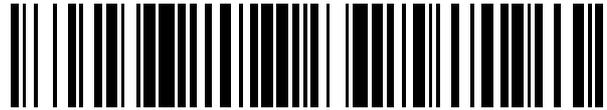


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 648 694**

21 Número de solicitud: 201630745

51 Int. Cl.:

G01N 33/48 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

03.06.2016

43 Fecha de publicación de la solicitud:

05.01.2018

56 Se remite a la solicitud internacional:

PCT/ES2017/070400

71 Solicitantes:

**SERVICIO ANDALUZ DE SALUD (100.0%)
Avda. de la Constitución, 18
41071 Sevilla ES**

72 Inventor/es:

**LÓPEZ ESCÁMEZ, José Antonio ;
FREJO NAVARRO, Lidia;
ESPINOSA SÁNCHEZ, Juan Manuel y
REQUENA NAVARRO, María Teresa**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

54 Título: **Citoquinas proinflamatorias como marcador diagnóstico en el síndrome vestibular episódico.**

57 Resumen:

Citoquinas proinflamatorias como marcador diagnóstico en el síndrome vestibular episódico.
Uso de las citoquinas proinflamatorias IL1 β , IL6, TNF α para la obtención de datos útiles para el diagnóstico y clasificación de una enfermedad que cursa con síndrome vestibular episódico, método de obtención de datos útiles para el diagnóstico y clasificación dicha enfermedad, kit o dispositivo y usos.

ES 2 648 694 A1

DESCRIPCIÓN

Citoquinas proinflamatorias como marcador diagnóstico en el síndrome vestibular episódico.

La presente invención se encuentra dentro del campo de la biomedicina y la biotecnología, y se refiere al empleo de citoquinas proinflamatorias como marcador diagnóstico en el síndrome vestibular episódico, y especialmente se refiere a un método para la clasificación de pacientes que presentan síndrome vestibular episódico con migraña y/o hipoacusia, y en concreto para el diagnóstico diferencial de la migraña vestibular y la enfermedad de Meniere.

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

La clasificación del síndrome vestibular episódico (SVE) está basada en síntomas clínicos no existiendo marcadores biológicos para su diagnóstico. Actualmente se han desarrollado diagnósticos de consenso para las causas más frecuentes de vértigo espontáneo que son: la migraña vestibular (MV) y la enfermedad de Meniere (EM). Sin embargo, los criterios diagnósticos de estas entidades no son excluyentes y un mismo paciente puede cumplir criterios diagnósticos de ambas enfermedades. Además, existen pacientes con un fenotipo incompleto que no cumplen los criterios clínicos y que podrían ser formas parciales de la enfermedad. La EM es un trastorno crónico que afecta el oído interno, caracterizado por episodios recurrentes de vértigo, inestabilidad progresiva, presión auditiva, acúfenos y pérdida de la audición en bajas y medias frecuencias. Existen varias evidencias epidemiológicas que indican que la EM podría tener una base genética, así como del papel de la respuesta inmune y la alergia. En este sentido, los pacientes con EM presentan una prevalencia elevada de enfermedades autoinmunes así como síntomas alérgicos. Sin embargo, no existe ningún marcador biológico que permita identificar qué pacientes con EM presentan una alteración de la respuesta inmune. Así, los autoanticuerpos inespecíficos como anticuerpos antinucleares o los inmunocomplejos circulantes solo se encuentran elevados en un porcentaje muy bajo de pacientes y no tienen ninguna rentabilidad diagnóstica práctica.

La enfermedad autoinmune del oído interno (EAOI) es un trastorno crónico del oído interno que se causada por un ataque inmunológico al oído interno, mediado por anticuerpos o células inmunológicamente activas. Se caracteriza por la pérdida de audición neurosensorial bilateral, rápidamente progresiva y, con frecuencia, fluctuante, que se produce durante un período de semanas a años. Los síntomas vestibulares, tales como inestabilidad

5 generalizada, ataxia, vértigo posicional y vértigo episódico, pueden estar presentes en casi el 50% de los pacientes. En ocasiones, sólo un oído se encuentra afectado inicialmente, pero la pérdida de audición bilateral sucede en la mayoría de los pacientes, con umbrales audiométricos simétricos o asimétricos. Casi el 25% al 50% de los pacientes también

10 Se han propuesto una gran variedad de tratamientos, tanto médicos como quirúrgicos, para la hipoacusia, y en concreto para la EM. Todos ellos con distintos resultados respecto a la remisión de los síntomas y efectos secundarios.

15 Dentro de los tratamientos médicos se encuentran la dieta hiposódica, antihistamínicos, diuréticos, histamina subcutánea, drogas antivertiginosas, benzodiazepinas y la terapia transtimpánica, especialmente en aquel grupo de pacientes que no presentan respuesta a las terapias habituales. Sin embargo, estos tratamientos presenta una eficacia muy limitada, debido a la heterogeneidad clínica de los pacientes con EM.

20 En algunos centros se practica hace algún tiempo la inyección intratimpánica de medicamentos ototóxicos, como la gentamicina, en la cavidad del oído medio. El objetivo de este procedimiento sería producir una laberintectomía médica, lo que causaría la disminución o la desaparición de los síntomas. El riesgo de este procedimiento es el deterioro de la capacidad auditiva del paciente, descrito especialmente en aquellos

25 En casos muy graves se ha recurrido a la cirugía, pero este recurso empeora la calidad de vida del enfermo porque elimina no sólo los síntomas, sino también el sentido del equilibrio.

30 Por tanto, los tratamientos actualmente disponibles para la hipoacusia pueden ser excesivamente agresivos, como por ejemplo la cirugía ablativa (neurectomía vestibular o laberintectomía) o la aplicación de gentamicina intratimpánica, y pueden poner el riesgo la audición del paciente. La identificación de una variante autoinmune mediante un perfil de citoquinas proinflamatorias elevado permitiría realizar un tratamiento con inmunosupresores en este subgrupo de pacientes. Además, un correcto diagnóstico diferencial entre la MV y la EM permitiría la administración de las terapias apropiadas, evitando los tratamientos

35 agresivos anteriormente descritos en pacientes mal diagnosticados.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Los ejemplos de la invención muestran que IL1 β , IL6 y TNF α son marcadores útiles para diferenciar una enfermedad que cursa con síndrome vestibular episódico (ataques de vértigo) con síntomas migrañosos (cefalea y/o aura sensorial) y/o hipoacusia neurosensorial, preferiblemente la EM y la MV, y aún más preferiblemente, la EM autoinmune.

Por tanto, un **primer aspecto** de la invención se refiere al uso de las citoquinas proinflamatorias IL1 β , IL6, TNF α o cualquiera de sus combinaciones para la obtención de datos útiles para el diagnóstico y clasificación de una enfermedad que cursa con síndrome vestibular episódico. En una realización preferida, las citoquinas proinflamatorias IL1 β , IL6 y TNF α se usan simultáneamente. En otra realización preferida, la determinación de las citoquinas proinflamatorias se realiza *in vitro* en células mononucleares humanas. En otra realización aún más preferida, la clasificación de la enfermedad que cursa con síndrome vestibular permite la obtención de datos útiles para el diagnóstico diferencial entre la EM y la MV, y más concretamente, para el diagnóstico de la EM autoinmune.

La EM puede presentar síntomas migrañosos, incluyendo cefalea y la MV puede presentar hipoacusia neurosensorial, siendo indistinguibles en fases iniciales de la enfermedad.

Un **segundo aspecto** de la invención se refiere a un método de obtención de datos útiles para el diagnóstico y clasificación de una enfermedad que cursa con síndrome vestibular episódico, de ahora en adelante primer método de la invención, que comprende:

a) detectar los niveles de las citoquinas proinflamatorias IL1 β , IL6 y TNF α en una muestra biológica aislada de un individuo.

b) comparar los niveles de las citoquinas proinflamatorias detectados en el paso (a), con los niveles basales en un individuo sano.

En una realización preferida de este aspecto la invención, la muestra aislada en el paso (a) es sangre periférica, y aún más preferiblemente son células mononucleares obtenidas de sangre periférica.

En otra realización aún más preferida, la clasificación de la enfermedad que cursa con síndrome vestibular permite la obtención de datos útiles para el diagnóstico diferencial entre la EM y la MV, y más concretamente, para el diagnóstico de la EM autoinmune.

Un **tercer aspecto** de la invención se refiere a un método para el diagnóstico y clasificación de una enfermedad que cursa con síndrome vestibular episódico, de ahora en adelante segundo método de la invención, que comprende los pasos (a) y (b) del primer método de la invención, y además comprende:

- 5 c) incluir al individuo (a) en el grupo de individuos con EM de origen autoinmune.

En una realización preferida de este aspecto la invención, la muestra aislada en el paso (a) es sangre periférica, y aún más preferiblemente son células mononucleares obtenidas de sangre periférica.

10

Los pasos (a), (b), y de los métodos descritos anteriormente pueden ser total o parcialmente automatizados, por ejemplo, por medio de un equipo robótico sensor para la cuantificación del paso (a) o el cálculo computarizado de cualquiera de los índices de los pasos (b), (c) y/o (d), o la clasificación computarizada en los pasos

15

Un **cuarto aspecto** de la invención se refiere a un kit o dispositivo para el diagnóstico y clasificación de una enfermedad que cursa con síndrome vestibular episódico, de ahora en adelante kit o dispositivo de la invención, que comprende los elementos necesarios para detectar los niveles de las citoquinas proinflamatorias IL1 β , IL6 y TNF α en una muestra biológica aislada de un individuo. En una realización preferida de este aspecto la invención, la muestra aislada es sangre periférica, y aún más preferiblemente son células mononucleares obtenidas de sangre periférica. En otra realización preferida de este aspecto, el kit o dispositivo de la invención comprende cebadores, sondas y/o anticuerpos capaces de detectar y cuantificar las citoquinas proinflamatorias IL1 β , IL6 y TNF α en una muestra biológica aislada. Aún más preferiblemente, la detección de los niveles de las citoquinas proinflamatorias se realiza mediante técnicas inmunológicas, con anticuerpos, y aún más preferiblemente mediante ELISA. En otra realización preferida de este aspecto de la invención, los anticuerpos están modificados. En otra realización preferida de este aspecto de la invención, el anticuerpo es humano, humanizado o sintético. En otra realización preferida, el anticuerpo es monoclonal y/o se encuentra marcado con un fluorocromo. Preferiblemente, el fluorocromo se selecciona de la lista que comprende Fluoresceína (FITC), Tetrametilrodamina y derivados, Ficoeritrina (PE), PerCP, Cy5, Texas, alofococianina, o cualquiera de sus combinaciones.

20

25

30

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, el kit o dispositivo de la invención es un kit de partes, que comprende un componente A, formado por un dispositivo

para la recogida de la muestra del paso a), y un componente B, formado por los elementos necesarios para llevar a cabo el análisis cuantitativo en la muestra del paso a) o cualquiera de los métodos de la invención.

5 Un **quinto aspecto** de la invención se refiere al uso del kit de la invención, para el diagnóstico y clasificación de una enfermedad que cursa con síndrome vestibular episódico. En una realización preferida de este aspecto de la invención, la enfermedad que cursa con síndrome vestibular es la EM o la MV, empleándose para el diagnóstico diferencial de EM y MV, y más concretamente, para el diagnóstico de la EM autoinmune.

10

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Fig. 1. Niveles de interleuquina 1β en pacientes con enfermedad de Meniere y controles obtenidos tras el ensayo de células mononucleares in vitro

15 **Fig. 2.** Niveles de interleuquina 6 en pacientes con enfermedad de Meniere y controles obtenidos tras el ensayo de células mononucleares in vitro

Fig. 3. Niveles de TNFα en pacientes con enfermedad de Meniere y controles obtenidos tras el ensayo de células mononucleares in vitro.

20 **Fig. 4.** Análisis de clusters jerarquico que permite clasificar a los pacientes en 2 grupos de acuerdo a sus niveles de citoquinas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

25 La presente invención proporciona un método de determinación de la concentración de citoquinas proinflamatorias para el diagnóstico diferencial de la migraña vestibular y la enfermedad de Meniere. El cuadro clínico se caracteriza por síntomas vestibulares episódicos asociados con síntomas migrañosos, incluyendo cefalea migrañosa, aura sensorial, hipoacusia neurosensorial, acufenos y crisis de vértigo. Los autores de la presente invención son los primeros en demostrar una relación entre los niveles de citoquinas proinflamatorias en un ensayo *in vitro* utilizando células mononucleares de sangre periférica, que permite diferenciar la migraña vestibular de la enfermedad de Meniere.

30

Por tanto, un **primer aspecto** de la invención se refiere al uso de las citoquinas proinflamatorias IL1β, IL6, TNFα o cualquiera de sus combinaciones para la obtención de datos útiles para el diagnóstico y clasificación de una enfermedad que cursa con síndrome vestibular episódico. En una realización preferida, las citoquinas proinflamatorias IL1β, IL6 y

35

TNF α se usan simultáneamente. En otra realización preferida, la determinación de las citoquinas proinflamatorias se realiza *in vitro* en células mononucleares humanas. En otra realización aún más preferida, la clasificación de la enfermedad que cursa con síndrome vestibular permite la obtención de datos útiles para el diagnóstico diferencial entre la EM y la MV, y más concretamente, para el diagnóstico de la EM autoinmune.

La EM puede presentar síntomas migrañosos, incluyendo cefalea y la MV puede presentar hipoacusia neurosensorial, siendo indistinguibles en fases iniciales de la enfermedad.

10 Un **segundo aspecto** de la invención se refiere a un método de obtención de datos útiles para el diagnóstico y clasificación de una enfermedad que cursa con síndrome vestibular episódico, de ahora en adelante primer método de la invención, que comprende:

15 a) detectar los niveles de las citoquinas proinflamatorias IL1 β , IL6, TNF α , o cualquiera de sus combinaciones, en una muestra biológica aislada de un individuo.

b) comparar los niveles de las citoquinas proinflamatorias detectados en el paso (a), con los niveles basales en un individuo sano.

20 En otra realización preferida la muestra aislada en el paso (a) es sangre periférica, y aún más preferiblemente son células mononucleares obtenidas de sangre periférica.

En otra realización aún más preferida, la clasificación de la enfermedad que cursa con síndrome vestibular permite la obtención de datos útiles para el diagnóstico diferencial entre la EM y la MV, y más concretamente, para el diagnóstico de la EM autoinmune.

25 Es decir, el paso (b) consiste en detectar las concentración de citoquinas IL1 β , IL6 o TNF α o cualquiera de sus combinaciones. Preferiblemente, se detectan todas las citoquinas del panel diagnóstico de la invención. Simultáneamente quiere decir que se detectan todas para llevar a cabo e método de la invención, aunque pueden detectarse en cualquier orden, sin límite de tiempo.

35 Una “muestra biológica aislada” incluye, pero sin limitarnos a, células, tejidos y/o fluidos biológicos de un organismo, obtenidos mediante cualquier método conocido por un experto en la materia. Preferiblemente, la muestra biológica aislada del paso (a) es una muestra de sangre periférica.

