



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 108 663**

⑤① Int. Cl.⁶: C12N 15/12, C07K 14/47

C12Q 1/68, C12N 5/10

C12N 5/16, C07K 16/18

G01N 33/53, A61K 38/17

A61K 7/00

⑫

TRADUCCION DE REIVINDICACIONES DE SOLICITUD
DE PATENTE EUROPEA

T1

⑧⑥ Número de solicitud europea: **95929591.6**

⑧⑥ Fecha de presentación de la solicitud: **17.08.95**

⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **0 777 732**

⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **11.06.97**

③⑩ Prioridad: **17.08.94 US 292345**
30.11.94 US 347563
10.05.95 US 438431
07.06.95 US 483211

④③ Fecha de la publicación de la mención BOPI:
01.01.98

④⑥ Fecha de publicación de la traducción de las re-
ivindicaciones: **01.01.98**

⑦① Solicitante/s: **The Rockefeller University**
1230 York Avenue
New York, New York 10021-6399, US

⑦② Inventor/es: **Friedman, Jeffrey M.;**
Zhang, Yiying;
Proenca, Ricardo;
Maffei, Margherita;
Halaas, Jeffrey L.;
Gajiwala, Ketan y
Burley, Stephen K.

⑦④ Agente: **Ungría López, Javier**

⑤④ Título: **Moduladores de peso corporal, ácidos nucleicos correspondientes y proteínas y usos de los mismos en terapéutica y diagnóstico.**

ES 2 108 663 T1

REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido de obesidad (OB) que tiene aproximadamente 145 a aproximadamente 167 aminoácidos, capaz de modular el peso corporal en un animal, o variantes alélicas o análogos, incluidos los fragmentos, del mismo que tienen la misma actividad biológica.

2. Un polipéptido OB de la reivindicación 1, consistente en la secuencia de aminoácidos de la SEC ID N°: 2, 4, 5 ó 6, o variantes alélicas o análogos, incluidos los fragmentos, del mismo.

3. Un fragmento inmunogénico de un polipéptido OB según la reivindicación 1 ó 2.

4. Un fragmento inmunogénico de un polipéptido OB seleccionado entre el grupo consistente en:

Val-Pro-Ile-Gln-Lys-Val-Gln-Asp-Asp-Thr-Lys-Thr-Leu-Ile-Lys-Thr (SEC ID N°: 18),

Leu-His-Pro-Ile-Leu-Ser-Leu-Ser-Lys-Met-Asp-Gln-Thr-Leu-Ala (SEC ID N°: 19),

Ser-Lys-Ser-Cys-Ser-Leu-Pro-Gln-Thr-Ser-Gly-Leu-Gln-Lys-Pro-Glu-Ser-Leu-Asp (SEC ID N°: 20) y

Ser-Arg-Leu-Gln-Gly-Ser-Leu-Gln-Asp-Ile-Leu-Gln-Gln-Leu-Asp-Val-Ser-Pro-Glu-Cys (SEC ID N°: 21).

5. Un análogo de polipéptido OB humano según la reivindicación 2, donde uno o más aminoácidos seleccionados entre el grupo consistente en los aminoácidos 53, 56, 71, 85, 89, 92, 95, 98, 110, 118, 121, 122, 126, 127, 128, 129, 132, 139, 157, 159, 163, 166 (según la numeración de la SEC ID N°: 4) están substituidos con otro aminoácido.

6. Un análogo de polipéptido OB humano según la reivindicación 5, donde la substitución es con el aminoácido divergente del polipéptido OB de ratón según se indica en la SEC ID N°: 2.

7. Un análogo de polipéptido OB humano según la reivindicación 5, donde la substitución es con una alanina.

8. Un análogo de polipéptido OB humano según la reivindicación 5, seleccionado entre el grupo consistente en polipéptidos en los que:

(a) el residuo de serina de la posición 53 está substituido con glicina, alanina, valina, cisteína, metionina o treonina;

(b) el residuo de serina de la posición 98 está substituido con glicina, alanina, valina, cisteína, metionina o treonina, y

(c) el residuo de arginina de la posición número 92 está substituido con asparraguina, lisina, histidina, glutamina, ácido glutámico, ácido aspártico, serina, treonina, metionina o cisteína.

