

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 345 596**

21 Número de solicitud: 200900829

51 Int. Cl.:

C07K 14/475 (2006.01) **A61K 38/18** (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01) **A61P 3/10** (2006.01)

C07K 14/71 (2006.01) **C07K 16/28** (2006.01)

C12N 5/02 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación: **26.03.2009**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **27.09.2010**

Fecha de la concesión: **01.07.2011**

45 Fecha de anuncio de la concesión: **13.07.2011**

45 Fecha de publicación del folleto de la patente:
13.07.2011

73 Titular/es: **Fundación Progreso y Salud** (Titular al 70 %)
Avda. Américo Vespucio, 5
Bloque 2º - 2ª Planta
Parque Científico y Tecnológico Cartuja 93
41092 Sevilla, ES
Universidad Pablo de Olavide (Titular al 30 %)

72 Inventor/es: **Martín Bermudo, Francisco;**
Moreno Martínez, Patricia;
Rivero Valdenebro, Verónica;
León Gómez, Elvira y
Navarro Antolín, Francisco Javier

74 Agente: **Pons Ariño, Ángel**

54 Título: **Composición para la prevención o el tratamiento de la diabetes mellitus.**

57 Resumen:

Composición para la prevención o el tratamiento de la diabetes mellitus.

La presente invención se encuentra dentro del campo de la biomedicina. Específicamente, se refiere a una composición que comprende el factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) o una variante del mismo y un agente inhibidor de su receptor de tipo 1 (VEOFR1) y a su uso para la elaboración de un medicamento. La presente invención ofrece una respuesta al problema de la pérdida de función y/o masa de las células beta pancreáticas en la diabetes mellitus.

ES 2 345 596 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Composición para la prevención o el tratamiento de la diabetes mellitus.

5 La presente invención se encuentra dentro del campo de la biomedicina. Específicamente, se refiere a una composición que comprende el factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) o una variante del mismo y un agente inhibidor de su receptor de tipo 1 (VEGFR1) y a su uso para la elaboración de un medicamento. La presente invención ofrece una respuesta al problema de la pérdida de función y/o masa de las células beta pancreáticas en la diabetes mellitus.

10 **Estado de la técnica anterior**

15 La diabetes mellitus es un grave problema sanitario tanto por la prevalencia de la enfermedad como por las graves complicaciones crónicas que desarrollan los pacientes. Un aspecto central en el desarrollo de la diabetes es la reducción en el número de células beta pancreáticas productoras de insulina, y la incapacidad para producir suficiente insulina para mantener la normoglucemia. En el caso de la diabetes tipo 1, la destrucción progresiva de las células beta da lugar a una reducción en términos absolutos de la masa beta. En la diabetes tipo 2, la función y masa de las células beta es insuficiente. Además, hay un aumento en la demanda de insulina generado por la resistencia a la insulina.

20 Una de las aproximaciones terapéuticas más prometedoras para el tratamiento de la diabetes es el trasplante de islotes pancreáticos. Una de las limitaciones más importantes que impiden la aplicación generalizada de esta terapia es la insuficiente cantidad de islotes disponibles para trasplantar. Una vía alternativa para superar el déficit de islotes es la generación de células productoras de insulina mediante la estimulación de la replicación de los islotes o la inducción de diferenciación a partir de precursores pluripotenciales. Es posible inducir la proliferación de los islotes pancreáticos *in vitro*, sin embargo, el incremento de la proliferación a menudo está asociada a la desdiferenciación de las células beta pancreáticas que pierden la capacidad de producir insulina. Durante las cuatro últimas décadas, varios estudios han señalado que el páncreas posee un reservorio de células troncales y/o progenitoras con capacidad para dar lugar a células con un fenotipo de célula beta secretora de insulina (Zhang *et al.* J Cell Mol Med. 2005; 9:331-334; Soria *et al.* Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2005; 289:G177-G180). Uno de los factores reguladores de la proliferación y diferenciación de las posibles células troncales o progenitoras pancreáticas es el factor del crecimiento endotelial vascular (VEGF) liberado por las células del endotelio vascular (Lammert *et al.* 2001. Science. 294:564-567; Lammert *et al.* 2003. Curr Biol. 13:1070-1074).

35 Se ha demostrado que el VEGF es un regulador esencial en la vascularización de los islotes y en la revascularización de los islotes trasplantados (Brissova *et al.* Diabetes. 2006; 55:2974-2985). El modelo propuesto es que las células beta pancreáticas mediante la liberación de VEGF atraen a las células endoteliales que expresan el receptor de tipo 2 del VEGF (VEGFR2) y actúan a través de la vía PI3K-Akt (Fujio *et al.* J Biol Chem. 1999; 274:16349-16354). A continuación, estas células forman una membrana basal en tomo a las células endocrinas, la cual contiene laminina, fibronectina y colágeno IV. Finalmente, estas señales endoteliales promueven la proliferación celular y la expresión del gen de la insulina (Nikolova *et al.* Developmental Cell. 2006; 10:397-405). Este modelo está corroborado por hallazgos que demuestran que la presencia de VEGF incrementa casi al doble la masa de células beta y el contenido de insulina en islotes humanos y de ratones (Lai *et al.* Transplantation. 2005; 79:1530-1536).

45 El receptor para el VEGF de tipo 1 (VEGFR1) es también esencial en la regulación de la angiogénesis (Fong *et al.* Nature. 1995; 376:66-70). El ratón *knock-out* para VEGFR1 muere intraútero debido al sobrecrecimiento de células endoteliales y a la desorganización vascular (Fong *et al.* Development. 1999; 126:3015-3025; Kearney *et al.* Blood. 2002; 99:2397-2407). Los estudios *in vivo* con el ligando específico para VEGFR1, conocido como factor de crecimiento placentario (PIGF), sugieren que el VEGFR1 puede estar desempeñando un papel dual en el control de la angiogénesis, siendo capaz de promoverla o inhibirla dependiendo del contexto (Luttun *et al.* Nat Med. 2002; 8:831-840; Shih *et al.* J Clin Invest. 2003; 112:50-57).

50 La complejidad de la ruta de señalización del VEGF queda también de manifiesto ante la existencia de diferencias entre los efectos observados *in vitro* o *in vivo*. Por ejemplo, el ratón *knock out* para VEGF-A (específicamente en célula beta pancreática) muestra *in vivo* una disminución de la secreción de insulina, mientras que en los islotes aislados, la secreción de insulina se encuentra aumentada (Iwashita *et al.* Diabetologia. 2007; 50: 380-389).

55 **Explicación de la invención**

60 La presente invención se refiere a una composición que comprende el factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) o una variante del mismo y un agente inhibidor de su receptor de tipo 1 (VEGFR1) y a su uso para la elaboración de un medicamento. La presente invención ofrece una respuesta al problema de la pérdida de función y/o masa de las células beta pancreáticas en la diabetes mellitus.

65 En primer lugar, la co-adición del VEGF junto con el anticuerpo de su receptor de tipo 1 (anti-VEGFR1) al cultivo *in vitro* de islotes pancreáticos murinos y humanos tiene como consecuencia un incremento en la proliferación celular; así como un aumento de la sensibilidad a los niveles de glucosa, es decir, una mayor secreción de insulina a un menor estímulo de elevación de la glucosa. La co-adición del VEGF junto con el anticuerpo anti-VEGFR1 tiene un efecto sinérgico con respecto a la adición de cada uno de los componentes por separado. Por otra parte, la administración

ES 2 345 596 B1

in vivo de VEGF junto con el anticuerpo anti-VEGFR1 aumenta significativamente la proliferación y la secreción de insulina en respuesta a concentraciones estimuladoras de glucosa y la sensibilidad a la glucosa de los islotes pancreáticos murinos y humanos.

- 5 Por tanto, un primer aspecto de la invención se refiere a una composición (de ahora en adelante, composición de la invención) que comprende el factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) o una variante del mismo y un agente inhibidor de su receptor de tipo 1 (VEGFR1).

10 El VEGF es un factor de crecimiento con actividad mitogénica para las células endoteliales; es miembro de la súper familia de genes VEGF-PDGF que incluye al VEGF-A, -B, -C, -D y -E, así como al factor de crecimiento de placenta (PIGF) (Shibuya. *Cell Struct Funct* 2001, 26: 25-35; Dvorak. *J Thromb Haemost* 2005, 3: 1835-1842; Veikkola *et al.* *Cancer Res* 2000, 60: 203-212). VEGF-A es el miembro principal y más estudiado de esta familia de genes. En seres humanos, está codificado por un único gen organizado en ocho exones separados por siete intrones. Hasta el momento se han reportado seis isoformas del VEGF en seres humanos, que contienen 121, 145, 165, 183, 189 y 206
15 residuos de aminoácidos, generados como resultado del procesamiento alternativo del RNAm, y que se conocen con el nombre de isoformas VEGF-A 121, VEGF-A 145, VEGF-A 165, VEGF-A 183, VEGF-A 189 y VEGF-A 206, respectivamente (Ferrara *et al.* *Nat Med* 2003, 9: 669-676; Partanen y Paavonen. *Microsc Res Tech* 2001, 55: 108-121). En ratón, se conocen cuatro isoformas del VEGF-A, que contienen 120, 144, 164 y 188 aminoácidos y que se conocen con el nombre de isoformas VEGF-A 120, VEGF-A 144, VEGF-A 164 y VEGF-A 188. El VEGF-A-164 se
20 considera la isoforma de ratón equivalente a la isoforma VEGF-165 de seres humanos, dado que existe una identidad de aproximadamente el 90% entre ambos.

Los términos “factor de crecimiento de endotelio vascular”, “VEGF” o “VEGF-A”, tal y como se utilizan en la presente descripción, se refieren a cualquiera de las proteínas generadas como resultado del procesamiento alterna-
25 tivo del RNAm del gen VEGF-A o a cualquier variante de las mismas. Este término incluye, por tanto, cualquiera de las proteínas VEGF-A 121, VEGF-A 145, VEGF-A 165, VEGF-A 183, VEGF-A 189 o VEGF-A 206, generadas como resultado del procesamiento alternativo del RNAm del gen *VEGF-A* humano (número de acceso del Genebank: NG008732; SEQ ID NO: 1), o cualquier variante de las mismas. Este término incluye también cualquiera de las proteínas VEGF-A 120, VEGF-A 144, VEGF-A 164 o VEGF-A 188, generadas como resultado del procesamiento alterna-
30 tivo del RNAm del gen *vegfa* de ratón (número de acceso del Genebank: NC000083; SEQ ID NO:2), o cualquier variante de las mismas.

En una realización preferida de este aspecto de la invención, el VEGF es el VEGF-A 165 humano o una variante del mismo. El término “VEGF-A 165”, tal y como se utiliza en la presente descripción, se refiere a la proteína de 165
35 residuos de aminoácidos (número de acceso del Genebank: BAG70265; SEQ ID NO: 3), codificado por el RNAm (número de acceso del Genebank: NM 001025368; SEQ ID NO: 4) generado como resultado del procesamiento alternativo del RNAm del gen *VEGF-A* humano.

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, el VEGF es el VEGF-A 164 humano o una variante del mismo. El término “VEGF-A 164”, tal y como se utiliza en la presente descripción, se refiere a la proteína de
40 164 residuos de aminoácidos (número de acceso del Genebank: AAH61468; SEQ ID NO: 5), codificado por el RNAm (número de acceso del Genebank: NM009505; SEQ ID NO: 6) generado como resultado del procesamiento alternativo del RNAm del gen *vegfa* de ratón.

45 En el sentido utilizado en esta descripción, el término “variante” se refiere a una proteína sustancialmente homóloga y funcionalmente equivalente al VEGF. En general, una variante incluye adiciones, deleciones o sustituciones de aminoácidos que no alteren sustancialmente su función.

Tal como aquí se utiliza, una proteína es “sustancialmente homóloga” al VEGF cuando su secuencia de aminoá-
50 cidos presenta un buen alineamiento con la secuencia de aminoácidos del VEGF, es decir, cuando su secuencia de aminoácidos tiene un grado de identidad respecto a la secuencia de aminoácidos del VEGF, de, al menos, un 50%, típicamente de, al menos, un 80%, ventajosamente de, al menos, un 85%, preferentemente de, al menos un 90%, más preferentemente de, al menos, un 95%, y, aún más preferentemente de, al menos, un 99%. Las secuencias homólogas a la secuencia de VEGF pueden ser identificadas fácilmente por un experto en la materia con la ayuda de un programa
55 informático apropiado para comparar secuencias, por ejemplo, el programa BLAST.

El término “variante” incluye también a las proteínas resultantes de modificaciones postranslacionales como, por ejemplo, pero sin limitarse, glicosilación o fosforilación.

60 Asimismo, la expresión “funcionalmente equivalente”, tal como aquí se utiliza, significa que la proteína en cuestión, por sí sola o en combinación con un agente inhibidor del VEGFR1, mantiene su función relacionada con la capacidad de inducir la proliferación, aumentar la sensibilidad a glucosa o aumentar la liberación de insulina inducida por glucosa, de islotes pancreáticos murinos y humanos. Dicha capacidad se puede determinar mediante métodos convencionales tales como los ensayos descritos en los Ejemplos que acompañan a esta descripción.

65 Resulta evidente para un experto en la materia que moléculas capaces de mimetizar la actividad biológica de VEGF podrían también ser empleadas.

ES 2 345 596 B1

Todas las isoformas del VEGF son capaces de unirse a alguno de estos tres receptores: VEGFR-1 (también conocido como Flt-1), VEGFR-2 (KDR o Flk-1) (Partanen y Paavonen. *Microsc Res Tech* 2001, 55: 108-121) y/o VEGFR-3 (Flt-4) (Ferrara *et al.* *Nat Med* 2003, 9: 669-676; Veikkola *et al.* *Cancer Res* 2000, 60: 203-212). VEGFR-1/Flt1 es una glicoproteína transmembrana de la superficie celular capaz de unir PIGF, VEGF-A y VEGF-B, resultando en la activación de diferentes vías de señalización. Además del VEGFR1 localizado en membrana, también se ha descrito una alternativa de *splicing* del Flt1, denominada sFlt1, que carece del dominio carboxilo terminal y, por lo tanto, aparece soluble, de manera que al conservar sus propiedades de unión a VEGF-A y PIGF es capaz de bloquear los efectos del mismo (Ferrara *et al.* *Nat Med* 2003; Dvorak. *J Thromb Haemost* 2005, 3:1835-1842; Carmeliet y Collen. *Curr Top Microbial Immunol* 1999, 237:133-158).

El término “receptor del VEGF tipo 1 (VEGFR1/Flt1)”, tal y como se utiliza en la presente descripción, se refiere a una glicoproteína transmembrana de la superficie celular capaz de unir PIGF, VEGF-A y VEGF-B. Este término incluye, por tanto, la proteína humana con secuencia aminoacídica SEQ ID NO: 7 (número de acceso del Genebank: NP002010), codificada por el mRNA *VEGFR1* humano (número de acceso del Genebank: NM002019; SEQ ID NO: 8). Este término incluye también la proteína de ratón con secuencia aminoacídica SEQ ID NO: 9 (número de acceso del Genebank: NP 034358), codificada por el gen *vegfr1* de ratón (número de acceso del Genebank: NM010228; SEQ ID NO: 10).

Tal como se utiliza en la presente invención el término “agente inhibidor” se refiere a una molécula que cuando se une o interactúa con el receptor de VEGF o con fragmentos funcionales del mismo, disminuye o elimina la intensidad o la duración de la actividad biológica de dicho receptor. En esta definición se incluyen además aquellos compuestos que impiden o disminuyen la expresión del gen *VEGFR1*, es decir, que impiden o disminuyen la transcripción del gen, la maduración del RNAm, la traducción del RNAm o la modificación post-traducciona. Un agente inhibidor puede estar constituido por un péptido, una proteína, un ácido nucleico o polinucleótido, un carbohidrato, un anticuerpo, un compuesto químico o cualquier otro tipo de molécula que disminuya o elimina el efecto y/o la función del VEGFR1.

También podrían emplearse anticuerpos para inhibir al VEGFR1. Los anticuerpos, o fragmentos de los mismos, podrían ser capaces de inhibir la actividad del VEGFR1. El término “anticuerpo” tal como se emplea en la presente descripción, se refiere a moléculas de inmunoglobulinas y porciones inmunológicamente activas de moléculas de inmunoglobulinas, es decir, moléculas que contienen un sitio de fijación de antígeno que se une específicamente (inmunorreacciona) con la proteína VEGFR1. Ejemplos de porciones de moléculas de inmunoglobulinas inmunológicamente activas, incluyen fragmentos F(ab) y F(ab')₂ que pueden ser generados tratando el anticuerpo con una enzima tal como la pepsina. Los anticuerpos pueden ser policlonales (incluyen típicamente anticuerpos distintos dirigidos contra determinantes o epitopos distintos) o monoclonales (dirigidos contra un único determinante en el antígeno). El anticuerpo monoclonal puede ser alterado bioquímicamente, por manipulación genética, o puede ser sintético, careciendo, posiblemente, el anticuerpo en su totalidad o en partes, de porciones que no son necesarias para el reconocimiento del VEGFR1 y estando sustituidas por otras que comunican al anticuerpo propiedades ventajosas adicionales. El anticuerpo puede ser también recombinante, quimérico, humanizado, sintético o una combinación de cualquiera de los anteriores. Un “anticuerpo o polipéptido recombinante” (rAC) es un anticuerpo que ha sido producido en una célula hospedadora que ha sido transformada o transfectada con el ácido nucleico codificante del polipéptido, o produce el polipéptido como resultado de la recombinación homóloga. Por tanto, en una realización preferida de este aspecto de la invención, el agente inhibidor del VEGFR1 es un anticuerpo del VEGFR1, un fragmento del mismo, o cualquiera de sus combinaciones. Así, por ejemplo, anticuerpos del VEGFR1 son conocidos en el estado de la técnica, como por ejemplo, pero sin limitarse, los anticuerpo anti-VEGFR1 de la casa comercial R&D Systems con números de referencia AF471 o AF321 empleados en los ejemplos de la patente.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de la composición de la invención para la elaboración de un medicamento.

Un aspecto preferido de la invención se refiere al uso de la composición de la invención para la elaboración de un medicamento de terapia celular somática. Se entiende por “terapia celular somática” la utilización de células somáticas vivas, tanto autólogas (procedentes del propio paciente), como alogénicas (de otro ser humano) o xenogénicas (de animales), cuyas características biológicas han sido alteradas sustancialmente como resultado de su manipulación, para obtener un efecto terapéutico, de diagnóstico o preventivo, por medios metabólicos, farmacológicos o inmunológicos. Entre los medicamentos de terapia celular somática se encuentran, por ejemplo, pero sin limitarse: células manipuladas para modificar sus propiedades inmunológicas, metabólicas o funcionales de otro tipo en aspectos cualitativos o cuantitativos; células clasificadas, seleccionadas y manipuladas, que se someten posteriormente a un proceso de fabricación con el fin de obtener el producto terminado; células manipuladas y combinadas con componentes no celulares (por ejemplo, matrices o productos sanitarios biológicos o inertes) que ejercen la acción pretendida, en principio, en el producto acabado; derivados de células autólogas expresadas *ex vivo* (*in vitro*) en condiciones específicas de cultivo; o células modificadas genéticamente o sometidas a otro tipo de manipulación para expresar propiedades funcionales homólogas o no homólogas anteriormente no expresadas.

La composición de la presente invención puede ser empleada, por ejemplo, pero sin limitarse, para el cultivo *ex vivo* de islotes pancreáticos o de sus células beta pancreáticas con el fin de inducir su proliferación, aumentar su sensibilidad a glucosa y/o aumentar su capacidad para liberar insulina, en respuesta a la glucosa, para el tratamiento de la diabetes mellitus. Por tanto, un aspecto preferido de la invención se refiere al uso de la composición de la invención

ES 2 345 596 B1

para la elaboración de un medicamento de terapia celular somática para la prevención o el tratamiento de la diabetes mellitus.

Otro aspecto preferido de la invención se refiere al uso de la composición de la invención para la elaboración de un medicamento para la prevención o el tratamiento de la diabetes mellitus. La diabetes mellitus se define como un desorden metabólico, de etiología múltiple, que se caracteriza por una hiperglicemia crónica con alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas. Estas alteraciones son una consecuencia de un defecto en la secreción de insulina, de una acción alterada de la insulina o de ambas cosas. Según la Asociación Americana de Diabetes (ADA), la diabetes mellitus puede clasificarse en 4 grupos: diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2; otros tipos de diabetes mellitus y diabetes gestacional. La diabetes tipo 1 se define como una enfermedad en la que se produce una destrucción de las células beta, generalmente de origen autoinmune. Esta destrucción conduce a una ausencia muy alta o total de insulina. La diabetes mellitus tipo 2 se debe a una resistencia a la acción de la insulina y a un déficit relativo de la secreción de esta hormona; en fases iniciales, se genera una situación de hiperinsulinismo y, generalmente, hiperglucemia, mientras que en fases tardías de la enfermedad, aparece el fracaso de la célula beta pancreática con hipoinsulinismo e hiperglucemia. Una de las enfermedades incluidas por el ADA en el grupo “otros tipos de diabetes” es la diabetes del adulto de aparición en el joven denominada también en su abreviatura inglesa tipo MODY (Maturity-onset diabetes of the young), caracterizada por una alteración de la secreción de insulina, siendo la acción de la insulina normal o estando mínimamente disminuida.

Existen numerosas enfermedades en las que se han implicado el VEGF o sus receptores, que podrían asimismo beneficiarse del uso de esta composición como medicamento. VEGF ha sido empleado para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares isquémicas, para estimular la revascularización de las regiones isquémicas, para incrementar el flujo sanguíneo coronario o para prevenir la restenosis después de una angioplastia. El VEGF y sus receptores también han sido implicados por ejemplo, pero sin limitarse, en accidentes cerebrovasculares, en la isquemia de la médula espinal o en la neuropatía diabética o isquémica. El VEGF es un agente terapéutico para el tratamiento de desórdenes neuronales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la isquemia crónica cerebral, la esclerosis lateral amiotrófica o la enfermedad similar a la esclerosis lateral amiotrófica. VEGF también se ha demostrado que tiene un papel en la angiogénesis de la formación del hueso; por lo que condiciones que pueden beneficiarse de un tratamiento con VEGF son, por ejemplo, pero sin limitarse, reparación de huesos en fracturas, destrucción de los discos intervertebrales, fusión espinal, meniscos dañados, reconstrucción craneofacial, daño en el cartílago, necrosis avascular del hueso, osteoartritis, osteoesclerosis, osteoporosis, fijación de implantes o enfermedades del hueso heredadas o adquiridas. VEGF también ha sido implicado en los procesos de úlceras gástricas, cierre de heridas, úlceras pies diabéticos o neuropatía diabética. En principio, la composición de la invención podría ser útil para la elaboración de un medicamento para la prevención o el tratamiento de cualquier estado patológico o natural que puedan beneficiarse de la formación o regeneración de nuevos vasos.

El VEGF o una variante del mismo y el agente inhibidor del VEGFR1 podrían administrarse a un paciente por separado, de manera simultánea o secuencialmente, dependiendo de la pauta de administración más adecuada a cada caso. Dicha preparación combinada del VEGF o una variante del mismo y del agente inhibidor del VEGFR1 por separado, de manera simultánea o secuencial sería útil en la elaboración de un medicamento.

Por tanto, en otro aspecto de la invención se describe una preparación combinada (de ahora en adelante, preparación combinada de la invención) que comprende, al menos, el VEGF o una variante del mismo y un agente inhibidor del VEGFR1 para su uso por separado, simultáneo ó secuencial para la elaboración de un medicamento. En una realización preferida de este aspecto de la invención, el VEGF es el VEGF-A 165 humano o una variante del mismo. En otra realización preferida de la invención, el VEGF es el VEGF-A 164 de ratón o una variante del mismo. En una realización más preferida de este aspecto de la invención, el agente inhibidor del VEGFR1 es un anticuerpo anti-VEGFR1.

Debe enfatizarse que el término “preparación combinada” o también denominada “yuxtaposición”, en esta memoria, significa que los componentes de la preparación combinada no necesitan encontrarse presentes como unión, por ejemplo, en una composición, para poder encontrarse disponibles para su aplicación separada o secuencial. De esta manera, la expresión “yuxtapuesta” implica que no resulta necesariamente una combinación verdadera, a la vista de la separación física de los componentes.

Una realización preferida de este aspecto de la invención se refiere al uso por separado, simultáneo ó secuencial de la preparación combinada de la invención para la elaboración de un medicamento de terapia celular somática.

Otra realización preferida de este aspecto de la invención se refiere al uso por separado, simultáneo o secuencial de la preparación combinada de la invención para la elaboración de un medicamento para la prevención o el tratamiento de la diabetes mellitus.

Otra realización preferida de este aspecto de la invención se refiere al uso por separado, simultáneo ó secuencial de la preparación combinada de la invención para la elaboración de un medicamento de terapia celular somática para la prevención o el tratamiento de la diabetes mellitus.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la composición de la invención. Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la preparación

ES 2 345 596 B1

combinada de la invención. En una realización preferida de este aspecto de la invención la composición farmacéutica comprende, además, un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la composición de la invención y, además, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, otro principio activo. Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la preparación combinada de la invención y, además, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, otro principio activo.

