          165          170          175

Glu Leu Leu His Arg Val Ser Ala Glu Ser Ser Ser Ser Met Asn Ser
          180          185          190

Asn Thr Pro Leu Val Arg Ile Thr Thr Arg Leu Ser Ser Thr Ala Asp
          195          200          205

Thr Pro Met Leu Ala Gly Val Ser Glu Tyr Glu Leu Pro Glu Asp Pro
    
```


ES 2 756 175 T3

Phe Lys Leu Leu Lys Glu Gly His Arg Met Asp Lys Pro Ala Asn Cys
465 470 475 480

Thr Asn Glu Leu Tyr Met Met Met Arg Asp Cys Trp His Ala Val Pro
485 490 495

Ser Gln Arg Pro Thr Phe Lys Gln Leu Val Glu Asp Leu Asp Arg Ile
500 505 510

Leu Thr Leu Thr Thr Asn Glu Glu Tyr Leu Asp Leu Ser Gln Pro Leu
515 520 525

Glu Gln Tyr Ser Pro Ser Tyr Pro Asp Thr Arg Ser Ser Cys Ser Ser
530 535 540

Gly Asp Asp Ser Val Phe Ser Pro Asp Pro Met Pro Tyr Glu Pro Cys
545 550 555 560

Leu Pro Gln Tyr Pro His Ile Asn Gly Ser Val Lys Thr
565 570

<210> 35

<211> 573

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Una secuencia de polipéptidos sintetizada artificialmente

<400> 35

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

Tyr Thr Pro Pro Glu Ser Pro Val Pro Ser Tyr Ala Ser Ser Thr Pro
20 25 30

Leu His Val Pro Val Pro Arg Ala Leu Arg Met Glu Glu Asp Ser Ile
35 40 45

Arg Leu Pro Ala His Leu Arg Leu Gln Pro Ile Tyr Trp Ser Arg Asp
50 55 60

Asp Val Ala Gln Trp Leu Lys Trp Ala Glu Asn Glu Phe Ser Leu Arg
65 70 75 80

Pro Ile Asp Ser Asn Thr Phe Glu Met Asn Gly Lys Ala Leu Leu Leu
85 90 95

Leu Thr Lys Glu Asp Phe Arg Tyr Arg Ser Pro His Ser Gly Asp Val

5

10

ES 2 756 175 T3

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

ES 2 756 175 T3

Lys Asp Leu Val Ser Cys Thr Tyr Gln Leu Ala Arg Gly Met Glu Tyr
 355 360 365

Leu Ala Ser Gln Lys Cys Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val
 370 375 380

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

Arg Asp Ile Asn Asn Ile Asp Tyr Tyr Lys Lys Thr Thr Asn Gly Arg
 405 410 415

Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ala Leu Phe Asp Arg Val Tyr
 420 425 430

Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Met Trp Glu Ile
 435 440 445

Phe Thr Leu Gly Gly Ser Pro Tyr Pro Gly Ile Pro Val Glu Glu Leu
 450 455 460

Phe Lys Leu Leu Lys Glu Gly His Arg Met Asp Lys Pro Ala Asn Cys
 465 470 475 480

Thr Asn Glu Leu Tyr Met Met Met Arg Asp Cys Trp His Ala Val Pro
 485 490 495

Ser Gln Arg Pro Thr Phe Lys Gln Leu Val Glu Asp Leu Asp Arg Ile
 500 505 510

Leu Thr Leu Thr Thr Asn Glu Glu Tyr Leu Asp Leu Ser Gln Pro Leu
 515 520 525

Glu Gln Tyr Ser Pro Ser Tyr Pro Asp Thr Arg Ser Ser Cys Ser Ser
 530 535 540

Gly Asp Asp Ser Val Phe Ser Pro Asp Pro Met Pro Tyr Glu Pro Cys
 545 550 555 560

Leu Pro Gln Tyr Pro His Ile Asn Gly Ser Val Lys Thr
 565 570

<210> 36
 <211> 573
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia de polipéptidos sintetizada artificialmente

ES 2 756 175 T3

<400> 36

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

Tyr Thr Pro Pro Glu Ser Pro Val Pro Ser Tyr Ala Ser Ser Thr Pro
 20 25 30

Leu His Val Pro Val Pro Arg Ala Leu Arg Met Glu Glu Asp Ser Ile
 35 40 45

Arg Leu Pro Ala His Leu Arg Leu Gln Pro Ile Tyr Trp Ser Arg Asp
 50 55 60

Asp Val Ala Gln Trp Leu Lys Trp Ala Glu Asn Glu Phe Ser Leu Arg
 65 70 75 80

Pro Ile Asp Ser Asn Thr Phe Glu Met Asn Gly Lys Ala Leu Leu Leu
 85 90 95

Leu Thr Lys Glu Asp Phe Arg Tyr Arg Ser Pro His Ser Gly Asp Val
 100 105 110

Leu Tyr Glu Leu Leu Gln His Ile Leu Lys Gln Arg Lys Pro Arg Ile
 115 120 125

Leu Phe Ser Pro Phe Phe His Pro Gly Asn Ser Ile His Thr Gln Pro
 130 135 140

Glu Val Ile Leu His Gln Asn His Glu Glu Asp Asn Cys Val Gln Arg
 145 150 155 160

Thr Pro Arg Pro Ser Val Asp Asn Val His His Asn Pro Pro Thr Ile
 165 170 175

Glu Leu Leu His Arg Val Ser Ala Glu Ser Ser Ser Ser Met Asn Ser
 180 185 190

Asn Thr Pro Leu Val Arg Ile Thr Thr Arg Leu Ser Ser Thr Ala Asp
 195 200 205

Thr Pro Met Leu Ala Gly Val Ser Glu Tyr Glu Leu Pro Glu Asp Pro
 210 215 220

Lys Trp Glu Phe Pro Arg Asp Lys Leu Thr Leu Gly Lys Pro Leu Gly
 225 230 235 240

ES 2 756 175 T3

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

ES 2 756 175 T3

Ser Gln Arg Pro Thr Phe Lys Gln Leu Val Glu Asp Leu Asp Arg Ile
 500 505 510

Leu Thr Leu Thr Thr Asn Glu Glu Tyr Leu Asp Leu Ser Gln Pro Leu
 515 520 525

Glu Gln Tyr Ser Pro Ser Tyr Pro Asp Thr Arg Ser Ser Cys Ser Ser
 530 535 540

Gly Asp Asp Ser Val Phe Ser Pro Asp Pro Met Pro Tyr Glu Pro Cys
 545 550 555 560

Leu Pro Gln Tyr Pro His Ile Asn Gly Ser Val Lys Thr
 565 570

<210> 37
 <211> 769
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 37

5

Met Val Ser Trp Gly Arg Phe Ile Cys Leu Val Val Val Thr Met Ala
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Ala Arg Pro Ser Phe Ser Leu Val Glu Asp Thr Thr
 20 25 30

Leu Glu Pro Glu Glu Pro Pro Thr Lys Tyr Gln Ile Ser Gln Pro Glu
 35 40 45

Val Tyr Val Ala Ala Pro Gly Glu Ser Leu Glu Val Arg Cys Leu Leu
 50 55 60

Lys Asp Ala Ala Val Ile Ser Trp Thr Lys Asp Gly Val His Leu Gly
 65 70 75 80

Pro Asn Asn Arg Thr Val Leu Ile Gly Glu Tyr Leu Gln Ile Lys Gly
 85 90 95

Ala Thr Pro Arg Asp Ser Gly Leu Tyr Ala Cys Thr Ala Ser Arg Thr
 100 105 110

Val Asp Ser Glu Thr Trp Tyr Phe Met Val Asn Val Thr Asp Ala Ile
 115 120 125

Ser Ser Gly Asp Asp Glu Asp Asp Thr Asp Gly Ala Glu Asp Phe Val
 130 135 140

10

ES 2 756 175 T3

Ser Glu Asn Ser Asn Asn Lys Arg Ala Pro Tyr Trp Thr Asn Thr Glu
145 150 155 160

Lys Met Glu Lys Arg Leu His Ala Val Pro Ala Ala Asn Thr Val Lys
165 170 175

Phe Arg Cys Pro Ala Gly Gly Asn Pro Met Pro Thr Met Arg Trp Leu
180 185 190

Lys Asn Gly Lys Glu Phe Lys Gln Glu His Arg Ile Gly Gly Tyr Lys
195 200 205

Val Arg Asn Gln His Trp Ser Leu Ile Met Glu Ser Val Val Pro Ser
210 215 220

Asp Lys Gly Asn Tyr Thr Cys Val Val Glu Asn Glu Tyr Gly Ser Ile
225 230 235 240

Asn His Thr Tyr His Leu Asp Val Val Glu Arg Ser Pro His Arg Pro
245 250 255

Ile Leu Gln Ala Gly Leu Pro Ala Asn Ala Ser Thr Val Val Gly Gly
260 265 270

Asp Val Glu Phe Val Cys Lys Val Tyr Ser Asp Ala Gln Pro His Ile
275 280 285

Gln Trp Ile Lys His Val Glu Lys Asn Gly Ser Lys Tyr Gly Pro Asp
290 295 300

Gly Leu Pro Tyr Leu Lys Val Leu Lys His Ser Gly Ile Asn Ser Ser
305 310 315 320

Asn Ala Glu Val Leu Ala Leu Phe Asn Val Thr Glu Ala Asp Ala Gly
325 330 335

Glu Tyr Ile Cys Lys Val Ser Asn Tyr Ile Gly Gln Ala Asn Gln Ser
340 345 350

Ala Trp Leu Thr Val Leu Pro Lys Gln Gln Ala Pro Gly Arg Glu Lys
355 360 365

Glu Ile Thr Ala Ser Pro Asp Tyr Leu Glu Ile Ala Ile Tyr Cys Ile
370 375 380

Gly Val Phe Leu Ile Ala Cys Met Val Val Thr Val Ile Leu Cys Arg
385 390 395 400

ES 2 756 175 T3

Met Lys Asn Thr Thr Lys Lys Pro Asp Phe Ser Ser Gln Pro Ala Val
 405 410 415

His Lys Leu Thr Lys Arg Ile Pro Leu Arg Arg Gln Val Thr Val Ser
 420 425 430

Ala Glu Ser Ser Ser Ser Met Asn Ser Asn Thr Pro Leu Val Arg Ile
 435 440 445

Thr Thr Arg Leu Ser Ser Thr Ala Asp Thr Pro Met Leu Ala Gly Val
 450 455 460

Ser Glu Tyr Glu Leu Pro Glu Asp Pro Lys Trp Glu Phe Pro Arg Asp
 465 470 475 480

Lys Leu Thr Leu Gly Lys Pro Leu Gly Glu Gly Cys Phe Gly Gln Val
 485 490 495

Val Met Ala Glu Ala Val Gly Ile Asp Lys Asp Lys Pro Lys Glu Ala
 500 505 510

Val Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Asp Asp Ala Thr Glu Lys Asp
 515 520 525

Leu Ser Asp Leu Val Ser Glu Met Glu Met Met Lys Met Ile Gly Lys
 530 535 540

His Lys Asn Ile Ile Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Gln Asp Gly Pro
 545 550 555 560

Leu Tyr Val Ile Val Glu Tyr Ala Ser Lys Gly Asn Leu Arg Glu Tyr
 565 570 575

Leu Arg Ala Arg Arg Pro Pro Gly Met Glu Tyr Ser Tyr Asp Ile Asn
 580 585 590

Arg Val Pro Glu Glu Gln Met Thr Phe Lys Asp Leu Val Ser Cys Thr
 595 600 605

Tyr Gln Leu Ala Arg Gly Met Glu Tyr Leu Ala Ser Gln Lys Cys Ile
 610 615 620

His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Thr Glu Asn Asn Val
 625 630 635 640

Met Lys Ile Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Asn Asn Ile Asp

ES 2 756 175 T3

645 650 655

Tyr Tyr Lys Lys Thr Thr Asn Gly Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala
660 665 670

Pro Glu Ala Leu Phe Asp Arg Val Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp
675 680 685

Ser Phe Gly Val Leu Met Trp Glu Ile Phe Thr Leu Gly Gly Ser Pro
690 695 700

Tyr Pro Gly Ile Pro Val Glu Glu Leu Phe Lys Leu Leu Lys Glu Gly
705 710 715 720

His Arg Met Asp Lys Pro Ala Asn Cys Thr Asn Glu Leu Tyr Met Met
725 730 735

Met Arg Asp Cys Trp His Ala Val Pro Ser Gln Arg Pro Thr Phe Lys
740 745 750

Gln Leu Val Glu Asp Leu Asp Arg Ile Leu Thr Leu Thr Thr Asn Glu
755 760 765

Ile

<210> 38
<211> 709
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 38

Met Val Ser Trp Gly Arg Phe Ile Cys Leu Val Val Val Thr Met Ala
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Ala Arg Pro Ser Phe Ser Leu Val Glu Asp Thr Thr
20 25 30

Leu Glu Pro Glu Glu Pro Pro Thr Lys Tyr Gln Ile Ser Gln Pro Glu
35 40 45

Val Tyr Val Ala Ala Pro Gly Glu Ser Leu Glu Val Arg Cys Leu Leu
50 55 60

Lys Asp Ala Ala Val Ile Ser Trp Thr Lys Asp Gly Val His Leu Gly
65 70 75 80