9. Un análogo de polipéptido OB según la reivindicación 2, que tiene un 83 por ciento o más de homología en la secuencia de aminoácidos con respecto a la secuencia de aminoácidos del polipéptido OB humano indicada en las SEC ID N°: 2, 4, 5 ó 6.

10. Un análogo de polipéptido OB humano según la reivindicación 2, seleccionado entre el grupo consistente en polipéptido en los que:

(a) uno o más residuos de ácido aspártico están substituidos con ácido glutámico,

(b) uno o más residuos de isoleucina están substituidos con leucina,

(c) uno o más residuos de glicina o valina están substituidos con alanina,

(d) uno o más residuos de arginina están substituidos con histidina,

(e) uno o más residuos de tirosina o fenilalanina están substituidos con triptófano,

(f) uno o más de los residuos 121 a 128 (según la numeración de la SEC ID N°: 4) están substituidos con glicina o alanina y

(g) uno o más residuos en las posiciones 54 a 60 ó 118 a 166 (según la numeración de la SEC ID N°: 4) están substituidos con lisina, ácido glutámico, cisteína o prolina.

11. Un polipéptido OB según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 5, 6 ó 9, seleccionado entre el grupo consistente en los polipéptidos:

(a) en los que se han eliminado los residuos 1 a 21 y

(b) polipéptidos de la subparte (a) que tienen una metionina en la posición 21 o que tienen una secuencia glicina-serina-histidina-metionina SEC ID N°: 38 en las posiciones 18 a 21, o que tienen una secuencia metionina-glicina-serina-serina-histidina-histidina-histidina-histidina-histidina-serina-serina-glicina-leucina-valina-prolina-arginina-glicina-serina-histidina-metionina (SEC ID N°: 98) en las posiciones 1 a 21.

12. Un polipéptido OB según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 5, 6 ó 9 seleccionado entre el grupo consistente en polipéptidos:

(a) que tienen eliminados los residuos 1 a 21 y

(b) polipéptidos de la subparte (a) que tienen una secuencia leucina-ácido glutámico-lisina-arginina-ácido glutámico-alanina-ácido glutámico-alanina (SEC ID N°: 26) en las posiciones 14 a 21, o que tienen una secuencia ácido glutámico-alanina-ácido glutámico-alanina (SEC ID N°: 27) en las posiciones 18 a 21, o que tienen una secuencia leucina-ácido glutámico-lisina-arginina (SEC ID N°: 28) en las posiciones 18 a 21, o que tienen una secuencia metionina-glicina-serina-serina-histidina-histidina-histidina-histidina-histidina-histidina-serina-serina-glicina-leucina-valina-prolina-arginina-glicina-serina-prolina (SEC ID N°: 99) en las posiciones 2 a 21, o que tienen una secuencia glicina-serina-prolina en las posiciones 18 a 21.

13. Un polipéptido OB según cualquiera de las reivindicaciones 7, 8, 9 ó 10, seleccionado entre el grupo consistente en polipéptidos:

(a) que tienen eliminados los residuos 1 a 21 y

(b) polipéptidos de la subparte (a) que tienen una metionina en la posición 21, o que tienen una secuencia glicina-serina-histidina-metionina (SEC ID N°: 38) en las posiciones 18 a 21, o que tienen una secuencia metionina-glicina-serina-serina-histidina-histidina-histidina-histidina-histidina-serina-serina-glicina-leucina-valina-prolina-arginina-glicina-serina-histidina-metionina (SEC ID N°: 98) en las posiciones 1 a 21, o que tienen una secuencia leucina-ácido glutámico-lisina-arginina-ácido glutámico-alanina-ácido glu-

támico-alanina (SEC ID N°: 26) en las posiciones 14 a 21, o que tienen una secuencia ácido glutámico-alanina-acido glutámico-alanina (SEC ID N°: 27) en las posiciones 18 a 21, o que tienen una secuencia leucina-ácido glutámico-lisina-arginina (SEC ID N°: 28) en las posiciones 18 a 21, o que tienen una secuencia metionina-glicina-serina-serina-histidina-histidina-histidina-histidina-histidina-histidina-serina-serina-glicina-leucina-valina-prolina-arginina-glicina-serina-prolina (SEC ID N°: 99) en las posiciones 2 a 21, ó que tienen una secuencia glicina-serina-prolina en las posiciones 18 a 21.

