

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 879 329**

51 Int. Cl.:

A61K 38/05	(2006.01) A23L 33/18	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01) G01N 33/68	(2006.01)
A61P 25/28	(2006.01)	
A61P 29/00	(2006.01)	
A61P 43/00	(2006.01)	
A61K 31/4172	(2006.01)	
A61K 8/64	(2006.01)	
A61Q 19/08	(2006.01)	
A61K 45/06	(2006.01)	
A61K 31/198	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.03.2015 PCT/JP2015/056412**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2015 WO15146522**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2015 E 15768816 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.04.2021 EP 3124034**

54 Título: **Dipéptido imidazol para el tratamiento de la demencia debida al envejecimiento o la atrofia cerebral**

30 Prioridad:

28.03.2014 JP 2014069103
11.07.2014 JP 2014142910

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.11.2021

73 Titular/es:

THE UNIVERSITY OF TOKYO (25.0%)
3-1, Hongo 7-chome, Bunkyo-ku, 1
Tokyo 113-8654, JP;
KYUSHU UNIVERSITY, NATIONAL UNIVERSITY
CORPORATION (25.0%);
NH FOODS LTD. (25.0%) y
NATIONAL CENTER OF NEUROLOGY AND
PSYCHIATRY (25.0%)

72 Inventor/es:

HISATSUNE TATSUHIRO;
TOTSUKA MAMORU;
SATSU HIDEO;
KANEKO JUN;
KATAKURA YOSHINORI;
SATO MIKAKO;
MATSUMOTO TAKASHI;
MORIMATSU FUMIKI;
IMABAYASHI ETSUKO y
MATSUDA HIROSHI

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 879 329 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

Dipéptido imidazol para el tratamiento de la demencia debida al envejecimiento o la atrofia cerebral

5 Campo técnico

La presente invención queda definida por las reivindicaciones. La presente divulgación se refiere, en general, a un agente que utiliza como principio activo al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un dipéptido imidazol y un metabolito del mismo. El agente de la presente divulgación puede utilizarse para la mejora de la función cognitiva, la mejora de la función mental, contra el envejecimiento y para el mantenimiento de la salud. La presente divulgación es útil en los campos de la alimentación común, los alimentos saludables, los fármacos, la belleza, la salud y la medicina.

Antecedentes de la técnica

La carnosina es un dipéptido que consiste en β -alanina e histidina, y la anserina es un dipéptido que consiste en β -alanina e histidina metilada. Se sabe que ambas están contenidas en el pollo, etc. La carnosina y la anserina se han investigado por sus acciones para el estímulo del metabolismo de la piel (Documento de patente 1), el control de los nervios autónomos (Documento de patente 2) y el alivio del estrés (Documento de patente 3), así como la mejora del aprendizaje y contra la ansiedad (Documento de patente 4).

En los últimos años, los factores para vivir mucho tiempo manteniendo la salud, tales como la prevención de enfermedades que acompañan al envejecimiento y el fortalecimiento de la actividad inmunitaria, han generado un creciente interés. En muchos casos, el envejecimiento va acompañado en cierta medida por una disminución de la función cognitiva. La disminución de la función cognitiva también está provocada por la aparición o la progresión de la enfermedad de Alzheimer.

Referencias de la técnica anterior

Documentos de patente

Documento de patente 1: Publicación de patente japonesa no examinada (Kokai) N.º 2000-201649

Documento de patente 2: Documento W02002/076455

Documento de patente 3: Publicación de patente japonesa no examinada (Kokai) N.º 2007-70316

Documento de patente 4: Publicación de patente japonesa no examinada (Kokai) N.º 2000-116987

Sumario de la invención**Objeto a lograr mediante la invención**

Es conveniente retrasar la progresión del envejecimiento en la vida diaria con alimentos adecuados, ejercicios, psicoterapias, etc., y tratar las enfermedades que acompañan al envejecimiento en una fase temprana.

Los alimentos son fuentes de energía y fuentes de nutrientes esenciales (nutrición) y, además, también proporcionan el placer de comer (preferencia) y contribuyen a una vida sana (funcionalidad). Se espera que los alimentos y los productos que contienen ingredientes funcionales procedentes de alimentos sean útiles para la salud o la belleza, y son general y ampliamente aceptados como alimentos saludables, etc. Se considera que se prefiere el uso de productos naturales ya consumidos habitualmente también desde el punto de vista de seguridad y no ansiedad.

Medios para lograr el objeto

Los inventores de la presente invención han trabajado en la investigación y en desarrollos de alimentos y materiales útiles para la salud utilizando productos naturales. En este proceso, descubrieron recientemente que la carnosina y la anserina procedentes del pollo tenían una acción de mejora de la función mental, etc., y consiguieron la presente invención. La presente invención proporciona lo siguiente.

[1] Un agente para su uso en la prevención de la aparición de la demencia debida al envejecimiento, que contiene al menos un dipéptido imidazol.

[2] Un agente para su uso en la supresión de una atrofia cerebral, que contiene al menos un dipéptido imidazol.

[3] El agente para el uso de acuerdo con [1] o [2], en donde el agente es para la ingestión de 200 mg o más, como dosis diaria, del al menos un dipéptido imidazol.

[4] El agente para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones [1] a [3], en donde al menos un tipo del dipéptido imidazol procede del pollo.

[5] El agente para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones [1] a [4], que además contiene creatina y un ácido nucleico.

[6] El agente para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones [1] a [5], que es para un anciano o una

persona con un ligero trastorno del estado de ánimo.

Breve descripción de los dibujos

- 5 [Fig. 1] Resultados de una prueba de función mental (prueba BDI (forma siglada de *The Beck Depression Inventory*, El inventario de depresión de Beck)
- [Fig. 2] Resultados de una prueba de función mental (prueba ADAS-cog para la evaluación del envejecimiento del cerebro): se indican las proporciones de con mejora, sin cambios y con degradación.
- 10 [Fig. 3-1] Partes del cerebro (sustancia gris) en las que se mejoró la atrofia mediante la ingestión de un dipéptido imidazol: las partes que mostraron $p < 0,005$ se indican como partes coloreadas.
- [Fig. 3-2] Partes del cerebro (sustancia blanca) en las que se mejoró la atrofia mediante la ingestión de un dipéptido imidazol
- [Fig. 4] Mejora de la función de los circuitos neuronales proporcionada por la ingestión de un dipéptido imidazol: aunque la función de los circuitos neurales del hipocampo y la circunvolución del cíngulo posterior disminuye en relación con el envejecimiento (izquierda), esta disminución de la función mejoró en el grupo de ingestión de la dieta de prueba después de la ingestión (parte derecha).
- 15 [Fig. 5] Genes cuya expresión cambió por la ingestión de un dipéptido imidazol: los niveles de expresión génica de 6 genes pertenecientes a SLC (forma siglada de *solute carrier*) (transportador) cambiaron significativamente con la ingestión de la dieta de prueba en comparación con los observados con la ingestión de alimento de placebo. Además,
- 20 también se descubrió que los niveles de expresión de los otros genes mostrados en el gráfico, que incluyen genes de quimiocinas, también cambiaron.
- [Fig. 6] Citocinas y quimiocinas en sangre cuyas expresiones cambiaron por la ingestión de un dipéptido imidazol: los resultados se muestran con el promedio \pm DT, los resultados del grupo de ingestión de la dieta de prueba se indican con líneas continuas, los resultados del grupo de ingestión de la dieta de placebo se indican con líneas discontinuas,
- 25 y los resultados de la prueba de la *t* para datos emparejados se indican con * ($p < 0,05$) y ** ($p < 0,01$).
- [Fig. 7] Disminución de la glucemia proporcionada por la ingestión de un dipéptido imidazol
- [Fig. 8-1] Disminución de las citocinas en sangre en el modelo de ratón con demencia: en un grupo de dieta que contiene carnosina, las citocinas disminuyeron y se sugiere que se suprimió la inflamación. El símbolo *ts* significa tipo silvestre, *tg* significa transgénico, * para $p < 0,05$, ** para $p < 0,01$ (prueba de Dunnett frente a *tgDAG*), # para $p < 0,05$
- 30 y ## para $p < 0,01$ (prueba de la *t* de Student).
- [Fig. 8-2] Supresión de la reacción inflamatoria intracerebral en un modelo de ratón con demencia (imágenes de RMN de ratón): se observó la supresión de la inflamación proporcionada por la ingestión de un dipéptido imidazol.
- [Fig. 8-3] Supresión de la expresión de genes transportadores de GABA en gliocitos proporcionada por la ingestión de dipéptidos altamente funcionales: Slc6A13 es el Transportador de GABA 2 (GAT-2) que se expresa en astrocitos, y
- 35 Slc6A12 es el Transportador de Betaina/GABA 1 que se expresa en astrocitos (BGT-1).
- [Fig. 8-4] Niveles de insulina en sangre en ratones: entre los valores del grupo de dieta alta en grasa de enfermedad de Alzheimer (EA) y el grupo de dieta alta en grasas + carnosina de EA, se observó una diferencia significativa (prueba de la *t* de Student, $p < 0,05$).
- [Fig. 9] Análisis MEA (en inglés: *ASL: arterial spin labelling*, marcaje de espín arterial)
- 40 [Fig. 10] Partes para las que se observaron diferencias entre ambos grupos en el análisis de MEA (circunvolución del cíngulo posterior)
- [Fig. 11] Puntuaciones de memoria lógica II (resultados de subanálisis de personas de 60 años o mayores): hubo diferencia significativa entre ambos grupos ($p < 0,01$). La dificultad de la prueba realizada después de la ingestión fue mucho mayor que la de la prueba realizada antes de la ingestión.
- 45 [Fig. 12] Puntuaciones de memoria lógica II (resultados de subanálisis de personas de 60 años o mayores): en el grupo de dieta de prueba, la función no se degradó en ninguna de las edades, mientras que hubo una tendencia a que se observara una hipofunción más fuerte para la edad más alta en el grupo de la dieta de placebo.

