



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 274 075**

51 Int. Cl.:
A61P 1/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02758697 .3**
86 Fecha de presentación : **28.06.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1401416**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **31.03.2004**

54 Título: **Utilización de inhibidores de c-kit para tratar enfermedades inflamatorias intestinales (EII).**

30 Prioridad: **29.06.2001 US 301405 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2007

73 Titular/es: **AB. Science**
3, avenue George V
75008 Paris, FR

72 Inventor/es: **Moussy, Alain y**
Kinet, Jean-Pierre

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 274 075 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Utilización de inhibidores de c-kit para tratar enfermedades inflamatorias intestinales (EII).

5 La presente invención se refiere a la utilización de derivados de la N-fenil-2-pirimidinamina, de fórmula II, para la preparación de un medicamento para tratar enfermedades inflamatorias intestinales (EII), tales como la enfermedad de Crohn. Dichos compuestos son no tóxicos, selectivos y potentes inhibidores de c-kit. Preferentemente, dichos inhibidores son incapaces de favorecer la muerte de células dependientes de IL-3 cultivadas en presencia de IL-3.

10 Enfermedad inflamatoria intestinal es el término aplicado genéricamente a cuatro enfermedades del intestino, concretamente la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerativa, la colitis indeterminada y la colitis infecciosa.

15 Se estima que hasta 1.000.000 de estadounidenses pueden padecer EII. Parece ser que hombres y mujeres se ven afectados por igual. Aunque la enfermedad de Crohn puede afectar a personas de todas las edades, es una enfermedad que afecta principalmente a jóvenes. La mayoría de casos se diagnostican antes de los 30 años de edad, aunque la enfermedad puede aparecer en la sexta década, en la séptima o en décadas posteriores.

20 La colitis ulcerativa es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida que afecta al intestino grueso. El curso de la enfermedad puede ser continuo o recurrente, leve o grave. La lesión que aparece en primer lugar es una infiltración inflamatoria con formación de abscesos en la base de las criptas de Lieberkuhn. Se observa una separación de la mucosa suprayacente respecto a su suministro de sangre, lo que provoca ulceración. Los signos y síntomas de la enfermedad incluyen calambres, dolor abdominal bajo, sangrado rectal y descargas fluidas frecuentes, principalmente de sangre, pus y mucosidad con partículas fecales de pequeño tamaño. La colitis ulcerativa aguda grave o crónica puede requerir una colectomía total.

30 La enfermedad de Crohn también es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida, pero, a diferencia de la colitis ulcerativa, puede afectar cualquier parte del intestino. La manifestación más característica de esta enfermedad es el engrosamiento edematoso granular, de color rojizo-morado, de la pared intestinal. A menudo, al desarrollarse la inflamación, estos granulomas pierden sus bordes circunscritos y se integran en el tejido circundante. Las manifestaciones clínicas principales de esta enfermedad son la diarrea y la obstrucción intestinal. Muchos pacientes con enfermedad de Crohn requieren cirugía en algún momento, aunque es frecuente la recurrencia posterior. En consecuencia, hasta el momento resulta necesario un tratamiento médico continuo.

35 La mucositis provoca un colapso ulcerativo del tejido epitelial mucoso, y se define literalmente como una inflamación de la membrana mucosa. La fisiopatología de la mucositis implica una cascada de interacciones entre las células, las citocinas y la microflora. La fase inflamatoria temprana se caracteriza por la liberación de citocinas inflamatorias como respuesta al daño local del tejido causado, por ejemplo, por un agente o agentes citotóxicos.

40 Los signos y síntomas de la mucositis gastrointestinal incluyen dolor, sangrado, diarrea, neovascularización y progresión hacia la ulceración. Los signos tempranos de diarrea incluyen aumento de la frecuencia de deposiciones, deposiciones fluidas o acuosas, aversión a la comida, aumento de los sonidos intestinales, dolor abdominal y cierta pérdida de turgencia cutánea, indicativa de deshidratación. Cuando la diarrea es grave, se puede asociar a ulceración mucosa, sangrado, perforación intestinal y proctitis. El análisis de las deposiciones puede detectar sangre y leucocitos fecales ocultos.