Como se emplea aquí, el término “principio activo”, “sustancia activa”, “sustancia farmacéuticamente activa”, “ingrediente activo” ó “ingrediente farmacéuticamente activo” significa cualquier componente que potencialmente proporcione una actividad farmacológica u otro efecto diferente en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento, o prevención de una enfermedad, o que afecta a la estructura o función del cuerpo del hombre u otros animales. El término incluye aquellos componentes que promueven un cambio químico en la elaboración del fármaco y están presentes en el mismo de una forma modificada prevista que proporciona la actividad específica o el efecto.

Las composiciones de la presente invención pueden formularse para su administración a un animal, y más preferiblemente a un mamífero, incluyendo al hombre, en una variedad de formas conocidas en el estado de la técnica. Así, pueden estar, sin limitarse, en soluciones acuosas o no acuosas, en emulsiones o en suspensiones. Ejemplos de soluciones no acuosas son, por ejemplo, pero sin limitarse, propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, o ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Ejemplos de soluciones acuosas, son por ejemplo, pero sin limitarse, agua, soluciones alcohólicas en agua, o medios salinos. Las soluciones acuosas pueden estar tamponadas o no, y pueden tener componentes activos o inactivos adicionales. Los componentes adicionales incluyen sales para modular la fuerza iónica, conservantes incluyendo, pero sin limitarse a, agentes antimicrobianos, antioxidantes, quelantes, o similares, o nutrientes, incluyendo glucosa, dextrosa, vitaminas y minerales. Alternativamente, las composiciones pueden prepararse para su administración en forma sólida. Las composiciones pueden combinarse con varios vehículos o excipientes inertes, incluyendo pero sin limitarse a: aglutinantes, tales como celulosa microcristalina, goma tragacanto, o gelatina; excipientes, tales como almidón o lactosa; agentes dispersantes, tales como ácido algínico o almidón de maíz; lubricantes, tales como estearato de magnesio, deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina; o agentes aromatizantes, tales como menta o salicilato de metilo.

Tales composiciones y/o sus formulaciones pueden administrarse a un animal, incluyendo un mamífero y, por tanto, al hombre, en una variedad de formas, incluyendo, pero sin limitarse, a parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intradérmica, epidural, intraespinal, intraestromal, intraarticular, intrasinovial, intratecal, intralesional, intraarterial, intracardíaca, intramuscular, intranasal, intracraneal, subcutánea, intraorbital, intracapsular, tópica, mediante parches transdérmicos, vía rectal, vía vaginal o uretral, mediante la administración de un supositorio, percutánea, espray nasal, implante quirúrgico, pintura quirúrgica interna, bomba de infusión o vía catéter.

La dosificación para obtener una cantidad terapéuticamente efectiva depende de una variedad de factores, como por ejemplo, la edad, peso, sexo o tolerancia, del mamífero. En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad de la composición farmacéutica de la invención que produzcan el efecto deseado y, en general, vendrá determinada, entre otras causas, por las características propias de dicha composición farmacéutica y el efecto terapéutico a conseguir. Los “adyuvantes” y “vehículos farmacéuticamente aceptables” que pueden ser utilizados en dichas composiciones son los vehículos conocidos en el estado de la técnica.

La composición farmacéutica de la presente invención puede utilizarse en un método de tratamiento de forma aislada o conjuntamente con otros compuestos farmacéuticos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar la composición de la invención que comprende disponer conjuntamente el VEGF o una variante del mismo y un agente inhibidor del VEGFR1. En una realización preferida de este aspecto de la invención, el VEGF es el VEGF-A 165 humano o una variante del mismo. En otra realización preferida de este aspecto de la invención, el VEGF es el VEGF-A 164 de ratón o una variante del mismo. En una realización más preferida de este aspecto de la invención, el agente inhibidor del VEGFR1 es un anticuerpo anti-VEGFR1.

Otro aspecto de la presente invención, se refiere a un método de cultivo celular *in vitro* caracterizado porque una o más células aisladas se disponen, de manera simultánea o secuencial, en un medio de cultivo que comprende, el factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) o una variante del mismo y un agente inhibidor de su receptor de tipo 1 (VEGFR1).

Por ejemplo, pero sin limitarse, la célula o las células aisladas puede o pueden disponerse:

- a) en un medio de cultivo que comprende el factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) o una variante del mismo y un agente inhibidor de su receptor de tipo 1 (VEGFR1); o
- b) primero, en un medio de cultivo que comprende el factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) o una variante del mismo y, después, en un medio de cultivo que comprende un agente inhibidor de su receptor de tipo 1 (VEGFR1); o

- c) primero, en un medio de cultivo que comprende un agente inhibidor de su receptor de tipo 1 (VEGFR1) y, después, en un medio de cultivo que comprende el factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) o una variante del mismo.

5

En una realización preferida de este aspecto de la invención, el VEGF es el VEGF-A 165 humano o una variante del mismo. En otra realización preferida de este aspecto de la invención, el VEGF es el VEGF-A 164 de ratón o una variante del mismo. En una realización más preferida de este aspecto de la invención, el agente inhibidor del VEGFR1 es un anticuerpo anti-VEGFR1.

10

En una realización preferida del método de cultivo celular *in vitro* de la presente invención la célula o las células aisladas es o son células beta pancreáticas. El método de cultivo de la presente invención induce un incremento en la proliferación celular y/o un aumento de la sensibilidad a los niveles de glucosa de las células beta pancreáticas. Las células cultivadas mediante el método de cultivo de la presente invención pueden emplearse en la preparación de un medicamento de terapia celular somática.

15

La tensión de oxígeno tiene un papel crítico en la regulación de la expresión génica del VEGF. El factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1) se ha identificado como el regulador principal de la respuesta transcripcional debida a hipoxia, aunque otros factores de transcripción, como AP-1, SP-1 y NFκB, tienen sitios de unión en la región del promotor de VEGF. Además, hay citoquinas que pueden activar la expresión de VEGF, como por ejemplo, pero sin limitarse, el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento de queratinocitos (KGF), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), el factor transformante de crecimiento beta (TGF-beta), el factor de crecimiento insulínico (IGF-1), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (IGF-1) la interleuquina 1 alfa (IL-1alfa), la interleuquina 1 beta (IL-1 beta), la interleuquina 6 (IL-6) o la prostaglandina E2 (PGE2). Por tanto, la inducción de hipoxia o cualquiera de estos factores capaces de inducir la expresión del VEGF endógeno, en combinación con un agente inhibidor del VEGFR1, tendría como consecuencia un incremento en la proliferación celular o un aumento de la sensibilidad a los niveles de glucosa de los islotes pancreáticos o de sus células beta.

20

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra “comprende” y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Las siguientes figuras y ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

30

35 Descripción de las figuras

Figura 1. Muestra la proliferación celular (incorporación de BrdU) de islotes pancreáticos murinos y humanos tratados “*in vitro*” mediante microscopía confocal. Las células fueron marcadas con DAPI para detectar los núcleos y con anticuerpos frente a BrdU marcados con TRUC. A: islote pancreático murino fresco y cultivado 1 h en condición estándar. B: islote pancreático murino cultivado 48 h con 100 ng/ml VEGFA+10 μg/ml Anti-VEGFR1. C: islote pancreático murino cultivado 48 h con 100 ng/ml VEGFA. D: islote pancreático humano cultivado 48 h en condición estándar. E: islote pancreático humano cultivado 48 h con 100 ng/ml VEGFA+10 μg/ml Anti-VEGFR1. Se muestran los resultados de un experimento representativo de los 7 realizados. Barra: 20 μm.

40

Figura 2. Muestra la incorporación de BrdU medida mediante inmunohistoquímica en islotes pancreáticos murinos. D3: células troncales embrionarias de ratón cultivadas 24 h en condiciones de indiferenciación; Control: islotes pancreáticos frescos y cultivados 1 h en condiciones estándar; VEGF+Anti-VEGFR1 48 h: cultivo durante 48 h en presencia de 100 ng/ml VEGFA+10 μg/ml Anti-VEGFR1; VEGF+Anti-VEGFR1 72 h: cultivo durante 72 h en presencia de 100 ng/ml VEGFA+10 μg/ml Anti-VEGFR1; VEGF 48 h: cultivo durante 48 h en presencia de 100 ng/ml de VEGFA; Anti-VEGFR1 48 h: cultivo durante 48 h en presencia de 10 μg/ml Anti-VEGFR1. n=7 animales por condición. Datos son la media ± SEM. **p*<0,001, D3 vs resto de condiciones. ***p*<0,005 Control vs VEGF+Anti-VEGFR1 48 h.

45

50

Figura 3. Muestra la incorporación de BrdU mediante inmunohistoquímica en islotes pancreáticos humanos. Control: islotes pancreáticos cultivados 48 h en condiciones estándar; VEGF+Anti-VEGFR1 48 h: cultivo durante 48 h en presencia de 100 ng/ml VEGFA+10 μg/ml Anti-VEGFR1. n=35 islotes por condición. Datos son la media ± SEM. **p*<0,005 Control vs VEGF+Anti-VEGFR1 48 h.

55

Figura 4. Muestra el efecto de cultivar los islotes murinos con las 4 condiciones ya mencionadas sobre el contenido de insulina. *p*=NS (no significativo). n=5 animales por condición.

60

Figura 5. Muestra el efecto de cultivar los islotes murinos con las 4 condiciones ya mencionadas sobre la secreción de insulina inducida por glucosa. Los datos son la media ± SEM. n=7 animales por condición. **p*<0,001 Anti-VEGFR1 y VEGF+Anti-VEGFR1 vs control y VEGF.

65

Figura 6. Muestra el efecto de cultivar los islotes humanos en condiciones estándar y en presencia de VEGF+Anti-VEGFR1, durante 48 h, sobre la secreción de insulina inducida por glucosa. Los datos son la media ± SEM. n=6 experimentos por condición. **p*<0,05 Control vs VEGF+Anti-VEGFR1.

ES 2 345 596 B1

Figura 7. Muestra el efecto “*in vivo*” del VEGF sumado al bloqueo del VEGFR1 sobre la proliferación celular de los islotes pancreáticos murinos. Los datos son la media \pm SEM. n=6 animales por condición. * $p < 0,05$ Control *versus* VEGF+Anti-VEGFR1 48 h.

5 Figura 8. Muestra el efecto “*in vivo*” del VEGF mas el bloqueo del VEGFR1 sobre el contenido de insulina. Los datos son la media \pm SEM. n=6 animales por condición. p=NS (no significativo).

Figura 9. Muestra el efecto “*in vivo*” de VEGF sumado al bloqueo del VEGFR1 sobre la secreción de insulina inducida por glucosa. Los datos son la media \pm SEM. n=6 animales por condición. * $p < 0,001$ VEGF+Anti-VEGFR1 vs control.

Ejemplos

15 Los siguientes ejemplos específicos que se proporcionan en este documento de patente sirven para ilustrar la naturaleza de la presente invención. Estos ejemplos se incluyen solamente con fines ilustrativos y no han de ser interpretados como limitaciones a la invención que aquí se reivindica. Por tanto, los ejemplos descritos más adelante ilustran la invención sin limitar el campo de aplicación de la misma.

20 Ejemplo 1

Efecto del VEGF más el anticuerpo bloqueante anti-VEGFR1 sobre la proliferación celular de islotes pancreáticos murinos y humanos in vitro (o ex vivo)

25 Se aislaron islotes de los ratones mediante digestión con colagenasa. Esos islotes se dividieron en 4 grupos y se incubaron 48 h (a 5% CO₂, normoxia y 37°C) en las siguientes condiciones:

- 30 - Cultivo 48 h en medio estándar.
- Cultivo de 48 h con 100 ng/ml de VEGF.
- Cultivo de 48 h con 10 μ g/ml de Anti-VEGFR1.
- 35 - Cultivo de 48 h con VEGF+Anti-VEGFR1 a las dosis anteriores.
- Cultivo de 72 h con VEGF+Anti-VEGFR1 a las dosis anteriores.

40 Los islotes humanos procedieron de donantes cadavéricos. Los islotes se aislaron siguiendo el protocolo de Edmonton. Los islotes se dividieron en 2 grupos y se incubaron 48 h (a 5% CO₂, normoxia y 37°C) en las siguientes condiciones:

- 45 - Cultivo 48 h en medio estándar.
- Cultivo de 48 h con VEGF (100 ng/ml)+Anti-VEGFR1 (10 μ g/ml).

50 Para el cultivo *in vitro* de los islotes murinos se ha empleado el VEGF-A 164 de ratón recombinante (R&D Systems; número de referencia 493-MV/CF) y el anticuerpo anti-VEGFR1 de ratón (R&D Systems; número de referencia AF471). Para el cultivo *in vitro* de los islotes humanos se ha empleado VEGF-A 165 humano recombinante (R&D Systems; número de referencia 293-VE/CF) y el anticuerpo anti-VEGFR1 humano (R&D Systems; número de referencia AF321).

55 Tras estos protocolos de cultivo se midió la replicación celular mediante la incorporación de BrdU. La incorporación del BrdU se evaluó mediante inmunocitoquímica, usando un anticuerpo primario anti-BrdU a dilución 1/500. Como anticuerpo secundario se usó anti-TRITC a dilución 1/250. Las imágenes se visualizaron mediante un microscopio confocal Leica TCS-SP5 (Figura 1).

60 Se utilizaron como controles: células troncales embrionarias de ratón (la línea D3 cultivadas 48 h en condiciones de indiferenciación e islotes pancreáticos cultivados 1 h en condiciones estándar (RPMI 1640, 5 mM glucosa, 10% FBS y penicilina-estreptomycin). En el caso de los islotes pancreáticos humanos el control eran islotes cultivados durante 48 h en medio estándar (medio Miami).

65 Los datos señalan que, en presencia de 100 ng/ml VEGF +10 μ g/ml de Anti-VEGFR1 durante 48 h, la replicación celular de las células beta pancreáticas de los islotes murinos aumenta en 4,3 veces respecto del control (Figura 2). En el caso de los islotes humanos el aumento de la replicación es de 2,8 veces (Figura 3).

ES 2 345 596 B1

Ejemplo 2

Efecto del VEGF más el anticuerpo bloqueante anti-VEGFR1 sobre la secreción de insulina en respuesta a glucosa y sobre el contenido de insulina de los islotes pancreáticos murinos y humanos in vitro

Se aislaron islotes de los ratones mediante digestión con colagenasa. Esos islotes se dividieron en 4 grupos y se incubaron 48 h (a 5% CO₂, normoxia y 37°C) en las siguientes condiciones:

- Cultivo control.
- Cultivo con 100 ng/ml de VEGF.
- Cultivo con 10 µg/ml de Anti-VEGFR1.
- Cultivo con VEGF + Anti-VEGFR1 a las dosis anteriores.

Los islotes humanos procedieron de donantes cadavéricos. Los islotes se aislaron siguiendo el protocolo de Edmonton. Los islotes se dividieron en 2 grupos y se incubaron 48 h (a 5% CO₂, normoxia y 37°C) en las siguientes condiciones:

- Cultivo 48 h en medio estándar.
- Cultivo de 48 h con VEGF (100 ng/ml)+Anti-VEGFR1 (10 µg/ml).

Para el cultivo *in vitro* de los islotes murinos se ha empleado el VEGF-A 164 de ratón recombinante (R&D Systems; número de referencia 493-MV/CF) y el anticuerpo anti-VEGFR1 de ratón (R&D Systems; número de referencia AF471). Para el cultivo *in vitro* de los islotes humanos se ha empleado VEGF-A 165 humano recombinante (R&D Systems; número de referencia 293-VE/CF) y el anticuerpo anti-VEGFR1 humano (R&D Systems; número de referencia AF321).

El número de cultivos para cada condición fue de 4 para los islotes murinos y de 6 para los islotes humanos. Posteriormente los islotes se incubaban durante 1h en presencia de tampón KRB suplementado con 3 mM glucosa y 0.1% BSA y se realizaban incubaciones estáticas en presencia de las siguientes concentraciones de glucosa (2,75; 5,5; 11,1; 16,7 y 22,2 mM). A cada islote al final de la secreción se le extrajo la insulina mediante el método de etanol-ácido. Las muestras con la insulina se congelaron a -20°C y los niveles de insulina se midieron mediante ELISA.

En la Figura 4 se observa que el cultivo de islotes con las distintas condiciones (control, VEGF, Anti-VEGFR1 y VEGF+AntiVEGFR1) no afecta significativamente al contenido de insulina de los islotes pancreáticos.

En la Figura 5 se observa que las condiciones VEGF, Anti-VEGFR1 y la suma de ambos inducen un incremento en la secreción de insulina inducida por glucosa, a partir de 5 mM glucosa. A la concentración de glucosa 16,7 mM se observa el efecto sinérgico de la coincubación con VEGF+Anti-VEGFR1 en comparación con estas mismas condiciones por separado (que también tienen por separado un efecto significativo de aumentar la liberación basal de insulina). Además la incubación con Anti-VEGFR1 o de VEGF+anti-VEGFR1 producen un aumento de la sensibilidad de los islotes a la glucosa, así como una mayor respuesta secretora en presencia de concentraciones estimulatorias de glucosa.

En la Figura 6 se observa que la coincubación con VEGF+Anti-VEGFR1 produce un aumento de la sensibilidad a la glucosa de los islotes, así como un incremento en la secreción de insulina.

Ejemplo 3

Efecto del VEGF más el anticuerpo bloqueante anti-VEGFR1 sobre la proliferación celular de islotes pancreáticos murinos in vivo

Se establecieron 2 grupos de animales a los que se les inyectaron los compuestos que se detallan a continuación:

- Control: PBS+BSA 0.1%.
- VEGF (33 pg/kg de peso)+anticuerpo anti-VEGFR1 (25 ng/Kg de peso).

Para la realización de este ejemplo se ha empleado el VEGF-A 164 de ratón recombinante (R&D Systems; número de referencia 493-MV/CF) y el anticuerpo anti-VEGFR1 de ratón (R&D Systems; número de referencia AF471).

ES 2 345 596 B1

A cada ratón se le administró 4 inyecciones durante un período de 16 días (una inyección cada 4 días). El número de animales inyectados fue 10. Los compuestos detallados se administraban en la vena caudal en un volumen de 50 μ l. 12 h antes del sacrificio se les inyectaba, por la vena caudal, 75 mg/Kg de peso de BrdU en un volumen de 50 μ l. A los 16 días se sacrificaban los ratones por dislocación cervical y se extraían los islotes mediante digestión con colagenasa. La incorporación del BrdU se evaluó mediante inmunocitoquímica, usando un anticuerpo primario anti-BrdU a dilución 1/500. Como anticuerpo secundario se usó anti-TRITC a dilución 1/250. Las imágenes se visualizaron mediante un microscopio confocal Leica TCS-SP5.

Como se demuestra en la Figura 7 la administración de VEGF+Anti-VEGFR1 en los animales aumenta significativamente la proliferación celular de los islotes pancreáticos ($p < 0,05$).

Ejemplo 4

Efecto del VEGF más el anticuerpo bloqueante anti-VEGFR1 sobre la secreción de insulina en respuesta a glucosa y sobre el contenido de insulina de los islotes pancreáticos murinos in vivo

Se establecieron 2 grupos de animales a los que se les inyectaron los compuestos que se detallan a continuación:

- Control: PBS+BSA 0.1%.
- VEGF (33 pg/kg de peso)+anti-VEGFR1 (25 ng/Kg de peso).

Para la realización de este ejemplo se ha empleado el VEGF-A 164 de ratón recombinante (R&D Systems; número de referencia 493-MV/CF) y el anticuerpo anti-VEGFR1 de ratón (R&D Systems; número de referencia AF471).

A cada ratón se le administró 4 inyecciones durante un período de 16 días (una inyección cada 4 días). El número de animales inyectados fue 8. Los compuestos detallados se administraban en la vena caudal en un volumen de 50 μ l. A los 16 días se sacrificaban los ratones por dislocación cervical y se extraían los islotes mediante digestión con colagenasa. Posteriormente los islotes se incubaban durante 1h en presencia de tampón KRB suplementado con 3 mM glucosa y 0.1% BSA y se realizaban incubaciones estáticas en presencia de las siguientes concentraciones de glucosa (2,75; 5,5; 11,1; 16,7 y 22,2 mM). A cada islote al final de la secreción se le extrajo la insulina mediante el método de etanol-ácido. Las muestras con la insulina se congelaron a -20°C y los niveles de insulina se midieron mediante ELISA.

En la Figura 8 se observa que la administración a los ratones de VEGF+anti-VEGFR1 no aumenta el contenido de insulina de los islotes pancreáticos.

En la Figura 9 se observa que la administración a los animales de VEGF+Anti-VEGFR1 hace que los islotes pancreáticos tengan una mayor sensibilidad a la glucosa y una mayor secreción de insulina en respuesta a concentraciones estimuladoras de glucosa.

Como conclusiones, el efecto de la combinación VEGF+Anti-VEGFR1 sobre los islotes murinos y humanos produce: i) una mayor proliferación celular; ii) una mayor sensibilidad a la glucosa (liberan insulina ante una menor elevación de glucosa) y iii) un aumento en su capacidad de secretar insulina.

ES 2 345 596 B1

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición que comprende el factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) o una variante del mismo y un agente inhibidor de su receptor de tipo 1 (VEGFR1).
2. Composición según la reivindicación 1 donde el VEGF es el VEGF-A 165 humano o una variante del mismo.
3. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 donde el VEGF es el VEGF-A 164 de ratón o una variante del mismo.
10
4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde el agente inhibidor del VEGFR1 es un anticuerpo del VEGFR1.
- 15 5. Uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la elaboración de un medicamento.
6. Uso de la composición según la reivindicación 5 para la elaboración de un medicamento de terapia celular somática.
- 20 7. Uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 5 ó 6 para la elaboración de un medicamento para la prevención o el tratamiento de la diabetes mellitus.
8. Preparación combinada que comprende, al menos, el VEGF o una variante del mismo y un agente inhibidor del VEGFR1 para su uso por separado, simultáneo ó secuencial para la elaboración de un medicamento.
- 25 9. Preparación combinada según la reivindicación 8 donde el VEGF es el VEGF-A 165 humano o una variante del mismo.
10. Preparación combinada según cualquiera de las reivindicaciones 8 ó 9 donde el VEGF es el VEGF-A 164 de ratón o una variante del mismo.
30
11. Preparación combinada según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10 donde el agente inhibidor del VEGFR1 es un anticuerpo anti-VEGFR1.
- 35 12. Uso de la preparación combinada según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11 para la elaboración de un medicamento de terapia celular somática.
13. Uso de la preparación combinada según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11 para la elaboración de un medicamento para la prevención o el tratamiento de la diabetes mellitus.
40
14. Composición farmacéutica que comprende una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
15. Composición farmacéutica que comprende una preparación combinada según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11.
45
16. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 14 ó 15 que comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable.
17. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16 que comprende además otro principio activo.
50
18. Procedimiento para preparar la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende disponer conjuntamente el factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) o una variante del mismo y un agente inhibidor de su receptor de tipo 1 (VEGFR1).
- 55 19. Procedimiento según la reivindicación 18 donde el VEGF es el VEGF-A 165 humano o una variante del mismo.
20. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 18 ó 19 donde el VEGF es el VEGF-A 164 de ratón o una variante del mismo.
- 60 21. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20 donde el agente inhibidor del VEGFR1 es un anticuerpo del VEGFR1.
22. Método de cultivo celular *in vitro* **caracterizado** porque una o más células aisladas se disponen, de manera simultánea o secuencial, en un medio de cultivo que comprende, el factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) o una variante del mismo y un agente inhibidor de su receptor de tipo 1 (VEGFR1).
65

ES 2 345 596 B1

23. Método de cultivo celular *in vitro* según la reivindicación 22 donde el VEGF es el VEGF-A 165 humano o una variante del mismo.

24. Método de cultivo celular *in vitro* según cualquiera de las reivindicaciones 22 ó 23 donde el VEGF es el VEGF-A 164 de ratón o una variante del mismo.

25. Método de cultivo celular *in vitro* según cualquiera de las reivindicaciones 22 a 24 donde el agente inhibidor del VEGFR1 es un anticuerpo del VEGFR1.