Modos para llevar a cabo la divulgación

50 [Principio activo]

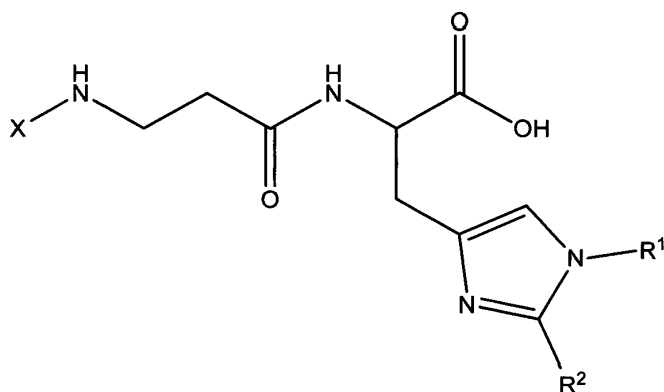
La presente divulgación se refiere a un agente que utiliza como principio activo al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un dipéptido imidazol y un metabolito del mismo. La expresión dipéptido imidazol utilizada en la

55 presente memoria descriptiva se refiere a un dipéptido que consiste en un aminoácido que tiene un anillo de imidazol, y otro aminoácido, unidos entre sí, a menos que se mencione especialmente.

El dipéptido imidazol como se usa en el presente documento se puede representar mediante la siguiente fórmula I o II.

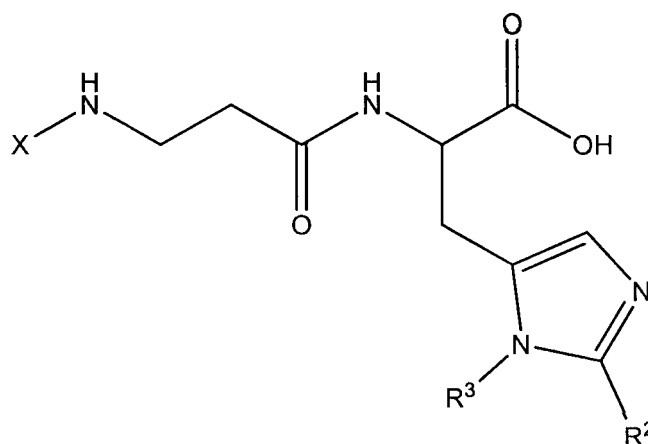
60

[Fórmula 3]



Fórmula I

[Fórmula 4]



Fórmula II

En las fórmulas I y II, R^1 , R^2 y R^3 son independientemente H o alquilo C_{1-6} , y X es H o $-COR^4$, en donde R^4 es H, un alquilo C_{1-6} , bencilo que puede estar sustituido, o $H_2C=CH-$.

- 10 En la Fórmula I, se prefiere que uno de R^1 y R^2 sea un alquilo C_{1-6} , y el otro sea H. En la fórmula II, se prefiere que uno de R^2 y R^3 sea un alquilo C_{1-6} , y el otro sea H. Uno de los ejemplos preferidos de alquilo C_{1-6} es metilo.

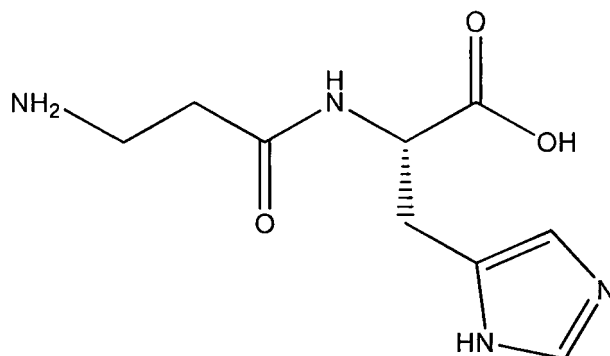
Los ejemplos específicos de $-COR_4$ como X incluye formilo, acetilo, propionilo, benzoilo y acrililo.

- 15 En cuanto a los métodos para la producción de los compuestos representados por la fórmula I o II, se puede hacer referencia a la Publicación de patente japonesa no examinada (Kohyo) N.º 2003-520221, la Publicación de patente japonesa no examinada (Kokai) N.º 2006-232686, la Publicación de patente japonesa no examinada (Kohyo) N.º 2006-504701, 2008-517911, 2009-512459, la Publicación de patente japonesa no examinada (Kokai) N.º 2010-31004, 2011-37891, 2011-37892, 2013-165728, 2014-12735.

- 20 La carnosina, la balenina y la homocarnosina, están incluidas en el alcance del dipéptido imidazol. La carnosina es un dipéptido que consiste en β -alanina e histidina. Dependiendo de la conformación de la histidina constituyente, la carnosina existe como isómero L o isómero D. En la presente divulgación y en sus explicaciones, cuando solo se utiliza el término "carnosina", se refiere a L-carnosina, a D-carnosina, o a una mezcla de ellas, a menos que se indique especialmente. Se sabe que la L-carnosina existe en el tejido muscular y nervioso de mamíferos, tales como seres humanos, a concentraciones comparativamente altas.

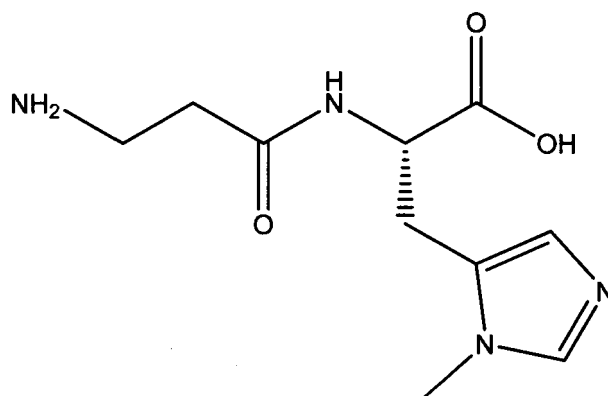
La estructura de la L-carnosina (nomenclatura de la IUPAC: (ácido (2S)-2-[(3-amino-1-oxopropil)amino]-3-3H-imidazol-4-il)propanoico) se muestra a continuación.

[Fórmula 5]



La L-Anserina, que consiste en β -alanina e histidina metilada, se observa abundantemente en algunos animales. En la presente divulgación y en sus explicaciones, cuando solo se utiliza el término "anserina", se refiere a L-anserina, a D-anserina, o a una mezcla de ellas, a menos que se indique especialmente. La estructura de la L-anserina (nomenclatura de la IUPAC: ácido (2S)-2-[(3-amino-1-oxopropil)amino]-3-(3-metil-4-imidazolil)propanoico) se muestra a continuación.

[Fórmula 6]



Tanto la carnosina como la anserina son solubles en agua (1 g/3,1 ml a 25 °C para la carnosina).

- 15 La expresión metabolito de dipéptido imidazol utilizada en la presente memoria descriptiva, se refiere a un tipo de metabolito seleccionado del grupo que consiste en metabolitos de carnosina, anserina, balenina y homocarnosina, a menos que se indique especialmente. La β -alanina, la histidina, la histidina metilada y el ácido γ -aminobutírico (GABA), están incluidos en el alcance del metabolito de dipéptido imidazol.
- 20 La expresión "al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un dipéptido imidazol y un metabolito del mismo" utilizada en la presente divulgación, se usa para referirse a uno o dos o más tipos de dipéptidos imidazol, metabolitos de los mismos, o ambos, a menos que se indique especialmente. Por ejemplo, la expresión "contener al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un dipéptido imidazol y un metabolito del mismo como principio activo" significa, por ejemplo, contener carnosina como principio activo, pero no contener ningún otro de los dipéptidos imidazol, contener carnosina y anserina como principios activos, o similares. Cuando se hace referencia a la cantidad o concentración para "al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un dipéptido imidazol y un metabolito del mismo", y hay dos o más tipos de dipéptidos imidazol, metabolitos de los mismos, o ambos, la cantidad o concentración se refiere a la cantidad o concentración total de todos los dipéptidos imidazol, metabolitos de los mismos, o ambos. Aunque en la presente memoria descriptiva puede hacerse una explicación para una realización que utilice un péptido imidazol, o carnosina o anserina entre los dipéptidos imidazol y metabolitos de los mismos, tal explicación también se aplica a implementaciones que utilizan otro dipéptido imidazol o un metabolito del mismo.