50 La enterocolitis necrotizante es una enfermedad inflamatoria de etiología desconocida que afecta a entre el 1 y el 5% de los recién nacidos que ingresan en unidades de cuidados intensivos neonatales, la mayoría de ellos niños prematuros. Los signos y síntomas incluyen distensión abdominal, hemorragia gastrointestinal e intolerancia a la alimentación. Muy a menudo, la enfermedad afecta al íleon y al colon, y se caracteriza por pérdida de epitelio y edema submucoso, ulceraciones y, en casos graves, necrosis transmural.

Actualmente, se encuentran disponibles los grupos de fármacos siguientes para la terapia de la EII:

- 55 - aminosalicilatos: fármacos tipo aspirina, que incluyen sulfasalazina y mesalamina, administrados por vía oral y rectal.
- corticoesteroides: prednisona y metilprednisolona, disponibles por vía oral y rectal.
- 60 - modificadores inmunes: azatioprina, 6MP, metotrexato.
- antibióticos: metronidazola, ampicilina, ciprofloxacina y otros.

65 Sin embargo, muchos de estos compuestos antiinflamatorios son ineficaces en el tratamiento de la EII, y pueden exacerbar la colitis experimental en animales y activar la enfermedad inflamatoria intestinal quiescente en humanos (Wallace *et al.*, Gastroenterology, 102:18-27 (1992); Kaufmann *et al.*, Annals of Internal Medicine, 107:513-516 (1987)).

Debido a que existen muchos mediadores involucrados en la EII, y dado que la inflamación se produce en zonas distintas con distintos mecanismos de acción, resulta difícil de predecir cuál es la terapia correcta para una respuesta inflamatoria específica. En el documento WO 98/41525 se ha descrito la utilización de 4-amino-7H-pirrol[2,3-d]-pirimidinas sustituidas como inhibidoras de la tirosina quinasa en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. En la patente US nº 6.028.095 se ha propuesto la utilización de agonistas de receptores H₂ de histamina para el tratamiento de la EII, aunque dicho tratamiento, a pesar de aliviar los síntomas, no responde a las causas de las enfermedades inflamatorias intestinales.

En consecuencia, existe una necesidad de tratamientos alternativos de la EII que proporcionen una solución específica adaptada a la EII.

Más recientemente, se ha propuesto la IL-11 para tratar enfermedades inflamatorias intestinales (US 6.126.933). La IL-11 se descubrió como una nueva citocina que estimula la función de las células de los sistemas inmune y hematopoyético (patente US nº 5.854.028), tales como macrófagos (Burstein *et al.*, Journal of Cellular Physiology (1992) 153:312; Bazan, Neuron (1991) 7:197; y Yang *et al.*, BioFactors (1992) 4:15-21).

La presente invención apunta en la dirección contraria, dado que se ha descubierto que las causas de la inflamación en la EII son directa o indirectamente debidas a la presencia de numerosos mastocitos en el intestino, lo que provoca una activación de la respuesta inflamatoria mediada por el sistema inmune.