26. Método de cultivo celular *in vitro* según cualquiera de las reivindicaciones 22 a 25 donde la célula o las células aisladas es o son células beta pancreáticas.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

FIG.1

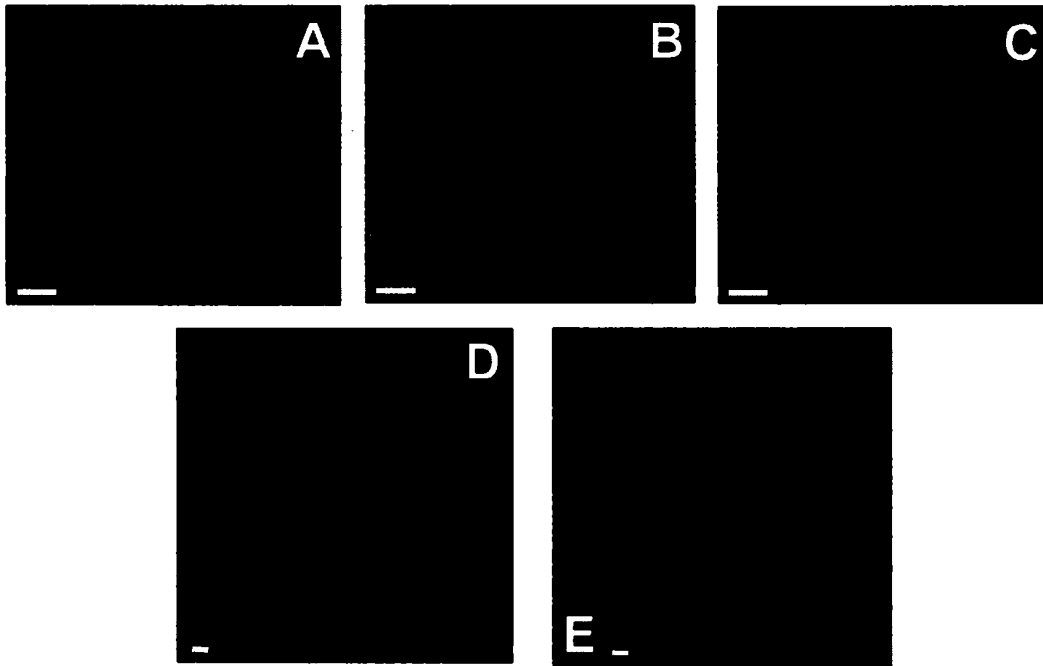


FIG.2

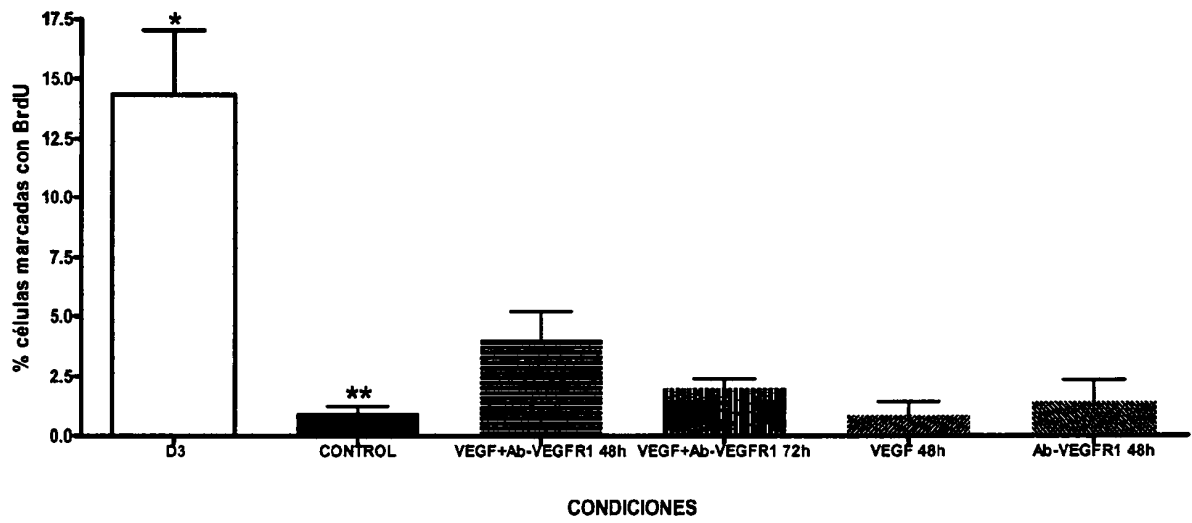


FIG.3

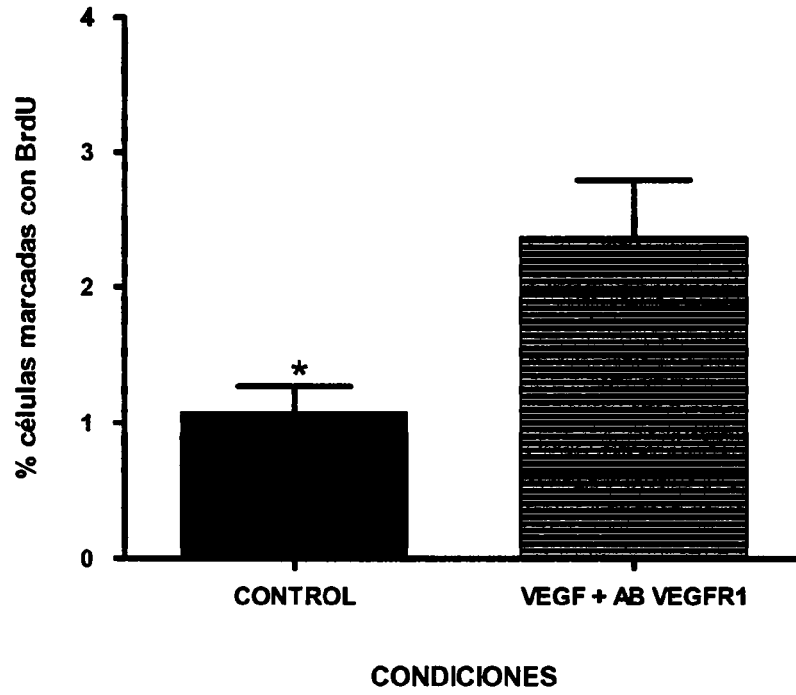


FIG.4

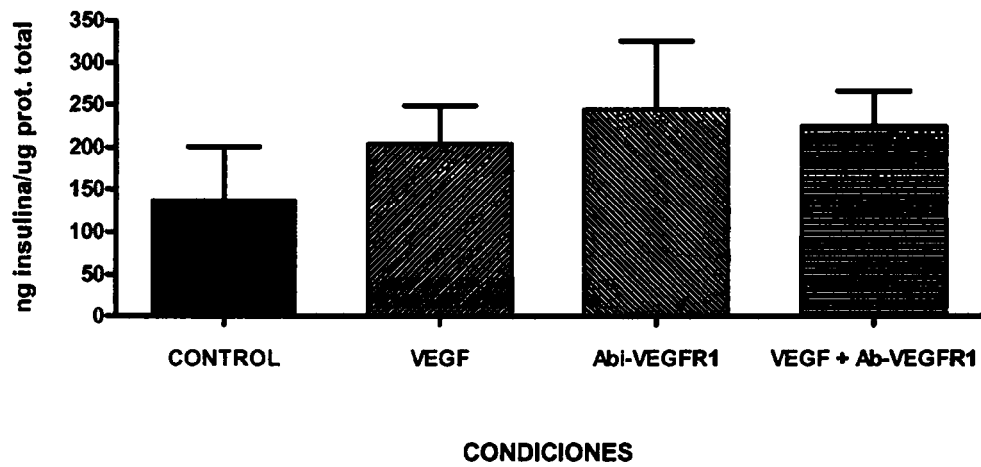


FIG.5

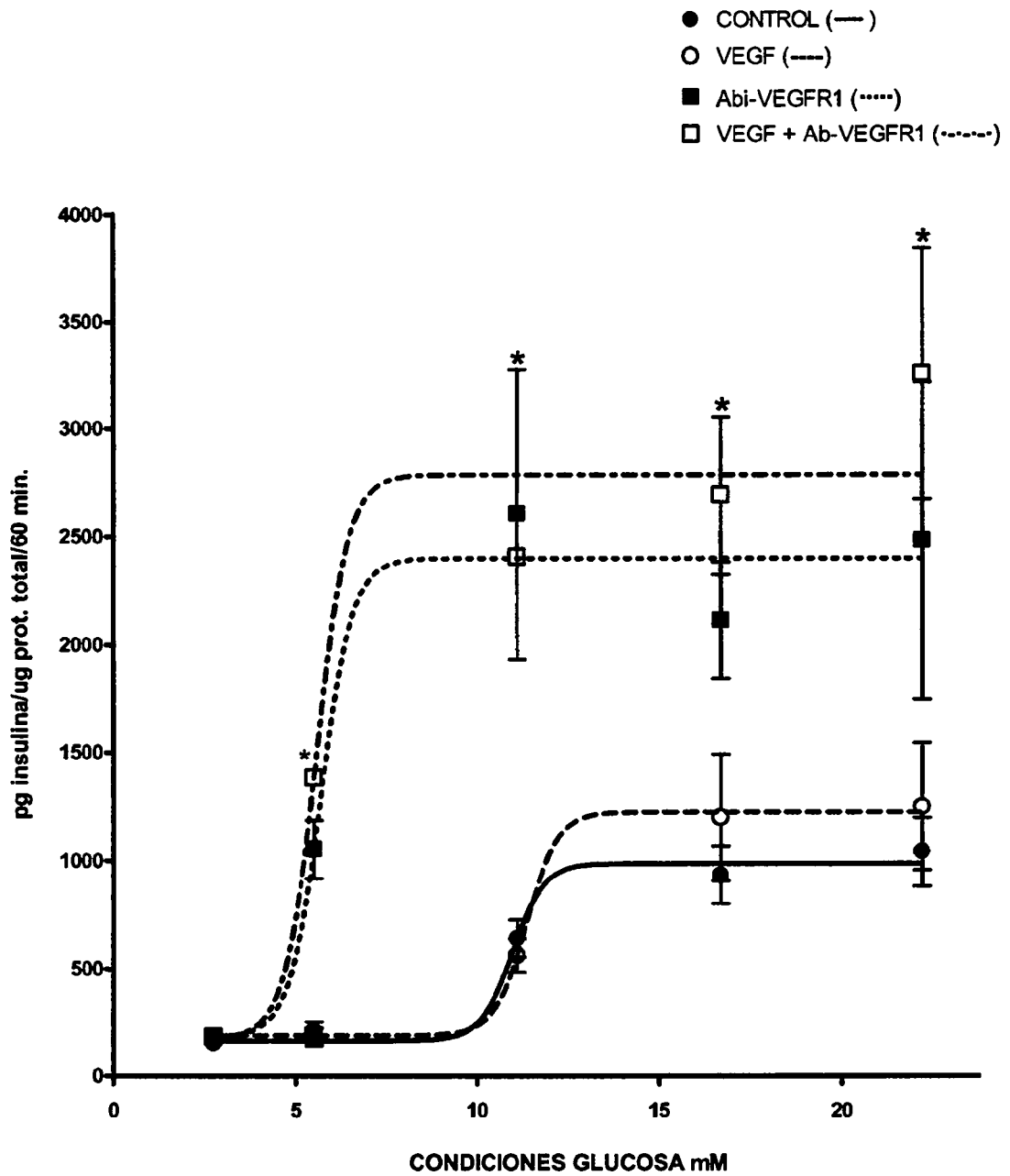


FIG.6

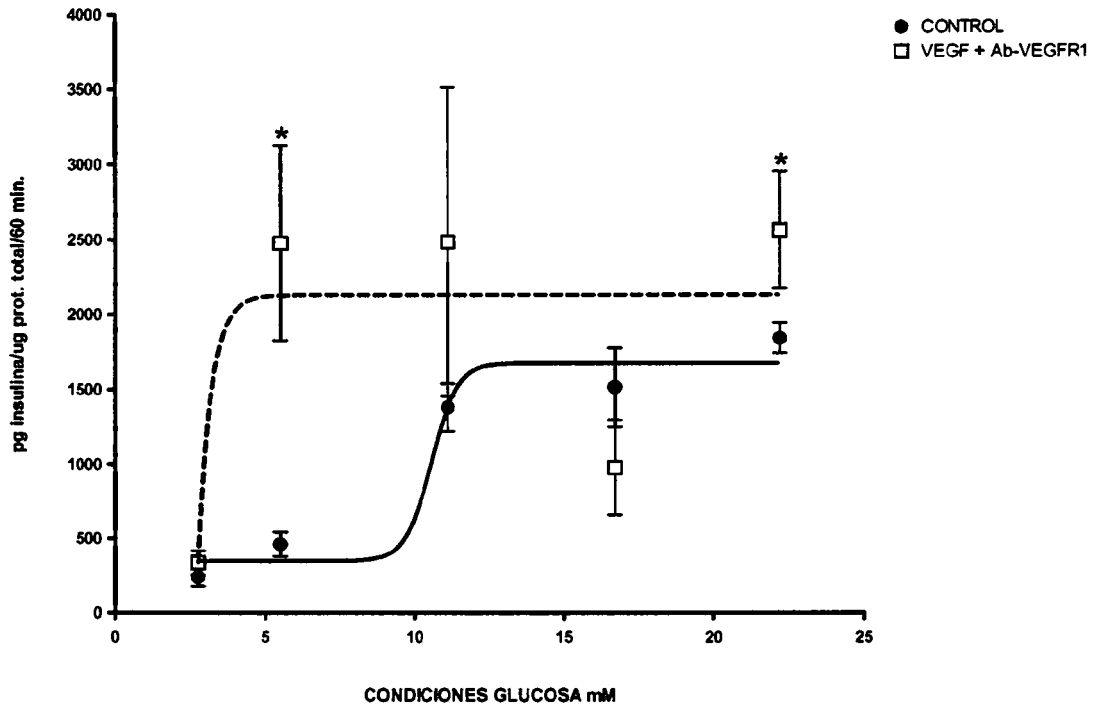


FIG.7

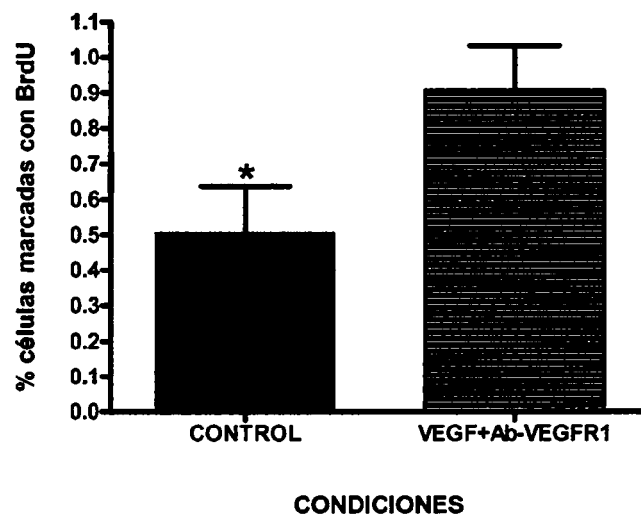


FIG.8

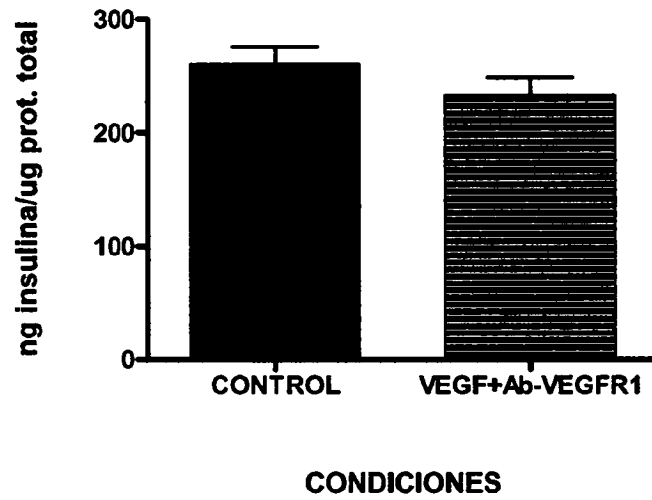
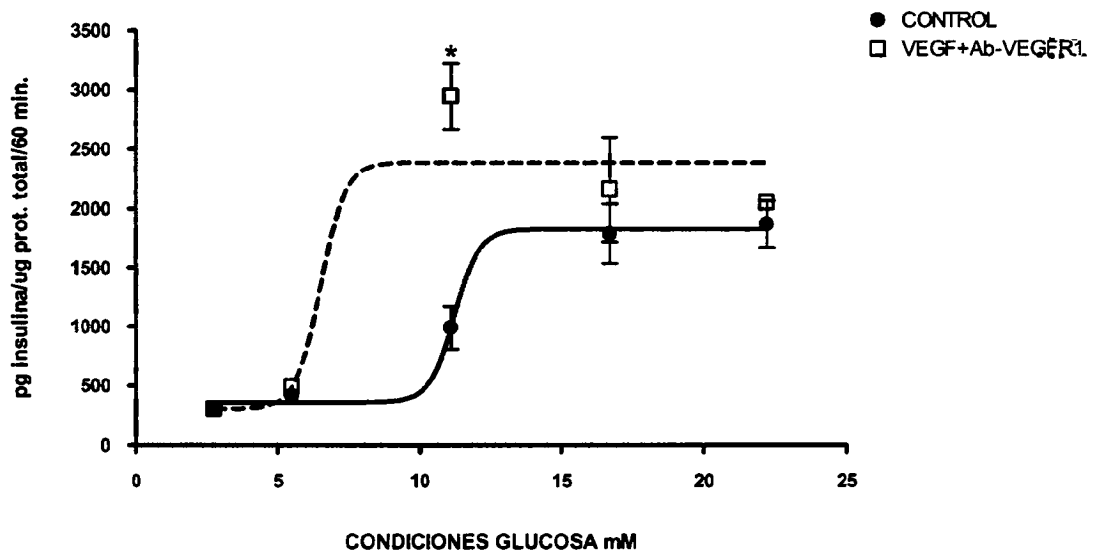


FIG.9



ES 2 345 596 B1

LISTA DE SECUENCIAS

<110> Fundación Progreso y Salud
Universidad Pablo de Olavide

5

<120> Composición para la prevención o el tratamiento de la diabetes mellitus

<130> 1985.2

10

<160> 10

<170> PatentIn version 3.5

15

<210> 1

<211> 23272

<212> DNA

20

<213> *Homo sapiens*

<400> 1

25

cgcctgtaat **ccc**cagcactc **tgg**gagggcag **agg**tggggccg **atc**acttgag **gtc**aggagtt
60

cgagaccagc **ctg**ggcaaca **tgg**tgaaca **ccat**ctctac **taaa**aacaca **aaa**attagcc
120

30

aggtgtggtg **gc**aggcacct **gc**agtcccag **ctac**tccgga **gg**ctgaggca **gg**agaattgc
180

tcgaacctgg **gag**gcagggg **ttg**cagtgag **ccg**acatggc **gcc**actgcac **tcc**agtctgg
240

35

gcgacagagt **gag**accctat **ctc**aaaaaaaa **aaaa**aaaaaaaa **aaa**aagacc **aac**tcaagta
300

40

tcatctccag **ga**agccttcc **ctc**tactccca **gca**attaaat **gct**cctcaga **ga**attcccat
360

ttttggttta **ctc**tttggtt **tac**ctccaga **cag**gaagccc **cc**actgacac **tgt**tgtagtc
420

45

ccagggtgca **aca**caaagca **gag**atcaca **gct**gagtta **ata**attgctt **gt**ggaataca
480

tgtccaagc **cac**ctcctgc **agg**aagccct **tcc**agatgcc **catt**ctagcc **agt**ctggctc
540

50

tttgcttcca **tac**cttcaca **aca**cttgtgc **ctc**ccccagg **gc**ctctttct **cat**cttgctt
600

tctggggcag **ctg**tgtgcac **att**tgtctgt **gtg**cagcaac **tct**ctaaggc **agg**gattttt
660

55

actctatatt **ttg**atgaggg **gag**ctgtggc **tc**agagaggt **tga**ataacct **aag**gccacac
720

agtgagtggc **aga**gccagga **atg**tgacttg **ggt**ccatttg **aat**ccaaagt **cc**ctgtactt
780

60

tccactgccc **tac**ctagatg **tc**cctgtacc **tc**ctataaaa **tc**agcatgga **gc**ctggtgcc
840

tggtagtccc **taca**aatatt **caca**aattgg **ag**cttagctc **ag**ctctcagg **ca**aggcccag
900

65

gtcaaaaggg **cag**atacagc **ttt**gggacct **tag**ttgccac **cac**atgccat **acc**ttcttcc