En la presente divulgación, el dipéptido imidazol y un metabolito del mismo usados como principio activo pueden ser uno sintetizado o uno producido por fermentación, o uno obtenido a partir de un producto natural. Pueden ser uno aislado o uno purificado. Más concretamente, el dipéptido imidazol y un metabolito del mismo pueden ser uno procedente de cualquiera de diversos animales tales como bovinos, equinos, porcinos, aves de corral, ballena y pez (tal como bonito, atún y anguila). Uno de los ejemplos preferidos es uno procedente del pollo. El dipéptido imidazol o un metabolito del mismo puede estar contenido en el agente como extracto, concentrado, producto poco purificado, o similar, de un producto natural.

[Uso y función]

El agente de la presente divulgación puede utilizarse para la mejora de una función neurofisiológica. La mejora de una función neuropsicológica incluye la antidepresiva (mejora de la función mental) y la mejora de la función cognitiva. La mejora de una función neuropsicológica también incluye la supresión de la atrofia cerebral, la supresión de la hipofunción cerebral (potenciación de la conectividad funcional con el hipocampo) y la mejora del daño de las neuronas provocado por inflamación, lo que se relaciona con una función neuropsicológica. La función neuropsicológica puede ser una relacionada con la enfermedad de Alzheimer o el envejecimiento. La mejora de una función neuropsicológica también incluye un tratamiento del envejecimiento de la función cerebral y/o demencia.

El efecto antidepresivo (mejora de la función mental) proporcionado por el agente de la presente divulgación puede estimarse utilizando el cuestionario BDI (<http://www.chibatc.co.jp/catalogue/04/I/67.html>). Dado que una puntuación alta del cuestionario BDI representa una tendencia a la depresión, el grado de mejora de una función neuropsicológica puede estimarse, por ejemplo, realizando la consulta antes y después de la ingestión del agente de la presente divulgación y comparando las puntuaciones obtenidas antes y después de la ingestión. Puede esperarse un efecto del agente de la presente divulgación para mejorar una función mental, especialmente para un sujeto que tiene un ligero trastorno del estado de ánimo.

El efecto del agente de la presente divulgación para mejorar la función cognitiva puede estimarse mediante el método ADAS-cog (forma siglada de *Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale*, Escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer-subescala cognitiva). El efecto del agente de la presente divulgación para mejorar la función cognitiva, incluye aquéllos para mejorar la función degradada a tal grado que la memoria empeora con el envejecimiento, y a tal grado que la capacidad cognitiva se degrada patológicamente (demencia). El efecto mejorador del agente de la presente divulgación puede esperarse especialmente para la degradación de la función cognitiva relacionada con la enfermedad de Alzheimer o el envejecimiento.

El agente de la presente divulgación puede utilizarse para la supresión de la atrofia cerebral, la supresión de la hipofunción cerebral (potenciación de la conectividad funcional con el hipocampo) o la mejora del daño de las neuronas provocado por inflamación. Los efectos sobre ellos pueden evaluarse mediante los métodos bien conocidos por los expertos en la materia, tal como diagnóstico por la imagen. De acuerdo con el examen de los inventores de la presente divulgación, en un grupo de sujetos que incluía ancianos, las partes donde se suprimió la progresión de la atrofia se observaron tanto en la sustancia gris como en la sustancia blanca cerebrales. No se observó tal efecto en un grupo al que se le administró un placebo que no contenía anserina ni carnosina.

El agente de la presente divulgación puede utilizarse para el tratamiento del envejecimiento de la función cerebral y la aparición de la demencia, más concretamente, para la prevención, el retraso o la inhibición del envejecimiento de la función cerebral y la aparición de la demencia, o la prevención de su agravamiento. Dicho efecto puede confirmarse mediante la evaluación del cambio de la circulación sanguínea en la circunvolución del cíngulo posterior del sujeto o la evaluación de la memoria lógica (tarea de recuerdo diferido de palabras) en el caso de un sujeto de 60 años o mayor. De acuerdo con la investigación de los inventores de la presente divulgación, se descubrió que, en el caso de sujetos de 60 años o mayores, la circulación sanguínea se mantuvo en la circunvolución del cíngulo posterior en el grupo de ingestión de la dieta de prueba que contenía dipéptido imidazol en un grado significativamente distinto del observado para el grupo de la dieta de placebo. Además, se descubrió que, en el caso de sujetos de 60 años o mayores, las puntuaciones de la memoria lógica se mantuvieron en el grupo de sujetos que ingirieron la dieta de prueba durante 3 meses en un grado significativamente distinto al observado para el grupo de la dieta de placebo.

El agente de la presente divulgación puede utilizarse para cambiar la expresión de un transportador. Los transportadores son proteínas de membrana que existen en la membrana celular junto con un canal o receptor. Sin embargo, a diferencia del canal, los transportadores no solo reconocen una sustancia endógena, sino también muchas sustancias exógenas, incluidos fármacos y sustancias químicas ambientales, como sustrato de transporte. Los transportadores se clasifican en dos grupos, la familia ABC (forma siglada de *ATP binding cassette*, casete de unión a ATP), cuyos miembros llevan a cabo el transporte utilizando energía por hidrólisis de ATP, y la familia SLC (portador de solutos), cuyos miembros llevan a cabo el transporte sin utilizar la energía del ATP, y se han identificado 48 tipos de genes de transportadores ABC y 319 tipos de genes de transportadores SLC para el ser humano. Las enfermedades provocadas por anomalías de los transportadores aumentan con el envejecimiento, y se supone que los transportadores se relacionan con aproximadamente el 10 % de los genes relacionados con las enfermedades asociadas al envejecimiento que se observan después de los 50 años.

El agente de la presente divulgación puede utilizarse especialmente para cambiar la expresión de al menos un, preferentemente tres o más, más preferentemente 5 o más, transportador(es) seleccionado(s) del grupo que consiste en SLC23A2, SLC43A2, SLC29A3, SLC35C1, SLC25A33, SLC25A23, SLC6A12 y SLC6A13, además, preferentemente, todos ellos. El cambio de la expresión incluye expresión creciente y expresión decreciente.

El agente de la presente divulgación puede utilizarse para cambiar la expresión de una quimiocina. Las quimiocinas son proteínas básicas que presentan sus acciones a través de un receptor acoplado a proteína G y constituyen un grupo de citocinas. Inducen la migración de leucocitos, etc., y participan en la formación de la inflamación. Hasta ahora se han descubierto muchas quimiocinas. De acuerdo con una diferencia estructural, se clasifican en quimiocinas CC,

quimiocinas CXC, quimiocinas C y quimiocinas CX3C. Hasta ahora se han identificado no menos de 50 tipos de quimiocinas.

5 El agente de la presente divulgación puede utilizarse especialmente para cambiar la expresión de una quimiocina seleccionada del grupo que consiste en CXCL12 y CCL17, preferentemente ambas quimiocinas. El cambio de la expresión incluye expresión creciente y expresión decreciente.

10 El agente de la presente divulgación puede utilizarse para cambiar la expresión de un gen relacionado con el envejecimiento. Los genes relacionados con el envejecimiento se han identificado como genes implicados en el envejecimiento individual o el envejecimiento celular, y hasta ahora se han identificado muchos genes relacionados con el envejecimiento.

15 El agente de la presente divulgación puede utilizarse especialmente para cambiar la expresión de un gen seleccionado del grupo que consiste en TSPO y P2RY1, preferentemente ambos genes relacionados con el envejecimiento. El cambio de la expresión incluye expresión creciente y expresión decreciente.

20 El agente de la presente divulgación puede utilizarse para cambiar la expresión de un gen del sistema nervioso. Los genes del sistema nervioso son genes implicados en la neurogénesis, la diferenciación nerviosa, etc., y hasta ahora se han identificado muchos genes del sistema nervioso.

El agente de la presente divulgación puede utilizarse especialmente para cambiar la expresión del gen del sistema nervioso, CAMK1. El cambio de la expresión incluye expresión creciente y expresión decreciente.

25 El agente de la presente divulgación puede utilizarse para cambiar la expresión de un gen mitocondrial. Los genes mitocondriales son genes implicados en la biosíntesis, la fusión, el ciclo de los ATC y la respiración mitocondrial, y hasta ahora se han identificado muchos genes mitocondriales.

30 El agente de la presente divulgación puede utilizarse especialmente para cambiar la expresión de al menos un, preferentemente 3 o más, más preferentemente 5 o más, gen(es) mitocondrial(es) seleccionado(s) del grupo que consiste en ACO2, ATP7A, POLG, IDH3G, UCP2, BCKDHA y TAP2, además, preferentemente, todos ellos. El cambio de la expresión incluye expresión creciente y expresión decreciente.