14. Un análogo truncado de polipéptido OB humano según la reivindicación 2, seleccionado entre el grupo (según la numeración de la SEC ID N°: 4) consistente en polipéptidos en los que:

(a) se han eliminado uno o más residuos en las posiciones 121 a 128,

(b) se han eliminado los residuos 1-116,

(c) se han eliminado los residuos 1-21 y 54 a 167,

(d) se han eliminado los residuos 1-60 y 117 a 167,

(e) se han eliminado los residuos 1-60,

(f) se han eliminado los residuos 1-53,

(g) un análogo de la subparte (a) en el que se han eliminado los residuos 1-21 y

(h) un análogo de la subparte (a) a (g) que tiene un aminoácido o secuencia de aminoácidos N-terminal seleccionados entre el grupo consistente en:

(1) metionina,

(2) una secuencia glicina-serina-histidina-metionina (SEC ID N°: 38),

(3) una secuencia metionina-glicina-serina-serina-histidina-histidina-histidina-histidina-histidina-histidina-serina-serina-glicina-leucina-valina-prolina-arginina-glicina-serina-histidina-metionina (SEC ID N°: 98),

(4) una secuencia leucina-ácido glutámico-lisina-arginina-ácido glutámico-alanina (SEC ID N°: 26),

(5) una secuencia ácido leucina-ácido glutámico-lisina-arginina (SEC ID N°: 27),

(6) una secuencia leucina-ácido glutámico-lisina-arginina (SEC ID N°: 28),

(7) una secuencia metionina-glicina-serina-serina-histidina-histidina-histidina-histidina-histidina-histidina-serina-serina-glicina-leucina-valina-prolina-arginina-glicina-serina-prolina (SEC ID N°: 99) y

(8) una secuencia glicina-serina-prolina.

15. Un polipéptido OB recombinante según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

16. Un polipéptido OB químicamente sintetizado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

17. Un derivado de un polipéptido OB según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 que tiene uno o más restos químicos unidos al mismo.

18. Un derivado de la reivindicación 17, donde el resto químico es un polímero hidrosoluble.

19. Un derivado de la reivindicación 18, donde el polímero hidrosoluble es polietilenglicol.

20. Un derivado de la reivindicación 19, que está mono-, di-, tri- o tetrapegilado.

21. Un derivado de la reivindicación 20, que

es monopegilado N-terminal.

22. Un derivado de la reivindicación 21, que es un polipéptido OB consistente en los residuos de aminoácido 22 a 167 de la SEC ID N°: 4 o los residuos 22 a 166 de la SEC ID N°: 6.

23. Un derivado de la reivindicación 21, que es un polipéptido OB consistente en la secuencia de aminoácidos de los residuos 22 a 167 de la SEC ID N°: 4 o de los residuos 22 a 166 de la SEC ID N°: 6 y que tiene una metionina en la posición 21.

24. Una molécula de ácido nucleico aislada codificante de un polipéptido OB según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, 9 ó 11.

25. Una molécula de ácido nucleico aislada codificante de un polipéptido OB según cualquiera de las reivindicaciones 7, 8, 10, 12, 13 ó 14.

26. Una molécula de ADN para uso en asegurar la expresión de un polipéptido OB que tiene la actividad biológica de modular el peso corporal en un mamífero, siendo seleccionado el ADN entre el grupo consistente en:

(a) las moléculas de ADN indicadas en las SEC ID N°: 1 y 3 o fragmentos de las mismas,

(b) moléculas de ADN que se hibridan con las moléculas de ADN definidas en (a) o fragmentos hibridables de las mismas y

(c) moléculas de ADN que codifican en la expresión para la secuencia de aminoácidos codificada por cualquiera de las moléculas de ADN anteriores.