ES 2 345 596 B1

960

cagcagaagg actccctcca agacagggta ggggtggagg atgtgaacag gggcagaaat
1020

5

gggcatgttt tggggtcaga cttggaggaa tagcagagat tggagtgtca gaaggtgagc
1080

10

atgcctgggg gtgttgggga gatgcaattc atcagggaca gcttagtgctc aggggattag
1140

actggggccc atgaaggaga ggcagaggct gatgggccta ggggtggtgt gggtaggtga
1200

15

gcttccccag acagtgactc tgccctgccc tctctccagc taggtcctct tccccattcc
1260

ttcccccttt cctgactgga tcctcttggg agagttacc tccttggctt cctctgctcc
1320

20

aatcttttta tcagttggcc atcattactt atcattacct caagtcaaac ctccagatcc
1380

acatggggct aggacattgg cactggacca aagaggccct ttcctttgct ttctctttgt
1440

25

ctttttaatg ctttgttgca aagacctagg cggggagaga gagagagaga gagagacaga
1500

gattgacca cagtcagggt cagggaaattg aggggaacca acccaattct ctctccttca
1560

30

attcaccagg tttgtatcct gcccttcctg cagatcagtg tcctgctagt cacctggggg
1620

tcaggggatg gagtgaagga caagacctcc ttccattgca gtgaagccac ttggagaaat
1680

35

gtgtggaaaa cagcaagacc cagtgactct ctctcacct tctttccaat ctccaggagag
1740

40

attttgccc ttcattcacc ggcttctaga ttaaccaccc acaccacac aggcgagagt
1800

ttccctgaat attggaggty acaggacatc aggacaaagt acaactattg tgccttggcc
1860

45

caatcactac tttctttgct tggggccgcc gctggctcct ggctgccttt cgcacttttc
1920

tccaccccca cccctttctc cccttcccc tcacctggaa caccttcccc ttctccttg
1980

50

gctccttctg aactgccttc agagccacag actgtgggga gtggccactg cgctccaag
2040

55

gtgaggccct ccaagcgggg ccgagtttgc ccctcaactg ggagccagca tgacctctgt
2100

gtgggctgct ctctgcttca ctgccccctc cccaatctg ctaggtgacc ctgggccctt
2160

60

ttgtgccctc tctgggcctt cggaggattc tttggggaga cagtctgctc tgacgccctt
2220

tccctgcag caagcagcct ggggagggag gtgaggataa gtgaagtcaa gttgttcagg

65

ES 2 345 596 B1

2280

gggctaagcc catggaaggg aagatgccac agagatacat gtggtcctgt gattgttgtt
2340

5 ttgtgctttt tccccttttt tgaaagctca ggtgactagg tgacttgagc ttttaatttg
2400

10 gtgacaatgt gggcactggc tgagtcctta agagtacatt gttgtaaattg cgggtgacaa
2460

cacactgggg catgggatcc agagttaacc cctccaggtc acagccaggt tataatctcca
2520

15 caatgaaggg gggagggtggg ccatactttc tcgccctaata gaaggtagct caaaaacccc
2580

taggccaggt tgtaatccta gccttatata aaaggaattc tgtgccctca ctcccctgga
2640

20 tccctgggca aagccccaga gggaaacaca aacaggttgt tgtaacacac cttgctgggt
2700

accaccatgg aggacagttg gcttatgggg gtgggggggtg cctggggcca cggagtgact
2760

25 ggtgatggct atccctcctt ggaaccctc cagcctcctc ttagcttcag atttgtttat
2820

30 ttgtttttta ctaagacctg ctctttcagg tctgttggct cttttagggg ctgaagaagg
2880

ccgagttgag aagggatgca agggaggggg ccagaatgag cccttagggc tcagagcctc
2940

35 catcctgccc caagatgtct acagcttgtg ctccctgggggt gctagaggcg cacaaggagg
3000

aaagttagtg gcttcccttc catatcccgt tcatcagcct agagcatgga gccaggtga
3060

40 ggaggcctgc ctgggagggg gccctgagcc aggaaataaa catttactaa ctgtacaaag
3120

acctgtccc tgctgctggg gagcctgcca agtgggtggag acaggactag tgcacgaatg
3180

45 atggaaaggg aggggtgggg tgggtgggag ccagcccttt tcctcataag ggccttagga
3240

caccataccg atggaactgg gggactgagg gaggtaacct agcacctcca ccaaaccaca
3300

gcaacatgtg ctgaggatgg ggctgactag gtaagctccc tggagcgttt tggttaaatt
3360

55 gagggaaatt gctgcattcc cattctcagt ccatgcctcc acagaggcta tgccagctgt
3420

aggccagacc ctggcaagat ctgggtggat aatcagactg actggtccca ctcttccac
3480

60 aggcctcaga gcccactt tgttccctgg ggcagcctgg aaatagccag gtcagaaacc
3540

agctaggaat tttccaagc tgcttcctat atgcaagaat gggatggggc ctttgggagc

65

ES 2 345 596 B1

3600

acttagggaa gatgtggaga gttggaggaa aagggggctt ggaggtaagg gaggggactg
3660

5

ggggaaggat aggggagaag ctgtgagcct ggagaagtag ccaagggatc ctgagggaat
3720

10

gggggagctg agacgaaacc cccatttcta ttcagaagat gagctatgag tctgggcttg
3780

ggctgataga agccttggcc cctggcctgg tgggagctct gggcagctgg cctacagacg
3840

15

ttccttagtg ctggcgggta ggtttgaatc atcacgcagg ccctggcctc caccgcccc
3900

caccagcccc ctggcctcag ttccctggca acatctgggg ttgggggggc agcaggaaca
3960

20

agggcctctg tctgcccagc tgcctcccc tttgggtttt gccagactcc acagtgcata
4020

cgtagggctcc aacaggtcct cttccctccc agtcaactgac taaccccgga accacacagc
4080

25

ttcccgttct cagctccaca aacttggtgc caaattcttc tcccctggga agcatccctg
4140

gacacttccc aaaggacccc agtcaactca gcctgttggc tgccgctcac tttgatgtct
4200

30

gcaggccaga tgagggtcc agatggcaca ttgtcagagg gacacactgt ggcccctgtg
4260

cccagcccctg ggctctctgt acatgaagca actccagtcc caaatatgta gctgtttggg
4320

35

aggtcagaaa taggggggtcc aggagcaaac tccccccacc ccctttccaa agcccattcc
4380

ctctttagcc agagccgggg tgtgcagacg gcagtcaacta gggggcgctc ggccaccaca
4440

40

gggaagctgg gtgaatggag cgagcagcgt cttcgagagt gaggacgtgt gtgtctgtgt
4500

45

gggtgagtga gtgtgtcgt gtggggtga gggcgttgga gcggggagaa ggccaggggt
4560

cactccagga ttccaataga tctgtgtgtc cctctcccca cccgtccctg tccggctctc
4620

50

cgcttcccc tgccccctc aatattccta gcaaagaggg aacggctctc aggcctgtc
4680

cgcacgtaac ctcaacttcc tgctccctcc tcgccaatgc cccgcgggcg cgtgtctctg
4740

55

gacagagttt ccgggggagg atgggtaatt ttcaggctgt gaaccttggg gggggctcag
4800

cttccccctc attgcggcgg gctgcgggcc aggcttcaact gagcgtccgc agagcccggg
4860

60

cccagaccgc gtgtggaagg gctgaggctc gcctgtcccc gccccccggg gcgggcccggg
4920

65

ES 2 345 596 B1

4920

ggcgggggtcc cggcggggcg gagccatgcg cccccccctt ttttttttaa aagtcggctg
4980

5 gtagcgggga ggatcgcgga ggcttggggc agccgggtag ctcggaggtc gtggcgctgg
5040

10 gggctagcac cagcgtcttg tcgggagggc cagcggttag gtggaccggt cagcggactc
5100

accggccagg gcgctcggtg ctggaatttg atattcattg atccgggttt tatccctctt
5160

15 cttttttctt aaacattttt ttttaaaact gtattgtttc tcgttttaat ttatttttgc
5220

ttgccattcc ccacttgaat cgggccgacg gcttggggag attgctctac ttccccaaat
5280

20 cactgtggat tttggaacc agcagaaaga ggaaagaggt agcaagagct ccagagagaa
5340

gtcgaggaag agagagacgg ggtcagagag agcgcgcggg cgtgagagca gcgaaagcga
5400

25 caggggcaaa gtgagtgacc tgcttttggg ggtgaccgcc ggagcgcggc gtgagccctc
5460

ccccttggga tccccgagct gaccagtcgc gctgacggac agacagacag acaccgcccc
5520

30 cagccccagc taccacctcc tccccggccg gcggcggaca gtggacgcgg cggcgagccg
5580

35 cgggcagggg ccggagcccg cgcccggagg cggggtgagg ggggtcgggg ctcgcggcgt
5640

cgactgaaa ctttctgtcc aacttctggg ctgttctcgc ttcggaggag ccgtggtccg
5700

40 cgcgggggaa gccgagccga gcggagccgc gagaagtgct agctcgggcc gggaggagcc
5760

gcagccggag gagggggagg aggaagaaga gaaggaagag gagagggggc cgcaagtggc
5820

45 actcggcgct cggaagccgg gctcatggac gggtgaggcg gcggtgtgcg cagacagtgc
5880

tccagccgcg cgcgctcccc aggccctggc ccgggcctcg ggccggggag gaagagtagc
5940

50 tcgccgaggc gccgaggaga gcgggcccgc ccacagcccg agccggagag ggagcgcgag
6000

55 ccgcgccggc cccggtcggg cctccgaaac catgaacttt ctgctgtctt ggggtgcattg
6060

gagccttgcc ttgctgctct acctccacca tgccaaggta agcggtcgtg ccctgctggc
6120

60 gccgcgggcc gctgagagcg cctctcccgg ctggggacgt gcgtgagagc gcgcgcgtgg
6180

gggctccgtg ccccacgcgg gtccatgggc accaggcgtg cggcgtcccc ctctgtcgtc

65

ES 2 345 596 B1

6240

ttaggtgcag ggggaggggg cgcgcgcgct aggtgggagg gtacccggag agaggctcac
6300

5

cgcccacgcg gggcctgccc acccaccgga gtcaccgcac gtacgatctg ggccgaccag
6360

10

ccgagggcgg gagccggagg aggaggccga gggggctggg cttgcgttgc cgctgccggc
6420

tgaagtttgc tcccggccgc tgggtcccga cgaactggaa gtctgagcag cgggggcggg
6480

15

agccagagac cagtgggcag ggggtgctcg gaccttgac cgcgggaggg cagagagcgt
6540

ggagggggca gggcgcagga gggagagggg gcttgctgtc actgccactc ggtctcttca
6600

20

gcccctgcgg cgagtttggg aaaagttttg ggggtggattg ctgcggggac cccccctccc
6660

tgctgggcca cctgcgccgc gccaaccccg cccgtccccg ctgcgctccc gctcggtgcc
6720

25

cgccctcccc cgcccggccg ggtgcgcgcg gcgcggagcc gattacatca gcccgggcct
6780

ggccggccgc gtgttcccgg agcctcggct gcccgaatgg ggagcccaga gtggcgagcg
6840

30

gcacccctcc ccccgccagc cctccgcggg aaggtagcct ctcgaggtag ccccagcccg
6900

gggatccaga gaaccatccc tacccttccc tactgtctcc agaccctacc tctgcccagt
6960

35

gctaggagga atttcctgac gccccttctc ttcaccatt tccttttag cctggagaga
7020

agcccctgtc accccgctta ttttcatttc tctctgcgga gaagatccat ctaacccctt
7080

40

tctggcccca gagtccaggg aaaggatgat cactgtcaga agtcgtggcg cgggagccca
7140

45

ctgggcgctt tgtcacattc caccgaaagt cccgacttgg tgacagtgtg cttcccttcc
7200

ctgcccaaca gttccgagtg agctgtgctt tagctctcgt gggggtgggt caagggagga
7260

50

tttgaagagt cattgcccc a tttaccctt ttggagaaat ggcttgaaat ttgctgtgac
7320

acgggcagca tgggaatagt ctttctgaa ccctggaaag gagctcctgc cagccttgca
7380

55

cacactttgt cctggtgaaa ggcagccctg gagcaggtgt tttttggaa ctccaaacct
7440

gcccacccaa cttgcttctg aaagggactc taaagggtcc ctttccgctc ctctctgacg
7500

60

ccttccctca gccagaattc ccttggagag gaggcaagag gaaagccatg gacaggggtc

65

ES 2 345 596 B1

7560

gctgctaaca ccgcaagttc ctcagaccct ggcacaaagg ccttggctac aggcctccaa
7620

5 gtagggagga gggggaggag tggctgcctg gccacagtgt gaccttcaga ggccccaga
7680

10 gaaggacacc tggcccctgc ctgcctagaa ccgcccctcc tgtgctcctt ggccttggaa
7740

ggggtatgaa atttccgtcc cctttcctcc ttggggccca ggaggagtgg aggggtcccgg
7800

15 gagaatattg tcagggggaa ggcagggggt gtcatgggaa tgggtgaggg ggctgaggtg
7860

cagaatccag ggggtccctg caggagccgc agtggttaagc tgtccagctg gaagcctggt
7920

20 aactgtttgtt ttctcttgag aggggcttcc tgtgaccttg gctgtctctg ggagcagggc
7980

tggggtacct gagtgggggt catttggggt gtgtgggaag gagagggaaa gaaagatgga
8040

25 cagtgggact ctcccctagc agggctctggt gttccgtagg ctagagtgcc cctctgctct
8100

gcgagtgtctg ggcgggaggg gagttggtga gagctggaga ccccaggaa gggctggcag
8160

30 aagcctttcc ttttgggtgc tgtcaggtcc gcatgtcttg gcgtgttgac cttcacagct
8220

tctggcgagg ggaggaatga tctgatgcgg gtggggaggg ttagaggagg cctcaggcct
8280

aagggtggtgc agggggcccc ctaggggctg ggcagtgcc aaggcataaaa gccttcctctg
8340

40 gtccctgggtg gcatttgaag gtgcccaggt gagaggggct tggcacctcc tcaccctggg
8400

agggagaaga aaccagggaa caggtaggag tgggagacag gtgaggcttt ggaaatctat
8460

45 tgaggctctg gagagatttg tgtagagagg aaaatgtggt tctccccag ggtctcctcc
8520

tgggttttta ccctctaagc aacctgtggg catgctgggt tattcctaag gactagaaga
8580

50 gcttggatgg gggaggggtg ttggtgccct tcggtcctcg gcacccccct ccgtctccaa
8640

caccagctca ccctggtatt tgtcatgtca gcaggagaag gtcaccatgt tgtttttctc
8700

gccctagtc cttccttctt gcccagctcc aaatttgtcc tcctatttga ccttaatact
8760

60 taccatggct ttggaccagg gaactagggg gatagtgaga gcagggagag ggaagtgtgg
8820

ggaaggtaca ggggacctcg acagtgaagc attctggggt tttcctcctg catttcgagc

65

ES 2 345 596 B1

8880

tccccagccc ccaacatctg gttagtcttt aacttcctcg ggttcataac catagcagtc
8940

5

caggagtggg gggcatattc tgtgcccgtg gggacccccg gttgtgtcct gttcgactca
9000

10

gaagacttgg agaagccaga ggctgttggg gggaggggaa tgaggagggg ggaggggctg
9060

gggtggctggg cctgtgcacc ccagcccctg cccatgccca tgccttgctc tctttctgtc
9120

15

ctcagtggtc ccaggctgca cccatggcag aaggaggagg gcagaatcat cacgaagggtg
9180

agtccccctg gctgttggat ggggttcctt gtcctctcag gggatgggtg gatggcctaa
9240

20

ttcctttttc ttcagaactg tggggaggaa ggggaagggg cacaggaata taaggatcaa
9300

gaaagaaaga gctgggcacc acgaggttca ccctcagttt cgtgaggact ctccgctgtt
9360

25

caggctctctg ctagaagtag gacttgttgc ctttttcttc tgctctttcc agtaaaattt
9420

tatttgagaga aggagtcgtg cgcacagagc aggaagacag tgttcagggg tcctaggtgt
9480

30

tgggggaagt gtcccttggt tcccctagct cccaggggag agtggacatt tagtgtcatt
9540

35

tcctatatag acatgtccca tttgtgggaa ctgtgaccct tcctgtgtga gctggaggca
9600

cagagggctc agcctaattg gatctctcct cccttccttg gtttgattc ctttgggggt
9660

40

ggagaaaacc ccatttgact atgttcgggt gctgtgaact tccctcccag gccagcagag
9720

ggctggctgt agctcccagg cgccccgcc ccctgccaa ccccagatcc gcctgccttt
9780

45

tgttccggtg tggtttggat cctcccattt ctctggggac accctggctc tccccaccac
9840

tgactgtggc ctgtgctctc cacctctggg gagggagggc cctggggctc tccttcccgc
9900

50

gagtttcctt gacctaaatc tggcgtggct gggtagtggc cagcagtggg gatgcccagc
9960

55

ctgttctgcc tcctccttcc ccaccccagg agccctttcc ttggcctagg acctggcttc
10020

tcagccactg accggcccc tgcttccagt gcgccactta ccccttccag ctccccagtg
10080

60

gtctctggtc tgggagaggc aggacaaagg tctttgtttg ctggagaaaa ggtgtctctc
10140

gataaataag gaaaaccacg aaagcctggg tgttggagtg tacgtgtgtg ctccccagg

65

ES 2 345 596 B1

10200

cagtggaggc cagccctcct tggaggggcg gctgcctgat gaaggatgcg ggtgaggttc
10260

5 cccgcctcca cctcccatgg gacttgggga ttcattccaa ggggaagctt tttgggggaa
10320

10 ttcctacccc aggtcttttt accctcagtt accaaccctt tgcccaggcc agaccttctt
10380

gctatcccct cctgggccac aagcctggcc ctctctgtc ccaattgtga tgaaggggca
10440

15 gttcaaaact tcttgattag tcactttctc ccctatcgac ttggctttaa aaaatgacct
10500

tttcagactt ctagtctcgt tcactctttt tgatgatgct ttgccgtaac ccttcgtggg
10560

20 tagagaagga ttctgtgccc attggtggtc tggataaaag aaatagagac ctcacaggaa
10620

gcagtggact ggcctgtttc cccactgttc tttctgtttt cacacctgtg gccttctccc
10680

25 caccttcttc ccaatcaacc tatttgttac atagcccccc tcattgtcct ttattcttct
10740

ggaaagcaga ccttggaggg aggagtgagg gggaggctca gctgtggtct ctggggggtg
10800

30 ggggttgga gctgggggtg aagtccacga agcatacact taagatgctt tggatgaagt
10860

35 ctaaacttca tattaccag gctgaaaaaa gagcacttgt tcctagggct ggaaatggaa
10920

gccaaaacac caccttttct agcctgtttc agcatcttta gagatcagcc caaccactt
10980

40 acacagttga gcagagttgg aggcctagag aggggagggga ctggcccaag gtcataccaa
11040

ctcatggcca gagcctgggc ctctcactg gccaggtgtt atttcttccc tctgggtagg
11100

45 gaacctattt caggacagc attgctatgt ggtagtggg gtgggggtg ataggcgtgg
11160

caggctgggc cacaatttgg agtagtcatg ccagagtcct gcatttattt attctcaagg
11220

50 gccccgctc tgtggcccag aattaccctt tcatgctcca gtgcaccca ggcttcgtgg
11280

55 ccagcctggg aaactgtctc taccctgggc tccttcaga tcagcttcta gaaatgtttc
11340

gtggctacag tggcagcact gttttttcca tgatgcaagc agtttgccct cttgggcggg
11400

60 gttatcagtg gctggcaggg ctggcacagc gtgtccgccc actgccacct gtgggttcca
11460

ggagggccca gccctgtgc tgatgcccac caccttctca gctcatgtct ggggaagagg

65

ES 2 345 596 B1

11520

actggcaggg ggaaaggtgc ctctcctga aaggtgcctc ctctgttttt gcctaataata
11580

5

ggcttgggaa cactttgatg tcagctaatt ctgactcctt tacttactag ctgtgcggcc
11640

10

ttggggcaac ttacttagcc tctttgagcc tcctgttccc catctgtaaa atggaatctc
11700

aatagtgtct aatagtacca tgtggagaaa cttgtgtgaa atgatagctg tggactactg
11760

15

tacacagtac tcaggatgta gtaagtgtc aataaacagc tgttggatg gttgacgta
11820

tggtagtggg tgtggggagg acgtaggaaa ctggagacta gcttggcaaa gctggctctt
11880

20

cctcctttta gggaaagctt agagcatccc catgggggat acccatactc agactgtcct
11940

ctggcatcga ggttggccca ggattcagtt cagctgtcac agtgaggtgg cgggatcaga
12000

25

tgtggcaggc catgtccctt ggaacttgag tacatcgtgt gatctctgga atgaaaacag
12060

gccttcacca gtgttgatgg tggaaagctt aggggaagtgc ttcaaacaca gtaggagggg
12120

30

cttacgttag attttgaag gacttgccctg attcgggaagc tccaaagagt ggcattacag
12180

agctgggtgg agagaggggc tagccatctt ttgtgtcgcc caccgggctc atgtgtcatc
12240

35

gcctctcatg cagtggtgaa gttcatggat gtctatcagc gcagctactg ccatccaatc
12300

40

gagaccctgg tggacatctt ccaggagtac cctgatgaga tcgagtacat cttcaagcca
12360

tcctgtgtgc ccctgatgag atgcgggggc tgctgcaatg acgagggcct ggagtgtgtg
12420

45

cccactgagg agtccaacat caccatgcag gtgggcatct ttgggaagtg gggcaagggg
12480

gggatagggg ggggggtaac actttgggaa caggtgtgctc caggtcgctt cctggctaga
12540

50

tttgcttgt ctggctcctg cccctgagtt gcacagggga ggtatggtgg ggtcttgcct
12600

tctgtggaga agatgcttca ttcccagccc aggttcccag caagcccaa ccatctcctt
12660

55

ctccctgatg gttgcccctg ggctcaggag gggacagatg gatgcctgtg tcaggagccc
12720

ctctctccct ctcttggaga gagtcctgag tgccccccct tcttgggggc tttgtttggg
12780

60

aagctggatg agcctggtcc atggagagtt taaaaagtct tttggtgta cctggtaatg

65

ES 2 345 596 B1

12840

gggcacatct cagcccagat aggggtgggag ggagctgtga aacacagga gggggttgct
12900

5 ttcgggtatc tactaggagt caggggtgaag cctagagagg atgaaagaag gggaggggat
12960

10 ggggagtggg aagaacctag gatttgaatt cccagcctgg ccaacccttg cagccatgtc
13020

ttggcctcaa gtggaacaag ggctccttga ggccagcagg gttgggggag ttgggggtggg
13080

15 cctgagcctc tttcctgcta gagctcttgg tcctccctgc ctccaccacc catccctgct
13140

ctgcagaacc cctgggtgct gagggtcagg agccccaggg ttgtcccatc tgggtatggc
13200

20 tggctgggtc actaacctct gtgatctgct tccttccttt ccagattatg cggatcaaac
13260

ctcaccaagg ccagcacata ggagagatga gcttcctaca gcacaacaaa tgtgaatgca
13320

25 ggtgaggatg tagtcacgga ttcattatca gcaagtggct gcaggggtgc tgatctgtgc
13380

cagggttaag catgctgtac tttttggccc ccgtccagct tcccgtatg tgacctttgg
13440

30 cattttactt caatgtgcct cagtttctac atctgtaaaa tgggcacaat agtagtatac
13500

35 ttcatagcat tggtataatg attaaacaag ttatatatga aaagattaaa acagtgttgc
13560

tccataataa atgctgtttt tactgtgatt attattgttg ttatccctat cattatcatc
13620

40 accatcttaa cccttcctg ttttgctctt ttctctctcc ctaccattg cagaccaaag
13680

aaagatagag caagacaaga aaagtaagtg gccctgactt tagcacttct ccctctccat
13740

45 ggccggttgt cttgggttgg ggctcttggc tacctctgtt gggggctccc atagcctccc
13800

tgggtcaggg acttggctct gtgggggact tgtggtggca gcaacaatgg gatggagcca
13860

50 actccaggat gatggctcta gggctagtga gaaaacatag ccaggagcct ggcacttctc
13920

55 ttggaagggg caatgccttc tgggtctcca gatcattcct gaccaggact tgctgtttcg
13980

gtgtgtcagg gggcactgtg gacactggct cactggcttg ctctaggaca cccacagtgg
14040

60 ggagagggag tgggtggcag agaggccagc ttttgtgtgt cagaggaaat ggcctctttt
14100

ggtggctgct gtgacggtgc agttggatgc gaggccggct ggaggggtgg ttctcagtgc

65

ES 2 345 596 B1

14160

atgccctcct gtaggcggca ggcggcagac acacagccct cttggccagg gagaaaaagt
14220

5

tgaatgttgg tcattttcag aggcttgtga gtgctccgtg ttaaggggca ggtaggatgg
14280

10

ggtagggggac aaggctctggc ggcagtaacc cttcaagaca gggtagggcgg ctggcatcag
14340

caagagcttg cagggaaaga gagactgaga gagagcacct gtgccctgcc ctttccccca
14400

15

caccatcttg tctgcctcca gtgctgtgcg gacattgaag cccccaccag gcctcaaccc
14460

cttgcctctt ccctcagctc ccagcttcca gagcgagggg atgcggaaac cttccttcca
14520

20

ccctttgggtg ctttctccta agggggacag acttgccctc tctggtcctt tctccccctc
14580

ctttcttccc tgtgacagac atcctgaggt gtgttctctt gggcttggca ggcattggaga
14640

25

gctctgggtc tcttgaaggg gacaggctac agcctgcccc cttcctgtt tccccaaatg
14700

actgctctgc catggggaga gtagggggct cgcctgggct cggagagatg tctggtgaga
14760

30

tgggtgtagca ggctttgaca ggctggggag agaactccct gccaaagtacc gcccaagcct
14820

35

ctcctccccca gacctcctta actcccacc cctcctgctg cctgcccagg gctccaggac
14880

accagccct gcctcccagt ccaggctctg ctgagcaggc tgggtgttct cttggttccg
14940

40

tgccagctcc caaggtagcc gcttccccca caccgggatt cccagaggtt ctgtcgcagt
15000

tgcaaatgaa ggcacaaggc ctgatacaca gccctccctc cactcctgc tccccatcca
15060

45

ggcaggcttc tgaccttctc cccaaagtct ggcctacctt ttatcaccac cggaccttca
15120

gggtcagact tggacagggc tgctgggcaa agagccttcc ctcaggcttt gccccctgcc
15180

50

ggggactggg agccactgtg agtgtggaga ctttgggtc ctgtgcctc caccagtct
15240

55

cggcttcccc ccaaagcctt gtcaggggct gggtttgcca tccatggtg ggcagcgtga
15300

ggagaagaaa gagccatcga gtgcttctg cccagacacg cctgtgtgcg cccgcgcatg
15360

60

cctccccaga gaccacctgc ctctgacac ttctccggg aagcggcct gtgtggcttt
15420

gctttgggtc ttccccatc cctgcccacc ttaccactc tttactccc cccaccgccc

65

ES 2 345 596 B1

15480

ccgctctctc tctgtctctg tttttttatt ttccagaaaa tcagttcgag gaaagggaaa
15540

5 ggggcaaaaa cgaaagcgca agaaatcccc gtataagtcc tggagcgtgt acgttggtgc
15600

10 ccgctgctgt ctaatgccct ggagcctccc tggccccag tacaacctcc gcctgccatt
15660

ccctgtaacc ctgcctccct ccctgtgctc ttccctggct ctcatcctcc tggcccgtgt
15720

15 ctctctctca ctctctcact ccactaattg gcaccaacgg gtagatttgg tgggtggcatt
15780

gctgggtccag ggttgggggtg aatgggggtg ccgacttggc ctggaggatt aagggagggg
15840

20 accctggctt ggctgggcac cgattttctc tcaccactg ggcaactggg gcgggcccatt
15900

gttggcacag gtgcctgctc acccaactgg tttccattgc tctaggcttc tgcactcgtc
15960

25 tggaagctga ggggtggggg gagggcagac atggcccaag aagggtgtg aatgactgga
16020

ggcagcttgc tgaatgactc cttggctgaa ggaggagctt ggggtgggatc agacaccatg