35 El agente de la presente divulgación puede utilizarse para cambiar la expresión de un gen antienviejecimiento. Los genes antienviejecimiento son genes que realizan la supresión del envejecimiento celular y antienviejecimiento, y se han identificado muchos de estos genes.

40 El agente de la presente divulgación puede utilizarse especialmente para cambiar la expresión de uno seleccionado del grupo que consiste en SMARCD1 y SIRT6, preferentemente ambos. El cambio de la expresión incluye expresión creciente y expresión decreciente.

El agente de la presente divulgación también puede utilizarse para controlar al menos un tipo de citocina seleccionada del grupo que consiste en IP-10 (CXCL10), IL-2, IL-5, IL-7, IL-8 (CXCL8), IL-13, G-CSF y MCP-1 (CCL2). El control incluye aumentar el nivel y disminuir el nivel.

45 El agente de la presente divulgación también puede utilizarse como un agente antiinflamatorio o para suprimir el aumento de la glucemia, o disminuirla.

50 La "mejora" o "tratamiento" para una enfermedad o afección al que se hace referencia en la presente divulgación, incluye reducir el riesgo de aparición, retrasar, prevenir o tratar la aparición y detener o retrasar su progresión. Las prácticas para la mejora o el tratamiento incluyen las prácticas médicas destinadas al tratamiento de enfermedades realizadas por médicos de cabecera y las prácticas no médicas realizadas por personas que no sean médicos, tales como un especialista en dietética (especialista en dietética titulado), un sanitarista, personal de enfermería de maternidad, personal de enfermería, un titulado superior en análisis clínicos, un asesor de estética, un esteticista, un fabricante de alimentos y un comerciante de alimentos. El tratamiento incluye recomendaciones sobre la administración o ingestión de alimentos específicos, orientación sobre el método de ingestión de los alimentos, orientación sobre la salud, orientación sobre la nutrición (incluida la orientación sobre la nutrición necesaria para el tratamiento médico de personas enfermas y la orientación sobre la nutrición para el mantenimiento y estímulo de la salud), servicios de alimentación y orientación necesaria sobre la mejora nutricional relacionada con la distribución de alimentos. Los objetos del tratamiento de acuerdo con la presente divulgación incluyen seres humanos (individuos), preferentemente seres humanos que deseen someterse a uno cualquiera de los tratamientos mencionados anteriormente, o que necesiten someterse a uno cualquiera de los tratamientos mencionados anteriormente.

65 Los inventores de la presente invención midieron la actividad de la enzima que cataliza la descomposición de la carnosina en suero (en lo sucesivo denominada CNDP1) de sujetos, con el fin de verificar las diferencias individuales que afectan a la eficacia del dipéptido imidazol. Como resultado de la medición de la actividad, se confirmó que existían diferencias individuales significativas entre los sujetos. La CNDP1 existe en la sangre y descompone un dipéptido

imidazol. Por lo tanto, la CNDP1 puede afectar a la concentración de dipéptidos imidazol en sangre después de la ingestión del dipéptido imidazol y, por lo tanto, afectar a la eficacia del dipéptido imidazol. Por lo tanto, se cree que la información sobre la actividad de CNDP1 en un sujeto es útil para determinar de antemano si el tratamiento por ingestión de un dipéptido imidazol es eficaz o no. Por lo tanto, la presente divulgación proporciona un método para

[Agente]

El término "agente" utilizado en la presente divulgación puede referirse al principio activo en sí mismo, o a uno que contenga el principio activo y otro ingrediente, a menos que se indique especialmente. Sin embargo, no incluye alimentos existentes que contengan al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un dipéptido imidazol y un metabolito del mismo, tal como el propio pollo.

El agente de la presente divulgación puede contener un ingrediente distinto del principio activo, siempre que pueda presentar el efecto objetivo. El otro ingrediente puede ser cualquiera de diversos aditivos aceptables para alimentos y diversos aditivos aceptables para fármacos. Los ejemplos de tal ingrediente incluyen excipientes, antioxidantes (agentes antioxidantes), perfumes, condimentos, edulcorantes, agentes colorantes, estabilizantes espesantes, agentes reveladores de color, agentes blanqueadores, agentes antifúngicos, bases de goma, agentes de sabor amargo, enzimas, abrillantadores, acidulantes, emulsionantes, potenciadores, agentes para la fabricación, aglutinantes, agentes tensores (agentes isotónicos), agentes tamponantes, auxiliares de disolución, conservantes, estabilizantes, coagulantes, etc.

El otro ingrediente puede ser un ingrediente funcional distinto del principio activo. Los ejemplos de tal ingrediente funcional incluyen aminoácidos (por ejemplo, aminoácidos de cadena ramificada, ornitina), ácidos grasos insaturados (por ejemplo, EPA, DHA), vitaminas, oligoelementos metálicos, glucosamina y condroitinas.

Cuando el agente de la presente divulgación consiste en el principio activo y otro ingrediente que no sea el principio activo, los expertos en la materia pueden determinar apropiadamente el contenido del principio activo desde el punto de vista de la facilidad de fabricación, facilidad de uso, etc., y puede ser, por ejemplo, del 0,1 al 99,9 %, 1 al 95 %, 10 a 90 % o 51 a 90 %. El contenido de carnosina puede ser del 21% o más, y el contenido de anserina puede ser del 31 % o más.

Como se describe anteriormente, la forma del agente de la presente divulgación puede ser cualquiera de diversas formas distintas de las de los alimentos existentes. Por ejemplo, puede ser una composición farmacéutica, tal como un fármaco oral o una composición nutricional. El agente de la presente divulgación puede utilizarse añadiéndolo a una composición farmacéutica tal como un fármaco oral o una composición nutricional. La "composición nutricional" a la que se hace referencia en la presente divulgación incluye no solo una sólida, sino también una en forma de líquido, tal como una bebida, a menos que se indique especialmente. La "composición nutricional" a la que se hace referencia en la presente divulgación también incluye alimentos saludables, suplementos y alimentos con especificaciones de propiedades saludables (incluidos alimentos con especificaciones de funciones nutricionales y alimentos para usos saludables específicos), así como alimentos dietéticos (uno que logra el fin del tratamiento, que se cocina de acuerdo con un menú preparado por un dietista o similar, de acuerdo con una ficha dietética preparada por un médico), alimentos para terapia alimentaria, alimentos homogeneizados, dieta baja en sal, asistencia alimentaria, dieta reducida en calorías, alimentos dietéticos y materiales para estos, a menos que se indique especialmente.

Los ejemplos de la forma del agente de la presente divulgación, la composición farmacéutica y la composición nutricional, incluyen polvos, gránulos subutilizados, gránulos, comprimidos, cápsulas, preparaciones líquidas (incluidos elixires, limonadas, jarabes, emulsiones, suspensiones, soluciones y preparaciones bebibles), formulaciones gelatinosas, alimentos dietéticos, bebidas, productos de confitería, productos cárnicos, productos preparados con productos marinos, productos preparados con vegetales, platos del día, composiciones de condimentos y aditivos alimentarios.

Los expertos en la materia pueden determinar apropiadamente la cantidad de ingestión del principio activo de la presente divulgación de acuerdo con la edad, el peso, el sexo, la enfermedad o afección a la que se aplica el agente, etc. del sujeto que lo ingiere. La cantidad de ingestión del principio activo puede ser, por ejemplo, de 200 mg/día o mayor, preferentemente de 400 mg/día o mayor, más preferentemente de 500 mg/día o mayor, preferentemente además de 750 mg/día o mayor. Además, puede ser de 1.000 mg/día o mayor, de 2.000 mg/día o mayor, de 5.000 mg/día o mayor o de 7.500 mg/día o mayor. En cualquier caso, puede ser de 10.000 mg/día o menor. Independientemente de cómo se defina la cantidad mínima, puede ser de 50.000 mg/día o menor, preferentemente de 30.000 mg/día o menor, más preferentemente de 20.000 mg/día o menor, más preferentemente de 10.000 mg/día o menor. El principio activo de la cantidad de ingestión diaria mencionada anteriormente, puede ingerirse de una vez

o en varias veces como partes divididas.

Aunque los expertos en la materia pueden determinar apropiadamente la cantidad de principio activo contenida en el agente, en la composición farmacéutica o en la composición nutricional de la presente divulgación, esta puede ser, por ejemplo, de 1.000 mg/100 g o mayor, preferentemente de 1.500 mg/100 g o mayor, más preferentemente de 2.000 mg/100 g o mayor, aún más preferentemente de 2.500 mg/100 g o mayor, preferentemente además de 3.000 mg/100 g o mayor, aún además preferentemente de 3.500 mg/100 g o mayor. Independientemente de la cantidad mínima, esta puede ser de 50.000 mg/100 g o menor, preferentemente de 40.000 mg/100 g o menor, más preferentemente de 30.000 mg/100 g o menor, preferentemente además de 20.000 mg/100 g o menor.