La muestra biológica aislada es sangre periférica, y/o comprende células de sangre periférica (*peripheral blood cells* PBCs), más preferiblemente células mononucleares. Estas células se aíslan, por ejemplo pero sin limitarnos, mediante separación por gradientes de densidad utilizando Ficoll, que es un medio de gradiente de densidad basado en el principio de la migración diferencial de los glóbulos a través de los medios durante la etapa de centrifugación del procedimiento. Una vez aisladas, estas células se incuban en condiciones controladas, que hacen que las posteriores determinaciones sean fiables.

Las concentraciones basales de las citoquinas IL1 β , IL6 y TNF α se obtienen tras mantener las células mononucleares durante 16 horas en medio RPMI1640 suplementado a unas condiciones de 37°C y 7%CO₂.

IL-1 β – La interleuquina-1 β es miembro de la familia 1 de citoquinas. Ésta es producida a través de macrófagos activados como pro-proteína, que mediante procesos proteolíticos se procesa a su forma activa gracias a la caspasa 1 (CASP1). Esta proteína es un mediador muy importante en la respuesta inflamatoria, y está involucrada en una gran variedad de actividades celulares, incluyendo la proliferación, diferenciación y apoptosis celular. El aumento en la producción de esta citoquina se observa en distintas enfermedades como la enfermedad autoinmune del oído interno, síndrome de Muckle Wells o la enfermedad inflamatoria sistémica de inicio neonata .

IL-6 – La interleuquina-6 es una glucoproteína secretada por macrófagos, células T y células endoteliales para estimular la respuesta inmune. Además ayuda en la maduración de células B y es antagonista de las células T reguladoras. Es una proteína con capacidad tanto inflamatoria como antiinflamatoria. Esta citoquina se produce en primer lugar en sitios de inflamación aguda o crónica, donde se secreta al plasma e induce una respuesta inflamatoria. Es un importante mediador de la fiebre y de la respuesta en fase aguda. IL-6 estimula procesos inflamatorios y autoinmunes en diversas enfermedades, tales como la diabetes, el lupus o la artritis reumatoide.

TNF α – El factor de necrosis tumoral alfa es una citoquina proinflamatoria que pertenece a la superfamilia del factor de necrosis tumoral. Es secretada mayoritariamente por macrófagos y está involucrada en un amplio espectro de procesos biológicos que incluyen metabolismo de lípidos, coagulación, proliferación, diferenciación y apoptosis celular. Esta citoquina está implicada en una gran variedad de enfermedades como el cáncer, resistencia a insulina y

enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, psoriasis).

5 En el contexto de la presente invención, IL-1 β , IL-6 y TNF α se definen también, pero sin limitarnos, por una secuencia de nucleótidos o polinucleótido, que constituye la secuencia codificante de las secuencias recogidas respectivamente en las SEQ ID recogidas en la tabla 3, y que comprendería a diversas variantes procedentes de:

- a) moléculas de ácido nucleico que codifican dichas citoquinas que comprende la secuencia nucleotídica de la SEQ ID recogidas en la tabla 1,
- 10 b) moléculas de ácido nucleico cuya cadena complementaria híbrida con la secuencia polinucleotídica de a),
- c) moléculas de ácido nucleico cuya secuencia difiere de a) y/o b) debido a la degeneración del código genético,
- d) moléculas de ácido nucleico que codifican dichas citoquinas que comprende la secuencia nucleotídica con una identidad de al menos un 80%, un 90%, un 95%, un 98% o un 99% con las SEQ ID recogidas en la tabla 1, respectivamente, y en las que las citoquinas codificadas por dichos ácidos nucleicos posee la actividad y las características estructurales de las citoquinas IL-1 β , IL-6 y TNF α . Entre dichas moléculas de ácido nucleico se encuentra las recogidas en las SEQ ID indicadas en la tabla 1.

20

Secuencias de la invención:

SEQ ID NO:1

25 GTGTCTGAAGCAGCCATGGCAGAAGTACCTGAGCTCGCCAGTGAAATGATGGCTTATTA
 CAGTGGCAATGAGGATGACTTGTTCTTTGAAGCTGATGGCCCTAACAGATGAAGTGCT
 CCTTCCAGGACCTGGACCTCTGCCCTCTGGATGGCGGCATCCAGCTACGAATCTCCGA
 CCACCACTACAGCAAGGGCTTCAGGCAGGCCGCGTCAGTTGTTGTGGCCATGGACAAG
 CTGAGGAAGATGCTGGTTCCCTGCCACAGACCTTCCAGGAGAATGACCTGAGCACCT
 TCTTTCCCTTCATCTTTGAAGAAGGTAGTTAGCCAAGAGCAGGCAGTAGATCTCCACTTG
 30 TGTCCTCTTGGAAGTCATCAAGCCCCAGCCAACTCAATCCCCCAGAGCCAAAGCCCTT
 TAAAGGTAGAAGGCCAGCGGGGAGACAAAACAAAGAAGGCTGGAAACCAAAGCAATC
 ATCTCTTTAGTGAAACTATTCTTAAAGAAGATCTTGATGGCTACTGACATTTGCAACTC
 CCTCACTCTTTCTCAGGGGCCTTTCACCTTACATTGTCACCAGAGAACCTATCTTCTTCGA
 CACATGGGATAACGAGGCTTATGTGCACGATGCACCTGTACGATCACTGAACTGCACGC
 35 TCCGGGACTCACAGCAAAAAGCTTGGTGATGTCTGGTCCATATGAACTGAAAGCTCTC
 CACCTCCAGGGACAGGATATGGAGCAACAAGTGGTGTCTCCATGTCCTTTGTACAAGG

AGAAGAAAGTAATGACAAAATACCTGTGGCCTTGGGCCTCAAGGAAAAGAATCTGTACC
TGTCCCTGCGTGTTGAAAGATGATAAGCCCACTCTACAGCTGGAGAGTGTAGATCCCAAA
AATTACCCAAAGAAGAAGATGGAAAAGCGATTTGTCTTCAACAAGATAGAAATCAATAAC
AAGCTGGAATTTGAGTCTGCCAGTTCGCCAACTGGTACATCAGCACCTCTCAAGCAGA
5 AAACATGCCCGTCTTCCTGGGAGGGACCAAAGGCGGCCAGGATATAACTGACTTCACC
ATGCAATTTGTGTCTTCCTAAAGAGAGCTGTACCCAGAGAGTCCTGTGCTGAATGTGGA
CTCAATCCCTAGGGCTGGCAGAAAGGGAACAGAAAGGTTTTTGAGTACGGCTATAGCCT
GGACTTTCCTGTTGTCTACACCAATGCCCAACTGCCTGCCTTAGGGTAGTGCTAAGAGG
ATCTCCTGTCCATCAGCCAGGACAGTCAGCTCTCTCCTTTCAGGGCCAATCCCCAGCCC
10 TTTTGTTGAGCCAGGCCTCTCTCACCTCTCCTACTCACTTAAAGCCCGCCTGACAGAAA
CCACGGCCACATTTGGTTCTAAGAAACCCTCTGTCATTCGCTCCACATTCTGATGAGC
AACCGCTTCCCTATTTATTTATTTATTTGTTTGTGTTTATTTCATTGGTCTAATTTATTCA
AAGGGGGCAAGAAGTAGCAGTGTCTGTAAAAGAGCCTAGTTTTTAATAGCTATGGAATC
AATTCAATTTGGACTGGTGTGCTCTTTAAATCAAGTCCTTTAATTAAGACTGAAAATAT
15 ATAAGCTCAGATTATTTAAATGGGAATATTTATAAATGAGCAAATATCATACTGTTCAATG
GTTCTGAAATAAACTTCACTGAAGAAAAA

SEQ ID NO:2

MATDICNSLTLISQGPFTYIVTREPIFFDTWDNEAYVHDAPVRSNLNCTLRDSQQKSLVMSGPY
20 ELKALHLQGQDMEQQVVFMSFVQGEESNDKIPVALGLKEKNLYLSCVLKDDKPTLQLESV
DPKNYPKKKMEKRFVFNKIEINNKLFEESAQFPNWIYSTQAENMPVFLGGTKGGQDITDFT
MQFVSS

SEQ ID NO:3

ACCAAACCTCTTCGAGGCACAAGGCACAACAGGCTGCTCTGGGATTCTCTTCAGCCAAT
CTTCATTGCTCAAGTGTCTGAAGCAGCCATGGCAGAAGTACCTGAGCTCGCCAGTGAAA
TGATGGCTTATTACAGTGGCAATGAGGATGACTTGTTCTTTGAAGCTGATGGCCCTAAA
CAGATGAAGTGCTCCTTCCAGGACCTGGACCTCTGCCCTCTGGATGGCGGCATCCAGC
TACGAATCTCCGACCACCACTACAGCAAGGGCTTCAGGCAGGCCGCGTCAGTTGTTGT
30 GGCCATGGACAAGCTGAGGAAGATGCTGGTTCCTGCCACAGACCTTCCAGGAGAAT
GACCTGAGCACCTTCTTCCCTTCATCTTTGAAGAAGAACCTATCTTCTTCGACACATGG
GATAACGAGGCTTATGTGCACGATGCACCTGTACGATCACTGAACTGCACGCTCCGGG
ACTCACAGCAAAAAGCTTGGTGTGTCTGGTCCATATGAACTGAAAGCTCTCCACCTC
CAGGGACAGGATATGGAGCAACAAGTGGTGTCTCCATGTCCTTTGTACAAGGAGAAGA
35 AAGTAATGACAAAATACCTGTGGCCTTGGGCCTCAAGGAAAAGAATCTGTACCTGTCCT
GCGTGTTGAAAGATGATAAGCCCACTCTACAGCTGGAGAGTGTAGATCCCAAAAATTAC

CCAAAGAAGAAGATGGAAAAGCGATTTGTCTTCAACAAGATAGAAATCAATAACAAGCT
GGAATTTGAGTCTGCCAGTTCCCCAACTGGTACATCAGCACCTCTCAAGCAGAAAACA
TGCCCGTCTTCCTGGGAGGGACCAAAGGCGGCCAGGATATAACTGACTTCACCATGCA
ATTTGTGTCTTCCTAAAGAGAGCTGTACCCAGAGAGTCCTGTGCTGAATGTGGACTCAA
5 TCCCTAGGGCTGGCAGAAAGGGAACAGAAAGGTTTTTGTAGTACGGCTATAGCCTGGAC
TTTCCTGTTGTCTACACCAATGCCCAACTGCCTGCCTTAGGGTAGTGCTAAGAGGATCT
CCTGTCCATCAGCCAGGACAGTCAGCTCTCTCCTTTTCAGGGCCAATCCCCAGCCCTTTT
GTTGAGCCAGGCCTCTCTCACCTCTCCTACTCACTTAAAGCCCGCCTGACAGAAACCAC
GGCCACATTTGGTTCTAAGAAACCCTCTGTCAATCGCTCCCACATTCTGATGAGCAACC
10 GCTTCCCTATTTATTTATTTATTTGTTTGTGGTTTATTTCATTGGTCTAATTTATTCAAAG
GGGGCAAGAAGTAGCAGTGTCTGTAAAAGAGCCTAGTTTTTAATAGCTATGGAATCAATT
CAATTTGGACTGGTGTGCTCTCTTTAAATCAAGTCCTTTAATTAAGACTGAAAATATATAA
GCTCAGATTATTTAAATGGGAATATTTATAAATGAGCAAATATCATACTGTTCAATGGTTC
TGAAATAAACTTCACTGAAG

15

SEQ ID NO:4

MAEVP ELASEMMAYYS GNEDDLFFEADGPKQMKCSFQDL DLCPLDGGIQLRISDHHYSKG
FRQAASV VVAMDKLRKMLVPCPQTFQENDLSTFFPFIFEEPIFFDTWDNEAYVHDAPVRS
NCTLRDSQQKSLVMSGPYELKALHLQGQDMEQQVVFMSFVQGEESNDKIPVALGLKEKN
20 LYLSCVLKDDKPTLQLESVDPKNYPKKKMEKRFVFNKIEINNKLEFESAQFPNWIYSTSQAE
NMPVFLGGTKGGQDITDFTMQFVSS

SEQ ID NO:5

GTATTGTGTCACTCAGTTCAAGTACTTGAAATTTATTGAATTGTATTTTCTAAAAAATAGAT
25 AGTTGAGTAAAAGCAAGCTCACATTACATAGACGGATCACAGTGCACGGCTGCGGAGCT
GGGAGCAGTGGCTTCGTTTCATGCAGGAAAGAGAACTTGGTTCAGGAGTGTCTACGTT
GCTTAAGACAGGAGAGCACTAAAAATGAAACCATCCAGCCATCCTCCCCATTTTCATTT
TCACACCAAAGAATCCCACCGCGGCAGAGGACCACCGTCTCTGTTTAGACAATCGGTG
AAGAATGGATGACCTCACTTTCCCCAACAGGCGGGTCCTGAAATGTTATGCACGAAACA
30 AAATTTGAGTAAATGCCAACAGAGGTCCTGTTTTATCGATCTTGAAGAGATCTCTTCT
TAGCAAAGCAAAGAAACCGATTGTGAAGGTAACACCATGTTTGGTAAATAAGTGTGGT
TGTTGTGCAAGGGTCTGGTTTCAGCCTGAAGCCATCTCAGAGCTGTCTGGGTCTCTGGA
GACTGGAGGGACAACCTAGTCTAGAGCCATTTGCATGAGACCAAGGATCCTCCTGCA
AGAGACACCATCCTGAGGGAAGAGGGCTTCTGAACCAGCTTGACCCAATAAGAAATTCT
35 TGGGTGCCGACGCGGAAGCAGATTCAGAGCCTAGAGCCGTGCCTGCGTCCGTAGTTTC
CTTCTAGCTTCTTTTGATTTCAAATCAAGACTTACAGGGAGAGGGAGCGATAAACACAAA