27. Una molécula de ADN según la reivindicación 26, que es la molécula de ADN genómico humano de las SEC ID N°: 22 y 24.

28. Una molécula de ADN según la reivindicación 24, que codifica un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo consistente en las secuencia de aminoácidos indicadas en:

(a) SEC ID N°: 2,

(b) aminoácidos 22 a 167 de la SEC ID N°: 2,

(c) SEC ID N°: 4,

(d) aminoácidos 22 a 167 de la SEC ID N°: 4,

(e) SEC ID N°: 5,

(f) aminoácidos 22 a 166 de la SEC ID N°: 5,

(g) SEC ID N°: 6,

(h) aminoácidos 22 a 166 de la SEC ID N°: 6

y

(i) las secuencias de aminoácidos de la subparte (b), (d), (f) o (h), que tienen un aminoácido o secuencia de aminoácidos N-terminal seleccionados entre el grupo consistente en:

(1) metionina,

(2) una secuencia glicina-serina-histidina-metionina (SEC ID N°: 38) y

(3) una secuencia metionina-glicina-serina-serina-histidina-histidina-histidina-histidina-histidina-histidina-serina-serina-glicina-leucina-valina-prolina-arginina-glicina-serina-histidina-metionina (SEC ID N°: 98).

29. Una molécula de ADN según la reivindicación 28, que codifica un aminoácido de la subparte (b), (d), (f) o (h), que tiene una secuencia de aminoácidos N-terminal seleccionada entre el grupo consistente en:

(1) una secuencia leucina-ácido glutámico-lisina-arginina-ácido glutámico-alanina-ácido glutámico-alanina (SEC ID N°: 26),

(2) una secuencia ácido glutámico-alanina-ácido glutámico-alanina (SEC ID N°: 27),

(3) una secuencia leucina-ácido glutámico-lisina-arginina (SEC ID N°: 28),

(4) una secuencia metionina-glicina-serina-serina-histidina-histidina-histidina-histidina-histidina-serina-serina-glicina-leucina-valina-prolina-arginina-glicina-serina-prolina (SEC ID N° 99) y

(5) una secuencia glicina-serina-prolina.

30. Una molécula de ADN según la reivindicación 24, que consiste en la secuencia indicada como la secuencia codificante de proteína de la SEC ID N°: 3.

31. Una molécula de ADN según la reivindicación 24, que consiste en la secuencia indicada como la secuencia codificante de los aminoácidos 22 a 167 de la SEC ID N°: 3.

32. Una molécula de ácido nucleico marcado de manera detectable hibridable con una molécula de ADN según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 31.

33. Un ácido nucleico hibridable con una región no codificante de un ácido nucleico OB, cuya región no codificante es seleccionada entre el grupo consistente en un intrón, una región no codificante 5' y una región no codificante 3'.

34. Un cebador oligonucleotídico para amplificar ADN genómico humano codificante de un polipéptido OB.

35. Un oligonucleótido según la reivindicación 32, que es seleccionado entre el grupo consistente en:

HOB 1gF 5'-CCCAAGAAGCCCATCCTG-3'

(SEC ID N°: 29),

HOB 1gR 5'-GACTATCTGGGTCCAGTGCC-3'

(SEC ID N°: 30),

HOB 2gF 5'-CCACATGCTGAGCACTTGTT-3'

(SEC ID N°: 31) y

HOB 2gR 5'-CTTCAATCCTGGAGATACCTGG-3'

(SEC ID N°: 32).

36. Un vector que contiene una molécula de ADN según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 31.

37. Un vector de expresión que contiene una molécula de ADN según cualquiera de las reivindicaciones 24, 26, 30 ó 31, operativamente asociada con una secuencia de control de la expresión.

38. Un vector de expresión que contiene una molécula de ADN según la reivindicación 27 ó 29 operativamente asociada con una secuencia de control de la expresión.

39. Un vector de expresión que contiene una molécula de ADN según la reivindicación 25 operativamente asociada con una secuencia de control de la expresión.

40. Un huésped unicelular transformado o transfectado con una molécula de ADN de la reivindicación 24 ó 25 o un vector de expresión de cualquiera de las reivindicaciones 36 a 39.

41. Un huésped unicelular según la reivindicación 40, donde el huésped unicelular es seleccionado entre el grupo consistente en bacterias, levaduras, células de mamífero, células vegetales, células de insectos y células humanas en cultivo de tejidos.

42. El huésped unicelular de la reivindicación

40, donde el huésped unicelular es seleccionado entre el grupo consistente en células de *E. coli*, *Pseudomonas*, *Bacillus*, *Streptomyces*, levaduras, CHO, R1.1, B-W, LM, COS 1, COS 7, BSC1, BSC40, BMT10 y Sf9.