16080

30 tggcggcctc cttcatctg gtggaagtgc cctggctcct cacggagggtg gggcctctgg
16140

35 aggggagccc cctattccgg cccaaccat ggcaccaca gaggcctcct tgcagggcag
16200

cctcttctc tgggtcggag gctgtggtgg gccctgccct gggccctctg gccaccagcg
16260

40 gcctggcctg gggacaccgc ctccgggctt agcctcccat cacaccctac tttagcccac
16320

cttgggtgaa gggcctggac atgagccttg cacggggaga aggtggcccc tgattgccat
16380

45 ccccagcagg tgaagagtca aggcgtgctc cgatgggggc aacagcagtt gggtcctgt
16440

ggcctgagac tcacccttgt ctcccagaga cacagcattg ccccttatgg cagcctctcc
16500

50 ctgcactctc tgcccgtctg tgcccgcctc ttctgcggc aggtgtccta gccagtgtg
16560

cctctttccg ccgctctctc tgtcttttgc tgtagcgtc ggatccttcc agggcctggg
16620

ggctgaccgg ctgggtgggg gtgcagctgc ggacatgta ggggggtgtg catggtgatt
16680

60 ttttttctct ctctctgctg atgctctagc ttagatgtct ttccttttgc ctttttgcag
16740

tccctgtggg ccttgctcag agcggagaaa gcatttgttt gtacaagatc cgcagacgtg

65

ES 2 345 596 B1

16800

taaagtgtcc tgcaaaaaca cagactcgcg ttgcaaggcg aggcagcttg agttaaaccga
16860

5

acgtacttgc aggttggttc ccagagggca agcaagtcag agaggggcat cacacagaga
16920

10

tggggagaga gagagagaaa gagagtgagc gagcgagcga gcgggagagc gcctgagagg
16980

ggccagctgc ttgctcagtt tctagctgcc tgcttggtga ctgctgcctt ctctgctttt
17040

15

aaggcccctg tgggtgggctg caggcactgg tccagcctgg cggggcctgt tccgaggttg
17100

ccctggttgc ctgagtggta ggctgggtg gcttagtgta gtggtgtgga cgcaagctgt
17160

20

gtgttggtgc ctgtggctct tctgctcata gtggctgttg gtcctgatgt tattactacc
17220

tctggtagta atgctgagaa gctgaaagcc gattccaggt gtggacaatg tcaacaaagc
17280

25

acagatgctc tcgctggggc cttgcctcgg cccttgaag tctgcatggc tgggcttctc
17340

actcactcag tgtttcttgc tgggggaagg aattgagtct cccacttcag actgggcctc
17400

30

cctgaggaaa gggttgtgtc tccccactca gactgaggtt ccctgagggt agggctgtgt
17460

ctctcccctc cgacctgggc tcctgatag ggctgtctcc ccgctcagac tgaggctccc
17520

35

tcaggccagg gctatgtctc cctcctcaga ctggggctct gagggcaagg ggtctggctg
17580

ttcgtttagg atggggcact tttgcctaca cactgaagga gctgtagcat ccaagaatac
17640

40

tagatacctt taatcctcca ccagtcagtg tgacaacccc aagcagccca cacattttca
17700

agtgccccca ggatgcgtgg agggaggggt ctgtgcccac tctcctgaca ttagcctgtg
17760

45

agctccgtaa gcccgggcct cgtttacgta cttttgtgag ccccgggcat ctgtacctct
17820

ttcctttgcc catactgggg accaaggaag tgtcaagtgc atgagtgaat gtgtgactca
17880

50

gttcagaggg tgaggtcagg agcacagggt cgggacaggt ggctggcatc ttttaatgcc
17940

ttagcttatg ttctttatac caacttgcc tgtgctcaga gtgagggagg ccctgggggt
18000

55

cagggtaagc gtcagtcagg gaggcaagac tttgtgggga tttcctagac agggccaagg
18060

cacccccagc tcacccccgag gctgtgttag ggaagtcctt ggagtgtctc ccctccccca

60

65

ES 2 345 596 B1

18120

gcaatgttct tgtggcttgt gtgtgctcag gggatgctgg gaaccaggcc tgggtagttg
18180

5 gtgtgggggtg ctgtctgtct tggccctatg tgaaccaag agggcgata ttagtgctgg
18240

10 ggtgggggct ctgcctaact tcagggctgg atgaggggag tctcagttcc ccaggggtcc
18300

ttgggaaaga taagggactt gacattttag ggtttttagg tgattattct gctgatggg
18360

15 gtttgtgta agtgacctgg gagctaactg aagttactct aacctccaa tacctttacc
18420

caaccccaa gctggctgta tctgggaata tcagtttcca aaattggagg cttaggactc
18480

20 cgtttcgggg ctccccagaa gggtagggcc tgttctgcct ctttctcaca atcaccagg
18540

ggcaggggca tgctgagaaa gttcttgag gcccccttg cttcagctgg agtagtgaag
18600

25 ccgccgaatt gtctctcccc atcctaagtg aagcagcata tttgaaagga aagacaacct
18660

gttacctggg cctgcaacct ccaggcagct caagagagat gaggcctaca gccacagtgg
18720

30 gaggggacat ggggaatgga gatggtcctt caccttcttg gggcctctg ctctacgcta
18780

35 ccccctcggg agcctcctgt ccccagggca gggccttgcc attgttggtc acccggccaa
18840

gcctctctgc ctcaggcggt ctcccagaag atctgcccac tctcttcccc acaccagccc
18900

40 ctagagactg aactgaaaac cctcctcagc agggagcctc ttctgattaa cttcatccag
18960

ctctgggtcac ccatcagctc ttaaaatgac aagtggggac tgttctttgg tatccgttca
19020

45 tttgttgctt tgtaaagtgt tcccatgtcc ttgtcttgtc tcaagtagat tgcaagctca
19080

ggagggtaga ctgggagccc ctgagtggag ctgctgctca ggccggggct ccctgagggc
19140

50 agggctgggg ctgttctcat actggggctt tctgccccag gaccacacct tcctgtcctc
19200

tctgctctta tggtgccgga ggctgcagtg acccaggggc ccccaggaat ggggaggccg
19260

55 cctgcctcat cgccaggcct cctcacttgg ccctaacccc agcctttggt ttccatttcc
19320

60 ctcagatgtg acaagccgag gcggtgagcc gggcaggagg aaggagcctc cctcagggtt
19380

tcgggaacca gatctctcac caggaaagac tgatacagaa cgatcgatac agaaaccacg

65

ES 2 345 596 B1

19440

ctgccgccac cacaccatca ccacgcacag aacagtcctt aatccagaaa cctgaaatga
19500

5

aggaagagga gactctgcgc agagcacttt ggggccggag ggcgagactc cggcggaagc
19560

10

attccccggc gggtgaccca gcacgggtccc tcttgaatt ggattcgcca ttttattttt
19620

cttgctgcta aatcaccgag cccggaagat tagagagttt tatttctggg attcctgtag
19680

15

acacaccac ccacatacat acatttatat atatatatat tatatatata taaaaataaa
19740

tatctctatt ttatatatat aaaatatata tattcttttt ttaaattaac agtgctaatg
19800

20

ttattgggtg cttcactgga tgtatttgac tgctgtggac ttgagttggg aggggaatgt
19860

tcccactcag atcctgacag ggaagaggag gagatgagag actctggcat gatctttttt
19920

25

ttgtcccact tgggtggggcc agggctctct cccctgcca ggaatgtgca aggccagggc
19980

atgggggcaa atatgaccca gttttgggaa caccgacaaa cccagccctg gcgctgagcc
20040

30

tctctacccc aggtcagacg gacagaaaga cagatcacag gtacagggat gaggacaccg
20100

gctctgacca ggagtttggg gagcttcagg acattgctgt gctttgggga ttccctccac
20160

35

atgctgcacg cgcactctgc cccagggggc actgcctgga agattcagga gcctggggcg
20220

ccttcgctta ctctcacctg cttctgagtt gcccaggaga cactggcag atgtcccggc
20280

40

gaagagaaga gacacattgt tggagaagc agcccatgac agctcccctt cctgggactc
20340

45

gccctcatcc tcttctgct ccccttctg gggctgcagcc taaaaggacc tatgtcctca
20400

caccattgaa accactagtt ctgtcccccc aggagacctg gttgtgtgtg tgtgagtggg
20460

50

tgaccttct ccacccctg gtccttccct tcccttcccg aggcacagag agacagggca
20520

ggatccacgt gccattgtg gaggcagaga aaagagaaag tgttttatat acggtactta
20580

55

tttaatatcc ctttttaatt agaaattaa acagttaatt taattaaaga gtagggtttt
20640

ttttcagtat tcttggttaa tatttaattt caactattta tgagatgtat cttttgctct
20700

60

ctcttgctct cttatttgta ccggtttttg tatataaaat tcatgtttcc aatctctctc

65

ES 2 345 596 B1

20760

tccctgatcg gtgacagtca ctagcttatac ttgaacagat atttaatttt gctaacactc
20820

5 agctctgccc tccccgatcc cctggctccc cagcacacat tcctttgaaa taaggtttca
20880

10 atatacatct acatactata tatatatttg gcaacttgta tttgtgtgta tatatatata
20940

tatatgttta tgtatatatg tgattctgat aaaatagaca ttgctattct gttttttata
21000

15 tgtaaaaaa aaacaagaaa aaatagagaa ttctacatac taaatctctc tcctttttta
21060

attttaatat ttgttatcat ttatttattg gtgctactgt ttatccgtaa taattgtggg
21120

20 gaaaagatat taacatcacg tctttgtctc tagtgcagtt tttcgagata ttccgtagta
21180

catatttatt tttaaacaac gacaaagaaa tacagatata tcttaaaaaa aaaaaagcat
21240

25 tttgtattaa agaatttaat tctgatctca aagctcctct tggtttctcc ttctccattg
21300

aatccttgct ctagacttcc tcccgcccc tttccctctt cctctgggga acatggcatt
21360

30 tgtcttgggt ctgggaaagg tacgtctaata gtgtaggata tggggtgacc caccttgttg
21420

35 tgctgggggc aaagtccttc cattttggct gagctgggtcc tgggggaacc catccatcct
21480

gtcttgatat agaagggtggg aagctctggg aatgggtgga gggggagaaa cagcttagga
21540

40 gccaaaggcc cttgcaattg gtagtgctgc cttcaggaat tagatgatcc aggccctgt
21600

cccttagcca gggaaagaac tggccatgtc tccaagcttg ctgcccagga gacaggagag
21660

45 agctgttttt gtctgtgggg gtcttgttgg ctgcaacagg ctgggagtgg gagggggatg
21720

ctgctggagg gctgtgactc cagggtgtaa ctttaatttta catagtttta caccctggag
21780

50 ttcttgagc ctctggaaga tggaccata ggtttggca cactgatgg gacactcct
21840

gccccagctt gccataagct cttctctcac gtcctgctcc tgggtaaggt ggcacctatc
21900

caggcttttg aactgaagg gcagtgttc caaattcact tcctctagcc tctcatttat
21960

60 tcttgcaaac catagatatg gcttgaataa atattgagcc agtcattgtg ctgctatgaa
22020

taagacacaa ttccaccct caaggatctg gtgaggatgg gtgggtgggg agaccacaaa

65

ES 2 345 596 B1

22080

ctataaatcc atgagcagaa aaatacataa aatgtgctgg gggcatctga tctagcttgg
22140

5

gagtgggagt tgtattgggg gtggtggctg gggggtggtg tcttatgaca ttatctctag
22200

gctgccactt aaagtatggt ttgaagacag ggagaacggg gcggcggagt gaaagggttg
22260

10

aggacatccc aggcagaagg gatagtgtga gcaaggcatg aagggtggcac ttgggcaggg
22320

gcagggagtg ggtgggcagg gtggaggctg gagacacggg caagggttag ctccaagggg
22380

15

gcctgcagca ccatgccaaag agcctagggc ctgtcagggg tgagcagcag ccgagggggtt
22440

20

ttaaactctg agcggctcag tcagatagac ttttccatag gtgcctggca acagtatggg
22500

aggcagagag gccggtagag gctgttgtgg tcttccagga ggaattgtgc tgggtggtggg
22560

25

gaagcacctt tggtgactgg cagtgccggc cattgcaagg tctcagcctc aggcagcttt
22620

tggcttagta agtgctcctt tcccaatcac tgaccacgtg ccgacccta cattggttaa
22680

30

cactgaatct gcacagcagc cctgggaggt aggtgctttt tttttttttt tttttttttt
22740

gagatggagt cttgctctgt caccaggct ggagtacaat ggtgcatct cgggtcactg
22800

35

caacctccgc ctcccagggt caagggattc tccctcctca gcctcccag tagctgggat
22860

tacaggcacg caccatcatg cccgactaat ttttggtgtt tcgtagagac ggggtttcac
22920

40

catgttggcc aggctggcct caaaccttg acctcaggtg atctgcccgc cttggcctcc
22980

45

caaagtgtg gcattacaga tgtgagccac cgcgcccggc aggtaggggc ttttttcac
23040

ccatctggat ttttgctgga gcctttaa atggccgctg gcttctcctc tggccttct
23100

50

ttagttgaat ctcacacaac tgccagagt agcctgttaa aatgtgagtt aagttttggc
23160

accttttgac tcaaaacctt ccagagatag ttttactcgg agaaaaacc aaatggcctt
23220

55

aaaaggcctg caccatttgg gctgcctccc tgactactca atgacttcgg gc
23272

60

<210> 2

<211> 14758

<212> DNA

65

<213> *Mus musculus*

ES 2 345 596 B1

<400> 2

60
 cgggattgca cgaaacttt tcgtccaact tctgggctct tctcgctccg tagtagccgt
 5
 120
 ggtctgcgcc gcaggagaca aaccgatcgg agctgggaga agtgctagct cgggcctgga
 10
 180
 gaagccgggg cccgagaaga gaggggagga agagaaggaa gaggagaggg ggccgcagtg
 240
 ggcgctcggc tctcaggagc cgagctcatg gacgggtgag gcggccgtgt gcgcagacag
 15
 300
 tgctccagcc gcgcgcgcgc cccaggcccc ggccccggcc tcggttccag aaggagaggg
 360
 agcccgcaa ggcgcgcaag agagcgggct gcctcgcagt ccgagccgga gagggagcgc
 20
 420
 gagccgcgcc ggccccggac gggcctccga aaccatgaac tttctgctct cttgggtgca
 480
 ctggaccctg gctttactgc tgtacctcca ccatgccaaag gtaagcggtc gtgcccgtct
 25
 540
 gctgtcggcg ggccgtggcg agcgcctctc ccgcttgggg acgtgcgtgc gtgcgagcgc
 600
 gcgcgtgggg ggcttcgtgc cccacgcggg tccttgggca ccgggcgcga ggcgtcccc
 30
 660
 tctgtcgtcg tacgtggagg gggagggggt gcgcgctagg tgggagggcg ccaggatcgt
 720
 ctcgccccc acgcgggccc tgcccacca ccagagtcac cgcacgtacg atctgggccg
 35
 780
 agcagcggag ggccgggagcc agaggaggag gctgaggggg ctgggcttgt gccgaggctg
 40
 840
 gcggcagaag tttgctccgg gtcgcgggtc cccggagaac tggaagtccg ggcaaagggg
 900
 gcgggagtcc ggagcccagc gggcatgcct gggggtgctc ggaccttga cccggggagg
 45
 960
 gcagagatcg tggagggggc agggcgcggg cgaccgaggg ggctttgctg tcaactgccgt
 1020
 ttgggtctct gaggcccttg cagtgagttt ggggaaagt ttaggatgga ttgctgcggg
 50
 1080
 gaccctctcc caccgtctta gcttgttggg ccacctgcac cgcgccacc cctcccgtcc
 55
 1140
 ccgctcgcgt cccgcgcggt gcccgcctc cccgcctgg ccgggcgcgc gcggcgcaga
 1200
 gccgattaca tcagcccggg cctggccggc ctcgtgttcc cggagccgcg gctgccggag
 60
 1260
 cccggagacc cgggcgacga gcggcgcccc tccccacc ggccctccgc gaggaaggtg

65

ES 2 345 596 B1

acctctggag gtatccccag ctccgggacc cggagaaact cccatacctc tttcctccgt
 1320
 5 tcccaacttc taccctgtcc tcgcgctagg aagaatttcc cgacgcccct tccccctttt
 1380
 cccatttcc tgcttgggtg aaaaagagaa gcccttccca cccttttata ttttcctttt
 1440
 10 ctttgcaag actcatcgga cttttcctgg acccagggtc caggaaaagg acggtgactg
 1500
 tcaggcgtgg ggggtgctgag gccaccctc gggttctttg tggaaacgct gacctaagtt
 1560
 15 ttgagttggt gaaggtgtgc tccctcctcc cctcacagct gtgcttcagg tttttttttt
 1620
 tttttgctgg gggggggggtg gatcaacgaa ggggtgactg acatcacccc atttcccacc
 20 1680
 cccaccccc ctttggaac atgacttgat atttgctctg acaggggag cctggaacca
 1740
 25 gccctttccc atacctttgg caggatccct tgctcagtcag tatctctcac aactttgtc
 1800
 ctggcaaagc ccgatgccca gagagcaggt ggtttaactg cgaacttgcc cacccaactt
 1860
 30 gcctacaaa gggtcctttc atgcttattt ccacgaagct tcagttgtag agccttcttg
 1920
 gaaaggaggc agaaggaagg agaagggcag gtgtccctgc caccatccag agtccccag
 1980
 35 accctggcac aaaggccttg gttctgggcc tccatgtggg gaggaggata ggagtgcttg
 2040
 gccacagtgt gaccttcaga ggccccaga gaaggacacc tggccagtcc ctgccttaga
 40 2100
 acctccccat ctgggaaggg gttcaaagtt tctgttccct ttctccacgg ggggctagac
 2160
 45 agaagaataa ggagaatgtc atggggctat tgagggggta gtgagggcct acagtgcaga
 2220
 atccagggcc aacctgaggc agctggaatg gggagctat ctcttgagaa gggtcacctc
 2280
 50 tgaccttggc cctggtggca agactgaggg tccctggatg aactgctctt aggggacaga
 2340
 gacagaccaa ggggtgggagt tggctcttct ggggcagttg gaggtccagg ttggttgagg
 2400
 55 aaggtggcaa caggagaccc tcaggaaggc ctgcctggaa gccttggctt gcttccactg
 2460
 tcaggccccac aaggccttct tgggtgacctt cacagcttct ggggagggga gaaaggagct
 60 2520
 ggtggggatg aggagggttg gaggaccccc tgcgggctgg gcaatactga ggagaaagct
 2580
 65

ES 2 345 596 B1

tccttggtta ccttcgagcc aagtgccag tccaggtgag aggcttggag atgtgggagg
2640

5 gggaggctag ccaagcttgg gagctgcagt caggccctgg gcagatgggg tgggagggaa
2700

cttggactct cccttagggg cttcctccca gctaatacacc ccttgagcaa cctgtgggta
2760

10 tgccgaatat tcccgaggcc tggggagagt tgggatgggg gagggtagtt ggtgcccttc
2820

ggtcctctgc acccctcctt cttcaacacg agctccctgg tatttgtcat gtcagcagga
2880

15 gaaggtcacc acgttgtttt tctcgcccc agtccttctt tcctgcccc gtccaaattt
2940

gtcctcctat ttgaccttaa tacttaccca tggctttgga ccagggaatc gggggcagtg
3000

20 ggaaaagaga gagggaaga ttggaacggg actgggggcc tgagtaaagc aggattctgg
3060

tattttcttc ctacactgtg agctccctag cgcttggtta gtctttaact tccatggggt
3120

25 cagaattgac gccgtccaga gtagtgggta tgctctggac ctgcagggac cacttacatg
3180

30 gtcctgacct tgtgtgactc agaagcctgg gggtaggggg tggggaggct gggagctggg
3240

ggttgggaga gagagacaag aagacatcaa gggattcagt ggtcaggcct tggacgcccc
3300

35 gtggctgcct ctgtccctgt caacggtctt tactctttgc tttgtcctca gtgggtcccag
3360

gctgcacca cgacagaagg agagcagaag tcccatgaag gtgagtctca tgctctttaa
3420

40 tggatccctg ttgtctcagt ggagtgcaag gataagcccc actcctcttt ttcagatggg
3480

ggggggggtg gggcacagga ataggaggca tgggtactgt tgaacttaac cttgtgttt
3540

45 cttaatgatgt cttctgttct gctttctgct agaaacagga cttgttgctt tctctaatag
3600

50 gttttctagt gaaattttat ctggaaagct tgctgtgagc acagccgtgg aggaaggaag
3660

gcggcagcgt tcagggtttc cagatgttct gggagggtgc tcttgtacct cttctctca
3720

55 ggggaagata aatgttcagt gccacttctt acccaccat ggcccacccg aaggggctgt
3780

gacccttctt gtgtgaggtg gaggtatgag gctggggcag gacagaagga taccctaaca
3840

60 ggactcccca gtcctggctt tccagtgtgg cagcttccat agacagcgtt tgggtgctgt
3900

65

ES 2 345 596 B1

gaacttcctt gcaggaccag cagagggccg gctatagctc tcagccgcc cgccccctg
3960

5 cccaaccctg agtccgcctg ccttttgctc cagtgtggtt tggagtaccg ggatcctccc
4020

atctctctgg ggacgccctg gctctcccca gcactgagtg tggcctctgc tccagccgga
4080

10 tgccactccc caagtgtcct tcctcagagt taggaaggcc ctggggtcct tctccaggct
4140

agtttccttg acccaaattc actgtggctg gaggaaccag cagccaagga aagctgggtga
4200

15 tgtccagccg gttttgcctc ctccccagg agctctttct ctggcccagg gcctggctct
4260

ctgccactcc ctggccccgg ccaactgacag gccctactt ccaaagtgtc acccaccccc
4320

20 ttctgcttcc tagtgggctc tgtggtctgg gagaggcaag acaaatggc tttgtttgat
4380

ggagaagagc ttgtctgcta taaataagga aaaccacgaa agcccgatgc tgaagtgtat
4440

25 gtgtgcacac gcccgagcag caggacagtg ttctttgggg caggggccag gctcccgtgg
4500

30 gtactggcca agtcacttcc tccacttctt atggacctg gggactctaa gaagtttttg
4560

gaaaggattc tcactttagg tctttttaca cagagctccc acctccattc attgctctgt
4620

35 catatcgctc ctctaactag cctgggccac ctctgtccca gccatgatga agggttagtt
4680

aaaaaaaaaa ttctgggtta gtcgtcttca atatagactt tccttgagaa gaatttttca
4740

40 gatctgatct catggacatt tttttttttt tggctgtggt ttatgttaac cctttgaggg
4800

tagacaagag tcctttgctt atttgtccag atagaaaaga gagcccttga gcagagtaca
4860

45 ggggtgggtg cttaagtcc ccccaccct ttccctgttt gacatctgtg gccattgctc
4920

50 catcttttct tctgtgcccc cgtttctcac cagacaacct atcatacacc tggcttccat
4980

cttctttacc tttctggaaa caaacaaca aacaacaaa caaaccaaac tttgaagagt
5040

55 aaagggaggt ttggctgtgt cctcaggtt ggaggggtgg ggtgtgtagt ctccggagca
5100

tgcacttaaa atgcctttgg tgacattcca aactttgtga cctggaatga gaaaagaaga
5160

60 gctgttttca gggccagcaa agagtcagag cgccaccacc ttctgtctcc ctgaagtgtc
5220

65

ES 2 345 596 B1

tttagaggtc aggctaacct gcttctaccg atagaggcct ggagactgga gggacaggcc
5280

5 caaggtcatt ccaactgcta acagaacttg ggcccctgtg tgggcctgtg gtccttttct
5340

cacttcatgg acaggcttcg gtgggggtg accaaaaactg gcaggctgag ccaccatttg
5400

10 gtgttccaaa gaagtctgt actctctagt tcccgcctca gggccctcaa gtacaccttc
5460

ctgtctcatg tacctcagaa tctgacaggg aaatggcttc tctgtcgtc ttctagatca
5520

15 gcttctaaaa atgcgtcgta cggaggcagc tctgtctct tccatgatgc aaacagtttg
5580

ccctcttggg cggggttctt agtgctgcca ggacctgcat tggttggtgt gcctgcccac
20 5640

tgccacctgc tgatttgtct tgggcagaag tctggggagg gggggactgg caggtgtctc
5700

25 tcgaagcttc tgtgtctgtg catgatatca gtgtcagaag gcatagccaa catagctcct
5760

tctaactagt tcttactagt attgtggcct ctgggatgaa tggtggtgtt tctctgagtc
5820

30 tctagatctc catttataaa atgggttctt ggttgtgctt agtgggaaca tggggaagag
5880

tgatataca tagctgtccc cgggtgtccag tgtgtatttg atgagtggct gttggcctgg
5940

35 ttggtggtct ggccataaag cagaaagcag gtgtaccag actcaggctg tcatctggag
6000

ccatagttgg taggaacttg ctgtgacaat gaggaatgga gttagatgag gcagggccac
40 6060

ctcccctgga tctggaccta gaaatgaggg agggacttca ctttgagctt tagaaacact
6120

45 tgtttggtgt ggagctgtaa ggagtggctt cacaactctg ggtggcgata gaggctgacc
6180

atcctgcctg gtgtccctcc cacacagtga tcaagttcat ggatgtctac cagcgaagct
6240

50 actgccgtcc gattgagacc ctggtggaca tcttccagga gtaccccgac gagatagagt
6300

acatcttcaa gccgtcctgt gtgccgctga tgcgctgtgc aggctgctgt aacgatgaag
6360

55 ccctggagtg cgtgcccacg tcagagagca acatcaccat gcagggtggg acctgcggca
6420

caggggacgg ggcgggggca gggggggcag gaggacagtg gtacaaggag gggcattaga
60 6480

aggttgtctg ggcctctgcc tgggaaactt ttggtaggag gagctaaatt ggggttgagg
6540

ES 2 345 596 B1

gtgagaagac gaggctgggg cttctttgct acctttggga agaagatgtc tgctctgcgc
 6600
 5 tctgtacttc cctgccgaag ctctccacga tttgaccatc tgctttcgtg acctttgctc
 6660
 cctgggctcg acaggggggc cgctgcctgc aacaagtgtt cttctctttc tctgggagaa
 6720
 10 cccaaatgct cccccaatcc tactcagagg gttctattgg ggaagctgga cgggagggac
 6780
 tggctatgac agagttaaaa gccagtcttg aggtgctggt gcctagtggg tggatctggg
 6840
 15 cccagacggg gtggagagtg ggaggaagct cagcaacagg ctggatgggt agctcttagg
 6900
 tagcatttag ggggtcaggg tgaagcttgg gaggggtgca ggaggggaag ggatgggggt
 6960
 20 ggtaagaatc caggacctga attcccagcc tggccaacc ttgcagctgt ctgctctcaa
 7020
 gaggagcaag agccccttga ggccagcagg gttgggggag ttggagtgac ctgaggttct
 7080
 25 tttctgtag agccctggtc ctctatctc caccacctat ccctgctcag tagaaccct
 7140
 30 ggggtgctaaa tggcaggagc cccgggggtgt cccatagggg tatggctggc tgggtcacta
 7200
 accactgtga tctgctcctt ccctctacag atcatgcgga tcaaacctca ccaaagccag
 7260
 35 cacataggag agatgagctt cctacagcac agcagatgtg aatgcagggtg aggccagagc
 7320
 ttcacactca ggtggcacac agctgatgcc tggctgcaga gctgagcgtg ttacatgtgt
 7380
 40 tagtgtgggt ccacctcca gctagctgtg tgagcttctg tgggtggtgg tggatgagga
 7440
 cccagtggtg ctgctgttcc ccgtctctgg aatatgggca caacaattca gtgtgccctt
 7500
 45 ccacggcatt atagggcccc atgttggtgt tatgcaaaaa gattaagaga gcattgctaa
 7560
 50 atcagaaacg tcgtgtaaaa ttattaccaa attgttgta tcatcaccct aactcctctg
 7620
 tgtcttgttt tctctcctt tctctacca ctgcagacca aagaaagaca gaacaaagcc
 7680
 55 agaaaagtaa gtggccacgt gctagcattt cttccaatt gtctctgttc agggcttctt
 7740
 gcttctctc ttgggtgctc tgttggcctc agtggcattg gttgggtggg tagtatgggtg
 7800
 60 accgaagtgg gctggagtca gctttaagct tatggctcta gagcagatgaa gtaaaccag
 7860
 65