Los mastocitos (MC) son elementos de tejido derivados de un subconjunto específico de células madre hematopoyéticas que expresan los antígenos CD34, c-kit y CD13 (Kirshenbaum *et al.*, Blood. 94: 2333-2342, 1999, e Ishizaka *et al.*, Curr Opin Immunol. 5: 937-43, 1993). Los precursores de MC inmaduros circulan por el flujo sanguíneo y se diferencian en los tejidos. Estos procesos de diferenciación y proliferación tienen lugar bajo la influencia de citocinas, siendo de gran importancia el factor de células madre (SCF), también denominado ligando kit (KL), factor steel (SL) o factor de crecimiento mastocitario (MCGF). El receptor de SCF está codificado por el protooncogen c-kit, que pertenece a la subfamilia de receptores tipo III tirosina quinasa (Boissan y Arock, J Leukoc Biol., 67: 135-48, 2000). Este receptor también es expresado por otras células hematopoyéticas o no hematopoyéticas. La ligación del receptor c-kit por parte del SCF induce su dimerización, seguida de su transfosforilación, lo que provoca el reclutamiento y activación de diversos substratos intracitoplasmáticos. Estos substratos activados inducen múltiples vías intracelulares de transducción de señales responsables de la proliferación y activación celular (Boissan y Arock, 2000). Los mastocitos se caracterizan por su heterogeneidad, no únicamente en lo que se refiere a su localización y estructura de tejidos, sino también al nivel funcional e histoquímico (Aldenberg y Enerback., Histochem. J. 26: 587-96, 1994; Bradding *et al.*, J Immunol. 155: 297-307, 1995; Irani *et al.*, J Immunol. 147: 247-53, 1991; Miller *et al.*, Curr Opin Immunol. 1: 637-42, 1989; y Welle *et al.*, J Leukoc Biol., 61: 233-45, 1997).

Diversos desórdenes inflamatorios del intestino se caracterizan por una expresión aumentada del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa). Se han propuesto los monocitos y macrófagos como una fuente celular principal de TNF-alfa en el intestino humano, mientras que los mastocitos, a pesar de que se conoce el hecho de que son capaces de producir TNF-alfa, se han investigado poco a este respecto. Una de las primeras citocinas de las que se descubrió que están producidas por mastocitos fue el TNF-alfa, que se detectó primeramente en mastocitos de roedores y líneas de mastocitos (Gordon *et al.* (1991), J Exp Med. 174: 103-107). En modelos animales, se descubrió que el TNF-alfa derivado de mastocitos era responsable de la regulación de infecciones bacterianas y del influjo de neutrófilos observado durante la peritonitis de complejo inmune y la inflamación cutánea o gástrica dependiente de la IgE (Furuta *et al.* (1997), Gastroenterology 113: 1560-1569; Zhang *et al.* (1992), Science 258: 1957-1959; Wershil *et al.* (1991) J Clin Invest 87: 446-453; y Bischoff *et al.* (1999), Gut 44: 643-652). Se demostró que los mastocitos son una fuente importante de TNF-alfa en la mucosa intestinal humana. Además, también se demostró que el % de células TNF-alfa positivas y el % de células productoras de TNF triptasa positivas eran más elevados en el tejido inflamado (en la enfermedad de Crohn) en comparación con tejido macroscópicamente normal. Estudios anteriores con microscopio electrónico llevados a cabo en pacientes afectados por la enfermedad de Crohn revelaron que el número de mastocitos aumentaba significativamente y se encontraban principalmente en la submucosa edematosa y entre el músculo liso de las capas musculares del intestino afectado (Dvorak *et al.* (1980), Hum Pathol. 11(6): 606-619).

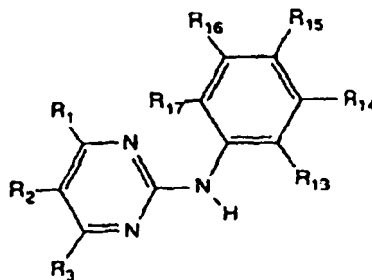
En relación con la invención, se observó frecuentemente una degranulación mastocitaria puntual y completa. Además, los mastocitos producen una gran variedad de mediadores, que en la presente memoria se clasifican en tres grupos: mediadores preformados asociados a gránulos (histamina, proteoglicanos y proteasas neutras), mediadores derivados de lípidos (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos), y diversas citocinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF-alfa, GM-CSF, MIP-1a, MIP-1b e IFN-g). En la presente memoria se propone que, a continuación, la liberación de mediadores (TNF-alfa, histamina, leucotrienos, prostaglandinas, etc.) por parte de mastocitos activados induce una inflamación aguda o crónica, tal como se puede observar en la enfermedad de Crohn.