El agente, la composición farmacéutica o la composición nutricional de la presente divulgación, también puede contener un ingrediente distinto del principio activo. El ingrediente distinto del principio activo es, por ejemplo, creatina o un ácido nucleico. El contenido de creatina puede ser, por ejemplo, de 10 mg o mayor, preferentemente de 20 mg o mayor, más preferentemente de 30 mg o mayor, aún más preferentemente de 60 mg o mayor, preferentemente además de 100 mg o mayor, aún además preferentemente de 200 mg o mayor, en la dosis diaria. Independientemente de la cantidad mínima, esta puede ser de 2.000 mg o menor, preferentemente de 1.000 mg o menor, más preferentemente de 750 mg o menor, preferentemente además de 500 mg o menor. El contenido de un ácido nucleico puede ser, por ejemplo, de 0,15 mg o mayor, preferentemente de 0,30 mg o mayor, más preferentemente de 0,50 mg o mayor, aún más preferentemente de 1,0 mg o mayor, preferentemente además de 2,0 mg o mayor, aún además preferentemente de 3,0 mg o mayor, en la dosis diaria. Independientemente de la cantidad mínima, puede ser de 50 mg o menor, preferentemente de 40 mg o menor, más preferentemente de 20 mg o menor, preferentemente además de 10 mg o menor.

Cuando el agente, la composición farmacéutica o la composición nutricional de la presente divulgación, se utiliza como alimento dietético (uno que logra el fin del tratamiento, que se cocina de acuerdo con un menú preparado por un dietista o similar, de acuerdo con una ficha dietética preparada por un médico), alimento para terapia alimentaria, alimento homogeneizado, dieta baja en sal, asistencia alimentaria, dieta reducida en calorías, alimento dietético o alimento deportivo (incluido alimento destinado a potenciar la capacidad de ejercicio aeróbico, alimento destinado a potenciar la resistencia en el ejercicio aeróbico, alimento para acumular la nutrición en el cuerpo el día de una competición deportiva, alimento para complementar la nutrición durante una competición deportiva y alimento destinado a recuperarse del agotamiento después de finalizar una competición deportiva), el contenido del principio activo puede determinarse considerando la cantidad ingerida en una comida.

Un sujeto puede ingerir el agente, la composición farmacéutica o la composición nutricional de la presente divulgación reiteradamente o durante un largo período de tiempo. Especialmente, cuando se pretende potenciar la capacidad de ejercicio, será preferible hacer que el sujeto lo ingiera antes del ejercicio, o que lo ingiera a diario.

Para el agente, la composición farmacéutica o la composición nutricional de la presente divulgación, puede indicarse que puede utilizarse para mejorar una función neuropsicológica, para la supresión de la atrofia cerebral, la supresión de la hipofunción cerebral, y para mejorar el daño de las neuronas provocado por inflamación, y también puede indicarse que se recomienda la ingestión del mismo a, por ejemplo, ancianos de 65 años o mayores, o personas que tengan un ligero trastorno del estado de ánimo. La indicación puede ser una indicación directa o indirecta. Los ejemplos de indicación directa incluyen un informe sobre artículos tales como el propio producto, el envase, el recipiente, la etiqueta y el etiquetado, y los ejemplos de la indicación indirecta incluyen publicidad y propaganda en lugares tales, o por medios tales, como una página web, un escaparate, una exposición, un panel publicitario, un tablón de anuncios, un periódico, una revista, una televisión, una radio, correo postal y correo electrónico.

[Método de producción]

El agente, la composición farmacéutica o la composición nutricional de la presente divulgación, pueden producirse utilizando diversas técnicas conocidas. La etapa de ajuste de la concentración del principio activo a una concentración predeterminada puede realizarse en diversas fases del proceso de fabricación. Los expertos en la materia pueden diseñar apropiadamente las etapas para la producción del agente de la presente divulgación considerando la solubilidad, la estabilidad, la volatilidad, etc. del principio activo. De acuerdo con las investigaciones de los inventores de la presente divulgación, se confirmó que la anserina y la carnosina son suficientemente estables a una temperatura normal, y que también son suficientemente estables en condiciones de cocción a una temperatura de 180 °C o menor. Además, se confirmó que pueden almacenarse de manera estable durante al menos 2 años y 9 meses en estado de solución.

Cuando el principio activo de la presente divulgación está constituido como un extracto de pollo, un ejemplo del método para producir tal extracto de pollo comprende específicamente triturar pollo, añadir agua tibia al pollo, ajustar el pH de la mezcla si es necesario y permitir la extracción durante varios minutos a varios días con calentamiento según sea necesario. En cuanto a las condiciones de extracción, el tratamiento se realiza, por ejemplo, a una temperatura de 50 a 100 °C durante 1 a 10 horas. El extracto obtenido puede purificarse o fraccionarse mediante filtración con tierra de diatomeas, ultrafiltración o similares, según sea necesario. El producto puede someterse a un tratamiento de desmineralización y a un tratamiento con proteasa según sea necesario. Aunque la parte de la que se obtiene el pollo

como materia prima no está particularmente limitada, preferentemente contiene carne de pechuga, ya que contiene carnosina y/o anserina en abundancia. El extracto obtenido puede secarse a un producto seco mediante secado con aire caliente, secado por pulverización, liofilización o similares. Además, puede granularse en gránulos.

5 [Análisis de expresión]

La presente divulgación también proporciona un método para la detección de la mejora o la degradación de una función neuropsicológica, que se basa en el análisis de la expresión de al menos un tipo de gen seleccionado del grupo que consiste en los genes de transportadores SLC23A2, SLC43A2, SLC29A3, SLC35C1, SLC25A33, SLC25A23, SLC6A12 y SLC6A13; genes de las quimiocinas CXCL12 y CCL17; genes TSPO y P2RY1 relacionados con el envejecimiento; gen del sistema nervioso CAMK1; genes mitocondriales ACO2, ATP7A, POLG, IDH3G, UCP2, BCKDHA y TAP2; así como genes antienviejecimiento SMARCD1 y SIRT6, y un kit para la detección de la mejora o la degradación de una función neuropsicológica, que comprende un ácido nucleico que comprende al menos un tipo de secuencia de nucleótidos seleccionada de una secuencia completa o parcial de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de las SEQ ID NO: 1 a 20, y una secuencia completa o parcial de una secuencia de nucleótidos complementaria a una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de las SEQ ID NO: 1 a 20.

El análisis de expresión se realiza preferentemente analizando la expresión de al menos un tipo de gen de transportador seleccionado del grupo que consiste en SLC23A2, SLC43A2, SLC29A3, SLC35C1, SLC25A33, SLC25A23, SLC6A12 y SLC6A13, al menos un tipo de gen de quimiocina seleccionado del grupo que consiste en CXCL12 y CCL17, al menos un tipo de gen relacionado con el envejecimiento seleccionado del grupo que consiste en TSPO y P2RY1, un gen del sistema nervioso seleccionado de CAMK1, al menos un tipo de gen mitocondrial seleccionado del grupo que consiste en ACO2, ATP7A, POLG, IDH3G, UCP2, BCKDHA y TAP2, y al menos un tipo de gen antienviejecimiento seleccionado del grupo que consiste en SMARCD1 y SIRT6. Más preferentemente, el análisis de expresión se realiza analizando la expresión de todos estos genes.

En el desarrollo de ingredientes de nuevos fármacos, composiciones alimenticias funcionales, etc., las acciones de los fármacos o ingredientes candidatos se controlan a nivel celular para evaluar la eficacia y seguridad de los mismos, y atrae la atención una técnica para cuantificar los genes expresados en las células antes y después de la administración de un fármaco o ingrediente para toda la región genómica y la determinación cuantitativa de la acción del fármaco o ingrediente como un cambio de las cantidades de expresión de los genes. Al analizar las expresiones de una combinación de genes definidos en la presente divulgación utilizando un método como el mencionado anteriormente, pueden analizarse los efectos de un fármaco candidato sobre una función neuropsicológica.

En los aspectos de la presente divulgación relacionados con el análisis de expresión, el ácido nucleico que comprende al menos un tipo de secuencia de nucleótidos seleccionada de una secuencia completa o parcial de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de las SEQ ID NO: 1 a 20, y una secuencia completa o parcial de una secuencia de nucleótidos complementaria a una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de las SEQ ID NO: 1 a 20, puede ser una sonda que puede hibridar específicamente con un transcrito en una muestra como objeto de detección, o una pareja de cebadores que pueden actuar como cebadores para la amplificación de toda o una parte de tal transcrito como se menciona anteriormente. El ácido nucleico puede ser ADN o ARN.