CTCTGCAAGATGCCACAAGGTCCTCCTTTGACATCCCCAACAAAGAGGACTGGAGATGT
CTGAGGCTCATTCTGCCCTCGAGCCCACCGGGAACGAAAGAGAAGCTCTATCTCCCCT
CCAGGAGCCCAGCTATGAACTCCTTCTCCACAAGCGCCTTCGGTCCAGTTGCCTTCTCC
CTGGGGCTGCTCCTGGTGTTCCTGCTGCCTTCCCTGCCCCAGTACCCCCAGGAGAAG
5 ATTCCAAAGATGTAGCCGCCCCACACAGACAGCCACTCACCTCTTCAGAACGAATTGAC
AAACAAATTTCGGTACATCCTCGACGGCATCTCAGCCCTGAGAAAGGAGACATGTAACAA
GAGTAACATGTGTGAAAGCAGCAAAGAGGCACTGGCAGAAAACAACCTGAACCTTCCAA
AGATGGCTGAAAAAGATGGATGCTTCCAATCTGGATTCAATGAGGAGACTTGCCTGGTG
AAAATCATCACTGGTCTTTTTGGAGTTTGAGGTATACCTAGAGTACCTCCAGAACAGATTT
10 GAGAGTAGTGAGGAACAAGCCAGAGCTGTGCAGATGAGTACAAAAGTCCTGATCCAGT
TCCTGCAGAAAAGGCAAAGAATCTAGATGCAATAACCACCCCTGACCCAACCACAAAT
GCCAGCCTGCTGACGAAGCTGCAGGCACAGAACCAGTGGCTGCAGGACATGACAACCTC
ATCTCATTCTGCGCAGCTTTAAGGAGTTCCTGCAGTCCAGCCTGAGGGCTCTTCGGCAA
ATGTAGCATGGGCACCTCAGATTGTTGTTGTTAATGGGCATTCTTCTTCTGGTCAGAAA
15 CCTGTCCACTGGGCACAGAACTTATGTTGTTCTCTATGGAGAACTAAAAGTATGAGCGTT
AGGACACTATTTTAATTATTTTTAATTTATTAATATTTAAATATGTGAAGCTGAGTTAATTT
ATGTAAGTCATATTTATATTTTTAAGAAGTACCACTTGAAACATTTTATGTATTAGTTTTGA
AATAATAATGGAAAGTGGCTATGCAGTTTGAATATCCTTTGTTTCAGAGCCAGATCATT
CTTGGAAAGTGTAGGCTTACCTCAAATAAATGGCTAACTTATACATATTTTTAAAGAAATA
20 TTTATATTGATTTATATAATGTATAAATGGTTTTTATACCAATAAATGGCATTTTAAAAAAT
TCAGCAA

SEQ ID NO:6

MNSFSTSAFGPVAFSLGLLLVLPAAFPAPVPPGEDSKDVAAPHRQPLTSSERIDKQIRYILDG
25 ISALRKETCNKSNMCESSKEALAENNLNLPKMAEKDGCQSGFNEETCLVKIITGLLEFEVYL
EYLQNRFESEEQARAVQMSTKVLIQFLQKAKNLDAITTPDPTTNASLLTKLQAQNQWLQD
MTTHLILRSFKEFLQSSLRALRQM

SEQ ID NO:7

30 CCCGCTCTGGCCCCACCCTCACCTCCAACAAAGATTTATCAAATGTGGGATTTTCCCA
TGAGTCTCAATATTAGAGTCTCAACCCCCAATAAATATAGGACTGGAGATGTCTGAGGCT
CATTCTGCCCTCGAGCCCACCGGGAACGAAAGAGAAGCTCTATCTCCCCTCCAGGAGC
CCAGCTATGAACTCCTTCTCCACAAGTAAGTGCAGGAAATCCTTAGCCCTGGAACCTGCC
AGCGGCGGTTCGAGCCCTGTGTGAGGGAGGGGTGTGTGGCCCAGGGAGGGCTGGCGG
35 GCGGCCAGCAGCAGAGGCAGGCTCCCAGCTGTGCTGTCAGCTCACCCCTGCGCTCGC
TCCCCTCCGGCACAGGCGCCTTCGGTCCAGTTGCCTTCTCCCTGGGGCTGCTCCTGGT

GTTGCCTGCTGCCTTCCCTGCCCCAGTACCCCCAGGAGAAGATTCCAAGATGTAGCC
 GCCCCACACAGACAGCCACTCACCTCTTCAGAACGAATTGACAAACAAATTCGGTACAT
 CCTCGACGGCATCTCAGCCCTGAGAAAGGAGACATGTAACAAGAGTAACATGTGTGAAA
 GCAGCAAAGAGGCACTGGCAGAAAACAACCTGAACCTTCCAAGATGGCTGAAAAAGA
 5 TGGATGCTTCCAATCTGGATTCAATGAGGAGACTTGCCTGGTGAAAATCATCACTGGTC
 TTTTGGAGTTTGAGGTATACCTAGAGTACCTCCAGAACAGATTTGAGAGTAGTGAGGAA
 CAAGCCAGAGCTGTGCAGATGAGTACAAAAGTCCTGATCCAGTTCCTGCAGAAAAAGGT
 GGGTGTGTCCTCATTCCCTCAACTTGGTGTGGGGGAAGACAGGCTCAAAGACAGTGTC
 CTGGACAACCTCAGGGATGCAATGCCACTTCCAAAAGAGAAGGCTACACGTAAACAAAAG
 10 AGTCTGAGAAATAGTTTCTGATTGTTATTGTTAAATCTTTTTTTGTTTGTGGTTGGTTG
 GCTCTCTTCTGCAAAGGACATCAATAACTGTATTTTAACTATATATTAAGTGGAT
 TTTAACATCAATTTTTAATAGTGCAAGAGATTTAAAACCAAAGGCGGGGGGGCGGGCAG
 AAAAAAGTGCATCCAACCTCCAGCCAGTGATCCACAGAAACAAAGACCAAGGAGCACAAA
 ATGATTTTAAGATTTTAGTCATTGCCAAGTGACATTCTTCTCACTGTGGTTGTTTCAATTC
 15 TTTTCTACCTTTTACCAGAGAGTTAGTTCAGAGAAATGGTCAGAGACTCAAGGGTGGGA
 AAGAGGTACCAAAGGCTTTGGCCACCAGTAGCTGGCTATTCAGACAGCAGGGAGTAGA
 CTTGCTGGCTAGCATGTGGAGGAGCCAAAGCTCAATAAGAAGGGGCCTAGAATGAAAC
 CCTTGGTGCTGATCCTGCCTCTGCCATTTCTACTTAAGCCAGGGTTTCTCATATGTTAAC
 ATGCATGGGAATTCCCTGGGCATCTTCTTGTGGTGTGGAGTCTGACTTAGCAAGCCTCG
 20 GGTGGGTTTGAGGGTCAAATTTCTACCAGGCTTATATCCCTGGTGATGCTGCAGAATTC
 CAGGACCACACTTGGAGGTTAAGGCCTTCCACAAGTTACTTATCCCATATGGTGGGTC
 TATGGAAAGGTGTTTCCCAGTCCTCTTTACACCACCGGATCAGTGGTCTTTCAACAGATC
 CTAAAGGGATGGTGAGAGGGAAACTGGAGAAAAGTATCAGATTTAGAGGCCACTGAAG
 AACCCATATTAATGCCTTTAAGTATGGGCTCTTCATTCATATACTAAATATGAACTATG
 25 TGCCAGGCATTATTTATATGACAGAATACAAACAAATAAGATAGTGATGCTGGTCAGGC
 TTGGTGGCTCATGCCTGTATTCCCTAAACTTTGGGAGCCTAAGGTGAGAACTCCTTGAA
 CTCCTAAGGCCAGGAGTTCAAGACCAGCCTGGATAACATAGCAAGACCCCATCTCTACA
 AAAAACCAAACCAAACAAACAAAATGATAGTGGTGCTTCCCTCAGGATGCTTGTGGT
 CTAATGGGAGACAGAACAGCAAAGGGATGATTAGAAGTTGGTTGCTGTGAGCCAGGCA
 30 CAGTGCTGATATAATCCCAGCGCTATGGGAGGCTGAGGTGGGTGGATCATTTGAGGCC
 AGGAGTTTAAGACCAGCCTGGTCAACATGGTAAAACCCCATCTCTACTTAAAAATACAAA
 AAAGTTAGCCAGGCATGGTGGCATAACCTGTAACCCAGCTACTCAGGAGGCTGAGGC
 ACATGAATCACTTGAACCCAGGAGGCAGAGGTTGCTGTGCACCACTGCACTCCAGCCT
 GGGTGACAGAACGAGACCTTGACTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAGAAGTTTGTGGCTATGGAAG
 35 GGTCTACTCAGAGCAGGCACCCAGTTAATCTCATTACCCACATTTACATTTGAAC

ATCATCCCATAGCCCAGAGCATCCCTCCACTGCAAAGGATTTATTCAACATTTAAACAAT
CCTTTTTACTTTTCATTTTC

SEQ ID NO:8

5 MNSFSTSKCRKSLALELPAAVEPCVREGCVAQGGLAGGQQQRQAPSCAVSSPLRSLPSGT
GAFGPVAFSLGLLLVLPAAFPAPVPPGEDSKDVAAPHRQPLTSSERIDKQIRYILDGISALRK
ETCNKSNMCESSKEALAENNLNLPKMAEKDGCQSGFNEETCLVKIITGLLEFEVYLEYLQN
RFESSEEQARAVQMSTKVLIQFLQKKVGVSSFPQLGVGEDRLKDSVLDNSGMQCHFQKRR
LHVNKRV

10

SEQ ID NO:9

AATATTAGAGTCTCAACCCCAATAAATATAGGACTGGAGATGTCTGAGGCTCATTCTGC
CCTCGAGCCCACCGGGAACGAAAGAGAAGCTCTATCTCCCCTCCAGGAGCCCAGCTAT
GAACTCCTTCTCCACAAGCGCCTTCGGTCCAGTTGCCTTCTCCCTGGGGCTGCTCCTG
15 GTGTTGCCTGCTGCCTTCCCTGCCCCAGTACCCCCAGGAGAAGATTCCAAAGATGTAG
CCGCCCCACACAGACAGCCACTCACCTCTCAGAACGAATTGACAAACAAATTCGGTAC
ATCCTCGACGGCATCTCAGCCCTGAGAAAGGAGACATGTAACAAGAGTAACATGTGTGA
AAGCAGCAAAGAGGCACTGGCAGAAAACAACCTGAACCTTCCAAAGATGGCTGAAAAA
GATGGATGCTTCCAATCTGGATTCAATGAGGAGACTTGCCTGGTGAAAATCATCACTGG
20 TCTTTTGGAGTTTGAGGTATACCTAGAGTACCTCCAGAACAGATTTGAGAGTAGTGAGG
ACAAGCCAGAGCTGTGCAGATGAGTACAAAAGTCTGATCCAGTTCTGCAGAAAAAG
GCAAAGAATCTAGATGCAATAACCACCCCTGACCCAACCACAAATGCCAGCCTGCTGAC
GAAGCTGCAGGCACAGAACCAGTGGCTGCAGGACATGACAACTCATCTCATTCTGCGC
AGCTTTAAGGAGTTCCTGCAGTCCAGCCTGAGGGCTCTTCGGCAAATGTAGCATGGGC
25 ACCTCAGATTGTTGTTGTTAATGGGCATTCCTTCTTCTGGTCAGAAACCTGTCCACTGGG
CACAGAACTTATGTTGTTCTCTATGGAGAACTAAAAGTATGAGCGTTAGGACACTATTTT
AATTATTTTTAATTTATTAATATTTAAATATGTGAAGCTGAGTTAATTTATGTAAGTCATATT
TATATTTTTAAGAAGTACCACTTGAAACATTTTATGTATTAGTTTTGAAATAATAATGGAAA
GTGGCTATGCAGTTTGAATATCCTTTGTTTCAGAGCCAGATCATTTCTTGAAAGTGTAG
30 GCTTACCTCAAATAAATGGCTAACTTATACATATTTTTAAAGAAATATTTATATTGATTTA
TATAATGTATAAATGGTTTTTATACCAATAAATGGCATTTTAAAAAATTCAGCAAAAAAAAA
AAAAAAAAA

SEQ ID NO:10

35 MNSFSTSAFGPVAFSLGLLLVLPAAFPAPVPPGEDSKDVAAPHRQPLTSSERIDKQIRYILDG
ISALRKETCNKSNMCESSKEALAENNLNLPKMAEKDGCQSGFNEETCLVKIITGLLEFEVYL

EYLQNRFESESEQARAVQMSTKVLIQFLQKKAKNLDAITTPDPTTNASLLTKLQAQNQWLQD
MTTHLILRSFKEFLQSSLRALRQM

SEQ ID NO:11

5 GTCTCAATATTAGAGTCTCAACCCCAATAAATATAGGACTGGAGATGTCTGAGGCTCAT
TCTGCCCTCGAGCCACCGGGAACGAAAGAGAAGCTCTATCTCCCCTCCAGGAGCCCA
GCTATGAACTCCTTCTCCACAAACATGTAACAAGAGTAACATGTGTGAAAGCAGCAAAG
AGGCACTGGCAGAAAACAACCTGAACCTTCAAAGATGGCTGAAAAAGATGGATGCTTC
CAATCTGGATTCAATGAGGAGACTTGCCTGGTGAAAATCATCACTGGTCTTTTGGAGTTT
10 GAGGTATACCTAGAGTACCTCCAGAACAGATTTGAGAGTAGTGAGGAACAAGCCAGAG
CTGTGCAGATGAGTACAAAAGTCCTGATCCAGTTCCTGCAGAAAAAGGCAAAGAATCTA
GATGCAATAACCACCCCTGACCCAACCACAAATGCCAGCCTGCTGACGAAGCTGCAGG
CACAGAACCAGTGGCTGCAGGACATGACAACCTCATCTCATTCTGCGCAGCTTTAAGGAG
TTCCTGCAGTCCAGCCTGAGGGCTCTTCGGCAAATGTAGCATGGGCACCTCAGATTGTT
15 GTTGTTAATGGGCATTCTTCTTCTGGTCAGAAACCTGTCCACTGGGCACAGAACTTAT
GTTGTTCTCTATGGAGAACTAAAAGTATGAGCGTTAGGACACTATTTTAATTATTTTAAAT
TTATTAATATTTAAATATGTGAAGCTGAGTTAATTTATGTAAGTCATATTTATATTTTAAAG
AAGTACCACTTGAACATTTTATGTATTAGTTTTGAAATAATAATGGAAAGTGGCTATGCA
GTTTGAATATCCTTTGTTTCAGAGCCAGATCATTCTTGAAAGTGTAGGCTTACCTCAA
20 ATAAATGGCTAACTTATACATATTTTTAAAGAAATATTTATATTGTATTTATATAATGTATAA
ATGGTTTTTATACCAATAAATGGCATTTTAAAAAATTCAGCAAAAAAAAAA

SEQ ID NO:12

MCESSKEALAENNLNLPKMAEKDGCQSGFNEETCLVKIITGLLEFEVYLEYLQNRFESESE
25 QARAVQMSTKVLIQFLQKKAKNLDAITTPDPTTNASLLTKLQAQNQWLQDMTTHLILRSFKE
FLQSSLRALRQM

SEQ ID NO:13

CAGACGCTCCCTCAGCAAGGACAGCAGAGGACCAGCTAAGAGGGAGAGAAGCAACTA
30 CAGACCCCCCTGAAAACAACCCTCAGACGCCACATCCCCTGACAAGCTGCCAGGCAG
GTTCTCTTCTCTCACATACTGACCCACGGCTCCACCCTCTCTCCCCTGGAAAGGACAC
CATGAGCACTGAAAGCATGATCCGGGACGTGGAGCTGGCCGAGGAGGCGCTCCCCAA
GAAGACAGGGGGGCCCCAGGGCTCCAGGCGGTGCTTGTTCCCTCAGCCTCTTCTCCTTC
CTGATCGTGGCAGGCGCCACCACGCTCTTCTGCCTGCTGCACTTTGGAGTGATCGGCC
35 CCCAGAGGGAAGAGTTCCCAGGGACCTCTCTAATCAGCCCTCTGGCCCAGGCAGT
CAGATCATCTTCTCGAACCCCGAGTGACAAGCCTGTAGCCCATGTTGTAGCAAACCCTC