De este modo, se da a conocer una nueva vía para tratar enfermedades inflamatorias intestinales, tal como la enfermedad de Crohn, que consiste en destruir los mastocitos que juegan un papel en la patogénesis de la EII. Se ha descubierto que los inhibidores de la tirosina quinasa, y más particularmente los inhibidores de c-kit, son particularmente adecuados para tratar estas enfermedades.

Descripción

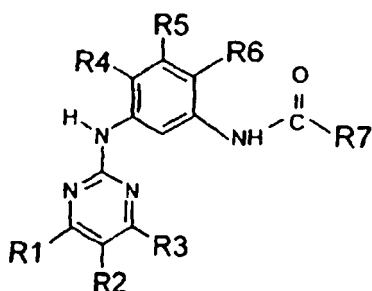
De este modo, la invención se refiere a la utilización de derivados de la N-fenil-2-pirimidinamina, de fórmula II, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales gracias a su actividad no tóxica e inhibidora selectiva de c-kit.

Un inhibidor de este tipo se selecciona de entre derivados de la pirimidina, y más particularmente de entre derivados de la N-fenil-2-pirimidinamina de fórmula I:



en la que los grupos R1, R2, R3 y R13 a R17 tienen los significados descritos en la memoria EP 564 409 B1, incorporada en la presente descripción.

Preferentemente, el derivado de la N-fenil-2-pirimidinamina se selecciona de entre los compuestos que corresponden a la fórmula II:

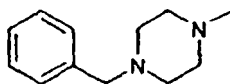


en la que R1, R2 y R3 se seleccionan independientemente de entre H, F, Cl, Br, I, un alquilo C1-C5 o un grupo cíclico o heterocíclico, particularmente un grupo piridilo;

R4, R5 y R6 se seleccionan independientemente de entre H, F, Cl, Br, I, un alquilo C1-C5 o un grupo cíclico o heterocíclico, particularmente un grupo metilo;

y R7 es un grupo fenilo que soporta, como mínimo, un sustituyente que, a su vez, presenta, como mínimo, un lugar básico, tal como una función amino.

Preferentemente, R7 es el grupo siguiente:



De entre estos compuestos, los preferidos se definen del modo siguiente:

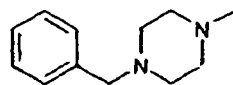
R1 es un grupo heterocíclico, particularmente un grupo piridilo,

R2 y R3 son H,

R4 es un alquilo C1-C3, particularmente un grupo metilo,

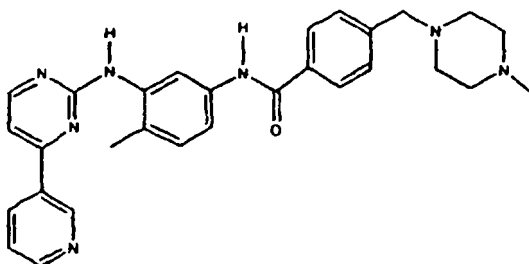
R5 y R6 son H,

Y R7 es un grupo fenilo que soporta, como mínimo, un sustituyente que a su vez presenta, como mínimo, un lugar básico, tal como una función amino, por ejemplo, el grupo:



En consecuencia, en una forma de realización preferida, la invención se refiere a un procedimiento para tratar la EII, y más particularmente la enfermedad de Crohn, que comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto conocido en la técnica como CGP57148B:

4-(4-metilpiperazina-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il)pirimidina-2-ilamino]fenil]-benzamida, que se corresponde con la fórmula siguiente:



La preparación de este compuesto se describe en el ejemplo 21 de la memoria EP 564 409, y la forma β , que es particularmente útil, se describe en la memoria WO 99/03854.

La utilización según la invención incluye la prevención, el retraso de la aparición y/o el tratamiento de la EII.

Más particularmente, la invención contempla la utilización definida anteriormente para tratar la enfermedad de Crohn, la mucositis, la colitis ulcerativa y la enterocolitis necrotizante.

En consecuencia, la invención abarca la utilización de los compuestos definidos anteriormente para preparar un medicamento para tratar la EII, tal como la enfermedad de Crohn, la mucositis, la colitis ulcerativa y la enterocolitis necrotizante.