Pro Asn Asn Arg Thr Val Leu Ile Gly Glu Tyr Leu Gln Ile Lys Gly

10

ES 2 756 175 T3

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

ES 2 756 175 T3

Thr Arg Leu Ser Ser Thr Ala Asp Thr Pro Met Leu Ala Gly Val Ser
 340 345 350
 Glu Tyr Glu Leu Pro Glu Asp Pro Lys Trp Glu Phe Pro Arg Asp Lys
 355 360 365
 Leu Thr Leu Gly Lys Pro Leu Gly Glu Gly Cys Phe Gly Gln Val Val
 370 375 380
 Met Ala Glu Ala Val Gly Ile Asp Lys Asp Lys Pro Lys Glu Ala Val
 385 390 395 400
 Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Asp Asp Ala Thr Glu Lys Asp Leu
 405 410 415
 Ser Asp Leu Val Ser Glu Met Glu Met Met Lys Met Ile Gly Lys His
 420 425 430
 Lys Asn Ile Ile Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Gln Asp Gly Pro Leu
 435 440 445
 Tyr Val Ile Val Glu Tyr Ala Ser Lys Gly Asn Leu Arg Glu Tyr Leu
 450 455 460
 Arg Ala Arg Arg Pro Pro Gly Met Glu Tyr Ser Tyr Asp Ile Asn Arg
 465 470 475 480
 Val Pro Glu Glu Gln Met Thr Phe Lys Asp Leu Val Ser Cys Thr Tyr
 485 490 495
 Gln Leu Ala Arg Gly Met Glu Tyr Leu Ala Ser Gln Lys Cys Ile His
 500 505 510
 Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Thr Glu Asn Asn Val Met
 515 520 525
 Lys Ile Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Asn Asn Ile Asp Tyr
 530 535 540
 Tyr Lys Lys Thr Thr Asn Gly Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro
 545 550 555 560
 Glu Ala Leu Phe Asp Arg Val Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser
 565 570 575
 Phe Gly Val Leu Met Trp Glu Ile Phe Thr Leu Gly Gly Ser Pro Tyr
 580 585 590

ES 2 756 175 T3

Pro Gly Ile Pro Val Glu Glu Leu Phe Lys Leu Leu Lys Glu Gly His
 595 600 605

Arg Met Asp Lys Pro Ala Asn Cys Thr Asn Glu Leu Tyr Met Met Met
 610 615 620

Arg Asp Cys Trp His Ala Val Pro Ser Gln Arg Pro Thr Phe Lys Gln
 625 630 635 640

Leu Val Glu Asp Leu Asp Arg Ile Leu Thr Leu Thr Thr Asn Glu Glu
 645 650 655

Tyr Leu Asp Leu Ser Gln Pro Leu Glu Gln Tyr Ser Pro Ser Tyr Pro
 660 665 670

Asp Thr Arg Ser Ser Cys Ser Ser Gly Asp Asp Ser Val Phe Ser Pro
 675 680 685

Asp Pro Met Pro Tyr Glu Pro Cys Leu Pro Gln Tyr Pro His Ile Asn
 690 695 700

Gly Ser Val Lys Thr
 705

<210> 39
 <211> 707
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 39

5

Met Val Ser Trp Gly Arg Phe Ile Cys Leu Val Val Val Thr Met Ala
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Ala Arg Pro Ser Phe Ser Leu Val Glu Asp Thr Thr
 20 25 30

Leu Glu Pro Glu Asp Ala Ile Ser Ser Gly Asp Asp Glu Asp Asp Thr
 35 40 45

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

Pro Tyr Trp Thr Asn Thr Glu Lys Met Glu Lys Arg Leu His Ala Val
 65 70 75 80

Pro Ala Ala Asn Thr Val Lys Phe Arg Cys Pro Ala Gly Gly Asn Pro
 85 90 95

10

ES 2 756 175 T3

Met Pro Thr Met Arg Trp Leu Lys Asn Gly Lys Glu Phe Lys Gln Glu
100 105 110

His Arg Ile Gly Gly Tyr Lys Val Arg Asn Gln His Trp Ser Leu Ile
115 120 125

Met Glu Ser Val Val Pro Ser Asp Lys Gly Asn Tyr Thr Cys Val Val
130 135 140

Glu Asn Glu Tyr Gly Ser Ile Asn His Thr Tyr His Leu Asp Val Val
145 150 155 160

Glu Arg Ser Pro His Arg Pro Ile Leu Gln Ala Gly Leu Pro Ala Asn
165 170 175

Ala Ser Thr Val Val Gly Gly Asp Val Glu Phe Val Cys Lys Val Tyr
180 185 190

Ser Asp Ala Gln Pro His Ile Gln Trp Ile Lys His Val Glu Lys Asn
195 200 205

Gly Ser Lys Tyr Gly Pro Asp Gly Leu Pro Tyr Leu Lys Val Leu Lys
210 215 220

Ala Ala Gly Val Asn Thr Thr Asp Lys Glu Ile Glu Val Leu Tyr Ile
225 230 235 240

Arg Asn Val Thr Phe Glu Asp Ala Gly Glu Tyr Thr Cys Leu Ala Gly
245 250 255

Asn Ser Ile Gly Ile Ser Phe His Ser Ala Trp Leu Thr Val Leu Pro
260 265 270

Ala Pro Gly Arg Glu Lys Glu Ile Thr Ala Ser Pro Asp Tyr Leu Glu
275 280 285

Ile Ala Ile Tyr Cys Ile Gly Val Phe Leu Ile Ala Cys Met Val Val
290 295 300

Thr Val Ile Leu Cys Arg Met Lys Asn Thr Thr Lys Lys Pro Asp Phe
305 310 315 320

Ser Ser Gln Pro Ala Val His Lys Leu Thr Lys Arg Ile Pro Leu Arg
325 330 335

Arg Gln Val Thr Val Ser Ala Glu Ser Ser Ser Ser Met Asn Ser Asn
340 345 350

ES 2 756 175 T3

Thr Pro Leu Val Arg Ile Thr Thr Arg Leu Ser Ser Thr Ala Asp Thr
 355 360 365

Pro Met Leu Ala Gly Val Ser Glu Tyr Glu Leu Pro Glu Asp Pro Lys
 370 375 380

Trp Glu Phe Pro Arg Asp Lys Leu Thr Leu Gly Lys Pro Leu Gly Glu
 385 390 395 400

Gly Cys Phe Gly Gln Val Val Met Ala Glu Ala Val Gly Ile Asp Lys
 405 410 415

Asp Lys Pro Lys Glu Ala Val Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Asp
 420 425 430

Asp Ala Thr Glu Lys Asp Leu Ser Asp Leu Val Ser Glu Met Glu Met
 435 440 445

Met Lys Met Ile Gly Lys His Lys Asn Ile Ile Asn Leu Leu Gly Ala
 450 455 460

Cys Thr Gln Asp Gly Pro Leu Tyr Val Ile Val Glu Tyr Ala Ser Lys
 465 470 475 480

Gly Asn Leu Arg Glu Tyr Leu Arg Ala Arg Arg Pro Pro Gly Met Glu
 485 490 495

Tyr Ser Tyr Asp Ile Asn Arg Val Pro Glu Glu Gln Met Thr Phe Lys
 500 505 510

Asp Leu Val Ser Cys Thr Tyr Gln Leu Ala Arg Gly Met Glu Tyr Leu
 515 520 525

Ala Ser Gln Lys Cys Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu
 530 535 540

Val Thr Glu Asn Asn Val Met Lys Ile Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg
 545 550 555 560

Asp Ile Asn Asn Ile Asp Tyr Tyr Lys Lys Thr Thr Asn Gly Arg Leu
 565 570 575

Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ala Leu Phe Asp Arg Val Tyr Thr
 580 585 590

His Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Met Trp Glu Ile Phe

ES 2 756 175 T3

595 600 605

Thr Leu Gly Gly Ser Pro Tyr Pro Gly Ile Pro Val Glu Glu Leu Phe
610 615 620

Lys Leu Leu Lys Glu Gly His Arg Met Asp Lys Pro Ala Asn Cys Thr
625 630 635 640

Asn Glu Leu Tyr Met Met Met Arg Asp Cys Trp His Ala Val Pro Ser
645 650 655

Gln Arg Pro Thr Phe Lys Gln Leu Val Glu Asp Leu Asp Arg Ile Leu
660 665 670

Thr Leu Thr Thr Asn Glu Glu Glu Lys Lys Val Ser Gly Ala Val Asp
675 680 685

Cys His Lys Pro Pro Cys Asn Pro Ser His Leu Pro Cys Val Leu Ala
690 695 700

Val Asp Gln
705

<210> 40
<211> 706
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 40

Met Val Ser Trp Gly Arg Phe Ile Cys Leu Val Val Val Thr Met Ala
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Ala Arg Pro Ser Phe Ser Leu Val Glu Asp Thr Thr
20 25 30

Leu Glu Pro Glu Gly Ala Pro Tyr Trp Thr Asn Thr Glu Lys Met Glu
35 40 45

Lys Arg Leu His Ala Val Pro Ala Ala Asn Thr Val Lys Phe Arg Cys
50 55 60

Pro Ala Gly Gly Asn Pro Met Pro Thr Met Arg Trp Leu Lys Asn Gly
65 70 75 80

Lys Glu Phe Lys Gln Glu His Arg Ile Gly Gly Tyr Lys Val Arg Asn
85 90 95

Gln His Trp Ser Leu Ile Met Glu Ser Val Val Pro Ser Asp Lys Gly

10

ES 2 756 175 T3

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

ES 2 756 175 T3

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

ES 2 756 175 T3

Lys Pro Ala Asn Cys Thr Asn Glu Leu Tyr Met Met Met Arg Asp Cys
 610 615 620

Trp His Ala Val Pro Ser Gln Arg Pro Thr Phe Lys Gln Leu Val Glu
 625 630 635 640

Asp Leu Asp Arg Ile Leu Thr Leu Thr Thr Asn Glu Glu Tyr Leu Asp
 645 650 655

Leu Ser Gln Pro Leu Glu Gln Tyr Ser Pro Ser Tyr Pro Asp Thr Arg
 660 665 670

Ser Ser Cys Ser Ser Gly Asp Asp Ser Val Phe Ser Pro Asp Pro Met
 675 680 685

Pro Tyr Glu Pro Cys Leu Pro Gln Tyr Pro His Ile Asn Gly Ser Val
 690 695 700

Lys Thr
 705

<210> 41
 <211> 705
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 41

Met Val Ser Trp Gly Arg Phe Ile Cys Leu Val Val Val Thr Met Ala
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Ala Arg Pro Ser Phe Ser Leu Val Glu Asp Thr Thr
 20 25 30

Leu Glu Pro Glu Glu Pro Pro Thr Lys Tyr Gln Ile Ser Gln Pro Glu
 35 40 45

Val Tyr Val Ala Ala Pro Gly Glu Ser Leu Glu Val Arg Cys Leu Leu
 50 55 60

Lys Asp Ala Ala Val Ile Ser Trp Thr Lys Asp Gly Val His Leu Gly
 65 70 75 80

Pro Asn Asn Arg Thr Val Leu Ile Gly Glu Tyr Leu Gln Ile Lys Gly
 85 90 95

Ala Thr Pro Arg Asp Ser Gly Leu Tyr Ala Cys Thr Ala Ser Arg Thr
 100 105 110

10

ES 2 756 175 T3

Val Asp Ser Glu Thr Trp Tyr Phe Met Val Asn Val Thr Asp Ala Ile
115 120 125

Ser Ser Gly Asp Asp Glu Asp Asp Thr Asp Gly Ala Glu Asp Phe Val
130 135 140

Ser Glu Asn Ser Asn Asn Lys Arg Ala Pro Tyr Trp Thr Asn Thr Glu
145 150 155 160

Lys Met Glu Lys Arg Leu His Ala Val Pro Ala Ala Asn Thr Val Lys
165 170 175

Phe Arg Cys Pro Ala Gly Gly Asn Pro Met Pro Thr Met Arg Trp Leu
180 185 190

Lys Asn Gly Lys Glu Phe Lys Gln Glu His Arg Ile Gly Gly Tyr Lys
195 200 205

Val Arg Asn Gln His Trp Ser Leu Ile Met Glu Ser Val Val Pro Ser
210 215 220

Asp Lys Gly Asn Tyr Thr Cys Val Val Glu Asn Glu Tyr Gly Ser Ile
225 230 235 240

Asn His Thr Tyr His Leu Asp Val Val Glu Arg Ser Pro His Arg Pro
245 250 255

Ile Leu Gln Ala Gly Leu Pro Ala Asn Ala Ser Thr Val Val Gly Gly
260 265 270

Asp Val Glu Phe Val Cys Lys Val Tyr Ser Asp Ala Gln Pro His Ile
275 280 285

Gln Trp Ile Lys His Val Glu Lys Asn Gly Ser Lys Tyr Gly Pro Asp
290 295 300

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

Ser Met Asn Ser Asn Thr Pro Leu Val Arg Ile Thr Thr Arg Leu Ser
325 330 335

Ser Thr Ala Asp Thr Pro Met Leu Ala Gly Val Ser Glu Tyr Glu Leu
340 345 350

Pro Glu Asp Pro Lys Trp Glu Phe Pro Arg Asp Lys Leu Thr Leu Gly
355 360 365

ES 2 756 175 T3

Lys Pro Leu Gly Glu Gly Cys Phe Gly Gln Val Val Met Ala Glu Ala
 370 375 380