AAGCTGAGGGGCAGCTCCAGTGGCTGAACCGCCGGGCCAATGCCCTCCTGGCCAATG
 GCGTGGAGCTGAGAGATAACCAGCTGGTGGTGCCATCAGAGGGCCTGTACCTCATCTA
 CTCCCAGGTCTCTTCAAGGGCCAAGGCTGCCCTCCACCCATGTGCTCCTCACCCAC
 ACCATCAGCCGCATCGCCGTCTCCTACCAGACCAAGGTCAACCTCCTCTCTGCCATCAA
 5 GAGCCCCTGCCAGAGGGAGACCCCAGAGGGGGCTGAGGCCAAGCCCTGGTATGAGCC
 CATCTATCTGGGAGGGGTCTTCCAGCTGGAGAAGGGTGACCGACTCAGCGCTGAGATC
 AATCGGCCCGACTATCTCGACTTTGCCGAGTCTGGGCAGGTCTACTTTGGGATCATTGC
 CCTGTGAGGAGGACGAACATCCAACCTTCCCAAACGCCTCCCCTGCCCAATCCCTTTA
 TTACCCCCTCCTTCAGACACCCTCAACCTCTTCTGGCTCAAAAAGAGAATTGGGGGCTT
 10 AGGGTCGGAACCCAAGCTTAGAACTTTAAGCAACAAGACCACCACTTCGAAACCTGGGA
 TTCAGGAATGTGTGGCCTGCACAGTGAAGTGCTGGCAACCACTAAGAATTCAAACCTGGG
 GCCTCCAGAACTCACTGGGGCCTACAGCTTTGATCCCTGACATCTGGAATCTGGAGACC
 AGGGAGCCTTTGGTTCTGGCCAGAATGCTGCAGGACTTGAGAAGACCTCACCTAGAAAT
 TGACACAAGTGGACCTTAGGCCTTCTCTCCAGATGTTTCCAGACTTCCTTGAGACA
 15 CGGAGCCCAGCCCTCCCCATGGAGCCAGCTCCCTCTATTTATGTTTGCACCTGTGATTA
 TTTATTATTTATTTATTTATTTATTTATTTACAGATGAATGTATTTATTTGGGAGACCGGGGT
 ATCCTGGGGGACCCAATGTAGGAGCTGCCTTGGCTCAGACATGTTTTCCGTGAAAACG
 GAGCTGAACAATAGGCTGTTCCCATGTAGCCCCCTGGCCTCTGTGCCTTCTTTTGATTA
 TGTTTTTTAAAATATTTATCTGATTAAGTTGTCTAAACAATGCTGATTTGGTGACCAACTG
 20 TCACTCATTGCTGAGCCTCTGCTCCCCAGGGGAGTTGTGTCTGTAATCGCCCTACTATT
 CAGTGGCGAGAAATAAAGTTTGCTTAGAAAAGAAAAAAAAAAAAA

SEQ ID NO:14

MSTEMIRDVELAEEALPKKTGGPQGSRRCLFLSLFSFLIVAGATTLFCLLHFGVIGPQREEF
 25 PRDLSLISPLAQAVRSSSRTPSPDKPVAHVVANPQAEGQLQWLNRRANALLANGVELRDNQL
 VVPSEGLYLIYSQVLFKGGQCPSTHVLLTHTISRIAVSYQTKVNLLSAIKSPCQRETPEGAEA
 KPWYEPYILGGVFQLEKGDRLSAEINRPDYLDFAESGQVYFGIIAL

Tabla 3. Secuencias de la invención

Nombre del Gen	Descripción	Gen ID	Secuencias nucleotídicas	Secuencias aminoacídicas
<i>IL1B</i>	Interleuquina 1 beta	3553	SEQ ID NO: 1 ó SEQ ID NO: 3	SEQ ID NO: 2 ó SEQ ID NO: 4
<i>IL6</i>	Interleuquina 6	3569	SEQ ID NO:	SEQ ID NO: 6,

			5, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:9 ó SEQ ID NO:11	SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:10 ó SEQ ID NO:12
<i>TNF alfa</i>	Factor de necrosis tumoral	7124	SEQ ID NO:13	SEQ ID NO:14

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, la enfermedad que cursa con que cursa con síndrome vestibular es la enfermedad de Meniere (EM) o la enfermedad autoinmune del oído interno.

5

En esta memoria se entiende por enfermedad que cursa con síndrome vestibular episódico aquella en la que el paciente presenta signos y síntomas recurrentes que indican una alteración de la función vestibular, tales como vértigo, ataxia, desequilibrio, nistagmo o oscilopsia. Estos síntomas pueden ir asociados con síntomas auditivos o cefalea de diverso origen.

10

En esta memoria se entiende por enfermedad de Ménière al síndrome caracterizado por hipoacusia neurosensorial uni o bilateral que afecta a las frecuencias bajas y medias (< 2000Hz) y asociada a episodios de vértigo y síntomas auditivos, tales como acufenos, o plenitud ótica.

15

En esta memoria se entiende por enfermedad autoinmune del oído interno o EM autoinmune al síndrome caracterizado por hipoacusia neurosensorial uni o bilateral superior a 30dB que afecta una o mas frecuencias y que progresa en un periodo entre 3-90 días. La progresión de la hipoacusia debe ser superior a 15dB para una frecuencia o 10dB para 2 frecuencias y demostrada mediante una audiometría. La enfermedad autoinmune del oído interno se asocia con síntomas vestibulares en el 50% de los casos. El inicio de hipoacusia súbita (< 3 días) con un perfil de riesgo autoinmune debe hacer sospechar enfermedad autoinmune del oído interno.

20

Tal y como se muestra en los ejemplos de la presente invención, los niveles de citoquinas proinflamatorias se encuentran elevados en un subgrupo de pacientes con EM (Tabla 1).

25

Tabla 1. Niveles de citoquinas proinflamatorias empleados para el diagnóstico de enfermedad de Meniere autoinmune.

	CONTROLES			CASOS < 5			CASOS > 5			Casos<5 vs Controles		Casos>5 vs Controles	
	N	Media	DS	N	Media	DS	N	Media	DS	P-valor	Razón	P-valor	Razón
IL1BCN	50	2.30	1.92	42	1.31	1.04	18	26.38	14.06	6.45E-03	0.57	6.71E-10	11.49
IL1BIII	44	1286.38	846.28	41	1780.66	1898.96	19	1961.27	1896.66	6.04E-01	1.38	2.03E-01	1.52
IL1BIV	44	1193.97	895.35	41	1940.82	2677.93	19	1562.28	2365.90	6.74E-02	1.63	7.31E-01	1.31
IL6CN	50	4.82	6.10	42	4.66	5.11	19	130.72	118.10	7.96E-01	0.97	3.69E-09	11.79
IL6III	44	3400.20	1917.44	41	5673.73	3701.98	19	6629.20	2604.09	9.97E-03	1.67	1.61E-05	1.26
IL6IV	44	3318.11	1888.07	41	5685.69	3592.94	19	6098.16	2284.40	5.16E-03	1.71	7.23E-05	1.47
TNFaCN	50	5.32	6.35	42	7.11	5.92	19	47.69	24.54	2.16E-02	1.34	5.91E-10	27.14
TNFaIII	44	817.55	393.75	41	2241.68	2541.29	19	3536.68	3208.61	7.91E-06	2.74	3.57E-05	1.95
TNFaIV	44	947.15	693.52	41	2583.56	2887.26	19	2534.08	2722.64	1.24E-05	2.73	1.10E-03	1.84

5

Tabla 2. Niveles de citoquinas en el ensayo in vitro con células mononucleares de pacientes con migraña vestibular y controles

	CONTROLES			CASOS			P-valor	Razón
	N	Media	DS	N	Media	DS		
IL1B CN	50	2.297	1.919	28	1.372	2.226	7.09E-05	0.597
IL1B III	44	1286.383	846.279	28	1582.245	2011.046	5.64E-01	1.230
IL1B IV	44	1193.972	895.353	28	2157.995	5246.685	8.90E-01	1.807
IL6 CN	50	4.816	6.096	28	4.847	5.641	9.42E-01	1.006
IL6 III	44	3400.200	1917.436	28	7949.572	8101.327	6.87E-03	2.338
IL6 IV	44	3318.110	1888.066	28	6603.886	4726.272	1.32E-03	1.990
TNFa CN	50	5.322	6.349	28	5.874	3.911	5.66E-02	1.104
TNFa III	44	817.553	393.755	28	1315.375	1310.003	1.73E-01	1.609
TNFa IV	44	947.145	693.524	28	1163.634	713.176	5.37E-02	1.229

10

Por tanto, un **tercer aspecto** de la invención se refiere a un método para el diagnóstico y clasificación de una enfermedad que cursa con síndrome vestibular episódico, de ahora en adelante segundo método de la invención, que comprende los pasos (a) y (b) del primer método de la invención, y además comprende:

15 c) incluir al individuo (a) en el grupo de individuos con EM de origen autoinmune.

En una realización preferida de este aspecto la invención, la muestra aislada en el paso (a) es sangre periférica, y aún más preferiblemente son células mononucleares obtenidas de sangre periférica.

20

El término "individuo" o "sujeto", tal y como se utiliza en la descripción, se refiere a un animal, preferiblemente a un mamífero, y más preferiblemente a un ser humano. El término "individuo" en esta memoria, es sinónimo de "paciente", y no pretende ser limitativo en

ningún aspecto, pudiendo ser éste de cualquier edad, sexo y condición física. El individuo puede ser cualquiera, un individuo predispuesto a una enfermedad (por ejemplo, cáncer de pulmón) o un individuo que padece dicha enfermedad.

- 5 La determinación de citoquinas de la invención puede hacerse por cualquier método conocido en el estado de la técnica, por ejemplo, pero sin limitarse, mediante técnicas basadas en la interacción antígeno-anticuerpo como inmunoensayos (radioinmunoensayo, enzimoimmunoanálisis, fluoroinmunoanálisis, ensayo inmunoquimioluminiscente), western blot, inmunoprecipitación, inmunohistoquímica o inmunofluorescencia, o bien mediante
- 10 técnicas de cuantificación del material genético (ARN) como PCR, PCR en tiempo real, o ensayos de expresión.

El término “diagnóstico”, tal y como se utiliza en la presente invención, al mayor o menor riesgo a padecer la enfermedad de Meniere o al mayor o menor riesgo a padecer la

15 enfermedad autoinmune del oído interno.

A su vez, atendiendo al método de la presente invención, se podrían establecer otras subclasificaciones dentro de esta principal, facilitando, por tanto, la elección y el establecimiento de regímenes terapéuticos adecuados. Esta discriminación tal y como es

20 entendida por un experto en la materia no pretende ser correcta en un 100% de las muestras analizadas. Sin embargo, requiere que una cantidad estadísticamente significativa de las muestras analizadas sean clasificadas correctamente. La cantidad que es estadísticamente significativa puede ser establecida por un experto en la materia mediante el uso de diferentes herramientas estadísticas, por ejemplo, pero sin limitarse, mediante la

25 determinación de intervalos de confianza, determinación del valor significación P, test de Student o funciones discriminantes de Fisher, medidas no paramétricas de Mann Whitney, correlación de Spearman, regresión logística, regresión lineal, área bajo la curva de ROC (AUC). Preferiblemente, los intervalos de confianza son al menos del 90%, al menos del 95%, al menos del 97%, al menos del 98% o al menos del 99%. Preferiblemente, el valor de

30 p es menor de 0,1, de 0,05, de 0,01, de 0,005 o de 0,0001. Preferiblemente, la presente invención permite detectar correctamente la predisposición a la enfermedad o la enfermedad de forma diferencial en al menos el 60%, más preferiblemente en al menos el 70%, mucho más preferiblemente en al menos el 80%, o aún mucho más preferiblemente en al menos el 90% de los sujetos de un determinado grupo o población analizada.

35

Los pasos (a), (b), y de los métodos descritos anteriormente pueden ser total o parcialmente

automatizados, por ejemplo, por medio de un equipo robótico sensor para la cuantificación del paso (a) o el cálculo computarizado de cualquiera de los índices de los pasos (b), (c) y/o (d), o la clasificación computarizada en los pasos

5 *USOS MÉDICOS*

Un **cuarto aspecto** de la invención se refiere al uso de un inmunosupresor para el tratamiento de un individuo del grupo de individuos con EM de origen autoinmune identificado según el segundo método de la invención. En una realización preferida de este aspecto los inmunosupresores se seleccionan de la lista que consiste en: agentes citostáticos, glucocorticoides, inhibidores de la enzima calcineurina, inhibidores mTOR, anticuerpos, o cualquiera de sus combinaciones.

Aún más preferiblemente, los agentes citostáticos se seleccionan de entre Azatioprina, inhibidores de la síntesis de nucleósidos como por ejemplo, pero sin limitarnos, el micofenolato mofetilo y el ácido micofenólico, la ciclofosfamida, el metotrexato, o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización preferida, los glucocorticoides se seleccionan de entre prednisona, fludrocortisona, triamcinolona, betametasona, o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización preferida, los inhibidores de la enzima calcineurina se seleccionan de entre ciclosporina, tacrólimus, o su combinación.

En otra realización preferida, los inhibidores mTOR se seleccionan de entre Sirolimus, Everolimus, o su combinación.

En otra realización preferida los anticuerpos se seleccionan de entre: anti-CD20, Rituximab; anti-IL-2R, Daclizumab, anti-TNF, Remicade, anti-SR-TNF, Enbrel, Anti-quimioquinas, o cualquiera de sus combinaciones.

A continuación se describen los distintos tratamientos de las enfermedades que cursan con síndrome vestibular episódico.

35 **Tratamiento preventivo de las crisis migraña vestibular**

1. Anticonvulsivantes (Valproato, topiramato)

2. Antidepresivos (amitriptilina, nortriptilina, venlafaxine)
 3. Beta-bloqueantes (propranolol, metoprolol, atenolol)
 4. Antagonistas del calcio (flunarizina)
 5. Inhibidor de la anhidrasa carbónica: acetazolamida
- 5 El tratamiento es personalizado en función de otras patologías asociadas.