Las composiciones farmacéuticas utilizadas en esta invención pueden administrarse por cualquier vía, incluyendo, sin limitarse a los mismos, medios orales, intravenosos, intramusculares, intraarteriales, intramedulares, intratecales, intraventriculares, transdérmicos, subcutáneos, intraperitoneales, intranasales, enterales, tópicos, sublinguales o rectales.

Además de los ingredientes activos, estas composiciones farmacéuticas pueden contener portadores adecuados farmacéuticamente aceptables, que comprenden excipientes y sustancias auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos para obtener preparaciones que se pueden utilizar farmacéuticamente. Se pueden encontrar más detalles sobre las técnicas para la formulación y administración en la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, Pa.).

Se pueden formular composiciones farmacéuticas para su administración oral utilizando portadores farmacéuticamente aceptables, bien conocidos en la técnica, en dosis adecuadas para la administración oral. Estos portadores permiten que las composiciones farmacéuticas se formulen como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, lodos, suspensiones y similares para su ingestión por parte del paciente. Se consideran también la formulación con liberación controlada y con liberación prolongada.

Se pueden obtener preparaciones farmacéuticas para uso oral mediante la combinación de compuestos activos con un excipiente sólido. Son excipientes adecuados las sustancias de relleno de hidratos de carbono o proteínas, tales como azúcares, incluyendo lactosa, sucrosa, manitol o sorbitol; almidón de maíz, trigo, arroz, patata u otras plantas; celulosa, tal como metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa sódica; gomas, incluyendo goma arábiga y tragacanto; y proteínas, tal como gelatina y colágeno. Si se desea, se pueden añadir agentes desintegrantes o disolventes, tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar-agar, ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato sódico.

Se pueden utilizar núcleos de gragea con recubrimientos adecuados, tal como soluciones concentradas de azúcar, que, además, pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, lacas en solución y disolventes o mezclas de disolventes orgánicos adecuados. A los recubrimientos de comprimidos o grageas se pueden añadir colorantes o pigmentos para la identificación del producto o para indicar la cantidad de compuesto activo, es decir, la dosis.

Las preparaciones farmacéuticas que se pueden utilizar oralmente incluyen cápsulas realizadas en gelatina, así como cápsulas blandas y cerradas realizadas en gelatina y un recubrimiento, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener ingredientes activos mezclados con una sustancia de relleno o con ligantes, tal como lactosa o almidones, lubricantes, tal como talco o estearato de magnesio, y, opcionalmente, estabilizadores. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden estar disueltos o suspendidos en líquidos adecuados, tal como aceites grasos, líquido, o polietilenglicol líquido, con o sin estabilizadores.

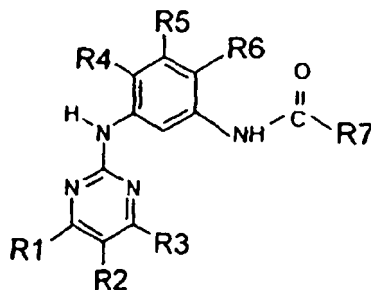
Se pueden formular formulaciones farmacéuticas adecuadas para su administración parenteral en soluciones acuosas, preferentemente en tampones fisiológicamente compatibles, tales como la solución de Hanks, la solución de Ringer o solución salina fisiológicamente tamponada. Las suspensiones inyectables acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Adicionalmente, se pueden preparar suspensiones de los compuestos activos como suspensiones inyectables oleosas apropiadas. Disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos, tal como aceite de sésamo, o ésteres sintéticos de ácidos grasos, tal como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. También se pueden utilizar polímeros amínicos policatiónicos no lipídicos para el suministro. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores adecuados o agentes que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