Val Gly Ile Asp Lys Asp Lys Pro Lys Glu Ala Val Thr Val Ala Val
 385 390 395 400

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

Ser Glu Met Glu Met Met Lys Met Ile Gly Lys His Lys Asn Ile Ile
 420 425 430

Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Gln Asp Gly Pro Leu Tyr Val Ile Val
 435 440 445

Glu Tyr Ala Ser Lys Gly Asn Leu Arg Glu Tyr Leu Arg Ala Arg Arg
 450 455 460

Pro Pro Gly Met Glu Tyr Ser Tyr Asp Ile Asn Arg Val Pro Glu Glu
 465 470 475 480

Gln Met Thr Phe Lys Asp Leu Val Ser Cys Thr Tyr Gln Leu Ala Arg
 485 490 495

Gly Met Glu Tyr Leu Ala Ser Gln Lys Cys Ile His Arg Asp Leu Ala
 500 505 510

Ala Arg Asn Val Leu Val Thr Glu Asn Asn Val Met Lys Ile Ala Asp
 515 520 525

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

Thr Asn Gly Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ala Leu Phe
 545 550 555 560

Asp Arg Val Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu
 565 570 575

Met Trp Glu Ile Phe Thr Leu Gly Gly Ser Pro Tyr Pro Gly Ile Pro
 580 585 590

Val Glu Glu Leu Phe Lys Leu Leu Lys Glu Gly His Arg Met Asp Lys
 595 600 605

Pro Ala Asn Cys Thr Asn Glu Leu Tyr Met Met Met Arg Asp Cys Trp

ES 2 756 175 T3

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

ES 2 756 175 T3

Pro Leu Gly Glu Gly Cys Phe Gly Gln Val Val Met Ala Glu Ala Val
 370 375 380

Gly Ile Asp Lys Asp Lys Pro Lys Glu Ala Val Thr Val Ala Val Lys
 385 390 395 400

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

Glu Met Glu Met Met Lys Met Ile Gly Lys His Lys Asn Ile Ile Asn
 420 425 430

Leu Leu Gly Ala Cys Thr Gln Asp Gly Pro Leu Tyr Val Ile Val Glu
 435 440 445

Tyr Ala Ser Lys Gly Asn Leu Arg Glu Tyr Leu Arg Ala Arg Arg Pro
 450 455 460

Pro Gly Met Glu Tyr Ser Tyr Asp Ile Asn Arg Val Pro Glu Glu Gln
 465 470 475 480

Met Thr Phe Lys Asp Leu Val Ser Cys Thr Tyr Gln Leu Ala Arg Gly
 485 490 495

Met Glu Tyr Leu Ala Ser Gln Lys Cys Ile His Arg Asp Leu Ala Ala
 500 505 510

Arg Asn Val Leu Val Thr Glu Asn Asn Val Met Lys Ile Ala Asp Phe
 515 520 525

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

Asn Gly Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ala Leu Phe Asp
 545 550 555 560

Arg Val Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Met
 565 570 575

Trp Glu Ile Phe Thr Leu Gly Gly Ser Pro Tyr Pro Gly Ile Pro Val
 580 585 590

Glu Glu Leu Phe Lys Leu Leu Lys Glu Gly His Arg Met Asp Lys Pro
 595 600 605

Ala Asn Cys Thr Asn Glu Leu Tyr Met Met Met Arg Asp Cys Trp His
 610 615 620

ES 2 756 175 T3

Ala Val Pro Ser Gln Arg Pro Thr Phe Lys Gln Leu Val Glu Asp Leu
625 630 635 640

Asp Arg Ile Leu Thr Leu Thr Thr Asn Glu Glu Tyr Leu Asp Leu Ser
645 650 655

Gln Pro Leu Glu Gln Tyr Ser Pro Ser Tyr Pro Asp Thr Arg Ser Ser
660 665 670

Cys Ser Ser Gly Asp Asp Ser Val Phe Ser Pro Asp Pro Met Pro Tyr
675 680 685

Glu Pro Cys Leu Pro Gln Tyr Pro His Ile Asn Gly Ser Val Lys Thr
690 695 700

<210> 43
<211> 680
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 43

Met Val Ser Trp Gly Arg Phe Ile Cys Leu Val Val Val Thr Met Ala
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Ala Arg Pro Ser Phe Ser Leu Val Glu Asp Thr Thr
20 25 30

Leu Glu Pro Glu Asp Ala Ile Ser Ser Gly Asp Asp Glu Asp Asp Thr
35 40 45

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

Pro Tyr Trp Thr Asn Thr Glu Lys Met Glu Lys Arg Leu His Ala Val
65 70 75 80

Pro Ala Ala Asn Thr Val Lys Phe Arg Cys Pro Ala Gly Gly Asn Pro
85 90 95

Met Pro Thr Met Arg Trp Leu Lys Asn Gly Lys Glu Phe Lys Gln Glu
100 105 110

His Arg Ile Gly Gly Tyr Lys Val Arg Asn Gln His Trp Ser Leu Ile
115 120 125

Met Glu Ser Val Val Pro Ser Asp Lys Gly Asn Tyr Thr Cys Val Val
130 135 140

10

ES 2 756 175 T3

Glu Asn Glu Tyr Gly Ser Ile Asn His Thr Tyr His Leu Asp Val Val
 145 150 155 160
 Glu Arg Ser Pro His Arg Pro Ile Leu Gln Ala Gly Leu Pro Ala Asn
 165 170 175
 Ala Ser Thr Val Val Gly Gly Asp Val Glu Phe Val Cys Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ser Asp Ala Gln Pro His Ile Gln Trp Ile Lys His Val Glu Lys Asn
 195 200 205
 Gly Ser Lys Tyr Gly Pro Asp Gly Leu Pro Tyr Leu Lys Val Leu Lys
 210 215 220
 His Ser Gly Ile Asn Ser Ser Asn Ala Glu Val Leu Ala Leu Phe Asn
 225 230 235 240
 Val Thr Glu Ala Asp Ala Gly Glu Tyr Ile Cys Lys Val Ser Asn Tyr
 245 250 255
 Ile Gly Gln Ala Asn Gln Ser Ala Trp Leu Thr Val Leu Pro Lys Gln
 260 265 270
 Gln Ala Pro Gly Arg Glu Lys Glu Ile Thr Ala Ser Pro Asp Tyr Leu
 275 280 285
 Glu Ile Ala Ile Tyr Cys Ile Gly Val Phe Leu Ile Ala Cys Met Val
 290 295 300
 Val Thr Val Ile Leu Cys Arg Met Lys Asn Thr Thr Lys Lys Pro Asp
 305 310 315 320
 Phe Ser Ser Gln Pro Ala Val His Lys Leu Thr Lys Arg Ile Pro Leu
 325 330 335
 Arg Arg Gln Val Thr Val Ser Ala Glu Ser Ser Ser Ser Met Asn Ser
 340 345 350
 Asn Thr Pro Leu Val Arg Ile Thr Thr Arg Leu Ser Ser Thr Ala Asp
 355 360 365
 Thr Pro Met Leu Ala Gly Val Ser Glu Tyr Glu Leu Pro Glu Asp Pro
 370 375 380
 Lys Trp Glu Phe Pro Arg Asp Lys Leu Thr Leu Gly Lys Pro Leu Gly
 385 390 395 400

ES 2 756 175 T3

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

ES 2 756 175 T3

645 650 655

Ser Gln Arg Pro Thr Phe Lys Gln Leu Val Glu Asp Leu Asp Arg Ile
 660 665 670

Leu Thr Leu Thr Thr Asn Glu Ile
 675 680

5 <210> 44
 <211> 732
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 44

Met Val Ser Trp Gly Arg Phe Ile Cys Leu Val Val Val Thr Met Ala
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Ala Arg Pro Ser Phe Ser Leu Val Glu Asp Thr Thr
 20 25 30

Leu Glu Pro Glu Asp Ala Ile Ser Ser Gly Asp Asp Glu Asp Asp Thr
 35 40 45

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

Pro Tyr Trp Thr Asn Thr Glu Lys Met Glu Lys Arg Leu His Ala Val
 65 70 75 80

Pro Ala Ala Asn Thr Val Lys Phe Arg Cys Pro Ala Gly Gly Asn Pro
 85 90 95

Met Pro Thr Met Arg Trp Leu Lys Asn Gly Lys Glu Phe Lys Gln Glu
 100 105 110

His Arg Ile Gly Gly Tyr Lys Val Arg Asn Gln His Trp Ser Leu Ile
 115 120 125

Met Glu Ser Val Val Pro Ser Asp Lys Gly Asn Tyr Thr Cys Val Val
 130 135 140

Glu Asn Glu Tyr Gly Ser Ile Asn His Thr Tyr His Leu Asp Val Val
 145 150 155 160

Glu Arg Ser Pro His Arg Pro Ile Leu Gln Ala Gly Leu Pro Ala Asn
 165 170 175

Ala Ser Thr Val Val Gly Gly Asp Val Glu Phe Val Cys Lys Val Tyr

ES 2 756 175 T3

				180						185						190
Ser	Asp	Ala	Gln	Pro	His	Ile	Gln	Trp	Ile	Lys	His	Val	Glu	Lys	Asn	
		195					200					205				
Gly	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Asp	Gly	Leu	Pro	Tyr	Leu	Lys	Val	Leu	Lys	
	210					215					220					
Ala	Ala	Gly	Val	Asn	Thr	Thr	Asp	Lys	Glu	Ile	Glu	Val	Leu	Tyr	Ile	
225					230					235					240	
Arg	Asn	Val	Thr	Phe	Glu	Asp	Ala	Gly	Glu	Tyr	Thr	Cys	Leu	Ala	Gly	
				245					250					255		
Asn	Ser	Ile	Gly	Ile	Ser	Phe	His	Ser	Ala	Trp	Leu	Thr	Val	Leu	Pro	
			260					265					270			
Ala	Pro	Gly	Arg	Glu	Lys	Glu	Ile	Thr	Ala	Ser	Pro	Asp	Tyr	Leu	Glu	
		275					280					285				
Ile	Ala	Ile	Tyr	Cys	Ile	Gly	Val	Phe	Leu	Ile	Ala	Cys	Met	Val	Val	
	290					295					300					
Thr	Val	Ile	Leu	Cys	Arg	Met	Lys	Asn	Thr	Thr	Lys	Lys	Pro	Asp	Phe	
305					310					315					320	
Ser	Ser	Gln	Pro	Ala	Val	His	Lys	Leu	Thr	Lys	Arg	Ile	Pro	Leu	Arg	
				325					330					335		
Arg	Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ala	Glu	Ser	Ser	Ser	Ser	Met	Asn	Ser	Asn	
			340					345					350			
Thr	Pro	Leu	Val	Arg	Ile	Thr	Thr	Arg	Leu	Ser	Ser	Thr	Ala	Asp	Thr	
		355					360					365				
Pro	Met	Leu	Ala	Gly	Val	Ser	Glu	Tyr	Glu	Leu	Pro	Glu	Asp	Pro	Lys	
	370					375					380					
Trp	Glu	Phe	Pro	Arg	Asp	Lys	Leu	Thr	Leu	Gly	Lys	Pro	Leu	Gly	Glu	
385					390					395					400	
Gly	Cys	Phe	Gly	Gln	Val	Val	Met	Ala	Glu	Ala	Val	Gly	Ile	Asp	Lys	
				405					410					415		
Asp	Lys	Pro	Lys	Glu	Ala	Val	Thr	Val	Ala	Val	Lys	Met	Leu	Lys	Asp	
			420					425					430			

ES 2 756 175 T3

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

ES 2 756 175 T3

Gln Tyr Ser Pro Ser Tyr Pro Asp Thr Arg Ser Ser Cys Ser Ser Gly
 690 695 700

Asp Asp Ser Val Phe Ser Pro Asp Pro Met Pro Tyr Glu Pro Cys Leu
 705 710 715 720

Pro Gln Tyr Pro His Ile Asn Gly Ser Val Lys Thr
 725 730

<210> 45
 <211> 820
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 45

5

Met Trp Ser Trp Lys Cys Leu Leu Phe Trp Ala Val Leu Val Thr Ala
 1 5 10 15

Thr Leu Cys Thr Ala Arg Pro Ser Pro Thr Leu Pro Glu Gln Ala Gln
 20 25 30

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

Asp Leu Leu Gln Leu Arg Cys Arg Leu Arg Asp Asp Val Gln Ser Ile
 50 55 60

Asn Trp Leu Arg Asp Gly Val Gln Leu Ala Glu Ser Asn Arg Thr Arg
 65 70 75 80

Ile Thr Gly Glu Glu Val Glu Val Gln Asp Ser Val Pro Ala Asp Ser
 85 90 95

Gly Leu Tyr Ala Cys Val Thr Ser Ser Pro Ser Gly Ser Asp Thr Thr
 100 105 110

Tyr Phe Ser Val Asn Val Ser Asp Ala Leu Pro Ser Ser Glu Asp Asp
 115 120 125

Asp Asp Asp Asp Asp Ser Ser Ser Glu Glu Lys Glu Thr Asp Asn Thr
 130 135 140

Lys Pro Asn Arg Met Pro Val Ala Pro Tyr Trp Thr Ser Pro Glu Lys
 145 150 155 160

Met Glu Lys Lys Leu His Ala Val Pro Ala Ala Lys Thr Val Lys Phe
 165 170 175

10

ES 2 756 175 T3

Lys Cys Pro Ser Ser Gly Thr Pro Asn Pro Thr Leu Arg Trp Leu Lys
 180 185 190