En los aspectos de la presente divulgación relacionados con el análisis de expresión, la longitud del ácido nucleico que comprende al menos un tipo de secuencia de nucleótidos seleccionada de una secuencia completa o parcial de una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de las SEQ ID NO: 1 a 20, y una secuencia completa o parcial de una secuencia de nucleótidos complementaria a una cualquiera de las secuencias de nucleótidos de las SEQ ID NO: 1 a 20, utilizado como sonda es, por ejemplo, de 15 nucleótidos de longitud o más larga, preferentemente de 20 nucleótidos de longitud o más larga, más preferentemente de 25 nucleótidos de longitud o más larga. Para permitir la detección y cuantificación de un ácido nucleico diana, el ácido nucleico de la sonda puede marcarse, por ejemplo, con un radioisótopo, una enzima, una sustancia fluorescente o una sustancia luminiscente. El ácido nucleico utilizado como sonda puede inmovilizarse en una fase sólida.

La longitud de los ácidos nucleicos utilizados como cebadores es, por ejemplo, de 15 a aproximadamente 100 nucleótidos de longitud, preferentemente de 15 a 50 nucleótidos de longitud, y preferentemente consisten en una pareja de secuencias de nucleótidos diseñadas para que puedan amplificar un fragmento de ADN de 100 pb a varios kpb.

Se puede preparar un ácido nucleico a utilizar mediante síntesis química, utilizando un sintetizador automático de ADN/ARN comercial o similar. Además, se puede preparar un chip (matriz) en el que se inmoviliza un ácido nucleico, sintetizando el ácido nucleico directamente sobre una fase sólida de silicio, vidrio o similar. Los ejemplos preferidos de implementación en los que la sonda de ácido nucleico se inmoviliza sobre un sustrato incluyen una micromatriz de ADN.

Para analizar cuantitativamente la expresión de genes predeterminados utilizando una pequeña cantidad de muestra, puede utilizarse RT-PCR competitiva o RT-PCR en tiempo real. La muestra objeto de análisis puede ser sangre extraída de un ser humano.

[Uso como compuesto principal]

La presente divulgación proporciona un método para la búsqueda de un principio activo o similar para la mejora de una función neuropsicológica, especialmente un tratamiento del envejecimiento de una función cerebral y/o de la demencia, etc. (método de cribado) utilizando el dipéptido imidazol mencionado anteriormente o un metabolito del mismo como compuesto principal.

La expresión compuesto principal se refiere en general a un compuesto cuyos perfiles de actividades farmacológicas se han dilucidado y para el que se espera una mejora de la actividad o una reducción de la toxicidad como resultado de la modificación química del mismo. El dipéptido imidazol y un metabolito del mismo tienen actividades farmacológicas para la mejora de una función neuropsicológica, especialmente un tratamiento del envejecimiento de una función cerebral y/o la demencia como se describe anteriormente, y se espera que la mejora de la actividad o la reducción de la toxicidad se proporcione mediante la modificación química de los mismos.

La modificación química significa, por ejemplo, la optimización de un compuesto principal mediante la modificación química del compuesto principal. La modificación química puede ser, por ejemplo, la sustitución o la delección de una parte de aminoácidos, o la adición o la inserción de al menos un aminoácido. También se contempla la adición, sustitución o eliminación de un grupo funcional en un aminoácido, y la sustitución de un D-aminoácido o un aminoácido artificial por un aminoácido.

Al realizar la optimización utilizando el dipéptido imidazol o un metabolito del mismo como compuesto principal de acuerdo con la presente divulgación, puede buscarse un principio activo que muestre propiedades fisicoquímicas, una farmacocinética, toxicidad, etc. superiores.

En lo sucesivo, la presente invención se explicará con referencia a los ejemplos. Sin embargo, el alcance de la presente invención no está limitado por los siguientes ejemplos.

Ejemplos

[Evaluación 1 con voluntarios sanos]

Se proporcionaron dietas de prueba que contenían dipéptidos imidazol procedentes de pollo (1000 mg como dosis diaria de carnosina y anserina) a los sujetos de prueba (28 hombres o mujeres voluntarios sanos de 40 años o mayores, divididos en dos grupos de grupo de dieta de prueba y grupo de la dieta de placebo) durante 3 meses, y se evaluaron los cambios en la función cerebral, etc., antes, durante y después del período de prueba. Las composiciones de la dieta de prueba y la dieta de placebo se muestran en las siguientes tablas (como cantidades diarias).

[Tabla 1]

Dieta de prueba		(mg)
Extracto de pollo	Dipéptido imidazol (anserina + carnosina) (como histidina)	1000 210)
	Lisina	57
	Hidratos de carbono	500
	Humedad	125
	Ceniza	35
Excipiente (dextrina, almidón de maíz, lactosa)		3590
Total		6000

Dieta de placebo		(mg)
Dipéptido imidazol (anserina + carnosina)		0
Histidina		210
Lisina		57
Hidratos de carbono		500
Humedad		125
Ceniza		35
Excipiente (dextrina, almidón de maíz, lactosa)		5733
Total		6000

1. Efecto antidepresivo (evaluación mediante el cuestionario BDI)

Antes y después del período de ingestión, se evaluó la tendencia a la depresión con el cuestionario BDI (<http://www.chibatc.co.jp/catalogue/04/1/67.html>). Una puntuación más alta del cuestionario BDI indica una mayor tendencia a la depresión.

Los resultados se muestran en la Fig. 1. Los grados de mejora se compararon basándose en el cambio de la puntuación del BDI, es decir, puntuación obtenida antes de la ingestión (prueba 1) - puntuación obtenida después de la ingestión (prueba 2). Como resultado, se observó una tendencia a la mejora para el grupo de la dieta de prueba, mientras que apenas se observó mejora para el grupo de placebo. Además, se clasificaron los cambios antes y después de la ingestión (un número más alto en la clasificación indica una mayor mejora). Como resultado, se observó una tendencia a que el grupo de dieta de prueba mostrara un cambio mayor. Incluso los sujetos sanos pueden tener una ligera tendencia a la depresión, y se considera que el dipéptido imidazol mejoró tal tendencia haciendo que las funciones del sistema nervioso por GABA sean completas.

2. Efecto de mejora de la función cognitiva (Evaluación utilizando la ADAS-cog)

Las funciones cognitivas se evaluaron antes y después del período de ingestión utilizando la ADAS-cog (Escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer-subescala cognitiva).

Los resultados se muestran en la Fig. 2. Se muestran las proporciones de sujetos cuyas puntuaciones mejoraron o se degradaron en 3 puntos o más. La proporción de sujetos del grupo de dieta de prueba cuyas puntuaciones mejoraron, fue mayor que la del grupo de placebo.

3. Efecto sobre la atrofia cerebral, etc.

Se realizó un análisis de la estructura cerebral basado en un análisis de imagen tridimensional ponderada en T1 y de conectividad funcional basado en RMN funcional en estado de reposo. Como resultado del análisis longitudinal para la situación inicial y el cambio estructural después de tres meses realizado para 15 sujetos del grupo de dieta de prueba y 13 sujetos del grupo de la dieta de placebo, se descubrió que, la progresión de la atrofia se suprimió en mayor grado en el grupo de dieta de prueba en comparación con el grupo de la dieta de placebo en la circunvolución frontal inferior derecha y la circunvolución temporal inferior izquierda para la sustancia gris (Fig. 3-1), y en la circunvolución del cíngulo posterior derecha para la sustancia blanca (Fig. 3-2).

En el análisis de conectividad funcional basado en RMN funcional en estado de reposo, se descubrió que, para la situación inicial, la conectividad funcional con el hipocampo se redujo en la circunvolución del cíngulo posterior con el envejecimiento (Fig. 4). Se sabe que la circunvolución del cíngulo posterior participa en la reproducción de la memoria, y su función se reduce primero en la enfermedad de Alzheimer. En el grupo de dieta de prueba, la conectividad funcional con el hipocampo de esta parte, se potenció tres meses después en comparación con la del grupo de la dieta placebo. Esta parte coincidía con la parte de la sustancia blanca donde se observó el efecto de supresión de la atrofia en el grupo de dieta de prueba (Fig. 3-2).

4. Análisis de la expresión génica

Se extrajeron muestras de sangre de 13 sujetos del grupo de dieta de prueba (no se pudieron preparar muestras para 2 sujetos) y de los 13 sujetos del grupo de placebo (aquellos presentes en el momento de la primera prueba y la prueba intermedia) utilizando tubos de extracción de sangre para ARN PAXgene (Nippon Becton Dickinson Company, Ltd., Tokio), se preparó ARN de alta calidad utilizando el kit PAXgene Blood RNA (Qiagen) y se analizó el cambio de la expresión génica utilizando una micromatriz.

Métodos

Como matriz se utilizó la micromatriz Oligo ADN hologenómica humana (4x44K) v2 (Agilent, CA, EE.UU.).