43. Un huésped unicelular según la reivindicación 40, donde el huésped unicelular es un huésped de levadura seleccionado entre el grupo consistente en *Saccharomyces*, *Pichia*, *Candida*, *Hansenula* y *Torulopsis*.

44. Una célula de mamífero que contiene una secuencia de ADN codificante de un polipéptido OB y modificada in vitro para permitir una mayor expresión de polipéptido OB por medio de un evento recombinante homólogo, consistente en insertar una secuencia reguladora de la expresión en proximidad funcional con la secuencia codificante del polipéptido OB.

45. Una célula según la reivindicación 44, donde la secuencia reguladora de la expresión es una secuencia reguladora de la expresión de un polipéptido OB y el evento recombinante homólogo substituye a una secuencia reguladora de la expresión de polipéptido OB mutante.

46. Una célula según la reivindicación 45, donde el inserto de secuencia reguladora de la expresión no es una secuencia reguladora de polipéptido OB.

47. Un método para preparar un polipéptido OB consistente en:

(a) cultivar una célula según cualquiera de las reivindicaciones 40 a 46 en condiciones que permitan la expresión del polipéptido OB y

(b) recuperar el polipéptido OB expresado.

48. El método según la reivindicación 47, donde la célula es una bacteria o una levadura.

49. El método según la reivindicación 47 ó 48, que además consiste en:

(c) cromatografiar el polipéptido OB en una columna de quelación de Ni y

(d) purificar el polipéptido OB por filtración por gel.

50. El método según la reivindicación 49, que además consiste, después de la etapa (c) y antes de la etapa (d), en cromatografiar el polipéptido OB en una columna de fuerte intercambio catiónico.

51. Un anticuerpo específico para un polipéptido OB según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o producido mediante el método de las reivindicaciones 47 a 50.

52. Un anticuerpo según la reivindicación 51, que es un anticuerpo monoclonal o policlonal.

53. Un anticuerpo según la reivindicación 52 marcado con un marcaje detectable.

54. Una línea celular inmortal que produce un anticuerpo monoclonal según la reivindicación 52.

55. Un método para preparar un anticuerpo específico para un polipéptido OB, que consiste en:

(a) conjugar un polipéptido OB según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o producido por el método de las reivindicaciones 47 a 50 a una proteína transportadora,

(b) inmunizar a un animal hospedador con el conjugado fragmento de polipéptido OB-proteína transportadora de la etapa (a) mezclado con ad-

yuvante y

(c) obtener anticuerpo del animal hospedador inmunizado.

56. Un método para medir la presencia de un polipéptido OB en una muestra, consistente en:

(a) poner en contacto una muestra sospechosa de contener un polipéptido OB con un anticuerpo que se une específicamente al polipéptido OB en condiciones que permitan la formación de complejos de reacción consistentes en el anticuerpo y el polipéptido OB y

(b) detectar la formación de complejos de reacción consistentes en el anticuerpo y el polipéptido OB en la muestra, donde la detección de la formación de complejos de reacción indica la presencia de polipéptido OB en la muestra.

57. El método de la reivindicación 56, donde el anticuerpo se une a un soporte de fase sólida.

58. Un método *in vitro* para evaluar el nivel de polipéptido OB en una muestra biológica, que consiste en:

(a) detectar la formación de complejos de reacción en una muestra biológica según el método de la reivindicación 56 ó 57 y

(b) evaluar la cantidad de complejos de reacción formados, cuya cantidad de complejos de reacción corresponde al nivel de polipéptido OB en la muestra biológica.

59. Un método *in vitro* para detectar o diagnosticar la presencia de una enfermedad asociada a niveles elevados o disminuidos de polipéptido OB en un sujeto mamífero, consistente en:

(a) evaluar el nivel del polipéptido OB en una muestra biológica de un sujeto mamífero según la reivindicación 58 y

(b) comparar el nivel detectado en la etapa (a) con un nivel de polipéptido OB presente en sujetos normales o en el sujeto en un tiempo anterior, donde el aumento en el nivel de polipéptido OB en comparación con los niveles normales indica una enfermedad asociada a elevados niveles de polipéptido OB y un reducido nivel de polipéptido OB en comparación con los niveles normales indica una enfermedad asociada a niveles reducidos de polipéptido OB.