 Asn Gly Lys Glu Phe Lys Pro Asp His Arg Ile Gly Gly Tyr Lys Val
 195 200 205
 Arg Tyr Ala Thr Trp Ser Ile Ile Met Asp Ser Val Val Pro Ser Asp
 210 215 220
 Lys Gly Asn Tyr Thr Cys Ile Val Glu Asn Glu Tyr Gly Ser Ile Asn
 225 230 235 240
 His Thr Tyr Gln Leu Asp Val Val Glu Arg Ser Pro His Arg Pro Ile
 245 250 255
 Leu Gln Ala Gly Leu Pro Ala Asn Lys Thr Val Ala Leu Gly Ser Asn
 260 265 270
 Val Glu Phe Met Cys Lys Val Tyr Ser Asp Pro Gln Pro His Ile Gln
 275 280 285
 Trp Leu Lys His Ile Glu Val Asn Gly Ser Lys Ile Gly Pro Asp Asn
 290 295 300
 Leu Pro Tyr Val Gln Ile Leu Lys Thr Ala Gly Val Asn Thr Thr Asp
 305 310 315 320
 Lys Glu Met Glu Val Leu His Leu Arg Asn Val Ser Phe Glu Asp Ala
 325 330 335
 Gly Glu Tyr Thr Cys Leu Ala Gly Asn Ser Ile Gly Leu Ser His His
 340 345 350
 Ser Ala Trp Leu Thr Val Leu Glu Ala Leu Glu Glu Arg Pro Ala Val
 355 360 365
 Met Thr Ser Pro Leu Tyr Leu Glu Ile Ile Ile Tyr Cys Thr Gly Ala
 370 375 380
 Phe Leu Ile Ser Cys Met Val Gly Ser Val Ile Val Tyr Lys Met Lys
 385 390 395 400
 Ser Gly Thr Lys Lys Ser Asp Phe His Ser Gln Met Ala Val His Lys
 405 410 415
 Leu Ala Lys Ser Ile Pro Leu Arg Arg Gln Val Ser Ala Asp Ser Ser
 420 425 430

ES 2 756 175 T3

Ala Ser Met Asn Ser Gly Val Leu Leu Val Arg Pro Ser Arg Leu Ser
435 440 445

Ser Ser Gly Thr Pro Met Leu Ala Gly Val Ser Glu Tyr Glu Leu Pro
450 455 460

Glu Asp Pro Arg Trp Glu Leu Pro Arg Asp Arg Leu Val Leu Gly Lys
465 470 475 480

Pro Leu Gly Glu Gly Cys Phe Gly Gln Val Val Leu Ala Glu Ala Ile
485 490 495

Gly Leu Asp Lys Asp Lys Pro Asn Arg Val Thr Lys Val Ala Val Lys
500 505 510

Met Leu Lys Ser Asp Ala Thr Glu Lys Asp Leu Ser Asp Leu Ile Ser
515 520 525

Glu Met Glu Met Met Lys Met Ile Gly Lys His Lys Asn Ile Ile Asn
530 535 540

Leu Leu Gly Ala Cys Thr Gln Asp Gly Pro Leu Tyr Val Ile Val Glu
545 550 555 560

Tyr Ala Ser Lys Gly Asn Leu Arg Glu Tyr Leu Gln Ala Arg Arg Pro
565 570 575

Pro Gly Leu Glu Tyr Cys Tyr Asn Pro Ser His Asn Pro Glu Glu Gln
580 585 590

Leu Ser Ser Lys Asp Leu Val Ser Cys Ala Tyr Gln Val Ala Arg Gly
595 600 605

Met Glu Tyr Leu Ala Ser Lys Lys Cys Ile His Arg Asp Leu Ala Ala
610 615 620

Arg Asn Val Leu Val Thr Glu Asp Asn Val Met Lys Ile Ala Asp Phe
625 630 635 640

Gly Leu Ala Arg Asp Ile His His Ile Asp Tyr Tyr Lys Lys Thr Thr
645 650 655

Asn Gly Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ala Leu Phe Asp
660 665 670

Arg Ile Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu

ES 2 756 175 T3

Arg Asn Val Ser Phe Glu Asp Ala Gly Glu Tyr Thr Cys Leu Ala Gly
 325 330 335

Asn Ser Ile Gly Leu Ser His His Ser Ala Trp Leu Thr Val Leu Glu
 340 345 350

Ala Leu Glu Glu Arg Pro Ala Val Met Thr Ser Pro Leu Tyr Leu Glu
 355 360 365

Ile Ile Ile Tyr Cys Thr Gly Ala Phe Leu Ile Ser Cys Met Val Gly
 370 375 380

Ser Val Ile Val Tyr Lys Met Lys Ser Gly Thr Lys Lys Ser Asp Phe
 385 390 395 400

His Ser Gln Met Ala Val His Lys Leu Ala Lys Ser Ile Pro Leu Arg
 405 410 415

Arg Gln Val Ser Ala Asp Ser Ser Ala Ser Met Asn Ser Gly Val Leu
 420 425 430

Leu Val Arg Pro Ser Arg Leu Ser Ser Ser Gly Thr Pro Met Leu Ala
 435 440 445

Gly Val Ser Glu Tyr Glu Leu Pro Glu Asp Pro Arg Trp Glu Leu Pro
 450 455 460

Arg Asp Arg Leu Val Leu Gly Lys Pro Leu Gly Glu Gly Cys Phe Gly
 465 470 475 480

Gln Val Val Leu Ala Glu Ala Ile Gly Leu Asp Lys Asp Lys Pro Asn
 485 490 495

Arg Val Thr Lys Val Ala Val Lys Met Leu Lys Ser Asp Ala Thr Glu
 500 505 510

Lys Asp Leu Ser Asp Leu Ile Ser Glu Met Glu Met Met Lys Met Ile
 515 520 525

Gly Lys His Lys Asn Ile Ile Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Gln Asp
 530 535 540

Gly Pro Leu Tyr Val Ile Val Glu Tyr Ala Ser Lys Gly Asn Leu Arg
 545 550 555 560

Glu Tyr Leu Gln Ala Arg Arg Pro Pro Gly Leu Glu Tyr Cys Tyr Asn
 565 570 575

ES 2 756 175 T3

Pro Ser His Asn Pro Glu Glu Gln Leu Ser Ser Lys Asp Leu Val Ser
580 585 590

Cys Ala Tyr Gln Val Ala Arg Gly Met Glu Tyr Leu Ala Ser Lys Lys
595 600 605

Cys Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Thr Glu Asp
610 615 620

Asn Val Met Lys Ile Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile His His
625 630 635 640

Ile Asp Tyr Tyr Lys Lys Thr Thr Asn Gly Arg Leu Pro Val Lys Trp
645 650 655

Met Ala Pro Glu Ala Leu Phe Asp Arg Ile Tyr Thr His Gln Ser Asp
660 665 670

Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Phe Thr Leu Gly Gly
675 680 685

Ser Pro Tyr Pro Gly Val Pro Val Glu Glu Leu Phe Lys Leu Leu Lys
690 695 700

Glu Gly His Arg Met Asp Lys Pro Ser Asn Cys Thr Asn Glu Leu Tyr
705 710 715 720

Met Met Met Arg Asp Cys Trp His Ala Val Pro Ser Gln Arg Pro Thr
725 730 735

Phe Lys Gln Leu Val Glu Asp Leu Asp Arg Ile Val Ala Leu Thr Ser
740 745 750

Asn Gln Glu Tyr Leu Asp Leu Ser Met Pro Leu Asp Gln Tyr Ser Pro
755 760 765

Ser Phe Pro Asp Thr Arg Ser Ser Thr Cys Ser Ser Gly Glu Asp Ser
770 775 780

Val Phe Ser His Glu Pro Leu Pro Glu Glu Pro Cys Leu Pro Arg His
785 790 795 800

Pro Ala Gln Leu Ala Asn Gly Gly Leu Lys Arg Arg
805 810

<210> 47
<211> 820
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

ES 2 756 175 T3

<400> 47

Met Trp Ser Trp Lys Cys Leu Leu Phe Trp Ala Val Leu Val Thr Ala
 1 5 10 15

Thr Leu Cys Thr Ala Arg Pro Ser Pro Thr Leu Pro Glu Gln Ala Gln
 20 25 30

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

Asp Leu Leu Gln Leu Arg Cys Arg Leu Arg Asp Asp Val Gln Ser Ile
 50 55 60

Asn Trp Leu Arg Asp Gly Val Gln Leu Ala Glu Ser Asn Arg Thr Arg
 65 70 75 80

Ile Thr Gly Glu Glu Val Glu Val Gln Asp Ser Val Pro Ala Asp Ser
 85 90 95

Gly Leu Tyr Ala Cys Val Thr Ser Ser Pro Ser Gly Ser Asp Thr Thr
 100 105 110

Tyr Phe Ser Val Asn Val Ser Asp Ala Leu Pro Ser Ser Glu Asp Asp
 115 120 125

Asp Asp Asp Asp Asp Ser Ser Ser Glu Glu Lys Glu Thr Asp Asn Thr
 130 135 140

Lys Pro Asn Pro Val Ala Pro Tyr Trp Thr Ser Pro Glu Lys Met Glu
 145 150 155 160

Lys Lys Leu His Ala Val Pro Ala Ala Lys Thr Val Lys Phe Lys Cys
 165 170 175

Pro Ser Ser Gly Thr Pro Asn Pro Thr Leu Arg Trp Leu Lys Asn Gly
 180 185 190

Lys Glu Phe Lys Pro Asp His Arg Ile Gly Gly Tyr Lys Val Arg Tyr
 195 200 205

Ala Thr Trp Ser Ile Ile Met Asp Ser Val Val Pro Ser Asp Lys Gly
 210 215 220

Asn Tyr Thr Cys Ile Val Glu Asn Glu Tyr Gly Ser Ile Asn His Thr
 225 230 235 240

ES 2 756 175 T3

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

ES 2 756 175 T3

Ala Val Pro Ser Gln Arg Pro Thr Phe Lys Gln Leu Val Glu Asp Leu
740 745 750

Asp Arg Ile Val Ala Leu Thr Ser Asn Gln Glu Tyr Leu Asp Leu Ser
755 760 765

Met Pro Leu Asp Gln Tyr Ser Pro Ser Phe Pro Asp Thr Arg Ser Ser
770 775 780

Thr Cys Ser Ser Gly Glu Asp Ser Val Phe Ser His Glu Pro Leu Pro
785 790 795 800

Glu Glu Pro Cys Leu Pro Arg His Pro Ala Gln Leu Ala Asn Gly Gly
805 810 815

Leu Lys Arg Arg
820

<210> 48
<211> 733
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 48

Met Trp Ser Trp Lys Cys Leu Leu Phe Trp Ala Val Leu Val Thr Ala
1 5 10 15

Thr Leu Cys Thr Ala Arg Pro Ser Pro Thr Leu Pro Glu Gln Asp Ala
20 25 30

Leu Pro Ser Ser Glu Asp Asp Asp Asp Asp Ser Ser Ser Glu
35 40 45

Glu Lys Glu Thr Asp Asn Thr Lys Pro Asn Arg Met Pro Val Ala Pro
50 55 60

Tyr Trp Thr Ser Pro Glu Lys Met Glu Lys Lys Leu His Ala Val Pro
65 70 75 80

Ala Ala Lys Thr Val Lys Phe Lys Cys Pro Ser Ser Gly Thr Pro Asn
85 90 95

Pro Thr Leu Arg Trp Leu Lys Asn Gly Lys Glu Phe Lys Pro Asp His
100 105 110

Arg Ile Gly Gly Tyr Lys Val Arg Tyr Ala Thr Trp Ser Ile Ile Met
115 120 125

10

ES 2 756 175 T3

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

ES 2 756 175 T3

Pro Arg Asp Arg Leu Val Leu Gly Lys Pro Leu Gly Glu Gly Cys Phe
 385 390 395 400

Gly Gln Val Val Leu Ala Glu Ala Ile Gly Leu Asp Lys Asp Lys Pro
 405 410 415

Asn Arg Val Thr Lys Val Ala Val Lys Met Leu Lys Ser Asp Ala Thr
 420 425 430

Glu Lys Asp Leu Ser Asp Leu Ile Ser Glu Met Glu Met Met Lys Met
 435 440 445

Ile Gly Lys His Lys Asn Ile Ile Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Gln
 450 455 460

Asp Gly Pro Leu Tyr Val Ile Val Glu Tyr Ala Ser Lys Gly Asn Leu
 465 470 475 480

Arg Glu Tyr Leu Gln Ala Arg Arg Pro Pro Gly Leu Glu Tyr Cys Tyr
 485 490 495

Asn Pro Ser His Asn Pro Glu Glu Gln Leu Ser Ser Lys Asp Leu Val
 500 505 510

Ser Cys Ala Tyr Gln Val Ala Arg Gly Met Glu Tyr Leu Ala Ser Lys
 515 520 525

Lys Cys Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Thr Glu
 530 535 540

Asp Asn Val Met Lys Ile Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile His
 545 550 555 560

His Ile Asp Tyr Tyr Lys Lys Thr Thr Asn Gly Arg Leu Pro Val Lys
 565 570 575

Trp Met Ala Pro Glu Ala Leu Phe Asp Arg Ile Tyr Thr His Gln Ser
 580 585 590

Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Phe Thr Leu Gly
 595 600 605

Gly Ser Pro Tyr Pro Gly Val Pro Val Glu Glu Leu Phe Lys Leu Leu
 610 615 620

Lys Glu Gly His Arg Met Asp Lys Pro Ser Asn Cys Thr Asn Glu Leu
 625 630 635 640

ES 2 756 175 T3

Tyr Met Met Met Arg Asp Cys Trp His Ala Val Pro Ser Gln Arg Pro
645 650 655

Thr Phe Lys Gln Leu Val Glu Asp Leu Asp Arg Ile Val Ala Leu Thr
660 665 670

Ser Asn Gln Glu Tyr Leu Asp Leu Ser Met Pro Leu Asp Gln Tyr Ser
675 680 685