Tratamiento preventivo de las crisis de enfermedad de Meniere

1. Dieta sin sal y sobrecarga hídrica (>2000ml agua/día)
2. Betahistina
- 10 3. Diuréticos
4. Gentamicina intratimpanica
5. Corticoides intratimpanicos
6. Cirugia (neurectomia vestibular, laberintectomia según función auditiva)

15 Tratamiento de la enfermedad de Meniere autoinmune y/o enfermedad autoinmune del oído interno

1. Glucocorticoides (prednisona, metil-prednisolona)
- Todos estos son tratamientos potenciales, que podrían aplicarse en EC:
2. Inmunosupresores tales como citostaticos (ciclofosfamida), análogos de ácido fólico (metotrexate), análogos de purinas (azatioprina), fármacos reguladores inmunofilinas (ciclosporina, tacrolimus)
 3. Anticuerpos monoclonales frente a interleukinas o sus receptores tales como
 - 3.1. AntiTNFalfa: infliximab, etanercept, adalimumab.
 - 3.2. Anti receptor IL-1beta: Anakinra (este fármaco esta patentado ya para el tratamiento de la enfermedad autoinmune del oído interno, pero no para el Meniere autoinmune).
 - 25 3.3. Anti IL-6: Tolizumab, siltuximab, sarilumab, olokizumab.
 - 3.4. Anti TWEAK/FN14: BIIB023 (BIOGEN)

KIT O DISPOSITIVO DE LA INVENCION

30 Un **quinto aspecto** de la invención se refiere a un kit o dispositivo para el diagnóstico y clasificación de una enfermedad que cursa con síndrome vestibular episódico, de ahora en adelante kit o dispositivo de la invención, que comprende los elementos necesarios para detectar los niveles de las citoquinas proinflamatorias IL1 β , IL6 y TNF α en una muestra biológica aislada de un individuo. En una realización preferida de este aspecto la invención, 35 la muestra aislada es sangre periférica, y aún más preferiblemente son células

mononucleares obtenidas de sangre periférica. En otra realización preferida de este aspecto, el kit o dispositivo de la invención comprende cebadores, sondas y/o anticuerpos capaces de detectar y cuantificar las citoquinas proinflamatorias IL1 β , IL6 y TNF α en una muestra biológica aislada. Aún más preferiblemente, la detección de los niveles de las citoquinas proinflamatorias se realiza mediante técnicas inmunológicas, con anticuerpos, y aún más preferiblemente mediante ELISA. En otra realización preferida de este aspecto de la invención, los anticuerpos están modificados. En otra realización preferida de este aspecto de la invención, el anticuerpo es humano, humanizado o sintético. En otra realización preferida, el anticuerpo es monoclonal y/o se encuentra marcado con un fluorocromo. Preferiblemente, el fluorocromo se selecciona de la lista que comprende Fluoresceína (FITC), Tetrametilrodamina y derivados, Ficoeritrina (PE), PerCP, Cy5, Texas, alofococianina, o cualquiera de sus combinaciones.

Por tanto, preferiblemente, los anticuerpos del kit de la invención se encuentran conjugados a moléculas que emiten señales detectables como un isótopo radioactivo, una enzima, una partícula fluorescente o una sustancia quimioluminiscente o bien ensayos que son medidos por dispersión de luz o visualización directa como son la precipitación, aglutinación o la difusión radial.

Dicho kit o dispositivo puede contener todos aquellos reactivos necesarios para determinar las citoquinas de la invención por medio de cualquiera de los métodos existentes en el estado de la técnica y/o descritos en este documento. El kit además puede incluir, sin ningún tipo de limitación, tampones, agentes para prevenir la contaminación, inhibidores de la degradación de las proteínas, etc. Por otro lado el kit puede incluir todos los soportes y recipientes necesarios para su puesta en marcha y optimización. Preferiblemente, el kit comprende además las instrucciones para llevar a cabo cualquiera de los métodos de la invención.

Es también posible que el(los) anticuerpo(s) estén inmovilizados en manchas sobre una superficie (preferiblemente sólida). En una de sus realizaciones, el kit comprende una micromatriz, o micromatriz de la invención. Una micromatriz de anticuerpos es una matriz sobre un sustrato sólido (normalmente un porta de vidrio o una celda de una película fina de silicio). La detección se realiza colorimétricamente por la interacción de un sustrato cromogénico y una enzima que ha sido acoplada a un anticuerpo detector. Cada mancha contiene el(los) anticuerpo(s). Aunque el número de manchas no está limitado de manera alguna, existe una realización preferida en que la matriz se personaliza para los

procedimientos de la invención. En una realización, dicha matriz personalizada comprende cincuenta manchas o menos, tal como treinta manchas o menos, incluyendo veinte manchas o menos. Por tanto, otro aspecto de la invención se refiere a una matriz que comprende el(los) anticuerpo(s) de la invención.

5

La síntesis *in situ* sobre un soporte sólido (por ejemplo, vidrio), podría hacerse mediante tecnología chorro de tinta (ink-jet), lo que requiere sondas más largas. Los soportes podrían ser, pero sin limitarse, filtros o membranas de NC o nylon (cargadas), silicio, o portas de vidrio para microscopios cubiertos con aminosilanos, polilisina, aldehídos o epoxy.

10

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, el kit o dispositivo de la invención es un kit de partes, que comprende un componente A, formado por un dispositivo para la recogida de la muestra del paso a), y un componente B, formado por los elementos necesarios para llevar a cabo el análisis cuantitativo en la muestra del paso a) o cualquiera de los métodos de la invención.

15

Un **sexto aspecto** de la invención se refiere al uso del kit de la invención, para el diagnóstico y clasificación de una enfermedad que cursa con síndrome vestibular episódico. En una realización preferida de este aspecto de la invención, la enfermedad que cursa con

20 síndrome vestibular es la EM o la MV, empleándose para el diagnóstico diferencial de EM y MV, y más concretamente, para el diagnóstico de la EM autoinmune.

20

La invención se extiende también a programas de ordenador adaptados para que cualquier medio de procesamiento pueda llevar a la práctica los métodos de la invención. Tales

25 programas pueden tener la forma de código fuente, código objeto, una fuente intermedia de código y código objeto, por ejemplo, como en forma parcialmente compilada, o en cualquier otra forma adecuada para uso en la puesta en práctica de los procesos según la invención. Los programas de ordenador también abarcan aplicaciones en la nube basadas en dicho procedimiento.

25

30

Por tanto, un **séptimo aspecto** de la invención se refiere a un programa de ordenador que comprende instrucciones de programa para hacer que un ordenador lleve a la práctica el procedimiento de acuerdo con cualquiera de los métodos de la invención.

En particular, la invención abarca programas de ordenador dispuestos sobre o dentro de una portadora. La portadora puede ser cualquier entidad o dispositivo capaz de soportar el programa. Cuando el programa va incorporado en una señal que puede ser transportada directamente por un cable u otro dispositivo o medio, la portadora puede estar constituida por dicho cable u otro dispositivo o medio. Como variante, la portadora podría ser un circuito integrado en el que va incluido el programa, estando el circuito integrado adaptado para ejecutar, o para ser utilizado en la ejecución de, los procesos correspondientes.

Por ejemplo, los programas podrían estar incorporados en un medio de almacenamiento, como una memoria ROM, una memoria CD ROM o una memoria ROM de semiconductor, una memoria USB, o un soporte de grabación magnética, por ejemplo, un disco flexible o un disco duro. Alternativamente, los programas podrían estar soportados en una señal portadora transmisible. Por ejemplo, podría tratarse de una señal eléctrica u óptica que podría transportarse a través de cable eléctrico u óptico, por radio o por cualesquiera otros medios.

Un **octavo aspecto** de la invención se refiere a un medio de almacenamiento legible por un ordenador que comprende instrucciones de programa capaces de hacer que un ordenador lleve a cabo los pasos de cualquiera de los métodos de la invención.

Un **noveno aspecto** de la invención se refiere a una señal transmisible que comprende instrucciones de programa capaces de hacer que un ordenador lleve a cabo los pasos de cualquiera de los métodos de la invención.

Los términos “polinucleótido” y “ácido nucleico” se usan aquí de manera intercambiable, refiriéndose a formas poliméricas de nucleótidos de cualquier longitud, tanto ribonucleótidos (ARN ó RNA) como desoxirribonucleótidos (ADN ó DNA).

Los términos “secuencia aminoacídica”, “péptido”, “oligopéptido”, “polipéptido” y “proteína” se usan aquí de manera intercambiable, y se refieren a una forma polimérica de aminoácidos de cualquier longitud, que pueden ser codificantes o no codificantes, química o bioquímicamente modificados.

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. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

5 EJEMPLOS DE LA INVENCION

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores.

10 Materiales y Métodos

Sujetos y muestras

El presente estudio incluyó un total de 64 pacientes con la enfermedad de Meniere y 29
 15 pacientes con migraña vestibular. Los pacientes fueron incluidos en 6 centros: Hospital Universitario de Granada, Hospital de Poniente de El Ejido, Almería, Hospital San Agustín de Linares, Hospital Universitario de Getafe, Hospital Clínico de Santiago de Compostela, Hospital Universitario de Salamanca, Hospital Lugo, entre noviembre de 2014 y Marzo de 2016. Se obtuvieron muestras de sangre periférica para la separación de células
 20 mononucleares y la determinación de citoquinas tras el ensayo *in vitro*. Estas muestras se obtuvieron en pacientes que no habían tenido crisis de vértigo actualmente, ni la habían presentado al menos 30 días antes de la fecha de la obtención de la muestra. Los pacientes fueron diagnosticados mediante la escala de diagnóstico de la Academia Americana de Otorrinolaringología-Cirugía de Cabeza y Cuello (AAO-HNS) (Committee on Hearing and
 25 Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease. *American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Foundation, Inc. Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995. 113, 181–185).

Un total de 54 muestras de voluntarios españoles de las ciudades de Almería, Granada,
 30 Salamanca, Jaén, Lugo y Santiago de Compostela se incluyeron como controles sanos. Se utilizaron controles de calidad sobre las muestras de los individuos para excluir aquellos que no superaron los filtros de calidad (eliminación de muestras duplicadas, valores extremos).

Un examen básico neurotológico incluyendo la audiometría de tonos puros, nistagmo en
 35 posición primaria, nistagmo evocado por la mirada, nistagmo de agitación cefálica y prueba calórica estándar se realizó en todos los pacientes. El estudio auditivo para cada paciente

con EM definitiva se define como la media del promedio de cuatro tonos de 0,5, 1, 2 y 3 kHz de acuerdo con los criterios de la AAO-HNS: estadio 1, ≤ 25 dB; estadio 2, 26-40dB, estadio 3, 41-70dB, y estadio 4, > 70 dB. El diagnóstico de migraña se realizó mediante los criterios de la International Headache Society y el diagnóstico de migraña vestibular mediante los
5 criterios de la Barany Society (2012).

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki para la investigación con seres humanos. El comité de investigación del hospital aprobó el protocolo de investigación. Las células mononucleares de sangre periférica se aislaron mediante
10 gradiente de Ficoll. Todos los pacientes e individuos sanos dieron su consentimiento informado para el estudio.

Ensayo in vitro de células mononucleares y medición de citoquinas en sobrenadante mediante placas Multiplex.

15 Las células mononucleares de sangre periférica fueron aisladas mediante gradientes de densidad con Ficoll y cultivadas en medio RPMI1640 suplementado con un 10% de suero bovino fetal, piruvato y aminoácidos esenciales, plaqueadas a 1×10^6 células/ml en placas de 12 pocillos e incubadas 16h a 37°C a un 7% de CO_2 . Al final de la incubación las células se
20 centrifugaron, se guardó el sobrenadante y se extrajo el ARN de las células.

Análisis multiplex

Los niveles de las citoquinas IL- 1β , IL-6, y TNF α se cuantificaron simultáneamente mediante
25 un inmunoensayo con bolitas magnéticas (EMD Millipore, Billerica, MA, USA) utilizando un lector Luminex 2000 (Luminex Corp., Austin, TX, USA) y analizado con el software Luminex x PONENT 3.1 (Luminex Corp., Austin, TX, USA).

ELISAS

30 Los niveles de IL- 1β e IL-6 se determinaron en sobrenadante mediante un ELISA en sándwich (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) como se describe en el protocolo del fabricante. Todas las muestras se hicieron en duplicado para asegurar la reproducibilidad.

35 Se compararon los resultados obtenidos mediante Multiplex y ELISA para realizar su validación.

Análisis estadístico.

Se hizo un análisis estadístico descriptivo utilizando el programa SPSS v.22 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Las variables se compararon utilizando el test de la T-student.

- 5 Se llevó a cabo un análisis de agrupación (cluster) mediante el paquete “gplots” con la función Heatmap.2 del programa R studio.

Resultados

- 10 Se observaron dos subgrupos de pacientes de acuerdo a los niveles basales de citoquinas proinflamatorias. Cuarenta-y-dos pacientes (68%) presentaron niveles bajos de citoquinas (IL-1 β = 1.55 \pm 1.53; IL-6 = 4.62 \pm 4.99 y TNF α = 7.53 \pm 6.17) mientras que 20 pacientes (32%) exhibían niveles basales elevados de citoquinas (IL-1 β = 28.86 \pm 12.84; IL-6 = 153.26 \pm 115.26 y TNF α = 47.22 \pm 16.01).
- 15 Los individuos con migraña vestibular ((IL-1 β = 1.4 \pm 2.2; IL-6 = 4.8 \pm 5.6 y TNF α = 5.9 \pm 3.9) presentaban niveles de citoquinas muy similares al de los controles sanos ((IL-1 β = 2.3 \pm 1.92; IL-6 = 4.8 \pm 6.1 y TNF α = 5.32 \pm 6.35).

- 20 Se valoró la rentabilidad diagnóstica de IL-1 β para discriminar entre MV y EM obteniéndose una sensibilidad del 35%, una especificidad del 89%, un valor predictivo positivo del 88% y un valor predictivo negativo del 65%.

REIVINDICACIONES

- 5
1. Un método de obtención de datos útiles para el diagnóstico y clasificación de una enfermedad que cursa con síndrome vestibular episódico, que comprende:
 - a) detectar los niveles de las citoquinas proinflamatorias IL1 β , IL6 y TNF α en una muestra biológica aislada de un individuo, y
 - b) comparar los niveles de las citoquinas proinflamatorias detectados en el paso (a), con los niveles basales en un individuo sano.
- 10
2. Un método para el diagnóstico y clasificación de una enfermedad que cursa con síndrome vestibular episódico comprende los pasos (a) y (b) según la reivindicación anterior, y además comprende:
 - c) incluir al individuo (a) en el grupo de individuos con EM de origen autoinmune.
- 15
3. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde la muestra aislada en el paso (a) es sangre periférica.
- 20
4. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde la muestra aislada en el paso (a) son células mononucleares obtenidas de sangre periférica.
 5. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde la determinación de citoquinas de la invención se realiza mediante técnicas basadas en la interacción antígeno-anticuerpo.
- 25
6. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde la determinación de citoquinas de la invención se realiza mediante inmunoensayo, western blot, inmunoprecipitación, inmunohistoquímica o inmunofluorescencia.
- 30
7. El uso de un inmunosupresor en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un individuo del grupo de individuos con EM de origen autoinmune identificado mediante el método de diagnóstico según cualquiera de las reivindicaciones 1-6.
- 35
8. Un kit o dispositivo para el diagnóstico y clasificación de una enfermedad que cursa con síndrome vestibular episódico comprende anticuerpos capaces de detectar y

cuantificar las citoquinas proinflamatorias IL1 β , IL6 y TNF α en una muestra biológica aislada, preferiblemente sangre periférica, y aún más preferiblemente, células mononucleares de sangre periférica.