ES 2 345 596 B1

cctgaagaag aggctgccct tcagggctca ggtccctccc ggccagcact cagcgttgtg
7920

5 gtggagtgtg ctatgaacac tagcgtccac agcagagtgc aggagagcga gtgggtgcca
7980

cagggcagtt tctgtgtatc aggggatgga cgtagcctgg gccttgttgg gtggtgactg
8040

10 tggccatcca ggTTTTTtag gtcccaggag atttcttggg tgtgtgtgta tgcctttccg
8100

tagggctgtg gcaggtagca gaccagctc tcttagtgag ggaagaaaag tggagtggta
8160

15 gtcattttct gaggcttctt gttgatggcc ggggaaggtc agtttaggac gggaggggtg
8220

ctgacattgc tggggctctaa acgtgcagtg aaggagcgcac tgagagagag ccccccatc
8280

20 ctttccccca accccacccc acgccccttt ctgtctgccc taccatttgg tggatgtgaa
8340

gtcctcatgc cttcccctaa gccccaggt tccacgacta ctgtatctac tagagcaatg
8400

25 gtcctggagt ttatcagtga gagagagcag ggcaggctcc aggcgagtgg ccctgtgtgg
8460

30 agagctttct ctttctatgc ttgcagtgct ttctccaag caggacagac ctgccttctt
8520

ctccccaggt cccttcttcc tgtctcgctt tccccgtgat agacaggctg ccatatcttt
8580

35 tctgggactt ggcaggccta gagagtgctg gttccctgga gggtggaag ctgtagcttg
8640

tccctcccag ctgttcccta gatgtctgct ttgcccatag gaagagtggg agggctcgcc
8700

40 cgagctcgga agagagtcta gctgcaggct ttggcttcta gaaaaaagag cctctggccc
8760

cctaatacaca caccatact aactgttcc tcttcccctg gccccacat cagtgtggg
8820

45 ctctgatgac agccactccc actgcctatc ctagatgact gtcataac tgggtgcccc
8880

50 tctcctgccc tggcttatat gccatcgctc aagcaactgc cccttcccac caaggatgct
8940

atgaggcagg gctcccagag ggactcctac tctcacactt ggaagtcaag gcagatagtc
9000

55 tgaagcacag cccacttcta accctttctc attaaagtct gccttagaca gtctattgcc
9060

tcctgacctt cagggctctaa ccgttgtggc ttgcccttat ggctttgctc cctgcctgag
9120

60 accagggacc acatgaagcc tagaagctgt gcctttcaca gtttctgcta atcactcaaa
9180

65

ES 2 345 596 B1

gccctgccta gggctgggat taccaccta ctgtgggcaa agtgaggagg aaggttcacg
 9240
 5 ctgtctctgc tcacccgtga ctgaggtttg acctagaggc tgctccagga agtgactagg
 9300
 gtagttttgg gtctcctgct cctgcctctg tcttcttcat tgctcctctc ttctcttccc
 9360
 10 tctcgttctc ttctgtctg tttctgtttt tatattttcc agaaaatcag ttcgaggaaa
 9420
 gggaaagggg caaaaacgaa agcgcgaagaa atcccggttt aaatcctgga gcgtgtacgt
 9480
 15 tgggtgccgct gctgtctaata tccttggagc cttcctggtc tccagacaat cgcctgcagc
 9540
 tcctctaacc ctgcccaccc caccctgcc ccaccctac ctcccctctg gctcttgccc
 9600
 20 tgcctcagtc tctctctctc tcactcacc cactaatggc accaatgggt agacttggtg
 9660
 gtggcattgt tggcccaggg ttgggttggg gtgggtggaa ggtgagtaga tacggaacac
 9720
 25 tcaactcagg gaggggactc tggcttggct gggcaccgac tttctctcac cactgggca
 9780
 ttggtggcgg ggccgttggt ggcattggca ctgggcatca gggccctctc atccaactgg
 9840
 30 tttccactgc tctagactct tgcacatgct tggagggtag ggggtggtg gagggcaacg
 9900
 35 tggaatgagt tgaggggtct gttggtggga agtggactgt ggtgggctga agttggagct
 9960
 tgagcgggct gtgcggtagc ccgtcctcgt ctgttggaaa tgctttgacc cctgggtttg
 10020
 40 aggctccagg atgggaaagc cctccctatc cagcccaaca gaaatcacc acagaggctct
 10080
 cctacgggtg cctcttctc tgcttatagg ctgttgtggg ctctggaggc ctggctggtg
 10140
 45 gacagtgcc a ctggacttg attaccttct gctggcctc tcccttggtg gaggtctgg
 10200
 50 gcagaggccc ttttccaggg agaaggtacc ctggtggtct cctgggtcac ttatcactgt
 10260
 ccccagcagg tgaagagtca aggtgtggtg tgggcacagc agttgtggg gccctgtggc
 10320
 55 cccagatagg cccatgtctt cgtggggcac agcactgtcc ctcatggaag cttaccctcc
 10380
 ccctgcactc tgccctgctg tgccctctc ttctgcagg cacatgtcct gccagcgtg
 10440
 60 cgtctctttg ccaactctctc tgtcttctgc tagagtgtc ggatcttcc agaattgtga
 10500
 65

ES 2 345 596 B1

aagggcctag gggccgacga gctgggtggg gaagccgtgg tggacacatt aggggggtgt
10560

5 gcatgggact ctctctctct ctctgctgac tctctagctt agatgtcttt ccttttgcct
10620

ttttgcagtc actgtgagcc ttgttcagag cggagaaagc atttgtttgt ccaagatccg
10680

10 cagacgtgta aatgttcctg caaaaacaca gactcgcggt gcaaggcgag gcagcttgag
10740

ttaaacgaac gtacttgag gttggtctcc agagggcaag caagagtcag agaggggcat
10800

15 cacagacacg ggagagagag agagggaaaa agagagagac agagagagca cacttgtag
10860

gggccaactg cttgctcggc ttctagctgc ctgctgggtg actgctacct tctctcctgc
20 10920

tggggctctg tggggcctcg ggctccagtc tggcccagca ggcctgctct gagatggccc
10980

25 tggttgcttg agtgggtagg ctgctgtgac ttaatgtgac ggtgtggacg caagttgtgt
11040

gttgtatcct gtggtcctgc tgcttatgga ggctgttggg gttgatgttg ttaattctat
11100

30 cattggtgca agtggttaaaa cctcctcca ggcgtggagt gatgtctaata agtgtttcct
11160

ggctgcacct ttgccccccc ggagaaccag cacagctgag cctctcacca ctcagtatat
11220

35 tttccctggg cttgaaggct tagctcctgt tgtctattcc ctttaagatta tggcttcttg
11280

aagacaggct gtctccctca gactggagct ctgtaaggac aggccatgtg cacctcagac
40 11340

tggagtccac cttagactgg gcttctgaa agaggcaggg atctgctgtt ggtttgggct
11400

45 aggaaatfff ttctacatac atccgaggac actacatagc ttatccctca tcagtcaagg
11460

caagtgtgac aaccctgacc agcccacaca tttcaaaatg cttccaatga gtttcaggaa
11520

50 aagagtcaga tccattcttc ctgacgggac tccatgagta cctgaagcct gggtcataaa
11580

ctgttgggat gcccaggat ctgtactcct gttttttgtc catgtggacc taggaagtgt
11640

55 caatctcacg agtaaaatat tgtatatggc cacaccact ggggagctca agagcacagg
11700

gctgttgact ggcagtccca ggggtggtta taccggtgtg gcctgtccca aggatgacca
60 11760

tcaccgaggg agggaaagct tttacgggct ggccaacaaa gggccagcct tccttcagg
11820

65

ES 2 345 596 B1

cagtgcaagg gttctctggc atgggccttg ttccccgcct gcattcttgt gtcctgtggg
 11880
 5 ttcaaaagac accagaggcc tggcgggtct ctctctctct gtggtccttg gtatgaagtt
 11940
 gtttctgaga ggctgtatga gaacaatgta tctgttagtg ctgtgtaggg actcttccca
 12000
 10 acaacagggc tgggtgaagg ggctcagttc actggagggt ttaaggaag ataaagacct
 12060
 tggatttgta gggtttctgg agtgagctgg gagctaaatg aagtcacctg acttccagag
 12120
 15 acccgactca gtccgctact gccctgtgtc tgggaacca agacgagggt aggacccgtg
 12180
 20 tttccagcct gtcttcaggg ccaccagcca gggtcaggag caagaggaga acatctttgg
 12240
 agattccttc tgcttcaaca ggaggaaca agccactggg ttgtctgtcc tctgcctaag
 12300
 25 tcagacatca tcgtgtggta aaaggcaggt gtagccaccg ggcagttcaa ggtagaagct
 12360
 gaggatgaga gaggtctagg tagcatagat gttctcctac ttttcaggaa ctcccagtc
 12420
 30 ctcccttggg cagaacacat ccccaaagca ggcagtcctc tgtcactggc ttagctcaag
 12480
 gtagttttcc agccccgaaa cctagcccta gagccaggac tgaagatcct cctgcagagc
 12540
 35 ttctctccca gctaagtaca tctcacctg tcaccacgt gccgtggagt gtcacatggg
 12600
 ggctgtcctt tggtaaccac tcctttgttg cttttgtgag ctttattcc catgtctgtc
 12660
 40 ttgtcttcca tggtttgcca tctttagaag gcagggttg gtctctctct ctctccaccg
 12720
 45 ggactctgtc tcaccgcac ctttgggaac tctgtctcca tggtgccaac ctccggggac
 12780
 ccgtgggctc ccaggcctgg ggaggctgct tgccttact gccaggctcc cgtggcccta
 12840
 50 accccctgcc tctctttgcc atttccata gatgtgaaa gccaaggcgg tgagccaggc
 12900
 tgcaggaagg agcctccctc agggtttcgg gaaccagacc tctcaccgga aagaccgatt
 12960
 55 aaccatgtca ccaccagcc atcatcgtca ccgttgacag aacagtcctt aatccagaaa
 13020
 gcctgacatg aaggaagagg agactcttcg aggagcactt tgggtccgga gggcgagact
 13080
 60 ccggcagacg cattcccggg caggtgacca agcacggtcc ctctgaggac tggattcgcc
 13140

65

ES 2 345 596 B1

atcttcttat atctgctgct aaatcgccaa gcccggaaga ttagggttgt ttctgggatt
13200

5 cctgtagaca caccacacca catacacaca tatatatata ttatatatat aaataaatat
13260

atattgttta tatataaaat atatatatat tctttttttt aaattaactc tgctaattgtt
13320

10 attggtgtct tcaactggata tgtttgactg ctgtggactt gtgttgggag gaggatgtcc
13380

tcaactcggat gccgacacgg gagacaatgg gatgaaaggc ttcagtgtgg tctgagagag
13440

15 gccgaagtcc tttgcctgc cggggagcaa gcaaggccag ggcacggggg cacattggct
13500

cacttccaga aacacgacaa acccattcct ggccctgagt caagaggaca gagagacaga
13560

20 tgatgacaga gaaagagata aagatgccgg ttccaaccag aagtttgggg agcctcagga
13620

catggcatgc tttgtggatc cccatgatag tctacaaaag caccctgccc ctctgggcac
13680

25 tgccctggaag aatcgggagc ctggccagcc ttcagctcgc tcctccactt ctgaggggccc
13740

30 taggaggcct cccacaggtg tcccggcaag agaagacacg gtggtggaag aagaggcctg
13800

gtaatggccc ctctcctg gacccttcg tcctctcctt accccacctc ctgggtacag
13860

35 cccaggagga ccttgtgtga tcagaccatt gaaaccacta attctgtccc caggagactt
13920

ggctgtgtgt gtgagtggct tacccttcct catcttcctt tccaaggca cagagcaatg
13980

40 gggcaggacc cgcaagcccc tcacggaggc agagaaaaga gaaagtgttt tatatacggt
14040

acttatntaa tagccctttt taattagaaa ttaaacacagt taatttaatt aaagagttagg
14100

45 gtttttttca gtattcttgg ttaatattta atttcaacta tttatgagat gtatctctcg
14160

50 ctctctctta tttgtacttg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg
14220

tgtatgaaat ctgtgtttcc aatctctctc tcccagatcg gtgacagtca ctgacttctc
14280

55 ctgagaagat atttaatttt gctaacactc agctctgccc tcccttctcc ccaccacaca
14340

ttcctttgaa ataaggtttc aatatacatt tacatactat atatataatt ggcaacttgt
14400

60 gtttgtatat aaatatatat atatatatat atgtttatgt atatatgtga ttctgataaa
14460

65

ES 2 345 596 B1

atagacattg ctattctggt ttttatatgt aaaaacaaaa caagaaaaat agagaattct
14520

5 acatactaaa tctctctcct tttttaattt taatatttgt ttcatttat ttattggtgc
14580

tactgtttat ccgtaataat tgtgggggaa aaagatatta acatcacgtc tttgtctcta
14640

10 gagcagtttt ccgagatatt ccgtagtaca tatttatttt taaacagcaa caaagaata
14700

cgatatatc ttaaaaaaaaa aagcattttg tattaagaa ttgaattctg atctcaaa
14758

15 <210> 3

<211> 191

<212> PRT

20 <213> *Homo sapiens*

<400> 3

25 Met Asn Phe Leu Leu Ser Trp Val His Trp Ser Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

Tyr Leu His His Ala Lys Trp Ser Gln Ala Ala Pro Met Ala Glu Gly
20 25 30

30

Gly Gly Gln Asn His His Glu Val Val Lys Phe Met Asp Val Tyr Gln
35 40 45

35

Arg Ser Tyr Cys His Pro Ile Glu Thr Leu Val Asp Ile Phe Gln Glu
50 55 60

40

Tyr Pro Asp Glu Ile Glu Tyr Ile Phe Lys Pro Ser Cys Val Pro Leu
65 70 75 80

Met Arg Cys Gly Gly Cys Cys Asn Asp Glu Gly Leu Glu Cys Val Pro
85 90 95

45

Thr Glu Glu Ser Asn Ile Thr Met Gln Ile Met Arg Ile Lys Pro His
100 105 110

50

Gln Gly Gln His Ile Gly Glu Met Ser Phe Leu Gln His Asn Lys Cys
115 120 125

55

Glu Cys Arg Pro Lys Lys Asp Arg Ala Arg Gln Glu Asn Pro Cys Gly
130 135 140

60

Pro Cys Ser Glu Arg Arg Lys His Leu Phe Val Gln Asp Pro Gln Thr
145 150 155 160

Cys Lys Cys Ser Cys Lys Asn Thr Asp Ser Arg Cys Lys Ala Arg Gln
165 170 175

65

Leu Glu Leu Asn Glu Arg Thr Cys Arg Cys Asp Lys Pro Arg Arg
180 185 190

ES 2 345 596 B1

<210> 4

<211> 3542

<212> DNA

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 4

10 **ggcttggggc agccgggtag ctcggaggtc gtggcgctgg gggctagcac cagcgctctg**
 60

tcgggaggcg cagcggttag gtggaccggt cagcggactc accggccagg gcgctcggtg
 120

15 **ctggaatttg atattcattg atccgggttt tatccctctt cttttttctt aacattttt**
 180

ttttaaact gtattgttc tcgttttaat ttatttttgc ttgccattcc ccacttgaat
 240

20 **cgggccgacg gcttggggag attgctctac ttccccaat cactgtggat tttgaaacc**
 300

agcagaaaga ggaaagaggt agcaagagct ccagagagaa gtcgaggaag agagagacgg
 360

25 **ggtcagagag agcgcgcggg cgtgcgagca gcgaaagcga caggggcaaa gtgagtgacc**
 420

tgcttttggg ggtgaccgcc ggagcgcggc gtgagccctc ccccttggga tcccgcagct
 480

30 **gaccagtgcg gctgacggac agacagacag acaccgcccc cagccccagc taccacctcc**
 540

tccccggccg gcggcggaca gtggacgcgg cggcgagccg cgggcagggg ccggagcccc
 600

cgccccgagg cggggtggag ggggtcgggg ctcgcggcgt cgcactgaaa cttttcgtcc
 660

40 **aacttctggg ctgttctcgc ttcggaggag cctgtgtccg cgcgggggaa gccgagccga**
 720

gcggagccgc gagaagtgct agctcgggcc gggaggagcc gcagccggag gagggggagg
 780

45 **aggaagaaga gaaggaagag gagagggggc cgcagtggcg actcggcgct cggaagccgg**
 840

gctcatggac gggtgaggcg gcggtgtgcg cagacagtgc tccagccgcy cgcgctcccc
 900

aggccctggc ccgggcctcg ggccggggag gaagagtagc tcgccgaggc gccgaggaga
 960

55 **gcgggccgcc ccacagcccg agccggagag ggagcgcgag ccgcgccggc cccggtcggg**
 1020

cctccgaaac catgaacttt ctgctgtctt ggggtgattg gagccttgcc ttgctgctct
 1080

60 **acctccacca tgccaagtgg tcccaggctg cacccatggc agaaggagga gggcagaatc**

65

ES 2 345 596 B1

1140

atcacgaagt ggtgaagttc atggatgtct atcagcgag ctactgccat ccaatcgaga
1200

5

ccctgggtgga catcttccag gagtaccctg atgagatcga gtacatcttc aagccatcct
1260

10

gtgtgcccct gatgcatgac gggggctgct gcaatgacga gggcctggag tgtgtgcca
1320

ctgaggagtc caacatcacc atgcagatta tgcggatcaa acctcacaa ggccagcaca
1380

15

taggagagat gagcttccta cagcacaaca aatgtgaatg cagaccaaag aaagatagag
1440

caagacaaga aaatccctgt gggccttgct cagagcggag aaagcatttg tttgtacaag
1500

20

atccgcagac gtgtaaagt tcctgcaaaa acacagactc gcggtgcaag gcgagggcagc
1560

ttgagttaa cgaacgtact tgcagatgtg acaagccgag gcggtgagcc gggcaggagg
1620

25

aaggagcctc cctcaggggt tcgggaacca gatctctcac caggaaagac tgatacagaa
1680

cgatcgatac agaaaccacg ctgccgccac cacaccatca ccatcgacag aacagtcctt
1740

30

aatccagaaa cctgaaatga aggaagagga gactctgcgc agagcacttt ggggccggag
1800

ggcgagactc cggcggaagc attcccgggc gggtgacca gcacgggtccc tcttgaatt
1860

35

ggattcgcca ttttattttt cttgctgcta aatcaccgag cccggaagat tagagagttt
1920

40

tatttctggg attcctgtag acacaccac ccacatacat acatttatat atatatatat
1980

tatatatata taaaataaa tatctctatt ttatatatat aaaatatata tattcttttt
2040

45

ttaaattaac agtgctaagt ttattggtgt cttcactgga tgtatttgac tgctgtggac
2100

ttgagttggg aggggaatgt tcccactcag atcctgacag ggaagaggag gagatgagag
2160

50

actctggcat gatctttttt ttgtcccact tgggtggggcc agggctctct cccctgcca
2220

ggaatgtgca aggccagggc atgggggcaa atatgacca gttttgggaa caccgacaaa
2280

55

cccagccctg gcgctgagcc tctctacccc aggtcagacg gacagaaaga cagatcacag
2340

60

gtacagggat gaggacaccg gctctgacca ggagtttggg gagcttcagg acattgctgt
2400

gctttgggga ttccctccac atgctgcacg cgcactctgc cccaggggc actgcctgga

65

ES 2 345 596 B1

2460

agattcagga gcctgggagg ccttcgctta ctctcacctg cttctgagtt gcccaggaga
2520

5 ccactggcag atgtcccggc gaagagaaga gacacattgt tggaagaagc agcccatgac
2580

10 agctccccctt cctgggactc gccctcatcc tcttcctgct ccccttcctg ggggtgcagcc
2640

taaaaggacc tatgtcctca caccattgaa accactagtt ctgtcccccc aggagacctg
2700

15 gttgtgtgtg tgtgagtggg tgaccttcct ccattcccctg gtccttcctt tcccttcccg
2760

aggcacagag agacagggca ggatccacgt gccattgtg gaggcagaga aaagagaaaag
2820

20 tgttttatat acgg tactta ttaatatcc ctttttaatt agaaattaa acagttaatt
2880

taattaaaga gtagggtttt ttttcagtat tcttggttaa tatttaattt caactattta
2940

25 tgagatgtat cttttgctct ctcttgctct cttatttgta ccggtttttg tatataaaat
3000

tcattgttcc aatctctctc tcctgatcg gtgacagtca cttagcttatc ttgaacagat
3060

30 atttaatttt gctaactc agctctgcc tccccgatcc cctggctccc cagcacacat
3120

35 tcctttgaaa taaggtttca atatacatct acatactata tatatatttg gcaacttgta
3180

tttgtgtgta tatatatata tatatgttta tgtatatatg tgattctgat aaaatagaca
3240

40 ttgctattct gttttttata tgtaaaaaaca aaacaagaaa aaatagagaa ttctacatac
3300

taaatctctc tcctttttta attttaatat ttgttatcat ttattttattg gtgctactgt
3360

45 ttatccgtaa taattgtggg gaaaagatat taacatcacg tctttgtctc tagtgcagtt
3420

50 tttcgagata ttccgtagta catatttatt tttaaacaac gacaaagaaa tacagatata
3480

tcttaaaaaa aaaaaagcat tttgtattaa agaatttaat tctgatctca aaaaaaaaaa
3540

55 aa
3542

<210> 5

<211> 190

60 <212> PRT

<213> *Mus musculus*

65

ES 2 345 596 B1

<400> 5

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

<210> 6

<211> 3475

50 <212> DNA

<213> *Mus musculus*

<400> 6

55 agcgcagagg cttggggcag ccgagctgca gcgaggccgc ggcactgggg gcgagctgag
 60
 60 cggcggcagc ggagctctgt cgcgagacgc agcgacaagg cagactattc agcggactca
 120
 ccagcccggg agtctgtgct ctgggatttg atattcaaac ctcttaattt tttttctta
 180
 65 aactgtattg ttttacgctt taatttattt ttgcttctta ttcccctctt aaatcgtgcc
 240

ES 2 345 596 B1

aacggtttga ggaggttggg tcttcaactcc ctcaaatcac ttcggattgt ggaaatcagc
300

5 agacgaaaga ggtatcaaga gctccagaga gaagtcaagg aagagagaga gagaccggtc
360

agagagagcg cgctggcgag cgaacagaga gagggacagg ggcaaagtga ctgacctgct
420

10 tttgggggtg accgccagag cgcggcgtag gccctcccc ttgggatctt gcatcggacc
480

agtcgctg acggacagac agacagacac cccccccagc cccagcggcc acctcctcgc
540

15 cggcgggctg ccgacggtag acgcggcggc gagccgcgag gaaccgaagc ccgcgcccgg
600

20 aggcgggggtg gagggggctg gggctcgcgg gattgcacgg aaacttttcg tccaacttct
660

gggctcttct cgctccgtag tagccgtggg ctgcgccgca ggagacaaac cgatcggagc
720

25 tgggagaagt gctagctcgg gcctggagaa gccggggccc gagaagagag gggaggaaga
780

gaaggaagag gagagggggc cgcagtggg gctcggctct caggagccga gctcatggac
840

30 gggtgaggcg gccgtgtgag cagacagtgc tccagccgag cgcgcgcccc aggccccggc
900

ccgggcctcg gttccagaag ggagaggagc ccgccaaggc gcgcaagaga gcgggctgcc
960

35 tcgcagtccg agccggagag ggagcgcgag ccgcgccggc cccggacggg cctccgaaac
1020

40 catgaacttt ctgctctt gggtgactg gaccctggct ttactgctgt acctccacca
1080

tgccaagtgg tcccaggctg caccacgac agaaggagag cagaagtccc atgaagtgat
1140

45 caagtcatg gatgtctacc agcgaagcta ctgccgtccg attgagacct tgggtggacat
1200

cttccaggag taccgccgag agatagagta catcttcaag ccgtcctgtg tgccgctgat
1260

50 gcgctgtgca ggctgctgta acgatgaagc cctggagtgc gtgcccacgt cagagagcaa
1320

catcaccatg cagatcatgc ggatcaaacc tcaccaaagc cagcacatag gagagatgag
1380

55 cttctacag cacagcagat gtgaatgcag accaaagaaa gacagaacaa agccagaaaa
1440

60 tcaactgtgag ccttgctcag agcggagaaa gcatttgttt gtccaagatc cgagacgtg
1500

taaagtgtcc tgcaaaaaca cagactcgcg ttgcaaggcg aggcagcttg agttaaacga
1560

65

ES 2 345 596 B1

acgtacttgc agatgtgaca agccaaggcg gtgagccagg ctgcaggaag gagcctccct
 1620
 5 cagggtttcg ggaaccagac ctctcaccgg aaagaccgat taaccatgtc accaccacgc
 1680
 catcatcgtc accgttgaca gaacagtcct taatccagaa agcctgacat gaaggaagag
 1740
 10 gagactcttc gaggagcact ttgggtccgg agggcgagac tccggcagac gcattcccgg
 1800
 gcaggtgacc aagcacggtc cctcgtggga ctggattcgc cattttctta tatctgctgc
 1860
 15 taaatcgcca agcccgaag attagggttg tttctgggat tcctgtagac acaccacccc
 1920
 acatacacac atatatatat attatatata taaataaata tatatgtttt atatataaaa
 1980
 20 tatatatata ttcttttttt taaattaact ctgctaattgt tattggtgtc ttcactggat
 2040
 atgtttgact gctgtggact tgtgttggga ggaggatgtc ctcaactcga tgccgacacg
 2100
 25 ggagacaatg ggatgaaagg cttcagtgtg gtctgagaga ggccgaagtc cttttgcctg
 2160
 30 ccggggagca agcaaggcca gggcacgggg gcacattggc tcacttccag aaacacgaca
 2220
 aaccattcc tggccctgag tcaagaggac agagagacag atgatgacag agaaagagat
 2280
 35 aaagatgccg gttccaacca gaagtttggg gagcctcagg acatggcatg ctttgtggat
 2340
 ccccatgata gtctacaaaa gcaccccgcc cctctgggca ctgcctggaa gaatcgggag
 2400
 40 cctggccagc cttcagctcg ctctccact tctgaggggc ctaggaggcc tcccacaggt
 2460
 gtcccggcaa gagaagacac ggtggtggaa gaagaggcct ggtaatggcc cctcctctg
 2520
 45 ggacccttc gtcctctct taccacact cctgggtaca gcccaggagg accttgtgtg
 2580
 50 atcagaccat tgaaccact aattctgtcc ccaggagact tggctgtgtg tgtgagtggc
 2640
 ttacccttcc tcatcttccc ttccaaggc acagagcaat ggggcaggac ccgcaagccc
 2700
 55 ctcacggagg cagagaaaag agaaagtgtt ttatatacgg tacttattta atagcccttt
 2760
 ttaattagaa attaaaacag ttaatttaat taaagagtag ggtttttttc agtattcttg
 2820
 60 gttaatattt aatttcaact atttatgaga tgtatctctc gctctctctt atttgtactt
 2880
 65