(1) Marcaje

En primer lugar, se extrajo el ARN total de cada muestra de sangre del sujeto de prueba utilizando el kit PAXgene Blood RNA (Qiagen) y se marcaron 200 ng de cada ARN total utilizando el kit de marcaje Low-Input QuickAmp, One-color de Agilent. En primer lugar, a 2 µl de solución madre One-Color Spike Mix preparada de antemano, se añadieron 200 ng del ARN total en un volumen de 2,5 µl. A continuación, se añadieron 0,8 µl de cebador de promotor de T7, la mezcla se incubó a 65 °C durante 10 minutos en un bloque térmico y a continuación se desactivó en hielo durante 5 minutos. A continuación, se añadieron adicionalmente 4,7 µl de Mezcla Maestra de ADNc preparada de antemano y la mezcla se incubó en un bloque térmico a 40 °C durante 2 horas, y se trasladó a un bloque térmico a 70 °C para una incubación adicional durante 15 minutos. A continuación, la mezcla se desactivó durante 5 minutos en hielo y se añadieron a la mezcla 6 µl de Mezcla Maestra de Transcripción preparada de antemano. La mezcla se incubó durante 2 horas en un bloque térmico a 40 °C con protección contra la luz, a continuación, se llevó el volumen total de la mezcla

a 100 µl mediante la adición de 84 µl de agua sin nucleasas, adicionalmente, a la mezcla se añadieron 350 µl de tampón RLT y también se añadieron 250 µl de etanol. A continuación, el volumen total de la mezcla se aplicó a una columna RNeasy, durante 30 segundos se centrifugó a 4 °C y a 13 000 rpm, se lavó dos veces con 500 µl de un tampón RPE y finalmente se eluyó con 30 µl de agua sin ARNasa.

(2) Hibridación

A continuación, se realizó la hibridación de acuerdo con el protocolo recomendado por Agilent. En primer lugar, se fragmentó el ARN eluido anteriormente mezclándolo con mezcla de fragmentación, se incubó durante 30 minutos en un bloque térmico a 60 °C y se enfrió inmediatamente en hielo durante 1 minuto. A continuación, el ARNc de la mezcla de fragmentación se mezcló con 2 x tampón de hibridación GE x HI-RPM para preparar una mezcla de hibridación. La mezcla de hibridación se aplicó al portaobjetos de la micromatriz, el portaobjetos se dispuso en una cámara de hibridación y a continuación se dispuso en un horno de hibridación, y se permitió la hibridación a 65 °C y a 10 rpm durante 17 horas.

(3) Lavado y exploración del portaobjetos de la micromatriz

El portaobjetos de la micromatriz se lavó utilizando el tampón de lavado para expresión génica preparado de antemano. En primer lugar, antes del final de la hibridación, el tampón de lavado para expresión génica 1, se rellenó en dos recipientes de vidrio para lavado, y el tampón de lavado para expresión génica 2, se rellenó a 37 °C en otro recipiente de vidrio (en total, tres recipientes de vidrio para lavado). Una vez finalizada la hibridación, la cámara de hibridación se desmontó en el primer recipiente de vidrio para lavado, y se sacó el portaobjetos de la micromatriz y se lavó en el segundo recipiente de vidrio para lavado. El portaobjetos de la micromatriz se lavó adicionalmente en el tercer recipiente de vidrio para lavado, a continuación, se sacó lentamente de la superficie del agua para que se secase y finalmente se montó en un explorador de uso exclusivo, y se exploró el portaobjetos de la micromatriz.

(4) Análisis de los datos

Los datos se convirtieron en números con el programa informático Feature Extraction de Agilent. La normalización se realizó de acuerdo con el método de cuantiles utilizando el programa informático de análisis estadístico R. Se calcularon las puntuaciones Z y las proporciones de los valores de las señales normalizados, y se extrajeron los valores de las señales que mostraron una variación de ± 2 o más. Los datos obtenidos se analizaron utilizando la base de datos de anotaciones DAVID (<http://david.abcc.ncifcrf.gov/>).

En primer lugar, los números de referencia de GenBank de los genes para los que se confirmó un cambio, se introdujeron en la base de datos, y a continuación se realizó la agrupación para cada función para la que se produjo el cambio genético mediante la realización de agrupaciones de anotaciones funcionales. El análisis de rutas de KEGG (forma siglada de *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*, Enciclopedia de genes y genomas de Kioto), se realizó de manera similar utilizando DAVID.

Resultados

En la Fig. 5 se muestran los genes que mostraron un cambio significativo debido a la ingestión de la dieta de prueba en comparación con el grupo de la dieta de placebo, que se determinaron basándose en el nivel de diferencia significativa $p < 0,05$. A partir de los resultados de este análisis de la expresión génica, se descubrió que las expresiones de diversos tipos de moléculas transportadoras existentes en las células sanguíneas cambiaron significativamente. Se descubrió que, en particular, la cantidad de expresión del transportador de vitamina C, presente en la superficie de la membrana de los linfocitos, aumentó significativamente con la ingestión del dipéptido imidazol (SLC23A2 en la Fig. 5). Las expresiones de una pluralidad de genes relacionados con el metabolismo energético de las mitocondrias (ACO2 (aconidasa) e IDH3G (isocitrato deshidrogenasa), que son enzimas del ciclo de los ATC) aumentaron. El dipéptido imidazol puede presentar la acción de estímulo de la salud utilizando tal mecanismo.

En cuanto a las quimiocinas, se observaron disminuciones de las expresiones de las quimiocinas CXC y las quimiocinas CC. Se sugiere que la dieta de prueba tiende a suprimir la inflamación.

Además, se observó una potenciación de las expresiones de los genes relacionados con el envejecimiento. Se sugiere la supresión del envejecimiento mediante la dieta de prueba.

Además, se observó una potenciación de las expresiones de los genes antienviejecimiento. Se sugiere la acción antienviejecimiento de la dieta de prueba.

Se conoce el efecto de recuperación de la fatiga muscular de la carnosina y se ha considerado que la recuperación de la fatiga es un efecto de neutralización del pH muscular. Sin embargo, dado que en las pruebas anteriores se observó una potenciación de los genes del sistema mitocondrial con la ingestión de la dieta de prueba, también se sugiere una nueva función de la misma, ejercida para los músculos de potenciación de las funciones mitocondriales a

través del sistema de glucólisis. Además, a través de las pruebas anteriores, se aclaró que la expresión de SIRT6, conocido como gen de la longevidad, se potenciaba. Se sabe que, si este gen se sobreexpresa en un ratón, su vida se prolonga. Por lo tanto, también puede esperarse que pueda proporcionarse la prolongación de la vida mediante el uso de un dipéptido imidazol. Además, con respecto al cambio de las expresiones de diversos genes SLC proporcionado por la ingestión del péptido imidazol, también puede esperarse un denominado efecto de combinación de alimentos, es decir, puede esperarse que, si se ingiere junto con carnosina, cambien las respuestas de ellos a diversas sustancias e ingredientes alimentarios fisiológicamente activos.

5. Cambio de la concentración de citocinas en suero

Se realizaron pruebas bioquímicas, pruebas de hemogramas, pruebas de glucemia y pruebas de coagulación en muestras de sangre obtenidas de los sujetos de prueba antes, durante (seis semanas después del inicio de la ingestión) e inmediatamente después del período de ingestión de alimentos de tres meses. Cuando se proporcionó la dieta de prueba, se observó una tendencia de disminución de la glucemia. Los otros índices no cambiaron antes ni después de la ingestión y, por lo tanto, se reconfirmó la seguridad de la ingestión de la dieta de prueba y la dieta de placebo.

Se llevó a cabo un análisis cuantitativo de 27 tipos de citocinas y quimiocinas de las mismas muestras de sangre. El análisis cuantitativo de las concentraciones de citocinas en sueros de sangre periférica de sujetos de prueba, se realizó mediante el análisis múltiple basado en perlas utilizando la tecnología xMAP (Luminex). En este método, las citocinas se analizan cuantitativamente de forma simultánea utilizando anticuerpos específicos unidos a perlas marcadas con distintas sustancias fluorescentes, de acuerdo con el principio de citometría de flujo. A continuación, se explican las ideas generales del método de análisis que utiliza el kit Bio-Plex Pro™ Human Cytokine Grp I Panel 27-pLex (Bio-Rad). Se colocaron perlas de anticuerpos de distintos tipos en pocillos de una placa de ensayo de 96 pocillos y se lavaron dos veces con el tampón de lavado Bio-Plex. A continuación, se añadieron suero y una solución patrón a cada pocillo, y la placa se incubó en un agitador a temperatura ambiente durante 1 hora protegida de la luz. Las perlas se lavaron 3 veces con el tampón de lavado, a continuación, se añadieron soluciones de anticuerpo de detección y la placa se incubó en un agitador a temperatura ambiente durante 30 minutos protegida de la luz. Las perlas se lavaron 3 veces con el tampón de lavado, a continuación, se añadió una solución de estreptavidina marcada con PE y la placa se incubó en un agitador a temperatura ambiente durante 10 minutos protegida de la luz. Las perlas se lavaron 3 veces con el tampón de lavado, a continuación, se añadió el tampón de ensayo y la placa se agitó durante 10 segundos protegida de la luz. La intensidad de la fluorescencia de la PE de cada tipo de perlas se midió utilizando Bio-Plex 200 System (Bio-Rad), y la concentración de cada citocina en el suero se obtuvo utilizando una curva patrón creada con muestras de cantidades conocidas. Se realizó un análisis estadístico mediante la prueba de la t para datos emparejados para los datos obtenidos antes y después de la ingestión, para cada sujeto de prueba, y las citocinas para las cuales el grupo de dieta de prueba mostró diferencias se muestran en la Fig. 6.