Pro Ser Phe Pro Asp Thr Arg Ser Ser Thr Cys Ser Ser Gly Glu Asp
690 695 700

Ser Val Phe Ser His Glu Pro Leu Pro Glu Glu Pro Cys Leu Pro Arg
705 710 715 720

His Pro Ala Gln Leu Ala Asn Gly Gly Leu Lys Arg Arg
725 730

<210> 49
<211> 731
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 49

Met Trp Ser Trp Lys Cys Leu Leu Phe Trp Ala Val Leu Val Thr Ala
1 5 10 15

Thr Leu Cys Thr Ala Arg Pro Ser Pro Thr Leu Pro Glu Gln Asp Ala
20 25 30

Leu Pro Ser Ser Glu Asp Asp Asp Asp Asp Ser Ser Ser Glu
35 40 45

Glu Lys Glu Thr Asp Asn Thr Lys Pro Asn Pro Val Ala Pro Tyr Trp
50 55 60

Thr Ser Pro Glu Lys Met Glu Lys Lys Leu His Ala Val Pro Ala Ala
65 70 75 80

Lys Thr Val Lys Phe Lys Cys Pro Ser Ser Gly Thr Pro Asn Pro Thr
85 90 95

Leu Arg Trp Leu Lys Asn Gly Lys Glu Phe Lys Pro Asp His Arg Ile
100 105 110

Gly Gly Tyr Lys Val Arg Tyr Ala Thr Trp Ser Ile Ile Met Asp Ser
115 120 125

10

ES 2 756 175 T3

Val Val Pro Ser Asp Lys Gly Asn Tyr Thr Cys Ile Val Glu Asn Glu
 130 135 140

Tyr Gly Ser Ile Asn His Thr Tyr Gln Leu Asp Val Val Glu Arg Ser
 145 150 155 160

Pro His Arg Pro Ile Leu Gln Ala Gly Leu Pro Ala Asn Lys Thr Val
 165 170 175

Ala Leu Gly Ser Asn Val Glu Phe Met Cys Lys Val Tyr Ser Asp Pro
 180 185 190

Gln Pro His Ile Gln Trp Leu Lys His Ile Glu Val Asn Gly Ser Lys
 195 200 205

Ile Gly Pro Asp Asn Leu Pro Tyr Val Gln Ile Leu Lys Thr Ala Gly
 210 215 220

Val Asn Thr Thr Asp Lys Glu Met Glu Val Leu His Leu Arg Asn Val
 225 230 235 240

Ser Phe Glu Asp Ala Gly Glu Tyr Thr Cys Leu Ala Gly Asn Ser Ile
 245 250 255

Gly Leu Ser His His Ser Ala Trp Leu Thr Val Leu Glu Ala Leu Glu
 260 265 270

Glu Arg Pro Ala Val Met Thr Ser Pro Leu Tyr Leu Glu Ile Ile Ile
 275 280 285

Tyr Cys Thr Gly Ala Phe Leu Ile Ser Cys Met Val Gly Ser Val Ile
 290 295 300

Val Tyr Lys Met Lys Ser Gly Thr Lys Lys Ser Asp Phe His Ser Gln
 305 310 315 320

Met Ala Val His Lys Leu Ala Lys Ser Ile Pro Leu Arg Arg Gln Val
 325 330 335

Thr Val Ser Ala Asp Ser Ser Ala Ser Met Asn Ser Gly Val Leu Leu
 340 345 350

Val Arg Pro Ser Arg Leu Ser Ser Ser Gly Thr Pro Met Leu Ala Gly
 355 360 365

Val Ser Glu Tyr Glu Leu Pro Glu Asp Pro Arg Trp Glu Leu Pro Arg

ES 2 756 175 T3

Gly His Arg Met Asp Lys Pro Ser Asn Cys Thr Asn Glu Leu Tyr Met
625 630 635 640

Met Met Arg Asp Cys Trp His Ala Val Pro Ser Gln Arg Pro Thr Phe
645 650 655

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

Gln Glu Tyr Leu Asp Leu Ser Met Pro Leu Asp Gln Tyr Ser Pro Ser
675 680 685

Phe Pro Asp Thr Arg Ser Ser Thr Cys Ser Ser Gly Glu Asp Ser Val
690 695 700

Phe Ser His Glu Pro Leu Pro Glu Glu Pro Cys Leu Pro Arg His Pro
705 710 715 720

Ala Gln Leu Ala Asn Gly Gly Leu Lys Arg Arg
725 730

<210> 50
<211> 822
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

5

<400> 50

Met Trp Ser Trp Lys Cys Leu Leu Phe Trp Ala Val Leu Val Thr Ala
1 5 10 15

Thr Leu Cys Thr Ala Arg Pro Ser Pro Thr Leu Pro Glu Gln Ala Gln
20 25 30

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

Asp Leu Leu Gln Leu Arg Cys Arg Leu Arg Asp Asp Val Gln Ser Ile
50 55 60

Asn Trp Leu Arg Asp Gly Val Gln Leu Ala Glu Ser Asn Arg Thr Arg
65 70 75 80

Ile Thr Gly Glu Glu Val Glu Val Gln Asp Ser Val Pro Ala Asp Ser
85 90 95

Gly Leu Tyr Ala Cys Val Thr Ser Ser Pro Ser Gly Ser Asp Thr Thr
100 105 110

10

ES 2 756 175 T3

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

ES 2 756 175 T3

Met Thr Ser Pro Leu Tyr Leu Glu Ile Ile Ile Tyr Cys Thr Gly Ala
 370 375 380

Phe Leu Ile Ser Cys Met Val Gly Ser Val Ile Val Tyr Lys Met Lys
 385 390 395 400

Ser Gly Thr Lys Lys Ser Asp Phe His Ser Gln Met Ala Val His Lys
 405 410 415

Leu Ala Lys Ser Ile Pro Leu Arg Arg Gln Val Thr Val Ser Ala Asp
 420 425 430

Ser Ser Ala Ser Met Asn Ser Gly Val Leu Leu Val Arg Pro Ser Arg
 435 440 445

Leu Ser Ser Ser Gly Thr Pro Met Leu Ala Gly Val Ser Glu Tyr Glu
 450 455 460

Leu Pro Glu Asp Pro Arg Trp Glu Leu Pro Arg Asp Arg Leu Val Leu
 465 470 475 480

Gly Lys Pro Leu Gly Glu Gly Cys Phe Gly Gln Val Val Leu Ala Glu
 485 490 495

Ala Ile Gly Leu Asp Lys Asp Lys Pro Asn Arg Val Thr Lys Val Ala
 500 505 510

Val Lys Met Leu Lys Ser Asp Ala Thr Glu Lys Asp Leu Ser Asp Leu
 515 520 525

Ile Ser Glu Met Glu Met Met Lys Met Ile Gly Lys His Lys Asn Ile
 530 535 540

Ile Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Gln Asp Gly Pro Leu Tyr Val Ile
 545 550 555 560

Val Glu Tyr Ala Ser Lys Gly Asn Leu Arg Glu Tyr Leu Gln Ala Arg
 565 570 575

Arg Pro Pro Gly Leu Glu Tyr Cys Tyr Asn Pro Ser His Asn Pro Glu
 580 585 590

Glu Gln Leu Ser Ser Lys Asp Leu Val Ser Cys Ala Tyr Gln Val Ala
 595 600 605

Arg Gly Met Glu Tyr Leu Ala Ser Lys Lys Cys Ile His Arg Asp Leu
 610 615 620

ES 2 756 175 T3

Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Thr Glu Asp Asn Val Met Lys Ile Ala
625 630 635 640

Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile His His Ile Asp Tyr Tyr Lys Lys
645 650 655

Thr Thr Asn Gly Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ala Leu
660 665 670

Phe Asp Arg Ile Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val
675 680 685

Leu Leu Trp Glu Ile Phe Thr Leu Gly Gly Ser Pro Tyr Pro Gly Val
690 695 700

Pro Val Glu Glu Leu Phe Lys Leu Leu Lys Glu Gly His Arg Met Asp
705 710 715 720

Lys Pro Ser Asn Cys Thr Asn Glu Leu Tyr Met Met Met Arg Asp Cys
725 730 735

Trp His Ala Val Pro Ser Gln Arg Pro Thr Phe Lys Gln Leu Val Glu
740 745 750

Asp Leu Asp Arg Ile Val Ala Leu Thr Ser Asn Gln Glu Tyr Leu Asp
755 760 765

Leu Ser Met Pro Leu Asp Gln Tyr Ser Pro Ser Phe Pro Asp Thr Arg
770 775 780

Ser Ser Thr Cys Ser Ser Gly Glu Asp Ser Val Phe Ser His Glu Pro
785 790 795 800

Leu Pro Glu Glu Pro Cys Leu Pro Arg His Pro Ala Gln Leu Ala Asn
805 810 815

Gly Gly Leu Lys Arg Arg
820

<210> 51
<211> 808
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 51

Met Gly Ala Pro Ala Cys Ala Leu Ala Leu Cys Val Ala Val Ala Ile
1 5 10 15

5

10

ES 2 756 175 T3

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

ES 2 756 175 T3

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

ES 2 756 175 T3

Lys Asp Asp Ala Thr Asp Lys Asp Leu Ser Asp Leu Val Ser Glu Met
515 520 525

Glu Met Met Lys Met Ile Gly Lys His Lys Asn Ile Ile Asn Leu Leu
530 535 540

Gly Ala Cys Thr Gln Gly Gly Pro Leu Tyr Val Leu Val Glu Tyr Ala
545 550 555 560

Ala Lys Gly Asn Leu Arg Glu Phe Leu Arg Ala Arg Arg Pro Pro Gly
565 570 575

Leu Asp Tyr Ser Phe Asp Thr Cys Lys Pro Pro Glu Glu Gln Leu Thr
580 585 590

Phe Lys Asp Leu Val Ser Cys Ala Tyr Gln Val Ala Arg Gly Met Glu
595 600 605

Tyr Leu Ala Ser Gln Lys Cys Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn
610 615 620

Val Leu Val Thr Glu Asp Asn Val Met Lys Ile Ala Asp Phe Gly Leu
625 630 635 640

Ala Arg Asp Val His Asn Leu Asp Tyr Tyr Lys Lys Thr Thr Asn Gly
645 650 655

Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ala Leu Phe Asp Arg Val
660 665 670

Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu
675 680 685

Ile Phe Thr Leu Gly Gly Ser Pro Tyr Pro Gly Ile Pro Val Glu Glu
690 695 700

Leu Phe Lys Leu Leu Lys Glu Gly His Arg Met Asp Lys Pro Ala Asn
705 710 715 720

Cys Thr His Asp Leu Tyr Met Ile Met Arg Glu Cys Trp His Ala Ala
725 730 735

Pro Ser Gln Arg Pro Thr Phe Lys Gln Leu Val Glu Asp Leu Asp Arg
740 745 750

Val Leu Thr Val Thr Ser Thr Asp Glu Tyr Leu Asp Leu Ser Ala Pro
755 760 765

ES 2 756 175 T3

Phe Glu Gln Tyr Ser Pro Gly Gly Gln Asp Thr Pro Ser Ser Ser Ser
 770 775 780

Ser Gly Asp Asp Ser Val Phe Ala His Asp Leu Leu Pro Pro Ala Pro
 785 790 795 800

Pro Ser Ser Gly Gly Ser Arg Thr
 805

<210> 52
 <211> 694
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 52

Met Gly Ala Pro Ala Cys Ala Leu Ala Leu Cys Val Ala Val Ala Ile
 1 5 10 15

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

Gly Arg Ala Ala Glu Val Pro Gly Pro Glu Pro Gly Gln Gln Glu Gln
 35 40 45

Leu Val Phe Gly Ser Gly Asp Ala Val Glu Leu Ser Cys Pro Pro Pro
 50 55 60

Gly Gly Gly Pro Met Gly Pro Thr Val Trp Val Lys Asp Gly Thr Gly
 65 70 75 80

Leu Val Pro Ser Glu Arg Val Leu Val Gly Pro Gln Arg Leu Gln Val
 85 90 95

Leu Asn Ala Ser His Glu Asp Ser Gly Ala Tyr Ser Cys Arg Gln Arg
 100 105 110

Leu Thr Gln Arg Val Leu Cys His Phe Ser Val Arg Val Thr Asp Ala
 115 120 125

Pro Ser Ser Gly Asp Asp Glu Asp Gly Glu Asp Glu Ala Glu Asp Thr
 130 135 140

Gly Val Asp Thr Gly Ala Pro Tyr Trp Thr Arg Pro Glu Arg Met Asp
 145 150 155 160

Lys Lys Leu Leu Ala Val Pro Ala Ala Asn Thr Val Arg Phe Arg Cys
 165 170 175

10

ES 2 756 175 T3

Pro Ala Ala Gly Asn Pro Thr Pro Ser Ile Ser Trp Leu Lys Asn Gly
180 185 190

Arg Glu Phe Arg Gly Glu His Arg Ile Gly Gly Ile Lys Leu Arg His
195 200 205

Gln Gln Trp Ser Leu Val Met Glu Ser Val Val Pro Ser Asp Arg Gly
210 215 220

Asn Tyr Thr Cys Val Val Glu Asn Lys Phe Gly Ser Ile Arg Gln Thr
225 230 235 240

Tyr Thr Leu Asp Val Leu Glu Arg Ser Pro His Arg Pro Ile Leu Gln
245 250 255

Ala Gly Leu Pro Ala Asn Gln Thr Ala Val Leu Gly Ser Asp Val Glu
260 265 270

Phe His Cys Lys Val Tyr Ser Asp Ala Gln Pro His Ile Gln Trp Leu
275 280 285