5 9. El uso de un kit o dispositivo según la reivindicación anterior, para el diagnóstico y clasificación de una enfermedad que cursa con síndrome vestibular episódico.

10. El uso de un kit o dispositivo según la reivindicación 9, donde la enfermedad que cursa con síndrome vestibular episódico es la EM.

10 11. El uso de un kit o dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 9-10, donde la enfermedad que cursa con síndrome vestibular episódico es la EM autoinmune.

15

Figura 1

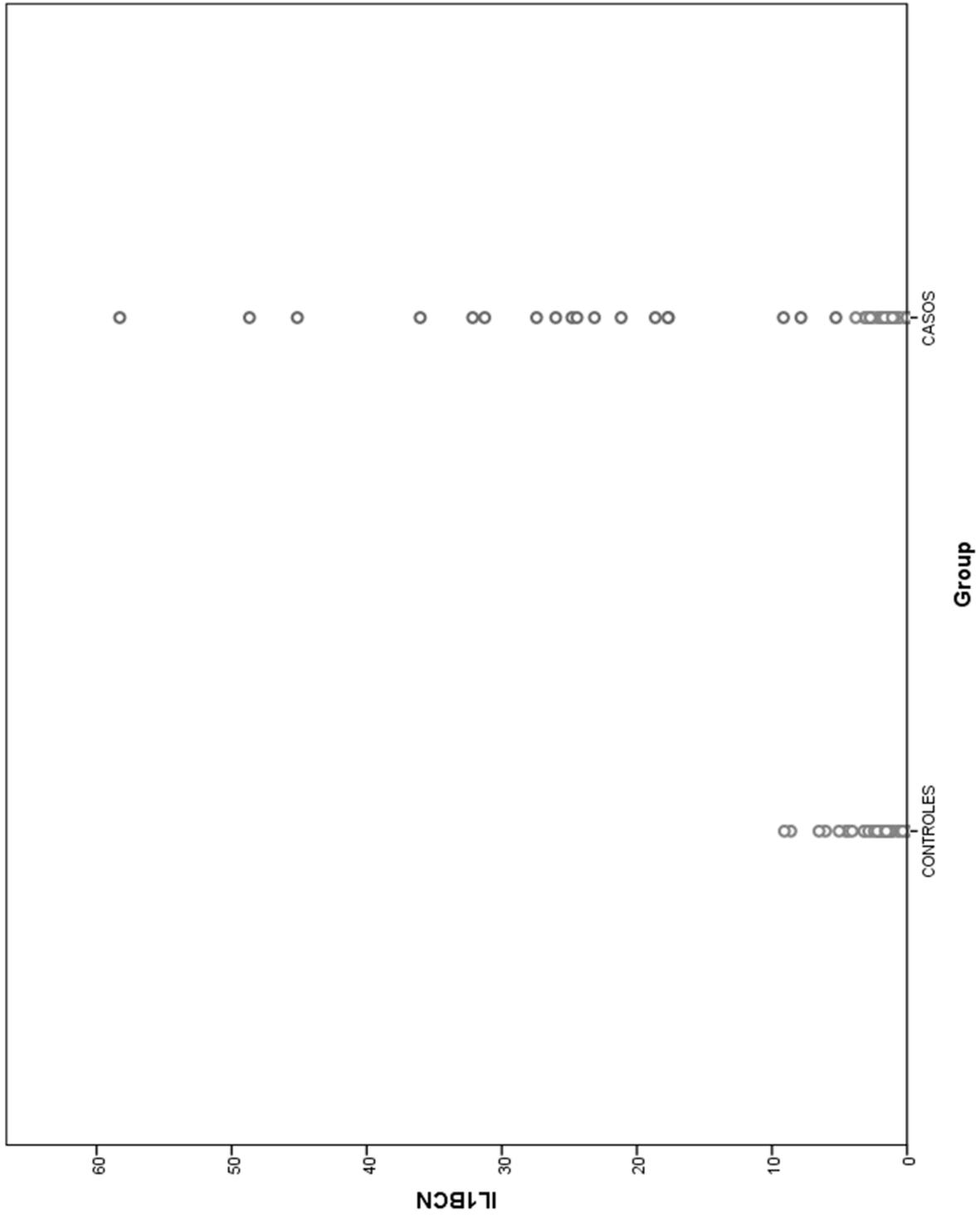


Figura 2

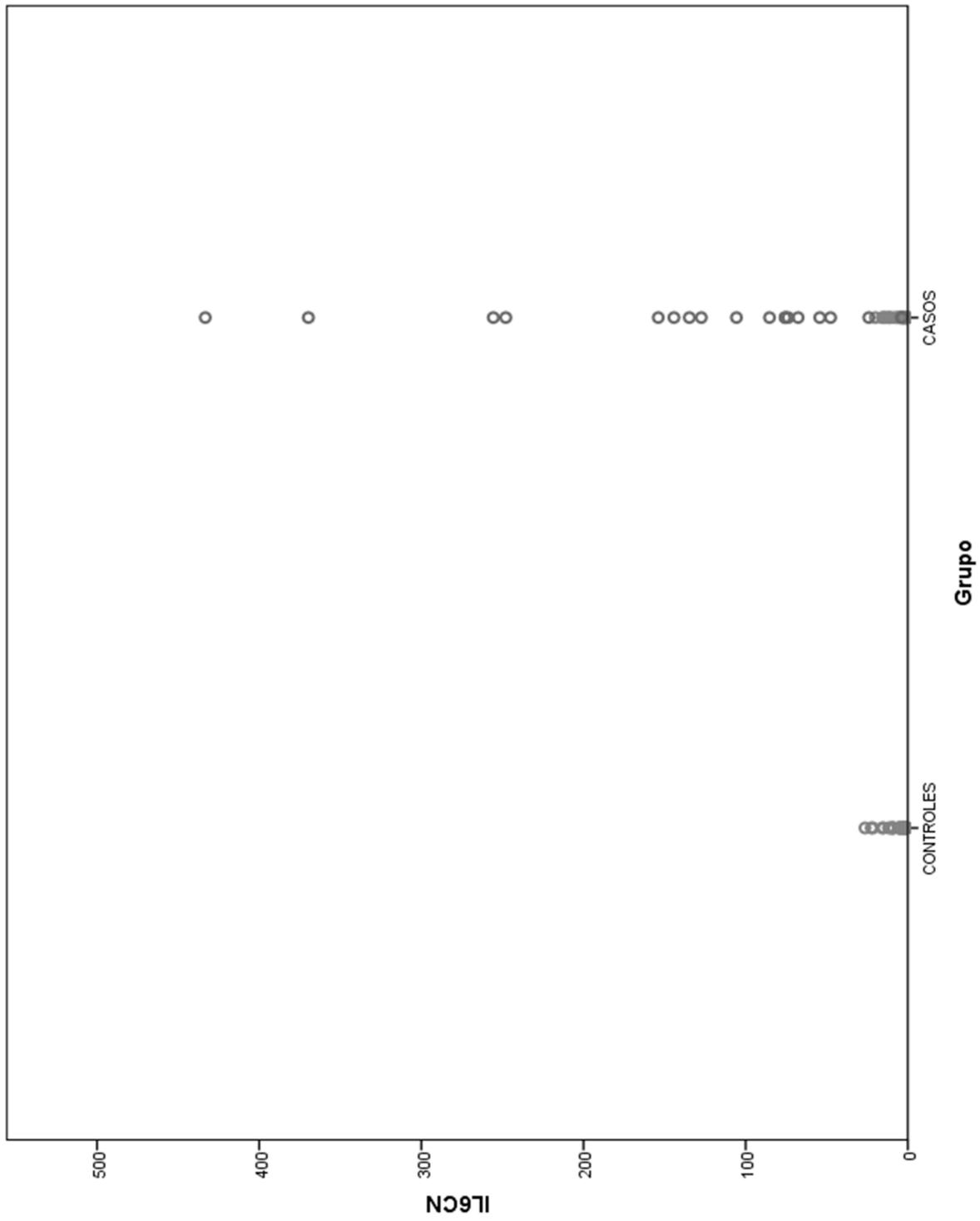


Figura 3

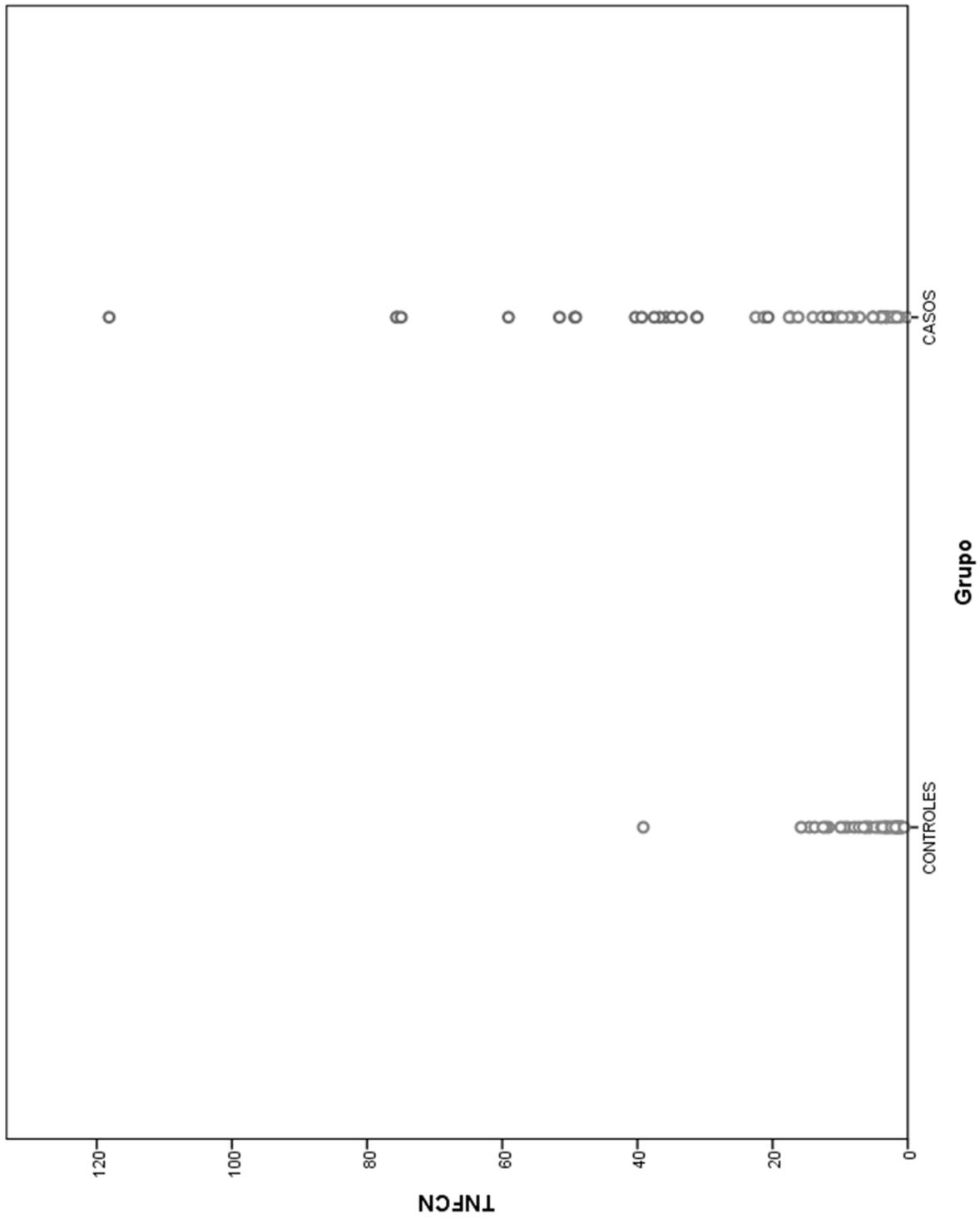
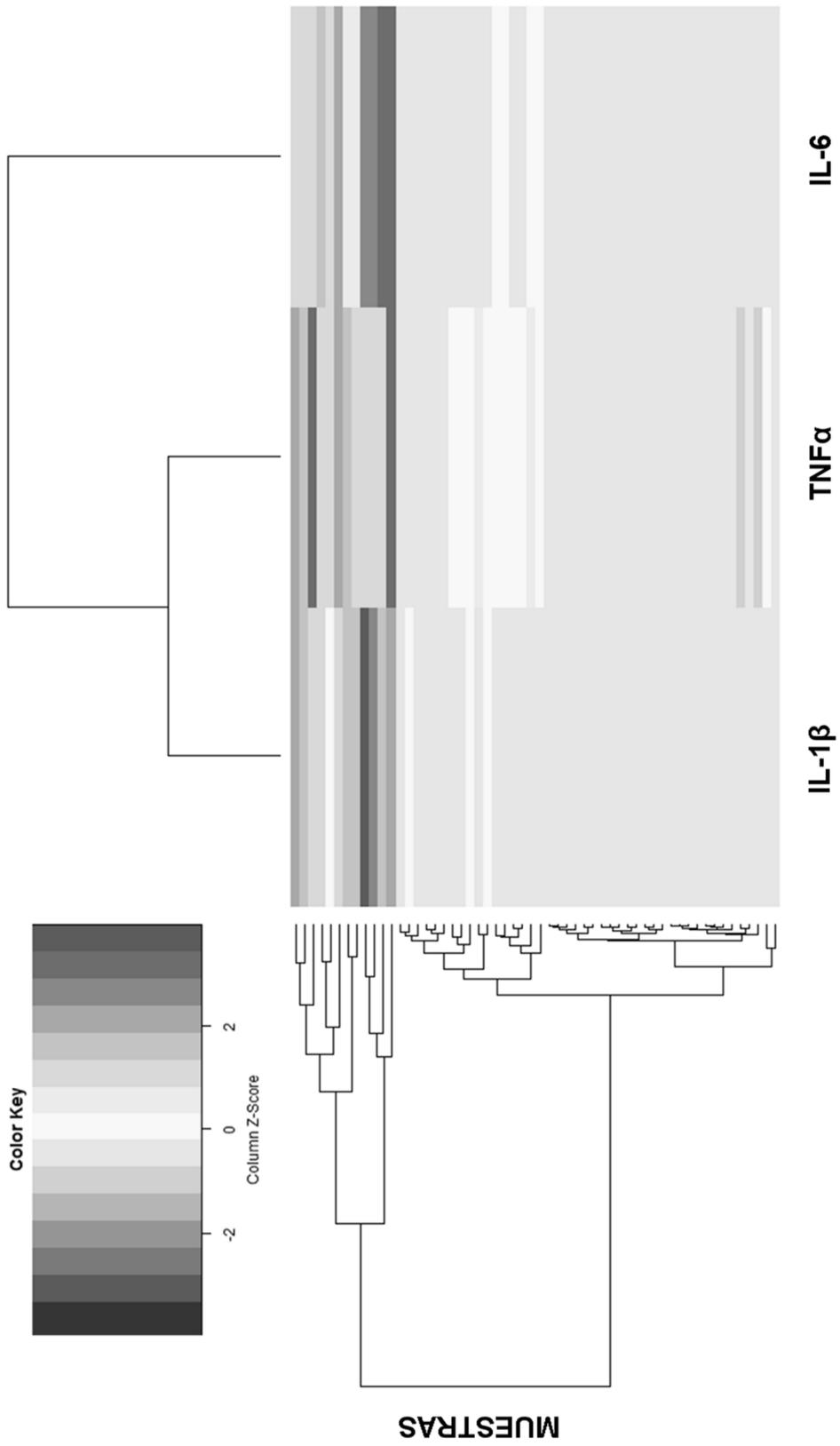