ES 2 345 596 B1

gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtatgaaa tctgtgtttc
 2940
 5 caatctctct ctcccagatc ggtgacagtc actagcttgt cctgagaaga tatttaattt
 3000
 tgctaacact cagctctgcc ctcccttgtc cccaccacac attcctttga aataaggttt
 3060
 10 caatatacat ttacatacta tatatatatt tggcaacttg tgtttgata taaatatata
 3120
 tatatatata tatgtttatg tatatatgtg attctgataa aatagacatt gctattctgt
 3180
 15 tttttatatg taaaaacaaa acaagaaaaa tagagaattc tacatactaa atctctctcc
 3240
 ttttttaatt ttaatatttg ttatcattta tttattggtg ctactgttta tccgtaataa
 3300
 20 ttgtggggga aaaagatatt aacatcacgt ctttgtctct agagcagttt tccgagatat
 3360
 25 tccgtagtac atatttattt ttaaacagca acaaagaaat acagatatat cttaaaaaaa
 3420
 aaagcatttt gtattaaaga attgaattct gatctcaaaa aaaaaaaaaa aaaaa
 3475

30 <210> 7
 <211> 1338
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

35 <400> 7

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

ES 2 345 596 B1

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

ES 2 345 596 B1

| | 370 | | | | | 375 | | | | | | 380 | | | | |
|----|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 5 | Thr 385 | Arg | Gly | Tyr | Ser | Leu 390 | Ile | Ile | Lys | Asp | Val 395 | Thr | Glu | Glu | Asp | Ala 400 |
| | Gly | Asn | Tyr | Thr | Ile 405 | Leu | Leu | Ser | Ile | Lys 410 | Gln | Ser | Asn | Val | Phe 415 | Lys |
| 10 | Asn | Leu | Thr | Ala 420 | Thr | Leu | Ile | Val | Asn 425 | Val | Lys | Pro | Gln | Ile 430 | Tyr | Glu |
| 15 | Lys | Ala | Val 435 | Ser | Ser | Phe | Pro | Asp 440 | Pro | Ala | Leu | Tyr | Pro 445 | Leu | Gly | Ser |
| 20 | Arg | Gln 450 | Ile | Leu | Thr | Cys | Thr 455 | Ala | Tyr | Gly | Ile | Pro 460 | Gln | Pro | Thr | Ile |
| 25 | Lys 465 | Trp | Phe | Trp | His | Pro 470 | Cys | Asn | His | Asn | His 475 | Ser | Glu | Ala | Arg | Cys 480 |
| | Asp | Phe | Cys | Ser | Asn 485 | Asn | Glu | Glu | Ser | Phe 490 | Ile | Leu | Asp | Ala | Asp 495 | Ser |
| 30 | Asn | Met | Gly | Asn 500 | Arg | Ile | Glu | Ser | Ile 505 | Thr | Gln | Arg | Met | Ala 510 | Ile | Ile |
| 35 | Glu | Gly | Lys 515 | Asn | Lys | Met | Ala | Ser 520 | Thr | Leu | Val | Val | Ala 525 | Asp | Ser | Arg |
| 40 | Ile | Ser 530 | Gly | Ile | Tyr | Ile | Cys 535 | Ile | Ala | Ser | Asn | Lys 540 | Val | Gly | Thr | Val |
| 45 | Gly 545 | Arg | Asn | Ile | Ser | Phe 550 | Tyr | Ile | Thr | Asp | Val 555 | Pro | Asn | Gly | Phe | His 560 |
| | Val | Asn | Leu | Glu | Lys 565 | Met | Pro | Thr | Glu | Gly 570 | Glu | Asp | Leu | Lys | Leu 575 | Ser |
| 50 | Cys | Thr | Val | Asn 580 | Lys | Phe | Leu | Tyr | Arg 585 | Asp | Val | Thr | Trp | Ile 590 | Leu | Leu |
| 55 | Arg | Thr | Val 595 | Asn | Asn | Arg | Thr | Met 600 | His | Tyr | Ser | Ile | Ser 605 | Lys | Gln | Lys |
| 60 | Met | Ala 610 | Ile | Thr | Lys | Glu | His 615 | Ser | Ile | Thr | Leu | Asn 620 | Leu | Thr | Ile | Met |
| | Asn 625 | Val | Ser | Leu | Gln | Asp 630 | Ser | Gly | Thr | Tyr | Ala 635 | Cys | Arg | Ala | Arg | Asn 640 |

65

ES 2 345 596 B1

Val Tyr Thr Gly Glu₆₄₅ Glu Ile Leu Gln Lys₆₅₀ Lys Glu Ile Thr Ile Arg
 5 Asp Gln Glu Ala₆₆₀ Pro Tyr Leu Leu Arg₆₆₅ Asn Leu Ser Asp His₆₇₀ Thr Val
 10 Ala Ile Ser₆₇₅ Ser Ser Thr Thr Leu₆₈₀ Asp Cys His Ala Asn₆₈₅ Gly Val Pro
 15 Glu Pro Gln Ile Thr Trp Phe₆₉₅ Lys Asn Asn His Lys₇₀₀ Ile Gln Gln Glu
 20 Pro Gly Ile Ile Leu Gly₇₁₀ Pro Gly Ser Ser Thr₇₁₅ Leu Phe Ile Glu Arg₇₂₀
 25 Val Thr Glu Glu Asp₇₂₅ Glu Gly Val Tyr His₇₃₀ Cys Lys Ala Thr Asn₇₃₅ Gln
 30 Lys Gly Ser Val₇₄₀ Glu Ser Ser Ala Tyr₇₄₅ Leu Thr Val Gln Gly₇₅₀ Thr Ser
 35 Asp Lys Ser₇₅₅ Asn Leu Glu Leu Ile₇₆₀ Thr Leu Thr Cys Thr₇₆₅ Cys Val Ala
 40 Ala Thr₇₇₀ Leu Phe Trp Leu Leu₇₇₅ Leu Thr Leu Phe Ile₇₈₀ Arg Lys Met Lys
 45 Arg Ser Ser Ser Glu Ile₇₉₀ Lys Thr Asp Tyr Leu₇₉₅ Ser Ile Ile Met Asp₈₀₀
 50 Pro Asp Glu Val Pro₈₀₅ Leu Asp Glu Gln Cys₈₁₀ Glu Arg Leu Pro Tyr₈₁₅ Asp
 55 Ala Ser Lys Trp₈₂₀ Glu Phe Ala Arg Glu₈₂₅ Arg Leu Lys Leu Gly₈₃₀ Lys Ser
 60 Leu Gly Arg₈₃₅ Gly Ala Phe Gly Lys₈₄₀ Val Val Gln Ala Ser₈₄₅ Ala Phe Gly
 65 Ile Lys₈₅₀ Lys Ser Pro Thr Cys₈₅₅ Arg Thr Val Ala Val₈₆₀ Lys Met Leu Lys
 70 Glu Gly Ala Thr Ala Ser₈₇₀ Glu Tyr Lys Ala Leu₈₇₅ Met Thr Glu Leu Lys₈₈₀
 75 Ile Leu Thr His Ile₈₈₅ Gly His His Leu Asn₈₉₀ Val Val Asn Leu Leu₈₉₅ Gly
 80 Ala Cys Thr Lys Gln Gly Gly Pro Leu Met Val Ile Val Glu Tyr Cys

ES 2 345 596 B1

| | 900 | | 905 | | 910 | | | | | | | | | | | | |
|----|------------|-------------|------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|------------|------------|------------|--|
| 5 | Lys | Tyr | Gly 915 | Asn | Leu | Ser | Asn | Tyr 920 | Leu | Lys | Ser | Lys | Arg 925 | Asp | Leu | Phe | |
| 10 | Phe | Leu 930 | Asn | Lys | Asp | Ala | Ala 935 | Leu | His | Met | Glu | Pro 940 | Lys | Lys | Glu | Lys | |
| 15 | Met 945 | Glu | Pro | Gly | Leu | Glu 950 | Gln | Gly | Lys | Lys | Pro 955 | Arg | Leu | Asp | Ser | Val 960 | |
| 20 | Thr | Ser | Ser | Glu | Ser 965 | Phe | Ala | Ser | Ser | Gly 970 | Phe | Gln | Glu | Asp | Lys 975 | Ser | |
| 25 | Leu | Ser | Asp | Val 980 | Glu | Glu | Glu | Glu | Asp 985 | Ser | Asp | Gly | Phe | Tyr 990 | Lys | Glu | |
| 30 | Pro | Ile | Thr 995 | Met | Glu | Asp | Leu | Ile 1000 | Ser | Tyr | Ser | Phe | Gln 1005 | Val | Ala | Arg | |
| 35 | Gly | Met 1010 | Glu | Phe | Leu | Ser | Ser 1015 | Arg | Lys | Cys | Ile | His 1020 | Arg | Asp | Leu | | |
| 40 | Ala | Ala 1025 | Arg | Asn | Ile | Leu | Leu 1030 | Ser | Glu | Asn | Asn | Val 1035 | Val | Lys | Ile | | |
| 45 | Cys | Asp 1040 | Phe | Gly | Leu | Ala | Arg 1045 | Asp | Ile | Tyr | Lys | Asn 1050 | Pro | Asp | Tyr | | |
| 50 | Val | Arg 1055 | Lys | Gly | Asp | Thr | Arg 1060 | Leu | Pro | Leu | Lys | Trp 1065 | Met | Ala | Pro | | |
| 55 | Glu | Ser 1070 | Ile | Phe | Asp | Lys | Ile 1075 | Tyr | Ser | Thr | Lys | Ser 1080 | Asp | Val | Trp | | |
| 60 | Ser | Tyr 1085 | Gly | Val | Leu | Leu | Trp 1090 | Glu | Ile | Phe | Ser | Leu 1095 | Gly | Gly | Ser | | |
| 65 | Pro | Tyr 1100 | Pro | Gly | Val | Gln | Met 1105 | Asp | Glu | Asp | Phe | Cys 1110 | Ser | Arg | Leu | | |
| 70 | Arg | Glu 1115 | Gly | Met | Arg | Met | Arg 1120 | Ala | Pro | Glu | Tyr | Ser 1125 | Thr | Pro | Glu | | |
| 75 | Ile | Tyr 1130 | Gln | Ile | Met | Leu | Asp 1135 | Cys | Trp | His | Arg | Asp 1140 | Pro | Lys | Glu | | |
| 80 | Arg | Pro 1145 | Arg | Phe | Ala | Glu | Leu 1150 | Val | Glu | Lys | Leu | Gly 1155 | Asp | Leu | Leu | | |

ES 2 345 596 B1

Gln Ala Asn Val Gln Gln Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Pro Ile Asn
 1160 1165 1170
 5 Ala Ile Leu Thr Gly Asn Ser Gly Phe Thr Tyr Ser Thr Pro Ala
 1175 1180 1185
 10 Phe Ser Glu Asp Phe Phe Lys Glu Ser Ile Ser Ala Pro Lys Phe
 1190 1195 1200
 15 Asn Ser Gly Ser Ser Asp Asp Val Arg Tyr Val Asn Ala Phe Lys
 1205 1210 1215
 Phe Met Ser Leu Glu Arg Ile Lys Thr Phe Glu Glu Leu Leu Pro
 1220 1225 1230
 20 Asn Ala Thr Ser Met Phe Asp Asp Tyr Gln Gly Asp Ser Ser Thr
 1235 1240 1245
 25 Leu Leu Ala Ser Pro Met Leu Lys Arg Phe Thr Trp Thr Asp Ser
 1250 1255 1260
 30 Lys Pro Lys Ala Ser Leu Lys Ile Asp Leu Arg Val Thr Ser Lys
 1265 1270 1275
 35 Ser Lys Glu Ser Gly Leu Ser Asp Val Ser Arg Pro Ser Phe Cys
 1280 1285 1290
 40 His Ser Ser Cys Gly His Val Ser Glu Gly Lys Arg Arg Phe Thr
 1295 1300 1305
 Tyr Asp His Ala Glu Leu Glu Arg Lys Ile Ala Cys Cys Ser Pro
 1310 1315 1320
 45 Pro Pro Asp Tyr Asn Ser Val Val Leu Tyr Ser Thr Pro Pro Ile
 1325 1330 1335

<210> 8

<211> 5187

<212> DNA

50 <213> *Homo sapiens*

<400> 8

55 atcgagggtcc gcgggaggct cggagcgcgc caggcggaca ctctctcgg ctctccccg
 60
 gcagcggcgg cggctcggag cgggctccgg ggctcgggtg cagcggccag cgggcgcctg
 120
 60 gcggcgagga ttaccgggg aagtggttgt ctctggctg gagccgcgag acgggcgctc
 180
 agggcgcggg gccggcggcg gcgaacgaga ggacggactc tggcggccgg gtcgttggcc
 240
 65

ES 2 345 596 B1

gcggggagcg cgggcaccgg gcgagcaggc cgcgtcgcgc tcaccatggt cagctactgg
300

5 gacaccgggg tcctgctgtg cgcgctgctc agctgtctgc ttctcacagg atctagtcca
360

ggttcaaaat taaaagatcc tgaactgagt ttaaaaggca cccagcacat catgcaagca
420

10 ggcagacac tgcactcca atgcaggggg gaagcagccc ataatgggtc tttgcctgaa
480

atggtgagta aggaaagcga aaggctgagc ataactaat ctgcctgtgg aagaaatggc
540

15 aaacaattct gcagtacttt aaccttgaac acagctcaag caaaccacac tggcttctac
600

agctgcaa atctagctgt acctacttca aagaagaagg aaacagaatc tgcaatctat
660

20 atatttatta gtgatacagg tagaccttc gtagagatgt acagtgaat ccccgaatt
720

atacacatga ctgaaggaag ggagctcgtc attccctgcc gggttacgtc acctaacatc
780

25 actgttactt taaaaagtt tccacttgac actttgatcc ctgatggaaa acgcataatc
840

30 tgggacagta gaaagggctt catcatatca aatgcaacgt acaaagaaat agggcttctg
900

acctgtgaag caacagtcaa tgggcatttg tataagacia actatctcac acatcgacia
960

35 accaatacaa tcatagatgt ccaataagc acaccacgcc cagtcaaatt acttagaggc
1020

catactcttg tcctcaattg tactgctacc actcccttga acacgagagt tcaaatgacc
1080

40 tggagttacc ctgatgaaaa aaataagaga gcttccgtaa ggcgacgaat tgaccaagc
1140

45 aattcccatg ccaacatatt ctacagtgtt cttactattg acaaatgca gaacaaagc
1200

aaaggacttt atacttgtcg tgtaaggagt ggaccatcat tcaaatctgt taacacctca
1260

50 gtgcatatat atgataaagc attcatcact gtgaaacatc gaaaacagca ggtgcttgaa
1320

accgtagctg gcaagcggtc ttaccggctc tctatgaaag tgaaggcatt tccctcgccg
1380

55 gaagtgtat ggttaaaaga tgggttacct gcgactgaga aatctgctcg ctatttgact
1440

cgtagctact cgtaattat caaggacgta actgaagagg atgcagggaa ttatacaatc
1500

60 ttgctgagca taaaacagtc aaatgtgttt aaaaacctca ctgccactct aattgtcaat
1560

65

ES 2 345 596 B1

gtgaaacccc agatttacga aaaggccgtg tcatcgtttc cagaccggc tctctacca
 1620
 5 ctgggcagca gacaaatcct gacttgacc gcatatggta tccctcaacc tacaatcaag
 1680
 tggttctggc acccctgtaa ccataatcat tccgaagcaa ggtgtgactt ttgttccaat
 1740
 10 aatgaagagt cttttatcct ggatgctgac agcaacatgg gaaacagaat tgagagcatc
 1800
 actcagcgca tggcaataat agaaggaaag aataagatgg ctagcacctt ggttgaggct
 1860
 15 gactctagaa tttctggaat ctacatttgc atagcttcca ataaagtgg gactgtggga
 1920
 agaaacataa gcttttatat cacagatgtg ccaaatgggt ttcattgtaa cttggaaaaa
 1980
 20 atgccgacgg aaggagagga cctgaaactg tcttgacag ttaacaagt cttatacaga
 2040
 gacgttactt ggattttact gcggacagtt aataacagaa caatgcacta cagtattagc
 2100
 25 aagcaaaaaa tggccatcac taaggagcac tccatcactc ttaatcttac catcatgaat
 2160
 gtttcctgc aagattcagg cacctatgcc tgacagacca ggaatgtata cacaggggaa
 2220
 30 gaaatcctcc agaagaaaga aattacaatc agagatcagg aagcaccata cctcctgcga
 2280
 35 aacctcagtg atcacacagt ggccatcagc agttccacca ctttagactg tcatgcta
 2340
 ggtgtccccg agcctcagat cacttggttt aaaaacaacc acaaaataca acaagagcct
 2400
 40 ggaattattt taggaccagg aagcagcacg ctgtttattg aaagagtcac agaagaggat
 2460
 gaagggtgtc atcactgcaa agccaccaac cagaagggct ctgtggaaag ttcagcatac
 2520
 45 ctactgttc aaggaacctc ggacaagtct aatctggagc tgatcactct aacatgcacc
 2580
 50 tgtgtggctg cgactctctt ctggctccta ttaaccctct ttatccgaaa aatgaaaagg
 2640
 tcttcttctg aaataaagac tgactaccta tcaattataa tggaccaga tgaagttcct
 2700
 55 ttgatgagc agtgtgagcg gctcccttat gatgccagca agtgggagtt tgcccgggag
 2760
 agacttaaac tgggcaaact acttgaaga ggggcttttg gaaaagtgg tcaagcatca
 2820
 60 gcatttgca ttaagaaatc acctacgtgc cggactgtgg ctgtgaaaat gctgaaagag
 2880

65

ES 2 345 596 B1

5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
 60
 65

ggggccacgg ccagcgagta caaagctctg atgactgagc taaaaatctt gaccacatt
 2940
 gccaccatc tgaacgtggt taacctgctg ggagcctgca ccaagcaagg agggcctctg
 3000
 atggtgattg ttgaatactg caaatatgga aatctctcca actacctcaa gagcaaactg
 3060
 gacttatttt ttctcaacaa ggatgcagca ctacacatgg agcctaagaa agaaaaaatg
 3120
 gagccaggcc tggaacaagg caagaaacca agactagata gcgtcaccag cagcgaaagc
 3180
 tttgcgagct ccggctttca ggaagataaa agtctgagtg atggtgagga agaggaggat
 3240
 tctgacgggt tctacaagga gcccatcact atggaagatc tgatttctta cagttttcaa
 3300
 gtggccagag gcatggagtt cctgtcttcc agaaagtgca ttcacggga cctggcagcg
 3360
 agaaacattc ttttatctga gaacaactg gtgaagattt gtgattttgg ccttgcccgg
 3420
 gatatttata agaaccccga ttatgtgaga aaaggagata ctcgacttcc tctgaaatgg
 3480
 atggctcctg aatctatctt tgacaaaatc tacagcacca agagcgacgt gtggtcttac
 3540
 ggagtattgc tgtgggaaat cttctcctta ggtgggtctc catacccagg agtacaatg
 3600
 gatgaggact tttgcagtcg cctgagggaa ggcattgagga tgagagctcc tgagtactct
 3660
 actcctgaaa tctatcagat catgctggac tgctggcaca gagacccaaa agaaaggcca
 3720
 agatttgcag aacttgtgga aaaactaggt gatttgcttc aagcaaatgt acaacaggat
 3780
 ggtaaagact acatcccaat caatgccata ctgacaggaa atagtgggtt tacatactca
 3840
 actcctgcct tctctgagga cttcttcaag gaaagtattt cagctccgaa gtttaattca
 3900
 ggaagctctg atgatgtcag atacgtaaat gctttcaagt tcatgagcct ggaagaatc
 3960
 aaaacctttg aagaactttt accgaatgcc acctccatgt ttgatgacta ccagggcgac
 4020
 agcagcactc tgttggcctc tcccatgctg aagcgcttca cctggactga cagcaaacc
 4080
 aaggcctcgc tcaagattga cttgagagta accagtaaaa gtaaggagtc ggggctgtct
 4140
 gatgtcagca ggcccagttt ctgccattcc agctgtgggc acgtcagcga aggcaagcgc
 4200

ES 2 345 596 B1

aggttcacct acgaccacgc tgagctggaa aggaaaatcg cgtgctgctc cccgccccca
 4260
 5 gactacaact cggtggctct gtactccacc ccacccatct agagtttgac acgaagcctt
 4320
 atttctagaa gcacatgtgt atttataccc ccaggaaact agcttttgcc agtattatgc
 4380
 10 atatataagt ttacaccttt atctttccat gggagccagc tgctttttgt gattttttta
 4440
 atagtgcctt ttttttttg actaacaaga atgtaactcc agatagagaa atagtgacaa
 4500
 15 gtgaagaaca ctactgctaa atcctcatgt tactcagtgt tagagaaatc cttcctaaac
 4560
 ccaatgactt ccctgctcca acccccgcca cctcagggca cgcaggacca gtttgattga
 4620
 20 ggagctgcac tgatcaccca atgcatcacg taccctactg ggccagccct gcagcccaaa
 4680
 acccagggca acaagcccgt tagccccagg gatcactggc tggcctgagc aacatctcgg
 4740
 25 gagtcctcta gcaggcctaa gacatgtgag gaggaaaagg aaaaaagca aaaagcaagg
 4800
 gagaaaagag aaaccgggag aaggcatgag aaagaatttg agacgcacca tgtgggcacg
 4860
 gagggggacg gggctcagca atgccattc agtggcttcc cagctctgac ctttctacat
 4920
 35 ttgagggccc agccaggagc agatggacag cgatgagggg acattttctg gattctggga
 4980
 ggcaagaaaa ggacaaatat cttttttgga actaaagcaa attttagaac tttacctatg
 5040
 40 gaagtgggtc tatgtccatt ctcatcgtg gcatgttttg atttgtagca ctgaggggtg
 5100
 cactcaactc tgagcccata cttttggctc ctctagtaag atgcactgaa aacttagcca
 5160
 45 gagttaggtt gtctccaggc catgatg
 5187

50 <210> 9

<211> 1333

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

55

<400> 9

Met Val Ser Cys Trp Asp Thr Ala Val Leu Pro Tyr Ala Leu Leu Gly
 1 5 10 15

60

Cys Leu Leu Leu Thr Gly Tyr Gly Ser Gly Ser Lys Leu Lys Val Pro
 20 25 30

65

ES 2 345 596 B1

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

ES 2 345 596 B1

His Asn Asn Val Phe His Ser Val Leu Lys Ile Asn Asn Val Glu Ser
 290 295 300
 5 Arg Asp Lys Gly Leu Tyr Thr Cys Arg Val Lys Ser Gly Ser Ser Phe
 305 310 315 320
 10 Gln Ser Phe Asn Thr Ser Val His Val Tyr Glu Lys Gly Phe Ile Ser
 325 330 335
 15 Val Lys His Arg Lys Gln Pro Val Gln Glu Thr Thr Ala Gly Arg Arg
 340 345 350
 20 Ser Tyr Arg Leu Ser Met Lys Val Lys Ala Phe Pro Ser Pro Glu Ile
 355 360 365
 25 Val Trp Leu Lys Asp Gly Ser Pro Ala Thr Leu Lys Ser Ala Arg Tyr
 370 375 380
 30 Leu Val His Gly Tyr Ser Leu Ile Ile Lys Asp Val Thr Thr Glu Asp
 385 390 395 400
 35 Ala Gly Asp Tyr Thr Ile Leu Leu Gly Ile Lys Gln Ser Arg Leu Phe
 405 410 415
 40 Lys Asn Leu Thr Ala Thr Leu Ile Val Asn Val Lys Pro Gln Ile Tyr
 420 425 430
 45 Glu Lys Ser Val Ser Ser Leu Pro Ser Pro Pro Leu Tyr Pro Leu Gly
 435 440 445
 50 Ser Arg Gln Val Leu Thr Cys Thr Val Tyr Gly Ile Pro Arg Pro Thr
 450 455 460
 55 Ile Thr Trp Leu Trp His Pro Cys His His Asn His Ser Lys Glu Arg
 465 470 475 480
 60 Tyr Asp Phe Cys Thr Glu Asn Glu Glu Ser Phe Ile Leu Asp Pro Ser
 485 490 495
 65 Ser Asn Leu Gly Asn Arg Ile Glu Ser Ile Ser Gln Arg Met Thr Val
 500 505 510
 70 Ile Glu Gly Thr Asn Lys Thr Val Ser Thr Leu Val Val Ala Asp Ser
 515 520 525
 75 Gln Thr Pro Gly Ile Tyr Ser Cys Arg Ala Phe Asn Lys Ile Gly Thr
 530 535 540
 80 Val Glu Arg Asn Ile Lys Phe Tyr Val Thr Asp Val Pro Asn Gly Phe
 545 550 555 560