60. Un método *in vitro* para monitorizar un tratamiento terapéutico de una enfermedad asociada a niveles aumentados o disminuidos de polipéptido OB en un sujeto mamífero, consistente en evaluar los niveles de polipéptido OB en una serie de muestras biológicas obtenidas en puntos de tiempo diferentes de un sujeto mamífero que experimenta un tratamiento terapéutico para una enfermedad asociada a niveles elevados o reducidos de polipéptido OB según el método de la reivindicación 58.

61. Una composición farmacéutica consistente en un polipéptido OB según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o producido por el procedimiento de las reivindicaciones 47 a 50 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

62. Una composición farmacéutica de la reivindicación 61 para reducir el peso corporal de un animal.

63. Una composición farmacéutica para aumentar el peso corporal de un animal, consistente en un antagonista de un polipéptido OB según

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o producido por el procedimiento de las reivindicaciones 47 a 50 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

64. La composición farmacéutica de la reivindicación 63, donde el antagonista es seleccionado entre el grupo consistente en un anticuerpo que se une al, y neutraliza la actividad del, polipéptido OB, un fragmento del polipéptido OB que se une, pero sin activarlo, al receptor del polipéptido OB y un antagonista de pequeña molécula del polipéptido OB.

65. Una composición cosmética mejoradora del aspecto corporal para reducir el peso corporal de un individuo, consistente en un polipéptido OB según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o producido mediante el procedimiento de las reivindicaciones 47 a 50 y un vehículo aceptable.

66. Una composición cosmética mejoradora del aspecto corporal para aumentar el peso corporal de un individuo, consistente en un antagonista de un polipéptido OB según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o producido por el procedimiento de las reivindicaciones 47 a 50 y un vehículo aceptable.

67. Una composición cosmética según la reivindicación 66, donde el antagonista es seleccionado entre el grupo consistente en un anticuerpo que se une al, y neutraliza la actividad del, polipéptido OB, un fragmento del polipéptido OB que se une, pero sin activarlo, al receptor del polipéptido OB y un antagonista de pequeña molécula del polipéptido OB.

68. Un procedimiento cosmético para mejorar el aspecto corporal de un individuo, donde se administra una composición cosmética según cualquiera de las reivindicaciones 64 a 67 al individuo en una cantidad de dosis suficiente para modular el peso corporal del individuo a un nivel deseado.

69. El uso de una molécula de ácido nucleico antisentido hibridable a un ácido nucleico codificante de un polipéptido OB según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 ó 9 para la fabricación de un medicamento para modificar el peso corporal de un mamífero.

70. El uso de una molécula de ácido nucleico codificante de un polipéptido OB según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o producido por el procedimiento de las reivindicaciones 47 a 50 para la fabricación de un medicamento de terapia génica para modificar el peso corporal de un animal.

71. El uso de un polipéptido OB según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o producido por el método de las reivindicaciones 47 a 50 para la fabricación de un medicamento para modificación del peso corporal de un animal.

72. El uso de un polipéptido OB según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o producido por el método de las reivindicaciones 47 a 50 para la fabricación de un medicamento para modificación del peso corporal de un mamífero en el tratamiento de una alteración seleccionada entre el grupo consistente en diabetes, presión sanguínea alta y colesterol elevado.

73. El uso de un polipéptido OB según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o producido

por el método de las reivindicaciones 47 a 50 para la fabricación de un medicamento para modificación del peso corporal de un mamífero para uso en combinación con un medicamento para tratar la diabetes, la presión sanguínea alta y el colesterol elevado.

74. El uso de un antagonista de un polipéptido OB según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o producido según el procedimiento de las reivindicaciones 47 a 50 para la fabricación de un medicamento para aumentar el peso corporal de un animal.

75. El uso según la reivindicación 74, donde el antagonista es seleccionado entre el grupo consistente en un anticuerpo que se une al, y neutraliza la actividad del, polipéptido OB, un fragmento del polipéptido OB que se une, pero sin activarlo, al receptor OB y un antagonista de pequeña molécula del polipéptido OB.

76. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 71 a 75 para la fabricación de un medicamento para liberación intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea, nasal, oral o pulmonar.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

NOTA INFORMATIVA: Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

65

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.