Figura 4



@| ghUXc' XY' GYWYbWUg

<110> SERVICIO ANDALUZ DE SALUD
 <120> Citoquinas proinflamatorias como marcador diagnóstico en el síndrome vestibular episódico.
 <130> FIBAO-16004
 <160> 14
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 1692
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 1
 gtgtctgaag cagccatggc agaagtacct gagctcgcca gtgaaatgat ggcttattac 60
 agtggcaatg aggatgactt gttctttgaa gctgatggcc ctaaacagat gaagtgtctc 120
 ttccaggacc tggacctctg ccctctggat ggcggcatcc agctacgaat ctccgaccac 180
 cactacagca agggcttcag gcaggccgcg tcagttggtg tggccatgga caagctgagg 240
 aagatgctgg ttccctgccc acagaccttc caggagaatg acctgagcac cttctttccc 300
 ttcatctttg aagaaggtag ttagccaaga gcaggcagta gatctccact tgtgtcctct 360
 tggaagtcat caagccccag ccaactcaat tccccagag ccaaagccct ttaaaggtag 420
 aaggcccagc ggggagacia aacaagaag gctggaaacc aaagcaatca tctctttagt 480
 ggaaactatt cttaaagaag atcttgatgg ctactgacat ttgcaactcc ctactcttt 540
 ctgaggggccc tttcacttac attgtcacca gagaacctat cttcttcgac acatgggata 600
 acgaggctta tgtgcacgat gcacctgtac gatcactgaa ctgcacgctc cgggactcac 660
 agcaaaaaag cttggtgatg tctggtccat atgaactgaa agctctccac ctccagggac 720
 aggatatgga gcaacaagtg gtgttctcca tgtcctttgt acaaggagaa gaaagtaatg 780
 acaaaaatacc tgtggccttg ggcctcaagg aaaagaatct gtacctgtcc tgcgtgttga 840
 aagatgataa gcccactcta cagctggaga gtgtagatcc caaaaattac ccaaagaaga 900
 agatggaaaa gcgatttgtc ttcaacaaga tagaaatcaa taacaagctg gaatttgagt 960
 ctgcccagtt cccaactgg tacatcagca cctctcaagc agaaaacatg cccgtcttcc 1020
 tgggaggggac caaaggcggc caggatataa ctgacttcac catgcaattt gtgtcttctc 1080
 aaagagagct gtaccagag agtcctgtgc tgaatgtgga ctcaatccct agggctggca 1140
 gaaagggaac agaaaggttt ttgagtacgg ctatagcctg gactttcctg ttgtctacac 1200
 caatgccaa ctgcctgcct tagggtagtg ctaagaggat ctctgtcca tcagccagga 1260
 cagtcagctc tctctttca gggccaatcc ccagcccttt tgttgagcca ggcctctctc 1320
 acctctcta ctacttaaa gcccgcctga cagaaaccac ggccacattt ggttctaaga 1380
 aaccctctgt cattcgctcc cacattctga tgagcaaccg cttccctatt tatttattta 1440
 tttgtttggt tgttttattc attggtctaa tttattcaaa gggggcaaga agtagcagtg 1500

ES 2 648 694 A1

tctgtaaaag agcctagttt ttaatagcta tggaatcaat tcaatttgga ctggtgtgct 1560
 ctctttaaata caagtccttt aattaagact gaaaatatat aagctcagat tattttaaata 1620
 ggaatattta taaatgagca aatatcatac tgttcaatgg ttctgaaata aacttcactg 1680
 aagaaaaaaaa aa 1692

<210> 2
 <211> 191
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 2

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

<210> 3
 <211> 1498
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

ES 2 648 694 A1

<400> 3
 accaaacctc ttcgaggcac aaggcacaac aggctgctct gggattctct tcagccaatc 60
 ttcatgtctc aagtgtctga agcagccatg gcagaagtac ctgagctcgc cagtgaaatg 120
 atggcttatt acagtggcaa tgaggatgac ttgttctttg aagctgatgg ccctaaacag 180
 atgaagtgct ccttcagga cctggacctc tgccctctgg atggcggcat ccagctacga 240
 atctccgacc accactacag caagggcttc aggcaggccg cgtcagttgt tgtggccatg 300
 gacaagctga ggaagatgct ggttccctgc ccacagacct tccaggagaa tgacctgagc 360
 accttctttc ctttcatctt tgaagaagaa cctatcttct tcgacacatg ggataacgag 420
 gcttatgtgc acgatgcacc tgtacgatca ctgaactgca cgctccggga ctcacagcaa 480
 aaaagcttgg tgatgtctgg tccatatgaa ctgaaagctc tccacctcca gggacaggat 540
 atggagcaac aagtgggtgtt ctccatgtcc tttgtacaag gagaagaaa taatgacaaa 600
 atacctgtgg cttgggcct caaggaaaag aatctgtacc tgtcctgcgt gttgaaagat 660
 gataagccca ctctacagct ggagagtga gatcccaaaa attacccaaa gaagaagatg 720
 gaaaagcgat ttgtcttcaa caagatagaa atcaataaca agctggaatt tgagtctgcc 780
 cagttcccca actggtacat cagcacctct caagcagaaa acatgcccggt cttcctggga 840
 gggaccaaag gcggccagga tataactgac ttcacatgc aatttgtgtc ttcctaaaga 900
 gagctgtacc cagagagtcc tgtgctgaat gtggactcaa tccctagggc tggcagaaaag 960
 ggaacagaaa ggtttttgag tacggctata gcctggactt tcctgttgtc tacaccaatg 1020
 cccaactgcc tgccttaggg tagtgctaag aggatctcct gtccatcagc caggacagtc 1080
 agctctctcc tttcagggcc aatccccagc cttttgttg agccaggcct ctctcacctc 1140
 tcctactcac ttaaagcccg cctgacagaa accacggcca catttggttc taagaaacc 1200
 tctgtcattc gctcccacat tctgatgagc aaccgcttc ctatttattt atttatttgt 1260
 ttgtttgtt tattcattgg tctaatttat tcaaaggggg caagaagtag cagtgtctgt 1320
 aaaagagcct agtttttaat agctatggaa tcaattcaat ttggactggt gtgctctctt 1380
 taaatcaagt cttttaatta agactgaaaa tatataagct cagattattt aaatgggaat 1440
 atttataaat gagcaaatat catactgttc aatggttctg aaataaactt cactgaag 1498

<210> 4
 <211> 269
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 4

Met Ala Glu Val Pro Glu Leu Ala Ser Glu Met Met Ala Tyr Tyr Ser
 1 5 10 15

Gly Asn Glu Asp Asp Leu Phe Phe Glu Ala Asp Gly Pro Lys Gln Met
 20 25 30

Lys Cys Ser Phe Gln Asp Leu Asp Leu Cys Pro Leu Asp Gly Gly Ile
 35 40 45

ES 2 648 694 A1

Gln Leu Arg Ile Ser Asp His His Tyr Ser Lys Gly Phe Arg Gln Ala
50 55 60

Ala Ser Val Val Val Ala Met Asp Lys Leu Arg Lys Met Leu Val Pro
65 70 75 80

Cys Pro Gln Thr Phe Gln Glu Asn Asp Leu Ser Thr Phe Phe Pro Phe
85 90 95

Ile Phe Glu Glu Glu Pro Ile Phe Phe Asp Thr Trp Asp Asn Glu Ala
100 105 110

Tyr Val His Asp Ala Pro Val Arg Ser Leu Asn Cys Thr Leu Arg Asp
115 120 125

Ser Gln Gln Lys Ser Leu Val Met Ser Gly Pro Tyr Glu Leu Lys Ala
130 135 140

Leu His Leu Gln Gly Gln Asp Met Glu Gln Gln Val Val Phe Ser Met
145 150 155 160

Ser Phe Val Gln Gly Glu Glu Ser Asn Asp Lys Ile Pro Val Ala Leu
165 170 175

Gly Leu Lys Glu Lys Asn Leu Tyr Leu Ser Cys Val Leu Lys Asp Asp
180 185 190

Lys Pro Thr Leu Gln Leu Glu Ser Val Asp Pro Lys Asn Tyr Pro Lys
195 200 205

Lys Lys Met Glu Lys Arg Phe Val Phe Asn Lys Ile Glu Ile Asn Asn
210 215 220

Lys Leu Glu Phe Glu Ser Ala Gln Phe Pro Asn Trp Tyr Ile Ser Thr
225 230 235 240

Ser Gln Ala Glu Asn Met Pro Val Phe Leu Gly Gly Thr Lys Gly Gly
245 250 255

Gln Asp Ile Thr Asp Phe Thr Met Gln Phe Val Ser Ser
260 265

<210> 5
<211> 1969
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 5
gtattgtgtc actcagttca agtacttgaa atttattgaa ttgtattttc taaaaaatag 60
atagttgagt aaaagcaagc tcacattaca tagacggatc acagtgcacg gctgctggagc 120
tgggagcagt ggcttcgttt catgcaggaa agagaacttg gttcaggagt gtctacgttg 180

ES 2 648 694 A1

cttaagacag gagagcacta aaaatgaaac catccagcca tcctcccca ttttcatttt 240
 cacaccaaag aatcccaccg cggcagagga ccaccgtctc tgtttagaca atcgggtgaag 300
 aatggatgac ctcactttcc ccaacaggcg ggtcctgaaa tgttatgcac gaaacaaaac 360
 ttgagtaa at gcccaacaga ggtcactggt ttatcgatct tgaagagatc tcttcttagc 420
 aaagcaaaga aaccgattgt gaaggtaca ccatgtttgg taaataagtg ttttggtggt 480
 gtgcaaggggt ctggtttcag cctgaagcca tctcagagct gtctgggtct ctggagactg 540
 gagggacaac ctagtctaga gccatttgc atgagaccaa ggatcctcct gcaagagaca 600
 ccacctgag ggaagagggc ttctgaacca gcttgacca ataagaaatt cttgggtgcc 660
 gacgcggaag cagattcaga gcctagagcc gtgcctgcgt ccgtagtttc cttctagctt 720
 cttttgattt caaatcaaga cttacagggg gagggagcga taaacacaaa ctctgcaaga 780
 tgccacaagg tcctcctttg acatcccaa caaagaggac tggagatgtc tgaggctcat 840
 tctgccctcg agcccaccg gaacgaaaga gaagctctat ctcccctca ggagcccagc 900
 tatgaactcc ttctccaca ggccttcgg tccagttgcc ttctcctgg ggctgctcct 960
 ggtgttgcct gctgccttcc ctgccccagt acccccagga gaagattcca aagatgtagc 1020
 cgccccacac agacagccac tcaccttctc agaacgaatt gacaaacaaa ttcggtacat 1080
 cctcgacggc atctcagccc tgagaaagga gacatgtaac aagagtaaca tgtgtgaaag 1140
 cagcaaagag gcaactggcag aaaacaacct gaaccttcca aagatggctg aaaaagatgg 1200
 atgcttcaa tctggattca atgaggagac ttgcctgggtg aaaatcatca ctggtctttt 1260
 ggagtttgag gtatacctag agtacctcca gaacagattt gagagtagtg aggaacaagc 1320
 cagagctgtg cagatgagta caaaagtcct gatccagttc ctgcagaaaa aggcaaagaa 1380
 tctagatgca ataaccacc ctgaccaac cacaaatgcc agcctgctga cgaagctgca 1440
 ggcacagaac cagtggctgc aggacatgac aactcatctc attctgcgca gctttaagga 1500
 gttcctgcag tccagcctga gggctcttcg gcaaatgtag catgggcacc tcagattggt 1560
 gttgttaatg ggcattcctt cttctgggtca gaaacctgtc cactgggcac agaacttatg 1620
 ttgttctcta tggagaacta aaagtatgag cgttaggaca ctattttaat tatttttaat 1680
 ttattaatat taaatatgt gaagctgagt taatttatgt aagtcattat tatattttta 1740
 agaagtacca cttgaaacat tttatgtatt agttttgaaa taataatgga aagtggctat 1800
 gcagtttgaa tatcctttgt ttcagagcca gatcatttct tggaaagtgt aggcttacct 1860
 caaataaatg gctaacttat acatattttt aaagaaatat ttatattgta tttatataat 1920
 gtataaatgg tttttatacc aataaatggc attttaaaaa attcagcaa 1969

<210> 6
 <211> 212
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 6

ES 2 648 694 A1

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

<210> 7
 <211> 2555
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 7
 cccgctctgg cccaccctc accctccaac aaagatttat caaatgtggg attttcccat 60
 gagtctcaat attagagtct caacccccaa taaatatagg actggagatg tctgaggctc 120
 attctgccct cgagcccacc gggaacgaaa gagaagctct atctcccctc caggagccca 180
 gctatgaact ctttctccac aagtaagtgc aggaaatcct tagccctgga actgccagcg 240