La composición farmacéutica puede proporcionarse en forma de sal y puede formarse con diversos ácidos, incluyendo, aunque sin limitarse a los mismos, los ácidos clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Las sales tienden a ser más solubles en disolventes acuosos u otros disolventes protónicos que las formas básicas libres correspondientes. En otros casos, la preparación preferida pueden ser polvos liofilizados que pueden contener cualquiera de las sustancias siguientes, o todas ellas: histidina 1-50 mM, 0,1 a 2% de sucrosa, y 2 a 7% de manitol, a un valor de pH comprendido entre 4,5 y 5,5, es decir, combinados con un tampón antes de su utilización.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su utilización en la invención incluyen composiciones en las que dichos inhibidores de c-kit están contenidos en una cantidad eficaz para alcanzar el objetivo deseado. La determinación de una dosis eficaz está perfectamente dentro de las capacidades de los expertos en la materia. Una dosis terapéuticamente eficaz se refiere a aquella cantidad de ingrediente activo que mejora los síntomas o la condición. La eficacia y la toxicidad terapéuticas pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, ED50 (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población) y LD50 (la dosis letal en el 50% de la población). La relación entre la dosis de efectos tóxicos y la dosis de efectos terapéuticos es el índice terapéutico, y se puede expresar como la relación LD50/ED50. Son preferentes las composiciones farmacéuticas que exhiben elevados índices terapéuticos. Tal como se ha mencionado anteriormente, un inhibidor de la tirosina quinasa y, más particularmente, un inhibidor de c-kit según la invención, es incapaz de favorecer la muerte de las células dependientes de IL-3 cultivadas en presencia de IL-3.

REIVINDICACIONES

1. Utilización de un compuesto seleccionado de entre el grupo constituido por derivados de la N-fenil-2-pirimidinamina, de fórmula II:



en la que R1, R2 y R3 se seleccionan independientemente de entre H, F, Cl, Br, I, un alquilo C1-C5 o un grupo cíclico o heterocíclico, particularmente un grupo piridilo;

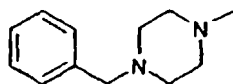
R4, R5 y R6 se seleccionan independientemente de entre H, F, Cl, Br, I, un alquilo C1-C5 o un grupo cíclico o heterocíclico, particularmente un grupo metilo;

y R7 es un grupo fenilo que soporta, como mínimo, un sustituyente que a su vez presenta, como mínimo, un lugar básico,

para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales (EII), particularmente enfermedad de Crohn, mucositis, colitis ulcerativa y enterocolitis necrotizante.

2. Utilización según la reivindicación 1, en la que R7 es un grupo fenilo que soporta, por lo menos, un sustituyente que presenta una función amino.

3. Utilización según la reivindicación 2, en la que R7 es



4. Utilización según la reivindicación 1, en la que dicho compuesto es la 4-(4-metilpiperazina-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridina-3-il)pirimidina-2-ilamino]fenil-benzamida.

5. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 4, para el tratamiento de la enfermedad de Crohn.

6. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 4, para el tratamiento de la mucositis.

7. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 4, para el tratamiento de la colitis ulcerativa.

8. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 4, para el tratamiento de la enterocolitis necrotizante.

9. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 8, en la que dicho medicamento presenta, asimismo, unos portadores farmacéuticamente aceptables, adecuados para la administración oral.

10. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 8, en la que dicho medicamento está constituido por comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, lodos o suspensiones.

ES 2 274 075 T3

LISTA DE SECUENCIAS

<110> AB Science
 <120> Utilización de inhibidores de la tirosina quinasa para tratar enfermedades inflamatorias intestinales (EII)
 <130> D19699 NT
 <150> US 60/301,405
 <151> 2001-06-29
 <160> 5
 <170> PatentIn Ver. 2.1
 <210> 1
 <211> 976
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <220>
 <223> c-kit humano
 <400> 1