Lys His Val Glu Val Asn Gly Ser Lys Val Gly Pro Asp Gly Thr Pro
290 295 300

Tyr Val Thr Val Leu Lys Val Ser Leu Glu Ser Asn Ala Ser Met Ser
305 310 315 320

Ser Asn Thr Pro Leu Val Arg Ile Ala Arg Leu Ser Ser Gly Glu Gly
325 330 335

Pro Thr Leu Ala Asn Val Ser Glu Leu Glu Leu Pro Ala Asp Pro Lys
340 345 350

Trp Glu Leu Ser Arg Ala Arg Leu Thr Leu Gly Lys Pro Leu Gly Glu
355 360 365

Gly Cys Phe Gly Gln Val Val Met Ala Glu Ala Ile Gly Ile Asp Lys
370 375 380

Asp Arg Ala Ala Lys Pro Val Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Asp
385 390 395 400

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

Met Lys Met Ile Gly Lys His Lys Asn Ile Ile Asn Leu Leu Gly Ala
420 425 430

ES 2 756 175 T3

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

ES 2 756 175 T3

675

680

685

Ser Gly Gly Ser Arg Thr
690

5
<210> 53
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 53

10
Gly Pro Leu Tyr Val Ile Val Glu Tyr Ala
1 5 10

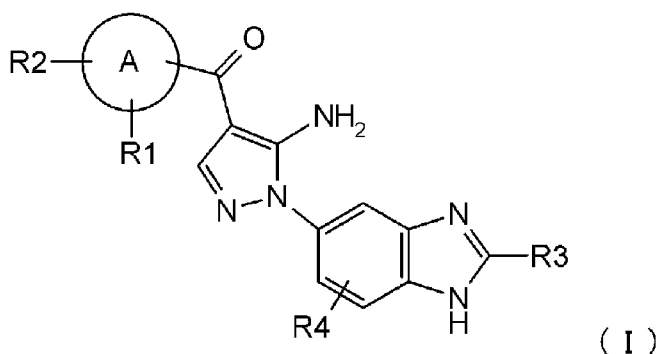
15
<210> 54
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 54

20
Gly Pro Leu Tyr Val Leu Val Glu Tyr Ala
1 5 10

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para su uso en un método para el tratamiento del cáncer que comprende, como principio activo, el compuesto representado por la Fórmula (I) siguiente o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde la composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer se caracteriza por que se utiliza administrándola a un paciente que expresa un polipéptido mutante de FGFR que comprende una sustitución de valina por fenilalanina en el 7º aminoácido a partir del extremo N y/o una sustitución de valina por leucina en el 5º aminoácido a partir del extremo N en la secuencia de aminoácidos parcial descrita en la SEQ ID NO: 53 o 54 en un polipéptido de FGFR, o que tiene un polinucleótido que codifica dicho polipéptido mutante, en donde las mutaciones son causantes de la adquisición de resistencia a inhibidores de FGFR pero son sensibles al compuesto representado por la siguiente Fórmula (I):



en donde R₁, R₂, R₃, y R₄ cada uno representa independientemente el grupo enumerado a continuación:

R₁ representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, aril C₆₋₁₀alquilo C₁₋₄, -OR₅, -NR₆R₇, -(CR₈R₉)_nZ₁, -C(O)NR₁₂R₁₃, -SR₁₄, -SOR₁₅, -SO₂R₁₆, -NR₁₇SO₂R₁₈, COOH, arilo C₆₋₁₀ que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo P, heteroarilo de 5 a 10 o heterociclilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q, -COR₁₉, -COOR₂₀, -OC(O)R₂₁, -NR₂₂C(O)R₂₃, -NR₂₄C(S)R₂₅, -C(S)NR₂₆R₂₇, -SO₂NR₂₈R₂₉, -OSO₂R₃₀, -SO₃R₃₁ o -Si(R₃₂)₃;

R₂ representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, aril C₆₋₁₀alquilo C₁₋₄, -OR₅, -NR₆R₇, -(CR₈R₉)_nZ₁, -C(O)NR₁₂R₁₃, -SR₁₄, -SOR₁₅, -SO₂R₁₆, -NR₁₇SO₂R₁₈, COOH, arilo C₆₋₁₀ que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo P, heteroarilo de 5 a 10 o heterociclilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q, -COR₁₉, -COOR₂₀, -OC(O)R₂₁, -NR₂₂C(O)R₂₃, NR₂₄C(S)R₂₅, -C(S)NR₂₆R₂₇, -SO₂NR₂₈R₂₉, -OSO₂R₃₀, -SO₃R₃₁ o -Si(R₃₂)₃; o R₁ y R₂, junto con un átomo unido a ellos, forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el heterociclilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por halógeno;

R₃ representa metilo;

R₄ representa hidrógeno;

A es indol;

R₅ representa alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇alquilo C₁₋₃, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃alcoxi C₁₋₄alquilo C₁₋₄, aldehído C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀alquilo C₁₋₃ o heterociclilalquilo C₁₋₃ de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilalquilo C₁₋₃ de 5 a 10 miembros, monohidroxilo alquilo C₁₋₆, dihidroxilo alquilo C₁₋₆ o trihidroxilo alquilo C₁₋₆ el cual está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q;

R₆ y R₇, que pueden ser iguales o diferentes, cada uno representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃alquilo C₁₋₄, aril C₆₋₁₀alquilo C₁₋₃, heterociclilalquilo C₁₋₃ de 3 a 10 miembros, heteroarilalquilo C₁₋₃ de 5 a 10 miembros, monohidroxilo alquilo C₁₋₆, dihidroxilo alquilo C₁₋₆, trihidroxilo alquilo C₁₋₆, heterociclilo de 3 a 10 miembros, aldehído C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)amino alquilo C₁₋₄ o ciano(alquilo C₁₋₃); o como alternativa R₆ y R₇, junto con un átomo de nitrógeno unido a ellos, forman heterociclilo de 3 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros;

n representa 1 a 3;

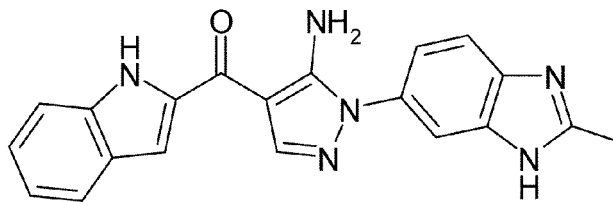
R₈ y R₉, que pueden ser iguales o diferentes, cada uno representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o halógeno; o como alternativa R₈ y R₉, junto con un átomo de carbono unido a ellos, forman un anillo cicloalifático;

Z₁ representa hidrógeno, NR₁₀R₁₁, -OH o heterociclilo de 3 a 10 miembros heterociclilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q;

R₁₀ y R₁₁, que pueden ser iguales o diferentes, cada uno representa alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃alquilo C₁₋₄, ciano(alquilo C₁₋₃) o alquilsulfonil C₁₋₃alquilo C₁₋₄; o como alternativa R₁₀ y

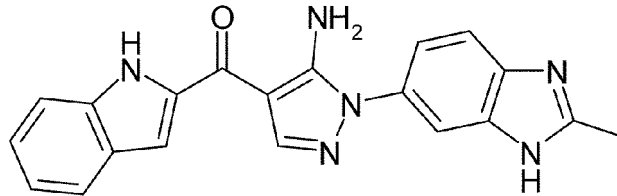
- R₁₁, junto con un átomo de nitrógeno unido a ellos, forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros o un heteroarilo de 5 a 10 miembros;
- R₁₂ y R₁₃, que pueden ser iguales o diferentes, cada uno representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, aril C₆₋₁₀alquilo C₁₋₄, heterocicilalquilo C₁₋₃ de 3 a 10 miembros, heteroarilalquilo C₁₋₃ de 5 a 10 miembros, ciano(alquilo C₁₋₃), alquilsulfonil C₁₋₃alquilo C₁₋₄, anillo cicloalifático de 3 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros; o como alternativa R₁₂ y R₁₃, junto con un átomo de nitrógeno unido a ellos, forman heterociclilo de 3 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q;
- R₁₄ representa alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀ que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo P, o heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q;
- R₁₅ representa alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀ que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo P, o heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q;
- R₁₆ representa alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀ que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo P, o heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q;
- R₁₇ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- R₁₈ representa alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀ que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo P, o heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q;
- R₁₉ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente entre el grupo Q;
- R₂₀ representa alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros;
- R₂₁ representa alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros;
- R₂₂ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄;
- R₂₃ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros;
- R₂₄ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄;
- R₂₅ representa alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros;
- R₂₆ y R₂₇, que pueden ser iguales o diferentes, cada uno representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, aril C₆₋₁₀alquilo C₁₋₄, heterocicilalquilo C₁₋₃ de 3 a 10 miembros, heteroarilalquilo C₁₋₃ de 5 a 10 miembros, ciano(alquilo C₁₋₃), alquilsulfonil C₁₋₃alquilo C₁₋₄ o un anillo cicloalifático de 3 a 10 miembros; o como alternativa R₂₆ y R₂₇, junto con un átomo de nitrógeno unido a ellos, forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros o un heteroarilo de 5 a 10 miembros;
- R₂₈ y R₂₉, que pueden ser iguales o diferentes, cada uno representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₃alquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 10 miembros, aril C₆₋₁₀alquilo C₁₋₄, heterocicilalquilo C₁₋₃ de 3 a 10 miembros, heteroarilalquilo C₁₋₃ de 5 a 10 miembros, ciano(alquilo C₁₋₃), alquilsulfonil C₁₋₃alquilo C₁₋₄ o un anillo cicloalifático de 3 a 10 miembros; o como alternativa R₂₈ y R₂₉, junto con un átomo de nitrógeno unido a ellos, forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros o un heteroarilo de 5 a 10 miembros;
- R₃₀ representa alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros;
- R₃₁ representa alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterociclilo de 3 a 10 miembros;
- R₃₂ representa alquilo C₁₋₄ o arilo C₆₋₁₀;
- <grupo P>
halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -OH, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, heterocicilamino de 3 a 10 miembros, -SO₂R₁₆, -CN, -NO₂ y heterociclilo de 3 a 10 miembros;
- <grupo Q>
halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -OH, alcoxi C₁₋₃, monohidroxi alquilo C₁₋₆, dihidroxi alquilo C₁₋₆, trihidroxi alquilo C₁₋₆, heterocicil amina 3 a 10 miembros, -SO₂R₁₆, -CN, -NO₂, cicloalquilo C₃₋₇, -COR₁₉ y heterociclilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₄.

2. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, que comprende, como principio activo, el compuesto representado por la fórmula siguiente o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable:

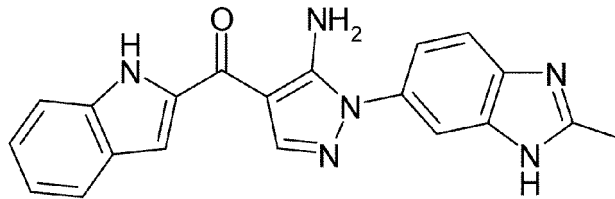


3. Un polipéptido mutante de FGFR que comprende una sustitución de valina por fenilalanina en el 7º aminoácido a partir del extremo N y/o una sustitución de valina por leucina en el 5º aminoácido a partir del extremo N en la secuencia de aminoácidos parcial descrita en la SEC ID NO: 53 o 54 en un polipéptido de FGFR, o un polinucleótido que codifica dicho polipéptido mutante, o un vector que comprende dicho polinucleótido, o una célula recombinante que comprende dicho vector.
4. Un método para detectar un polinucleótido que codifica un polipéptido mutante de FGFR, que comprende la etapa de detectar un polinucleótido que codifica el polipéptido mutante en una muestra aislada de un sujeto usando un par de cebadores oligonucleotídicos o una o más sondas oligonucleotídicas que comprende uno o más oligonucleótidos que se hibridan específicamente con un polinucleótido que codifica el polipéptido mutante de la reivindicación 3 para detectar o amplificar el polinucleótido.
5. Un kit para detectar un polinucleótido que codifica un polipéptido mutante de FGFR, que comprende un par de cebadores oligonucleotídicos o una o más sondas oligonucleotídicas que comprenden uno o más oligonucleótidos que se hibridan específicamente con un polinucleótido que codifica el polipéptido mutante de la reivindicación 3 para detectar o amplificar el polinucleótido.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o 2 para su uso en un método para el tratamiento del cáncer, que comprende determinar la presencia o ausencia del polipéptido mutante de la reivindicación 3 o de un polinucleótido que codifica el polipéptido mutante en una muestra aislada de un sujeto y administrar la composición farmacéutica de la reivindicación 1 o 2 al sujeto cuando se detecta el polipéptido mutante o el polinucleótido, en particular, en donde el cáncer es cáncer de vejiga, tumor cerebral, carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma epidermoide de pulmón, melanoma cutáneo, cáncer de endometrio, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer del conducto colédoco, cáncer de las vías biliares o cáncer de hígado.
7. Un método para seleccionar un paciente al que se le puede aplicar la composición farmacéutica de la reivindicación 1 o 2, que comprende las etapas de:
- (a) determinar la presencia o ausencia del polipéptido mutante de la reivindicación 3 en una muestra aislada de un sujeto; y
 - (b) seleccionar un sujeto que demuestra tener el polipéptido mutante, como un paciente al que se le puede aplicar la composición farmacéutica.
8. Un método para seleccionar un paciente al que se le puede aplicar la composición farmacéutica de la reivindicación 1 o 2, que comprende las etapas de:
- (a) determinar la presencia o ausencia de un polinucleótido que codifica el polipéptido mutante de la reivindicación 3 en una muestra aislada de un sujeto; y
 - (b) seleccionar un sujeto que demuestra tener un polinucleótido que codifica el polipéptido mutante, como un paciente al que se le puede aplicar la composición farmacéutica,
- en particular, en donde el cáncer es cáncer de vejiga, tumor cerebral, carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma epidermoide de pulmón, melanoma cutáneo, cáncer de endometrio, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer del conducto colédoco, cáncer de las vías biliares o cáncer de hígado.
9. El compuesto definido en la reivindicación 1 o 2, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método para el tratamiento de cáncer en un paciente que expresa el polipéptido mutante de la reivindicación 3 o que tiene un polinucleótido que codifica el polipéptido mutante, en particular, en donde el cáncer es cáncer de vejiga, tumor cerebral, cáncer epidermoide de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma epidermoide de pulmón, melanoma cutáneo, cáncer de endometrio, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer del conducto colédoco, cáncer de las vías biliares o cáncer de hígado.

10. Una composición farmacéutica para su uso en un método para el tratamiento del cáncer que comprende, como principio activo, el compuesto representado por la fórmula siguiente o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde el cáncer expresa un polipéptido mutante de FGFR que comprende una sustitución de valina por fenilalanina en el 7° aminoácido a partir del extremo N y/o una sustitución de valina por leucina en el 5° aminoácido a partir del extremo N en la secuencia de aminoácidos parcial descrita en la SEQ ID NO: 53 o 54 en un polipéptido de FGFR, en donde las mutaciones son causantes de la adquisición de resistencia a inhibidores de FGFR pero son sensibles al compuesto representado por la siguiente fórmula:



- 10
11. Una composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (I) inhibe la función o expresión de un polipéptido mutante de FGFR que comprende una sustitución de valina por fenilalanina en el 7° aminoácido a partir del extremo N y/o una sustitución de valina por leucina en el 5° aminoácido a partir del extremo N en la secuencia de aminoácidos parcial descrita en la SEQ ID NO: 53 o 54 en un polipéptido de FGFR, en donde las mutaciones son causantes de la adquisición de resistencia a inhibidores de FGFR pero son sensibles al compuesto representado por la siguiente fórmula:
- 15



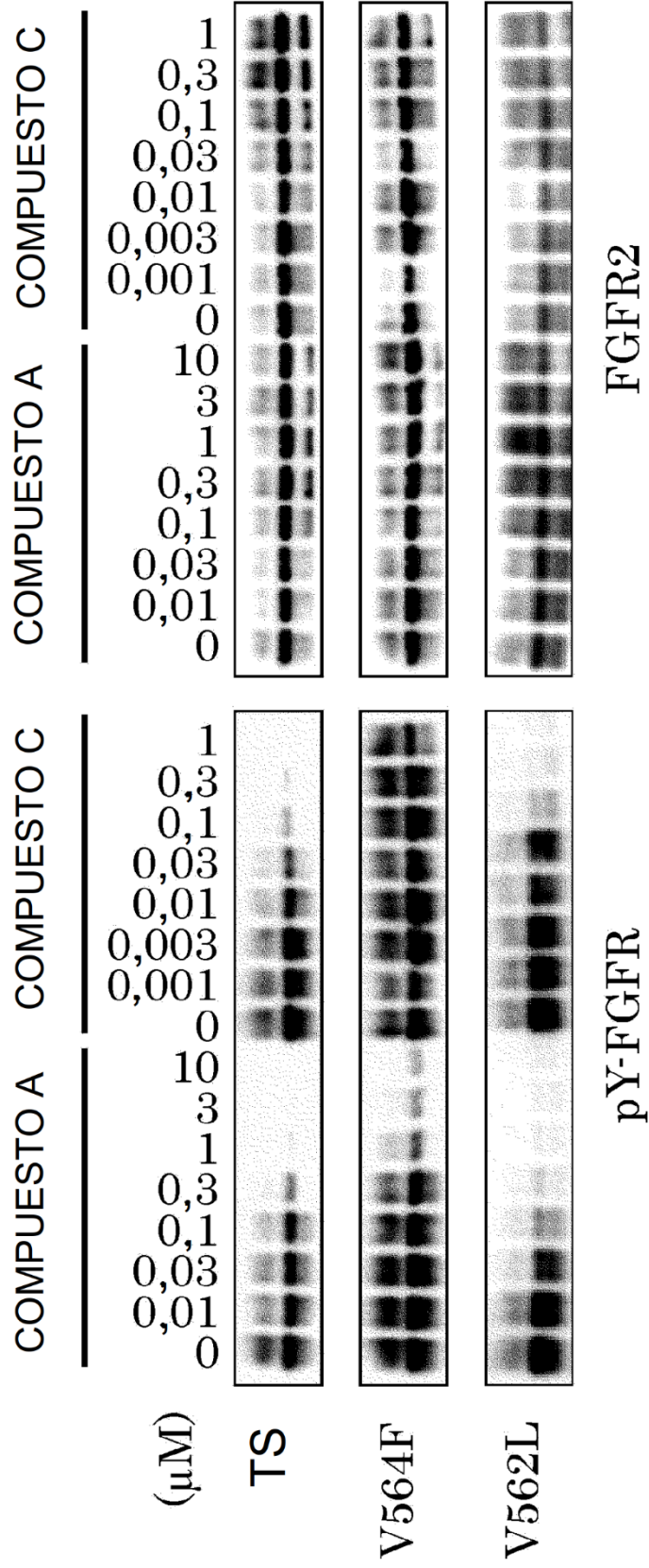


FIG. 1

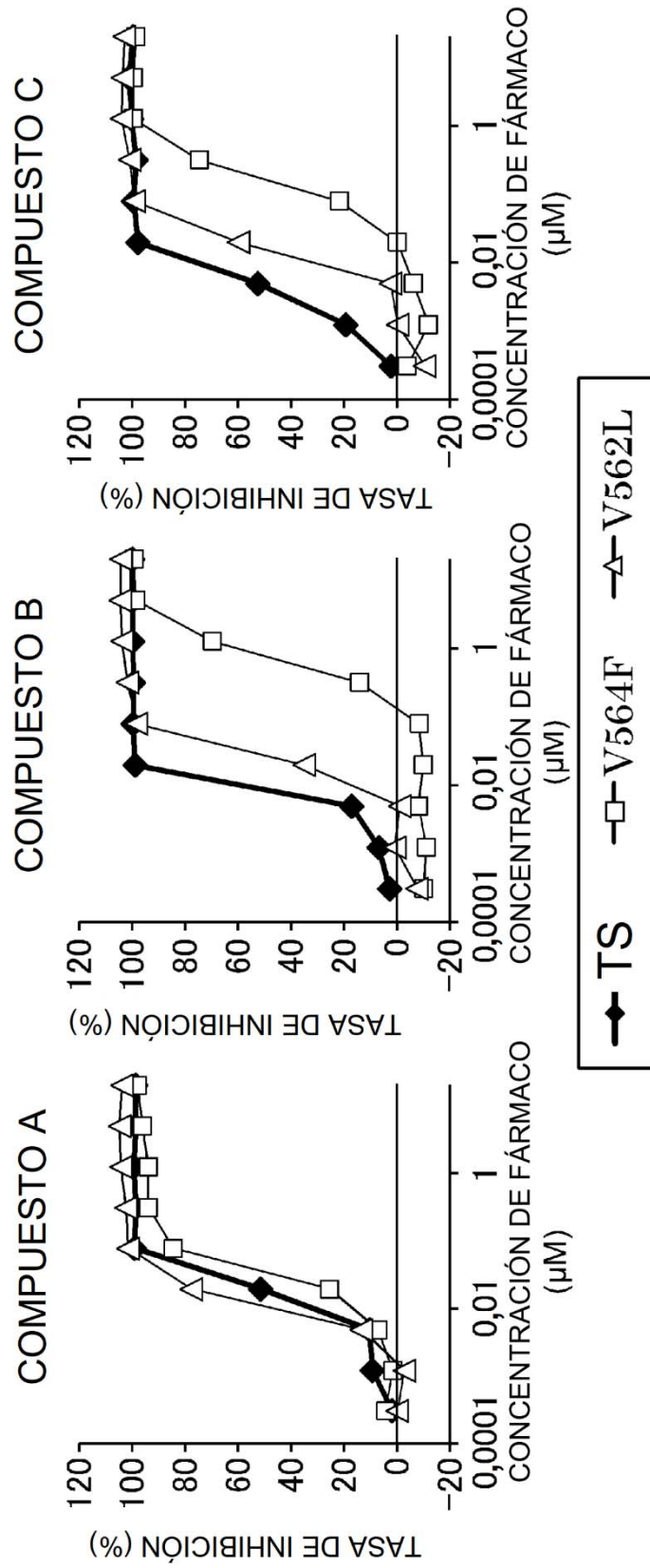


FIG. 2

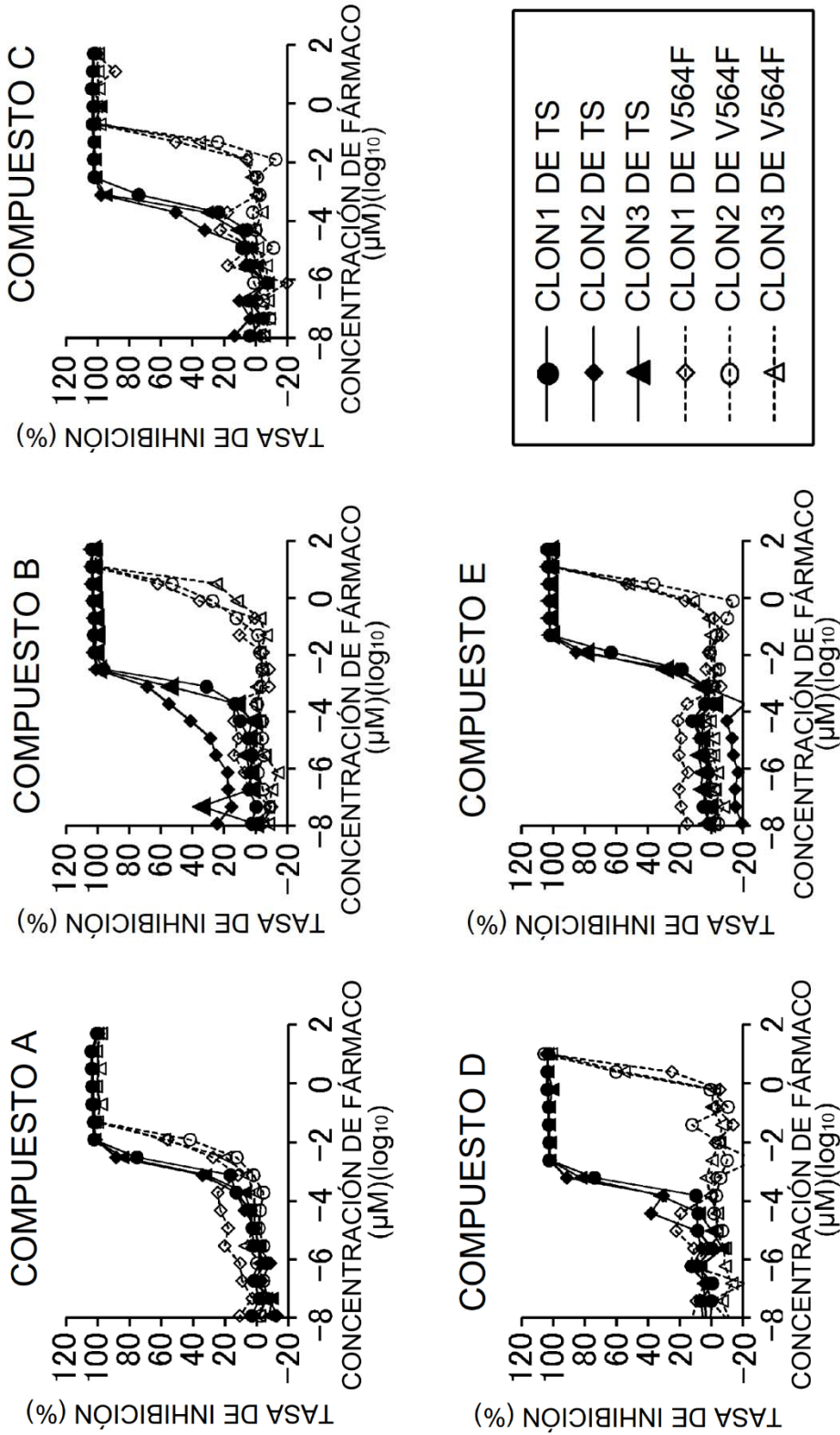


FIG. 3

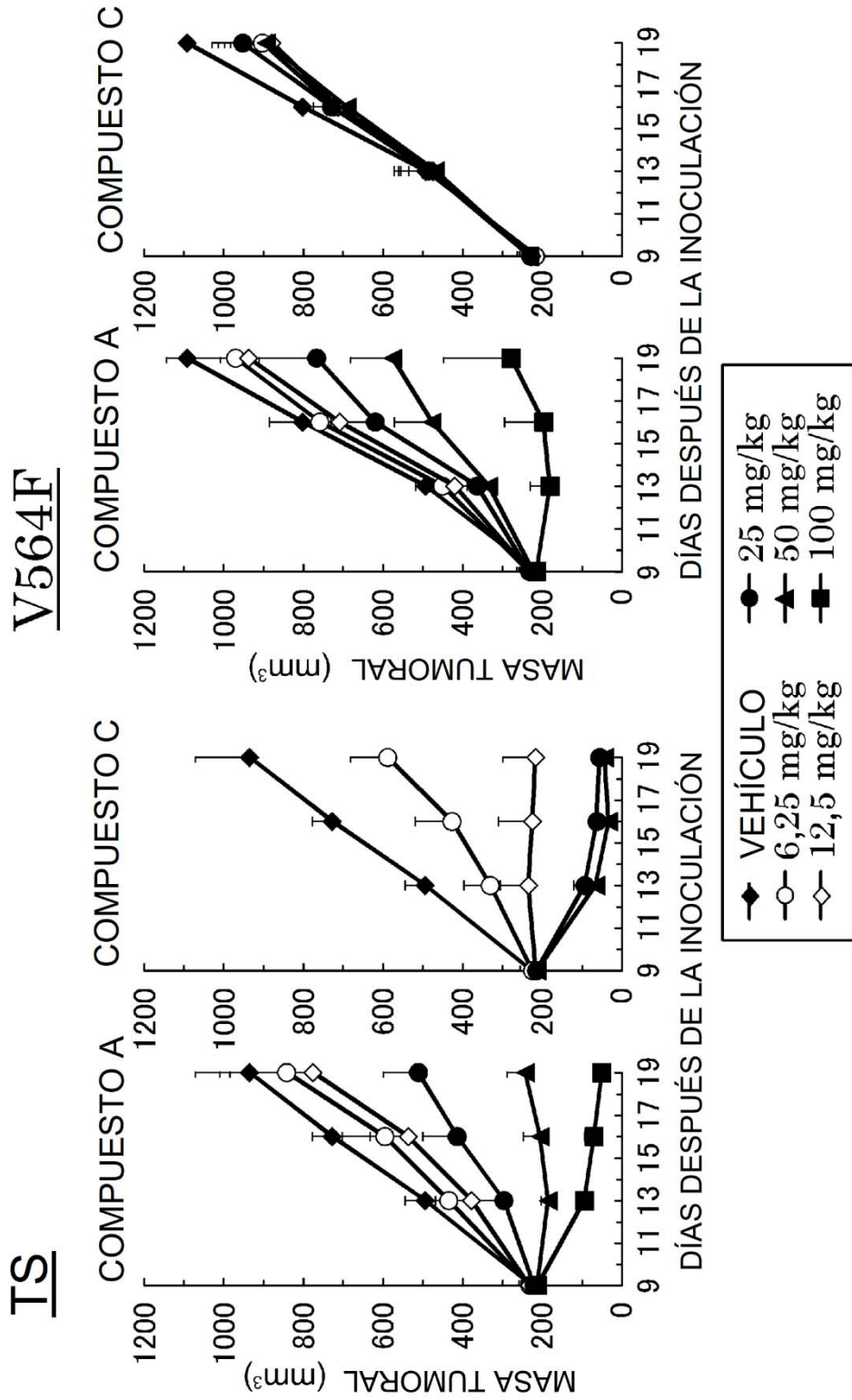


FIG. 4

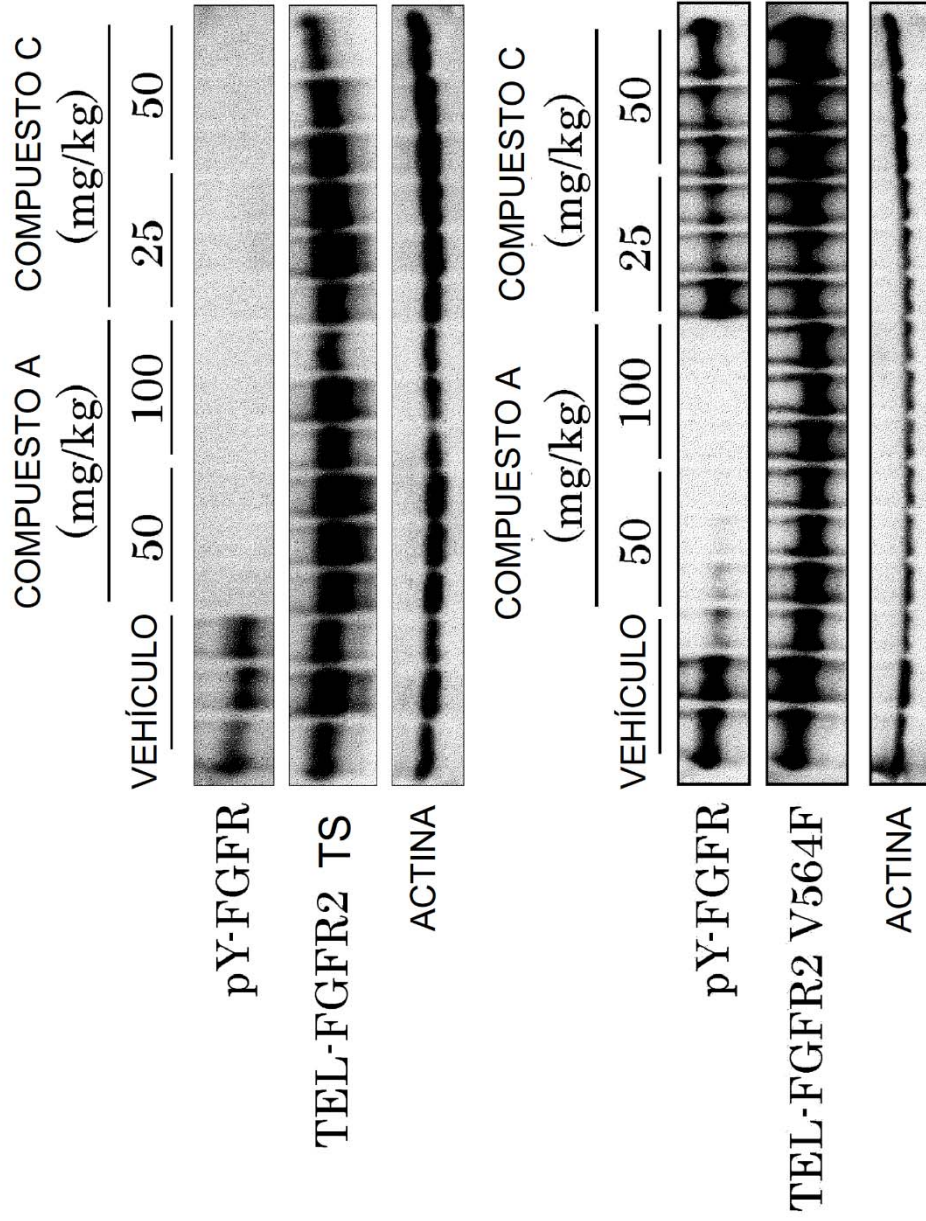


FIG. 5