ES 2 648 694 A1

gcggtcgagc cctgtgtgag ggaggggtgt gtggcccagg gagggctggc gggcggccag 300
 cagcagaggc aggctcccag ctgtgctgtc agctcacccc tgcgctcgct cccctccggc 360
 acaggcgcct tcggtccagt tgccttctcc ctggggctgc tcctgggtgtt gcctgctgcc 420
 ttccctgccc cagtaccccc aggagaagat tccaaagatg tagccgcccc acacagacag 480
 ccactcacct cttcagaacg aattgacaaa caaattcggg acatcctcga cggcatctca 540
 gccctgagaa aggagacatg taacaagagt aacatgtgtg aaagcagcaa agaggcactg 600
 gcagaaaaca acctgaacct tccaaagatg gctgaaaaag atggatgctt ccaatctgga 660
 ttcaatgagg agacttgctt ggtgaaaatc atcactggctc ttttggagtt tgaggatac 720
 ctagagtacc tccagaacag atttgagagt agtgaggaac aagccagagc tgtgcagatg 780
 agtacaaaag tcctgatcca gttcctgcag aaaaagggtg gtgtgtcctc attccctcaa 840
 cttggtgtgg gggaagacag gctcaaagac agtgtcctgg acaactcagg gatgcaatgc 900
 cacttccaaa agagaaggct acacgtaaac aaaagagtct gagaaatagt ttctgattgt 960
 tattgttaaa tctttttttg tttgtttggt tggttggctc tcttctgcaa aggacatcaa 1020
 taactgtatt ttaaactata tattaactga ggtggatfff aacatcaatt tttaatagtg 1080
 caagagattt aaaaccaaag gcgggggggc gggcagaaaa aagtgcattc aactccagcc 1140
 agtgatccac agaaacaaag accaaggagc acaaaatgat ttttaagattt tagtcattgc 1200
 caagtgacat tcttctcact gtggttgfff caattctfff tcctacctt taccagagag 1260
 ttagttcaga gaaatggtca gagactcaag ggtggaaaga ggtaccaaag gctttggcca 1320
 ccagtagctg gctattcaga cagcaggag tagacttgcg ggctagcatg tggaggagcc 1380
 aaagctcaat aagaaggggc ctagaatgaa acccttgggt ctgatcctgc ctctgccatt 1440
 tctacttaag ccagggtttc tcatatgtta acatgcatgg gaattccctg ggcattcttt 1500
 tgtggtgtgg agtctgactt agcaagcctc ggggtgggtt gaggggtcaaa tttctaccag 1560
 gcttatatcc ctggtgatgc tgcagaattc caggaccaca cttggagggt taaggccttc 1620
 cacaagttac ttatcccata tgggtgggtct atggaaaggt gtttcccagt cctctttaca 1680
 ccaccggatc agtggctfff caacagatcc taaagggatg gtgagaggga aactggagaa 1740
 aagtatcaga tttagaggcc actgaagaac ccatatataa atgcctttaa gtatgggctc 1800
 ttcatcata tactaaatat gaactatgtg ccaggcatta tttcatatga cagaatacaa 1860
 acaaataaga tagtgatgct ggtcaggctt ggtggctcat gcctgtattc cctaaacttt 1920
 gggagcctaa ggtgagaact ccttgaactc ctaaggccag gagttcaaga ccagcctgga 1980
 taacatagca agaccccatc tctacaaaaa accaaaacca aacaaacaaa aatgatagtg 2040
 gtgcttccct caggatgctt gtggtctaat gggagacaga acagcaaagg gatgattaga 2100
 agttggttgc tgtgagccag gcacagtgct gatataatcc cagcgtatg ggaggctgag 2160
 gtgggtggat catttgaggc caggagtffa agaccagcct ggtcaacatg gtaaaacccc 2220
 atctctactt aaaaatacaa aaaagttagc caggcatggt ggcatacacc tgtaaccag 2280

ES 2 648 694 A1

ctactcagga ggctgaggca catgaatcac ttgaaccag gaggcagagg ttgctgtgca 2340
 ccactgcact ccagcctggg tgacagaacg agaccttgac tcaaaaaaaaa aaaaaagaag 2400
 tttgttgcta tggaagggtc ctactcagag caggcacccc agttaatctc attcacccca 2460
 catttcacat ttgaacatca tcccatagcc cagagcatcc ctccactgca aaggatttat 2520
 tcaacattta aacaatcctt tttactttca ttttc 2555

<210> 8
 <211> 252
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 8

Met Asn Ser Phe Ser Thr Ser Lys Cys Arg Lys Ser Leu Ala Leu Glu
 1 5 10 15

Leu Pro Ala Ala Val Glu Pro Cys Val Arg Glu Gly Cys Val Ala Gln
 20 25 30

Gly Gly Leu Ala Gly Gly Gln Gln Gln Arg Gln Ala Pro Ser Cys Ala
 35 40 45

Val Ser Ser Pro Leu Arg Ser Leu Pro Ser Gly Thr Gly Ala Phe Gly
 50 55 60

Pro Val Ala Phe Ser Leu Gly Leu Leu Leu Val Leu Pro Ala Ala Phe
 65 70 75 80

Pro Ala Pro Val Pro Pro Gly Glu Asp Ser Lys Asp Val Ala Ala Pro
 85 90 95

His Arg Gln Pro Leu Thr Ser Ser Glu Arg Ile Asp Lys Gln Ile Arg
 100 105 110

Tyr Ile Leu Asp Gly Ile Ser Ala Leu Arg Lys Glu Thr Cys Asn Lys
 115 120 125

Ser Asn Met Cys Glu Ser Ser Lys Glu Ala Leu Ala Glu Asn Asn Leu
 130 135 140

Asn Leu Pro Lys Met Ala Glu Lys Asp Gly Cys Phe Gln Ser Gly Phe
 145 150 155 160

Asn Glu Glu Thr Cys Leu Val Lys Ile Ile Thr Gly Leu Leu Glu Phe
 165 170 175

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

Gln Ala Arg Ala Val Gln Met Ser Thr Lys Val Leu Ile Gln Phe Leu
 195 200 205

ES 2 648 694 A1

Gln Lys Lys Val Gly Val Ser Ser Phe Pro Gln Leu Gly Val Gly Glu
 210 215 220

Asp Arg Leu Lys Asp Ser Val Leu Asp Asn Ser Gly Met Gln Cys His
 225 230 235 240

Phe Gln Lys Arg Arg Leu His Val Asn Lys Arg Val
 245 250

<210> 9
 <211> 1201
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 9
 aatattagag tctcaacccc caataaatat aggactggag atgtctgagg ctcatctctgc 60
 cctcgagccc accgggaacg aaagagaagc tctatctccc ctccaggagc ccagctatga 120
 actccttctc cacaagcgcc ttcgggtccag ttgccttctc cctggggctg ctctgtgtgt 180
 tgcctgctgc cttccctgcc ccagtacccc caggagaaga ttccaaagat gtagccgccc 240
 cacacagaca gccactcacc tcttcagaac gaattgacaa acaaattcgg tacatcctcg 300
 acggcatctc agccctgaga aaggagacat gtaacaagag taacatgtgt gaaagcagca 360
 aagaggcact ggcagaaaac aacctgaacc ttccaaagat ggctgaaaaa gatggatgct 420
 tccaatctgg attcaatgag gagacttgcc tggtgaaaat catcactggt cttttggagt 480
 ttgaggata cctagagtac ctccagaaca gatttgagag tagtgaggaa caagccagag 540
 ctgtgcagat gagtacaaaa gtcctgatcc agttcctgca gaaaaaggca aagaatctag 600
 atgcaataac caccctgac ccaaccacaa atgccagcct gctgacgaag ctgcaggcac 660
 agaaccagtg gctgcaggac atgacaactc atctcattct gcgcagcttt aaggagttcc 720
 tgcagtccag cctgagggct cttcggcaaa tgtagcatgg gcacctcaga ttgtttgtgt 780
 taatgggcat tccttcttct ggtcagaaac ctgtccactg ggcacagaac ttatgttgtt 840
 ctctatggag aactaaaagt atgagcgтта ggacactatt ttaattattt ttaatttatt 900
 aatatttaaa tatgtgaagc tgagttaatt tatgtaagtc atatttatat ttttaagaag 960
 taccacttga aacattttat gtattagttt tgaataata atggaaagtg gctatgcagt 1020
 ttgaatatcc tttgtttcag agccagatca tttcttgtaa agtgtaggct tacctcaaat 1080
 aaatggctaa cttatacata tttttaaga aatatttata ttgtatttat ataatgtata 1140
 aatggttttt ataccaataa atggcatttt aaaaaattca gcaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1200
 a 1201

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

<400> 10

ES 2 648 694 A1

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

<210> 11
 <211> 1006
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 11
 gtctcaatat tagagtctca accccaata aatataggac tggagatgtc tgaggctcat 60
 tctgccctcg agcccaccgg gaacgaaaga gaagctctat ctcccctcca ggagcccagc 120
 tatgaactcc ttctccacaa acatgtaaca agagtaacat gtgtgaaagc agcaaagagg 180
 cactggcaga aaacaacctg aaccttccaa agatggctga aaaagatgga tgcttccaat 240

ES 2 648 694 A1

ctggattcaa tgaggagact tgcctggtga aaatcatcac tggctctttg gagtttgagg 300
 tatacctaga gtacctccag aacagatttg agagtagtga ggaacaagcc agagctgtgc 360
 agatgagtac aaaagtcctg atccagttcc tgcagaaaaa ggcaaagaat ctagatgcaa 420
 taaccacccc tgaccaacc acaaatgcca gcctgctgac gaagctgcag gcacagaacc 480
 agtggctgca ggacatgaca actcatctca ttctgctgag ctttaaggag ttcctgcagt 540
 ccagcctgag ggctcttcgg caaatgtagc atgggcacct cagattgttg ttgttaatgg 600
 gcattccttc ttctggctgag aaacctgtcc actgggcaca gaacttatgt tgttctctat 660
 ggagaactaa aagtatgagc gttaggacac tattttaatt atttttaatt tattaatatt 720
 taaatatgtg aagctgagtt aatttatgta agtcatatct atatttttaa gaagtaccac 780
 ttgaaacatt ttatgtatta gttttgaaat aataatggaa agtggctatg cagtttgaat 840
 atcctttggt tcagagccag atcatttctt ggaaagtgta ggcttacctc aaataaatgg 900
 ctaacttata catattttta aagaaatatt tatattgtat ttatataatg tataaatggt 960
 ttttatacca ataatggca ttttaaaaaa ttcagcaaaa aaaaaa 1006

<210> 12
 <211> 136
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 12

Met Cys Glu Ser Ser Lys Glu Ala Leu Ala Glu Asn Asn Leu Asn Leu
 1 5 10 15

Pro Lys Met Ala Glu Lys Asp Gly Cys Phe Gln Ser Gly Phe Asn Glu
 20 25 30

Glu Thr Cys Leu Val Lys Ile Ile Thr Gly Leu Leu Glu Phe Glu Val
 35 40 45

Tyr Leu Glu Tyr Leu Gln Asn Arg Phe Glu Ser Ser Glu Glu Gln Ala
 50 55 60

Arg Ala Val Gln Met Ser Thr Lys Val Leu Ile Gln Phe Leu Gln Lys
 65 70 75 80

Lys Ala Lys Asn Leu Asp Ala Ile Thr Thr Pro Asp Pro Thr Thr Asn
 85 90 95

Ala Ser Leu Leu Thr Lys Leu Gln Ala Gln Asn Gln Trp Leu Gln Asp
 100 105 110

Met Thr Thr His Leu Ile Leu Arg Ser Phe Lys Glu Phe Leu Gln Ser
 115 120 125

Ser Leu Arg Ala Leu Arg Gln Met
 130 135

ES 2 648 694 A1

<210> 13
 <211> 1686
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 13
 cagacgctcc ctcaagcaagg acagcagagg accagctaag agggagagaa gcaactacag 60
 accccccctg aaaacaacc tcagacgcca catcccctga caagctgcca ggcaggttct 120
 cttcctctca catactgacc cacggctcca ccctctctcc cctggaaagg acaccatgag 180
 cactgaaagc atgatccggg acgtggagct ggccgaggag gcgctcccca agaagacagg 240
 ggggccccag ggctccaggc ggtgcttggt cctcagcctc ttctccttcc tgatcgtggc 300
 aggcgcccacc acgctcttct gcctgctgca ctttgagtg atcggcccc agaggggaaga 360
 gttccccagg gacctctctc taatcagccc tctggcccag gcagtcagat catcttctcg 420
 aacccccgagt gacaagcctg tagcccatgt tgtagcaaac cctcaagctg aggggcagct 480
 ccagtggctg aaccgccggg ccaatgccct cctggccaat ggcgtggagc tgagagataa 540
 ccagctggtg gtgccatcag agggcctgta cctcatctac tcccaggctc tcttcaaggg 600
 ccaaggctgc ccctccacc atgtgctcct caccacacc atcagccgca tcgccgtctc 660
 ctaccagacc aaggtcaacc tcctctctgc catcaagagc ccctgccaga gggagacccc 720
 agaggggggct gaggccaagc cctgggatga gcccatctat ctgggagggg tcttccagct 780
 ggagaagggg gaccgactca gcgctgagat caatcggccc gactatctcg actttgccga 840
 gtctgggagc gtctactttg ggatcattgc cctgtgagga ggacgaacat ccaaccttcc 900
 caaacgcctc ccctgcccga atccctttat taccctctcc ttcagacacc ctcaacctct 960
 tctggctcaa aaagagaatt gggggcttag ggtcgggaacc caagcttaga actttaagca 1020
 acaagaccac cacttcgaaa cctgggattc aggaatgtgt ggcctgcaca gtgaagtgtc 1080
 ggcaaccact aagaattcaa actggggcct ccagaactca ctggggccta cagctttgat 1140
 ccctgacatc tggaatctgg agaccagggg gcctttgggt ctggccagaa tgctgcagga 1200
 cttgagaaga ctcacctag aaattgacac aagtggacct taggccttcc tctctccaga 1260
 tgtttccaga cttccttgag acacggagcc cagccctccc catggagcca gctccctcta 1320
 tttatgtttg cacttgatgat tttttattat ttatttatta tttatttatt tacagatgaa 1380
 tgtatttatt tgggagaccg gggatcctg ggggacccaa tgtaggagct gccttggtc 1440
 agacatgttt tccgtgaaaa cggagctgaa caataggctg ttcccatgta gccccctggc 1500
 ctctgtgcct tcttttgatt atgtttttta aaatatttat ctgattaagt tgtctaaaca 1560
 atgctgattt ggtgaccaac tgtcactcat tgctgagcct ctgctcccca ggggagttgt 1620
 gtctgtaatc gccctactat tcagtggcga gaaataaagt ttgcttagaa aagaaaaaaaa 1680
 aaaaaa 1686

<210> 14
 <211> 233

ES 2 648 694 A1

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 14

Met Ser Thr Glu Ser Met Ile Arg Asp Val Glu Leu Ala Glu Glu Ala
 1 5 10 15

Leu Pro Lys Lys Thr Gly Gly Pro Gln Gly Ser Arg Arg Cys Leu Phe
 20 25 30

Leu Ser Leu Phe Ser Phe Leu Ile Val Ala Gly Ala Thr Thr Leu Phe
 35 40 45

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

Arg Asp Leu Ser Leu Ile Ser Pro Leu Ala Gln Ala Val Arg Ser Ser
 65 70 75 80

Ser Arg Thr Pro Ser Asp Lys Pro Val Ala His Val Val Ala Asn Pro
 85 90 95

Gln Ala Glu Gly Gln Leu Gln Trp Leu Asn Arg Arg Ala Asn Ala Leu
 100 105 110

Leu Ala Asn Gly Val Glu Leu Arg Asp Asn Gln Leu Val Val Pro Ser
 115 120 125

Glu Gly Leu Tyr Leu Ile Tyr Ser Gln Val Leu Phe Lys Gly Gln Gly
 130 135 140

Cys Pro Ser Thr His Val Leu Leu Thr His Thr Ile Ser Arg Ile Ala
 145 150 155 160

Val Ser Tyr Gln Thr Lys Val Asn Leu Leu Ser Ala Ile Lys Ser Pro
 165 170 175

Cys Gln Arg Glu Thr Pro Glu Gly Ala Glu Ala Lys Pro Trp Tyr Glu
 180 185 190

Pro Ile Tyr Leu Gly Gly Val Phe Gln Leu Glu Lys Gly Asp Arg Leu
 195 200 205

Ser Ala Glu Ile Asn Arg Pro Asp Tyr Leu Asp Phe Ala Glu Ser Gly
 210 215 220

Gln Val Tyr Phe Gly Ile Ile Ala Leu
 225 230