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

60

65

ES 2 274 075 T3

	Lys	Ser	Val	Leu	Ser	Glu	Lys	Phe	Ile	Leu	Lys	Val	Arg	Pro	Ala	Phe	
			195					200					205				
5	Lys	Ala	Val	Pro	Val	Val	Ser	Val	Ser	Lys	Ala	Ser	Tyr	Leu	Leu	Arg	
		210					215					220					
	Glu	Gly	Glu	Glu	Phe	Thr	Val	Thr	Cys	Thr	Ile	Lys	Asp	Val	Ser	Ser	
	225					230					235					240	
10	Ser	Val	Tyr	Ser	Thr	Trp	Lys	Arg	Glu	Asn	Ser	Gln	Thr	Lys	Leu	Gln	
					245					250					255		
	Glu	Lys	Tyr	Asn	Ser	Trp	His	His	Gly	Asp	Phe	Asn	Tyr	Glu	Arg	Gln	
				260					265					270			
15	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Ala	Arg	Val	Asn	Asp	Ser	Gly	Val	Phe	
			275					280					285				
	Met	Cys	Tyr	Ala	Asn	Asn	Thr	Phe	Gly	Ser	Ala	Asn	Val	Thr	Thr	Thr	
20		290					295					300					
	Leu	Glu	Val	Val	Asp	Lys	Gly	Phe	Ile	Asn	Ile	Phe	Pro	Met	Ile	Asn	
	305					310					315					320	
25	Thr	Thr	Val	Phe	Val	Asn	Asp	Gly	Glu	Asn	Val	Asp	Leu	Ile	Val	Glu	
					325					330					335		
	Tyr	Glu	Ala	Phe	Pro	Lys	Pro	Glu	His	Gln	Gln	Trp	Ile	Tyr	Met	Asn	
				340					345					350			
30	Arg	Thr	Phe	Thr	Asp	Lys	Trp	Glu	Asp	Tyr	Pro	Lys	Ser	Glu	Asn	Glu	
			355					360					365				
	Ser	Asn	Ile	Arg	Tyr	Val	Ser	Glu	Leu	His	Leu	Thr	Arg	Leu	Lys	Gly	
		370					375					380					
35	Thr	Glu	Gly	Gly	Thr	Tyr	Thr	Phe	Leu	Val	Ser	Asn	Ser	Asp	Val	Asn	
	385					390					395					400	
	Ala	Ala	Ile	Ala	Phe	Asn	Val	Tyr	Val	Asn	Thr	Lys	Pro	Glu	Ile	Leu	
40					405					410					415		
	Thr	Tyr	Asp	Arg	Leu	Val	Asn	Gly	Met	Leu	Gln	Cys	Val	Ala	Ala	Gly	
				420					425					430			
45	Phe	Pro	Glu	Pro	Thr	Ile	Asp	Trp	Tyr	Phe	Cys	Pro	Gly	Thr	Glu	Gln	
			435					440					445				
	Arg	Cys	Ser	Ala	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Asp	Val	Gln	Thr	Leu	Asn	Ser	
		450					455					460					
50	Ser	Gly	Pro	Pro	Phe	Gly	Lys	Leu	Val	Val	Gln	Ser	Ser	Ile	Asp	Ser	
	465					470					475					480	
	Ser	Ala	Phe	Lys	His	Asn	Gly	Thr	Val	Glu	Cys	Lys	Ala	Tyr	Asn	Asp	
					485					490					495		
55	Val	Gly	Lys	Thr	Ser	Ala	Tyr	Phe	Asn	Phe	Ala	Phe	Lys	Gly	Asn	Asn	
				500					505					510			
	Lys	Glu	Gln	Ile	His	Pro	His	Thr	Leu	Phe	Thr	Pro	Leu	Leu	Ile	Gly	