ES 2 345 596 B1

His Val Ser Leu Glu Lys Met Pro Ala Glu Gly Glu Asp Leu Lys Leu
 565 570 575
 5
 Ser Cys Val Val Asn Lys Phe Leu Tyr Arg Asp Ile Thr Trp Ile Leu
 580 585 590
 10
 Leu Arg Thr Val Asn Asn Arg Thr Met His His Ser Ile Ser Lys Gln
 595 600 605
 15
 Lys Met Ala Thr Thr Gln Asp Tyr Ser Ile Thr Leu Asn Leu Val Ile
 610 615 620
 20
 Lys Asn Val Ser Leu Glu Asp Ser Gly Thr Tyr Ala Cys Arg Ala Arg
 625 630 635 640
 25
 Asn Ile Tyr Thr Gly Glu Asp Ile Leu Arg Lys Thr Glu Val Leu Val
 645 650 655
 30
 Arg Asp Ser Glu Ala Pro His Leu Leu Gln Asn Leu Ser Asp Tyr Glu
 660 665 670
 35
 Val Ser Ile Ser Gly Ser Thr Thr Leu Asp Cys Gln Ala Arg Gly Val
 675 680 685
 40
 Pro Ala Pro Gln Ile Thr Trp Phe Lys Asn Asn His Lys Ile Gln Gln
 690 695 700
 45
 Glu Pro Gly Ile Ile Leu Gly Pro Gly Asn Ser Thr Leu Phe Ile Glu
 705 710 715 720
 50
 Arg Val Thr Glu Glu Asp Glu Gly Val Tyr Arg Cys Arg Ala Thr Asn
 725 730 735
 55
 Gln Lys Gly Ala Val Glu Ser Ala Ala Tyr Leu Thr Val Gln Gly Thr
 740 745 750
 60
 Ser Asp Lys Ser Asn Leu Glu Leu Ile Thr Leu Thr Cys Thr Cys Val
 755 760 765
 65
 Ala Ala Thr Leu Phe Trp Leu Leu Leu Thr Leu Phe Ile Arg Lys Leu
 770 775 780
 70
 Lys Arg Ser Ser Ser Glu Val Lys Thr Asp Tyr Leu Ser Ile Ile Met
 785 790 795 800
 75
 Asp Pro Asp Glu Val Pro Leu Asp Glu Gln Cys Glu Arg Leu Pro Tyr
 805 810 815

ES 2 345 596 B1

Asp Ala Ser Lys Trp Glu Phe Ala Arg Glu Arg Leu Lys Leu Gly Lys
 820 825 830
 5 Ser Leu Gly Arg Gly Ala Phe Gly Lys Val Val Gln Ala Ser Ala Phe
 835 840 845
 10 Gly Ile Lys Lys Ser Pro Thr Cys Arg Thr Val Ala Val Lys Met Leu
 850 855 860
 15 Lys Glu Gly Ala Thr Ala Ser Glu Tyr Lys Ala Leu Met Thr Glu Leu
 865 870 875 880
 20 Lys Ile Leu Thr His Ile Gly His His Leu Asn Val Val Asn Leu Leu
 885 890 895
 25 Gly Ala Cys Thr Lys Gln Gly Gly Pro Leu Met Val Ile Val Glu Tyr
 900 905 910
 30 Cys Lys Tyr Gly Asn Leu Ser Asn Tyr Leu Lys Ser Lys Arg Asp Leu
 915 920 925
 35 Phe Cys Leu Asn Lys Asp Ala Ala Leu His Met Glu Leu Lys Lys Glu
 930 935 940
 40 Ser Leu Glu Pro Gly Leu Glu Gln Gly Gln Lys Pro Arg Leu Asp Ser
 945 950 955 960
 45 Val Ser Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser Ser Phe Pro Glu Asp Arg Ser
 965 970 975
 50 Val Ser Asp Val Glu Gly Asp Glu Asp Tyr Ser Glu Ile Ser Lys Gln
 980 985 990
 55 Pro Leu Thr Met Glu Asp Leu Ile Ser Tyr Ser Phe Gln Val Ala Arg
 995 1000 1005
 60 Gly Met Glu Phe Leu Ser Ser Arg Lys Cys Ile His Arg Asp Leu
 1010 1015 1020
 65 Ala Ala Arg Asn Ile Leu Leu Ser Glu Asn Asn Val Val Lys Ile
 1025 1030 1035
 70 Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Tyr Lys Asn Pro Asp Tyr
 1040 1045 1050
 75 Val Arg Arg Gly Asp Thr Arg Leu Pro Leu Lys Trp Met Ala Pro
 1055 1060 1065
 80 Glu Ser Ile Phe Asp Lys Val Tyr Ser Thr Lys Ser Asp Val Trp
 1070 1075 1080

ES 2 345 596 B1

Ser Tyr Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Phe Ser Leu Gly Gly Ser
 1085 1090 1095
 5
 Pro Tyr Pro Gly Val Gln Met Asp Glu Asp Phe Cys Ser Arg Leu
 1100 1105 1110
 10
 Lys Glu Gly Met Arg Met Arg Thr Pro Glu Tyr Ala Thr Pro Glu
 1115 1120 1125
 15
 Ile Tyr Gln Ile Met Leu Asp Cys Trp His Lys Asp Pro Lys Glu
 1130 1135 1140
 Arg Pro Arg Phe Ala Glu Leu Val Glu Lys Leu Gly Asp Leu Leu
 1145 1150 1155
 20
 Gln Ala Asn Val Gln Gln Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Pro Leu Asn
 1160 1165 1170
 25
 Ala Ile Leu Thr Arg Asn Ser Gly Phe Thr Tyr Ser Thr Pro Thr
 1175 1180 1185
 30
 Phe Ser Glu Asp Leu Phe Lys Asp Gly Phe Ala Asp Pro His Phe
 1190 1195 1200
 35
 His Ser Gly Ser Ser Asp Asp Val Arg Tyr Val Asn Ala Phe Lys
 1205 1210 1215
 40
 Phe Met Ser Leu Glu Arg Ile Lys Thr Phe Glu Glu Leu Ser Pro
 1220 1225 1230
 45
 Asn Ser Thr Ser Met Phe Glu Asp Tyr Gln Leu Asp Thr Ser Thr
 1235 1240 1245
 50
 Leu Leu Gly Ser Pro Leu Leu Lys Arg Phe Thr Trp Thr Glu Thr
 1250 1255 1260
 55
 Lys Pro Lys Ala Ser Met Lys Ile Asp Leu Arg Ile Ala Ser Lys
 1265 1270 1275
 60
 Ser Lys Glu Ala Gly Leu Ser Asp Leu Pro Arg Pro Ser Phe Cys
 1280 1285 1290
 65
 Phe Ser Ser Cys Gly His Ile Arg Pro Val Gln Asp Asp Glu Ser
 1295 1300 1305
 Glu Leu Gly Lys Glu Ser Cys Cys Ser Pro Pro Pro Asp Tyr Asn
 1310 1315 1320
 Ser Val Val Leu Tyr Ser Ser Pro Pro Ala
 1325 1330

<210> 10

<211> 6280

ES 2 345 596 B1

<212> DNA

<213> *Mus musculus*

5 <400> 10

agcgcggtgg cggacactcc cgggaggtag tgctagtggg ggtggctgct gctcggagcg
60

10 ggctccggga ctcaagcgca gcggctagcg gacgcgggac ggcgaggatc cccccacacc
120

acccccctcg gctgcaggcg cggagaaggg ctctcgcggc gccaagcaga agcaggaggg
180

15 gaccggctcg agcggctgcg ccgtcggcct cggagagcgc gggcaccggg ccaacaggcc
240

gcgtcttgct caccatggtc agctgctggg acaccgcggt cttgccttac gcgctgctcg
300

20 ggtgtctgct tctcacagga tatggctcag ggtcgaagtt aaaagtgcct gaactgagtt
360

taaaaggcac ccagcatgtc atgcaagcag gccagactct ctttctcaag tgcaagagggg
420

25 aggcagccca ctcatggtct ctgccacga ccgtgagcca ggaggacaaa aggctgagca
480

30 tcactcccc atcggcctgt gggagggata acaggcaatt ctgcagcacc ttgaccttgg
540

acacggcgca ggccaaccac acgggcctct acacctgtag atacctccct acatctactt
600

35 cgaagaaaaa gaaagcggaa tcttcaatct acatatttgt tagtgatgca gggagtcctt
660

tcatagagat gcacactgac ataccctaac ttgtgcacat gacggaagga agacagctca
720

40 tcatccccctg ccgggtgacg tcaccctaacg tcacagtcac cctaaaaaag tttccatttg
780

atactcttac ccctgatggg caaagaataa catgggacag taggagaggc ttataatag
840

45 caaatgcaac gtacaaagag ataggactgc tgaactgcga agccaccgtc aacgggcacc
900

50 tgtaccagac aaactatctg acccatcggc agaccaatac aatcctagat gtccaaatac
960

gcccgccgag cccagtgaga ctgctccacg ggcagactct tgcctcaac tgcaccgcca
1020

55 ccacggagct caatacgagg gtgcaaatga gctggaatta ccctggtaaa gcaactaaga
1080

gagcatctat aaggcagcgg attgaccgga gccattccca caacaatgtg ttccacagtg
1140

60

65

ES 2 345 596 B1

ttcttaagat caacaatgtg gagagccgag acaaggggct ctacacctgt cgcgtgaaga
1200

5 gtgggtcctc gttccagtct ttcaacacct ccgtgcatgt gtatgaaaaa ggattcatca
1260

gtgtgaaaca tcggaagcag ccggtgcagg aaaccacagc aggaagacgg tcctatcggc
1320

10 tgtccatgaa agtgaaggcc ttcccctccc cagaaatcgt atggttaaaa gatggctcgc
1380

ctgcaacatt gaagtctgct cgctatttgg tacatggcta ctcattaatt atcaagatg
1440

15 tgacaaccga ggatgcaggg gactatacga tcttgctggg cataaagcag tcaaggctat
1500

20 ttaaaaacct cactgccact ctcattgtaa acgtgaaacc tcagatctac gaaaagtccg
1560

tgtcctcgct tccaagccca cctctctatc cgctgggcag cagacaagtc ctcacttgca
1620

25 ccgtgtatgg catcccctcg ccaacaatca cgtggctctg gcaccctgt caccacaatc
1680

actccaaaga aaggtatgac ttctgcactg agaatgaaga atcctttatc ctggatccca
1740

30 gcagcaactt aggaaacaga attgagagca tctctcagcg catgacggtc atagaaggaa
1800

caaataagac ggtagcaca ttggtggtgg ctgactctca gaccctgga atctacagct
1860

35 gccgggcctt caataaaata gggactgtgg aaagaaacat aaaattttat gtcacagatg
1920

40 tgcccgaatgg ctttcacgtt tccttggaag agatgccagc cgaaggagag gacctgaaac
1980

tgtcctgtgt ggtcaataaa ttctgtaca gagacattac ctggattctg ctacggacag
2040

45 ttaacaacag aacctatcac catagtatca gcaagcaaaa aatggccacc actcaagatt
2100

actccatcac tctgaacctt gtcacatcaaga acgtgtctct agaagactcg ggcacctatg
2160

50 cgtgcagagc caggaacata tacacagggg aagacatcct tcggaagaca gaagttctcg
2220

ttagagattc ggaagcgcca cacctgcttc aaaacctcag tgactacgag gtctccatca
2280

55 gtggctctac gaccttagac tgtcaagcta gaggtgtccc cgcgcctcag atcacttggt
2340

tcaaaaacaa ccacaaaata caacaagaac cggaattat tttaggacca ggaacagca
2400

60 cgctgtttat tgaaagagtc acagaggagg atgagggtgt ctataggtgc cgagccacca
2460

65

ES 2 345 596 B1

accagaaggg ggccgtggaa agcgcagcct acctcaccgt gcaaggaacc tcagacaagt
2520

5 caaacctgga gctgatcacg ctcacgtgca catgctgtggc tgcgaccctc ttttggctcc
2580

ttctaactct cttcatcaga aaactgaagc ggtcttcttc cgaagtaaag acagactacc
2640

10 tgtcaatcat tatggaccca gatgaagttc ccctggatga gcagtgtgaa cggctgccct
2700

atgatgccag caagtgggag tttgcacggg agagactgaa actaggcaaa tcgctcggaa
2760

15 gaggggcctt tgggaaagtc gttcaagcct ctgcatttgg cattaagaaa tcaccacct
2820

gccggactgt ggctgtgaag atgttgaaag agggggccac agccagtgag taaaaagctc
2880

20 tgatgaccga actcaagatc ttgaccaca tcggccatca tctgaatgtg gttaacctcc
2940

25 tgggagcctg cacgaagcaa ggagggcctc tgatggtgat cgtggaatac tgcaaatacg
3000

gaaacctgtc caactacctc aagagcaaac gtgacttatt ctgtctcaac aaggacgcag
3060

30 ccttgcatat ggagctcaag aaagagagcc tggaccagg cctggagcag ggccagaagc
3120

cccgcctaga cagtgtcagc agctcaagtg tcaccagctc cagcttcctt gaagaccgaa
3180

35 gcgtgagcga tgtggaagga gacgaggatt acagtgagat ctccaagcag cccctcacca
3240

tggaagacct gatttcctac agtttccaag tggccagagg catggagttt ctgtcctcca
3300

40 gaaagtgcac tcacgaggac ctggcagcga gaaacatcct tttatctgag aacaatgtgg
3360

45 tgaagatttg cgactttggc ctggcccggg atatttataa gaaccctgat tatgtgagga
3420

gaggagatac tcgacttccc ctaaaatgga tggctcctga atccatcttt gacaaggtct
3480

50 acagcaccaa gagcgatgtg tggtcctatg gcgtgttgct gtgggagatc ttctccttag
3540

ggggttctcc ataccagga gtgcaaatgg atgaagactt ctgcagccgc ctgaaggaag
3600

55 gcatgcggat gagaaccccg gagtatgcca cacctgaaat ctaccaaatac atgttggatt
3660

gctggcacia agaccccaaa gagaggcccc ggtttgctga acttgtggag aaacttgggtg
3720

60 acctgcttca agccaacgtc caacaggatg ggaaagatta catccccctc aatgccatac
3780

65

ES 2 345 596 B1

tgactagaaa cagtggcttc acatactcga cccccacctt ctctgaggac cttttcaagg
3840

5 acggcctttgc agatccacat tttcattccg gaagctctga tgatgtgaga tatgtaaacg
3900

ctttcaaatt catgagcctg gaaagaatca aaacctttga ggagctttca ccgaactcca
3960

10 cctccatgtt tgaggactat cagctggaca ctagcactct gctgggctcc cccttgctga
4020

agcggttcac ctggactgag accaagccca aggcctccat gaagatagac ttgagaatag
4080

15 cgagtaaaag caaggaggcg ggactttccg atctgccgag gcccagcttc tgctttctcca
4140

20 gctgtggcca catcaggccc gtgcaggacg atgaatctga gctgggaaag gagtcctgct
4200

gttctccacc cccagactac aactccgtgg tgttgactc ctccccgccc gcctaaagct
4260

25 tctcaccagc cccgacaacc agcccctgac agtattatac atctatgagt ttacacctat
4320

tccgctccac aggagccagc tgcttttctg gacctttaat cgtgcttttt tgttttttgt
4380

30 tttgtttggt gttgctgttt tgactaacia gaatgtaacc ccagttagt acgtgtgaag
4440

aatactattg ttagagaaat ccccccgca aagcctcagg gtaacctgga caggaaggag
4500

35 caggccttc tggcgaccgc cccgcccacc ggccatggcc ccaccaccc tccctgcagc
4560

40 tgtgggacta gaggcagtaa gccattagc tcatggctgc atgcactgac ctgctctgtc
4620

tctcttatgg aggaaagga gaacagagca aacaggaggc acaggaaaag gctttgggat
4680

45 gcgtccgtcc tgtggagccc gtgcaggagg gggctccgct atgccacttc agtgacttct
4740

cactcctggc ctccgctggt tcgggcccc ttccaagagg tatcagagca gaacatgagg
4800

50 gacgtttcct agaccagggc acatgttctc gggaaaccaca gttaatctta aatcttttcc
4860

cgggagtctt ctgttgctg tttaccatcc aaagcatatt taacatgtgt cagtgggggt
4920

55 ggcgcttggc ttctgaggcc agagccatca tcagttcctc tagtgagatg cattgaggtc
4980

60 atacccaagc ttgcaggcct gaccttcgca tactgctcac ggggaggtta gtggtccagt
5040

ttggcctagt aaggttgcct actgatgggc tcaaaagcca cattttaaac aggttttatc
5100

65

ES 2 345 596 B1

tcaagtatta atatatagac aagacactta tgcattatcc tgttttatat atccaatgaa
 5160
 5 tataactggg gcgagttaag agtcatggtc tagaaaaggg gtttctctgt acccaaactg
 5220
 ggctggttg accaagaccc agagaggcag agtggttgtc ccagctatag ttactaaact
 5280
 10 actcaccaa agttgggacc tcaactggctt ctctttactt catcatggat ttcaccatcc
 5340
 caaggcagtc tgagaggagc taaagagtat cagcccatat ttattaagca ctttatgctc
 5400
 15 cttggcacag caggtgatgt gtaatttatg caagctccct ctccagctag gactcaggat
 5460
 attagtcaat gagccatcaa aaggaaaaaa aaaaaacat cttattttca tctgtttcat
 5520
 20 acctgtctg gggctaatg acgatggcaa cagggtagac atgggaagac agggtagaaa
 5580
 agggtgcccg ctctttgggg tctagagatg agccctgggt ctctaaaatg gctctcttag
 5640
 25 aagttgatg tgcaaattat ggtctgtgtg cttaggtcgt gcacacctgc cggagccggt
 5700
 cacagctggg cagacgatga atagctgctt tgggagagca gagcatgcta gccacttaat
 5760
 30 tctctgaccg ggccagcatc atgggtacct gctcccctgt gtaccccatc cttaaggttt
 5820
 35 tctgtctgat gagactggag gccagtgca atccccactg agacagcctg cagcccactg
 5880
 tggctcttgg tgcactcacc agccaggact agacaagtag gaaagggctt ctagccacac
 5940
 40 tggagaaaaa gaaaatcagg tagggctggc caaagacatc tttgtccatt cgcaaaagct
 6000
 cttgtcggct gcagtgtgta agtcaggcga tgagacagag gctaccagag aaacggatga
 6060
 45 gaacagcagc ctgaggtttc tcatccagat atccagcaat tggggggtgg ggggaagacca
 6120
 tagatgggcc tgtattattc cgattttaat aatctaattc gtgatcatta agagacttta
 6180
 50 gtaaagtgtcc ctttcccaca aaagtaaaga aaagctatcg ggattctctg gttctgctta
 6240
 55 aagacttagc tttggagcct atgaaagttg atcagccagg
 6280
 60
 65



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 345 596

② Nº de solicitud: 200900829

③ Fecha de presentación de la solicitud: 26.03.2009

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | ⑥ Documentos citados | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|--|----------------------------|
| A | US 2004247597 A1 (CLONE SYSTEMS INCORPORATED) 09.12.2004, párrafos 1,16,24-29; reivindicaciones 1-2,9-13. | 1-26 |
| A | WO 2004087206 A2 (REGENERON PHARMACEUTICALS, INC) 14.10.2004, resumen; párrafos 3-5,19-21; reivindicaciones 1-6. | 1-26 |
| A | WO 2006015297 A2 (REGENERON PHARMACEUTICALS, INC) 09.02.2006, párrafos 1,4-6,16; reivindicaciones 1-5. | 1-26 |
| A | BLANN A. D., BELGORE F. M., McCOLLUM C. N., SILVERMAN S., LIP P. L., LIP G. Y. H. "Vascular endothelial growth factor and its receptor, Flt-1, in the plasma of patients with coronary or peripheral atherosclerosis, or type II diabetes." Clinical Science (2002) Vol. 102, página 187-194. Resumen y páginas 187-188 y 193. | 1-26 |

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

21.07.2010

Examinador

M. Jesús García Bueno

Página

1/4

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C07K 14/475 (2006.01)

C07K 14/71 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 38/18 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

C12N 5/02 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07K, A61K, C12N, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, TXTE, TXTF, MEDLINE, BIOSIS, NPL, XPESP, EMBASE, EMBL ALL..

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 21.07.2010

Declaración

| | | |
|--|-----------------------|-----------|
| Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986) | Reivindicaciones 1-26 | SÍ |
| | Reivindicaciones | NO |
| Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986) | Reivindicaciones 1-26 | SÍ |
| | Reivindicaciones | NO |

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial**. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión:

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

1. Documentos considerados:

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

| Documento | Número Publicación o Identificación | Fecha Publicación |
|-----------|--|-------------------|
| D01 | US 2004247597 A1 | 09-12-2004 |
| D02 | WO 2004/087206 A | 14-10-2004 |
| D03 | WO 2006/015297 A2 | 09-02-2006 |
| D04 | BLANN A. D., BELGORE F. M., McCOLLUM C. N., SILVERMAN S., LIP P. L., LIP G. Y. H. "Vascular endothelial growth factor and its receptor, Flt-1, in the plasma of patients with coronary or peripheral atherosclerosis, or type II diabetes." Clinical Science (2002) Vol. 102, pages 187-194. | 2002 |

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente solicitud de invención consiste en una composición que comprende el factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF), preferentemente VEGF-A 165 humano o VEGF-A 164 de ratón, y un inhibidor de su receptor de tipo 1 (VEGFR1), preferentemente un anticuerpo de VEGFR1 (reivindicaciones 1-4), y su uso para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la diabetes mellitus (reivindicaciones 5-7).

La presente solicitud de invención también consiste en una preparación combinada que comprende VEGF y un inhibidor de VEGFR1, y su uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes mellitus (reivindicaciones 8-13); una composición farmacéutica que comprende las composiciones anteriormente mencionadas (reivindicaciones 14-17), un procedimiento para la preparación de dicha composición (reivindicaciones 18-21) y un método de cultivo celular in vitro donde las células se disponen en un medio de cultivo que comprende VEGF y un inhibidor de VEGFR1 (reivindicaciones 22-26).

El documento D01 divulga métodos de tratamiento de la aterosclerosis y otras enfermedades inflamatorias, entre otras, la diabetes, mediante la administración de un antagonista de VEGFR que inhibe la unión de VEGF y/o PIGF al receptor. El antagonista es un anticuerpo que se une a VEGFR-1, de manera que VEGF y PIGF se abstienen de la unión a la del receptor VEGFR-1 (ver párrafos 1, 16, 24-29 y reivindicaciones 1-2., 9-13).

El documento D02 divulga un método de tratamiento para la diabetes en mamíferos, particularmente en humanos, que consiste en el bloqueo o la inhibición de la actividad mediada por VEGF, pudiendo ser el agente inhibidor de VEGF un anticuerpo de VEGF (ver resumen, párrafos 3-5, 19-21 y reivindicaciones 1-6).

El documento D03 divulga métodos de tratamiento de la diabetes mediante la administración de agentes capaces de disminuir los niveles séricos de glucosa, en particular, mediante la administración de agentes capaces de bloquear, inhibir, o aliviar la actividad mediada por VEGF (ver párrafos 1, 4-6 y 16, y reivindicaciones 1-5).

El documento D04 divulga la regulación de los niveles plasmáticos de VEGF por parte de su receptor Flt-1 y la posibilidad que el exceso de Flt-1 sea importante para el uso de VEGF como una nueva opción terapéutica en la aterosclerosis y la diabetes (ver resumen y páginas 187-188 y 193).

La invención reivindicada difiere principalmente de los documentos citados en que ninguno de los documentos muestra una composición que comprenda VEGF junto con un inhibidor de su receptor, VEGFR-1.

Por lo tanto, los documentos D01, D02, D03 y D04 son solo documentos que reflejan el estado de la técnica. En consecuencia la invención es nueva y se considera que implica actividad inventiva y que tiene aplicación industrial.

1. NOVEDAD (Art. 6 Ley 11/1986) Y ACTIVIDAD INVENTIVA (Art. 8 ley 11/1986).

Las reivindicaciones 1-26 parecen ser nuevas e implican actividad inventiva en el sentido de los art. 6 y 8 de la Ley 11/1986.