ES 2 274 075 T3

	515	520	525
5	Phe Val Ile Val Ala Gly Met Met Cys Ile Ile Val Met Ile Leu Thr 530 535 540		
	Tyr Lys Tyr Leu Gln Lys Pro Met Tyr Glu Val Gln Trp Lys Val Val 545 550 555 560		
10	Glu Glu Ile Asn Gly Asn Asn Tyr Val Tyr Ile Asp Pro Thr Gln Leu 565 570 575		
	Pro Tyr Asp His Lys Trp Glu Phe Pro Arg Asn Arg Leu Ser Phe Gly 580 585 590		
15	Lys Thr Leu Gly Ala Gly Ala Phe Gly Lys Val Val Glu Ala Thr Ala 595 600 605		
	Tyr Gly Leu Ile Lys Ser Asp Ala Ala Met Thr Val Ala Val Lys Met 610 615 620		
20	Leu Lys Pro Ser Ala His Leu Thr Glu Arg Glu Ala Leu Met Ser Glu 625 630 635 640		
	Leu Lys Val Leu Ser Tyr Leu Gly Asn His Met Asn Ile Val Asn Leu 645 650 655		
25	Leu Gly Ala Cys Thr Ile Gly Gly Pro Thr Leu Val Ile Thr Glu Tyr 660 665 670		
	Cys Cys Tyr Gly Asp Leu Leu Asn Phe Leu Arg Arg Lys Arg Asp Ser 675 680 685		
30	Phe Ile Cys Ser Lys Gln Glu Asp His Ala Glu Ala Ala Leu Tyr Lys 690 695 700		
	Asn Leu Leu His Ser Lys Glu Ser Ser Cys Ser Asp Ser Thr Asn Glu 705 710 715 720		
	Tyr Met Asp Met Lys Pro Gly Val Ser Tyr Val Val Pro Thr Lys Ala 725 730 735		
40	Asp Lys Arg Arg Ser Val Arg Ile Gly Ser Tyr Ile Glu Arg Asp Val 740 745 750		
	Thr Pro Ala Ile Met Glu Asp Asp Glu Leu Ala Leu Asp Leu Glu Asp 755 760 765		
45	Leu Leu Ser Phe Ser Tyr Gln Val Ala Lys Gly Met Ala Phe Leu Ala 770 775 780		
	Ser Lys Asn Cys Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile Leu Leu 785 790 795 800		
50	Thr His Gly Arg Ile Thr Lys Ile Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp 805 810 815		
	Ile Lys Asn Asp Ser Asn Tyr Val Val Lys Gly Asn Ala Arg Leu Pro 820 825 830		
55	Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser Ile Phe Asn Cys Val Tyr Thr Phe 835 840 845		

ES 2 274 075 T3

Glu Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Phe Leu Trp Glu Leu Phe Ser
 850 355 860
 5 Leu Gly Ser Ser Pro Tyr Pro Gly Met Pro Val Asp Ser Lys Phe Tyr
 865 870 875 880
 Lys Met Ile Lys Glu Gly Phe Arg Met Leu Ser Pro Glu His Ala Pro
 885 890 895
 10 Ala Glu Met Tyr Asp Ile Met Lys Thr Cys Trp Asp Ala Asp Pro Leu
 900 905 910
 Lys Arg Pro Thr Phe Lys Gln Ile Val Gln Leu Ile Glu Lys Gln Ile
 915 920 925
 15 Ser Glu Ser Thr Asn His Ile Tyr Ser Asn Leu Ala Asn Cys Ser Pro
 930 935 940
 Asn Arg Gln Lys Pro Val Val Asp His Ser Val Arg Ile Asn Ser Val
 945 950 955 960
 20 Gly Ser Thr Ala Ser Ser Ser Gln Pro Leu Leu Val His Asp Asp Val
 965 970 975

25 <210> 2
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

30 <220>
 <223> Cebador

35 <400> 2

aagaagagat ggtacctcga ggggtgaccc

30

40 <210> 3
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

45 <220>
 <223> Cebador

50 <400> 3

ctgcttcgcg gccgcgttaa ctcttctcaa cca

33

55 <210> 4
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

60 <220>
 <223> Cebador

65

ES 2 274 075 T3

	<400> 4	
	agctcgttta gtgaaccgtc	20
5	<210> 5	
	<211> 20	
	<212> ADN	
10	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<220>	
	<223> Cebador	
15	<400> 5	
	gtcagacaaa atgatgcaac	20
20		
25		
30		
35		
40		
45		
50		
55		
60		
65		