Se descubrió que el nivel en sangre de muchos tipos de moléculas de citocinas y quimiocinas, incluidas IL-8 (CXCL8) así como IL-5, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), MCP-1 (CCL2), etc., se redujo significativamente con la ingestión de la dieta de prueba. Además, se descubrió que, por otro lado, el nivel en sangre de IP-10 (CXCL10) aumentó significativamente con la ingestión de la dieta de prueba. La dieta de placebo utilizada en esta prueba contenía histidina, por lo que contenía la misma cantidad de aminoácidos esenciales que la dieta de prueba, y se sabe que la histidina tiene actividad antiinflamatoria. Por lo tanto, entre las moléculas anteriormente mencionadas, las concentraciones en sangre de IL-5, IL-7 y MCP-1 (CCL2), también se redujeron significativamente con la ingestión de la dieta de placebo.

Se midieron las glucemias. Los resultados se muestran en la Fig. 7. El grupo de placebo mostró una tendencia creciente y el grupo de dieta de prueba mostró una tendencia decreciente. Por tanto, el grupo de dieta de prueba mostró una tendencia de mejora de la glucemia en comparación con el grupo de placebo. Dado que esta prueba piloto se realizó con personas sanas de mediana edad y ancianas como sujetos, las concentraciones de HbA1c (hemoglobina sacarificada), que se utiliza como molécula marcadora de la diabetes, estaban dentro de un intervalo normal en la mayoría de los sujetos de prueba, y las concentraciones no cambiaron con la ingestión de la dieta de prueba.

[Evaluación con ratones patológicos]

Se proporcionó una dieta alta en grasas (DAG) a ratones transgénicos (ratones modelo para la enfermedad de Alzheimer) para inducir hipofunción cerebral. Se administró carnosina (L-histidina-β-alanina) a los ratones y se evaluó la influencia de la carnosina.

Los resultados se muestran en las Fig. 8-1, 8-2, 8-3 y 8-4. En el grupo de dieta que contiene carnosina, las citocinas disminuyeron y se sugirió la supresión de la inflamación (Fig. 8-1). La supresión de la inflamación cerebral en el grupo al que se administró carnosina, también se demostró a través de los resultados de la prueba de RMN (Fig. 8-2, partes de color rojo). Los resultados del análisis por micromatriz indicaron que en el grupo con administración de carnosina se suprimió el aumento de las expresiones de los transportadores de GABA, tales como 7Slc6a12 y slc6a13, observado en el modelo de la enfermedad de Alzheimer (Fig. 8-3). La cantidad de GABA que puede actuar como

transmisor disminuye por el aumento de las expresiones de los transportadores en los ratones modelo de la enfermedad de Alzheimer, y se sugirió la posibilidad de que la carnosina suprima tal disminución de la cantidad de GABA.

- 5 Se extrajo sangre de ratones que estuvieron en ayunas durante la noche y se determinó la concentración de insulina en sangre con un kit (Morinaga). Como resultado del análisis de sangre, se descubrió que en el grupo con administración de carnosina se suprimió el aumento de la concentración de insulina en sangre observado en la enfermedad de Alzheimer inducida por una dieta alta en grasas (Fig. 8-4).

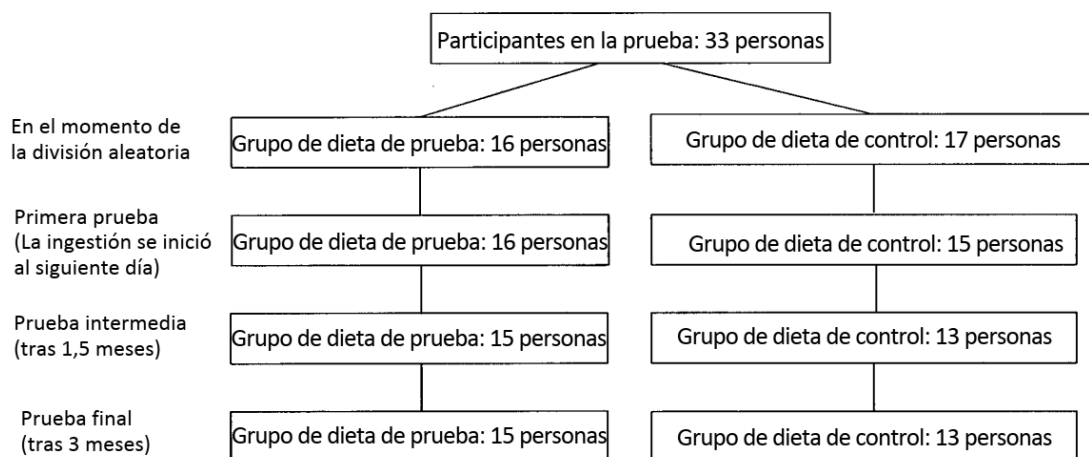
10 [Evaluación 2 con voluntarios sanos]

- La misma dieta de prueba que contenía dipéptidos imidazol procedentes de pollo, como se menciona anteriormente, se administró a sujetos de prueba (voluntarios sanos de 40 años o mayores, divididos en un grupo de dieta de prueba y un grupo de la dieta de placebo) durante tres meses, y antes, durante y después del período de ingestión, se evaluó el cambio de las funciones cerebrales, etc. Las composiciones de la dieta de prueba y la dieta de placebo (como cantidades diarias) se muestran en la Tabla 1. Se realizaron una primera y una segunda prueba piloto.

El número total de los sujetos de prueba sometidos a la primera y segunda prueba, fue de 30 sujetos para el grupo de dieta de prueba y de 30 sujetos para el grupo de dieta de control (grupo de la dieta de placebo) (consultar las siguientes tablas).

[Tabla 2]

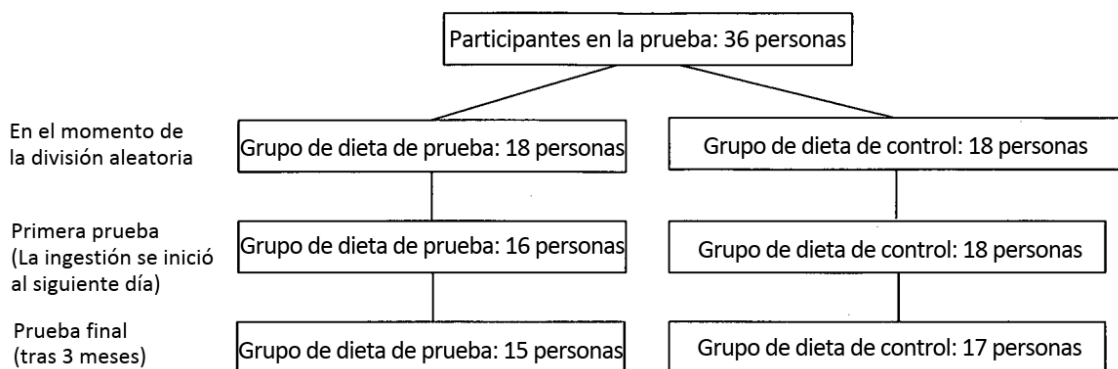
Participantes en la primera prueba piloto



25

[Tabla 3]

Participantes en la segunda prueba piloto



30

1. Análisis por imágenes de RMN

En la segunda prueba piloto, se realizó una prueba de imágenes de RMN para medir directamente la circulación sanguínea cerebral, la cual cambia con la progresión de la demencia.

- 5 El cambio de la circulación sanguínea cerebral puede medirse mediante el método de marcaje de espín arterial, que es un método de medición del cambio de la circulación sanguínea con un aparato de RMN, utilizando magnetismo sin usar un compuesto de marcaje, o similar.

- 10 Los resultados se muestran en las Fig. 9 y 10. Se descubrió que la circulación sanguínea en la circunvolución del cíngulo posterior, donde la circulación sanguínea cambia con la progresión y la aparición de una fase de predemencia, se mantuvo en el grupo de ingestión de la dieta de prueba con una diferencia significativa ($p < 0,005$) en comparación con el grupo de la dieta de placebo.

2. Análisis de los subgrupos

- 15 Para los subgrupos de sujetos de prueba (60 años o mayores) que participaron en la primera y segunda pruebas piloto, se evaluó la memoria lógica, que se degrada con la progresión y la aparición de una fase de predemencia (tarea de recuerdo diferido de palabras).

- 20 Los resultados se muestran en las Fig. 11 y 12. En esta prueba, la dificultad de la segunda prueba fue mayor que la de la primera prueba, y, por lo tanto, las puntuaciones tendieron a empeorar en la segunda prueba en comparación con la primera prueba. Sin embargo, se descubrió que la degradación de las puntuaciones se suprimió en el grupo de ingestión de la dieta de prueba en comparación con el grupo de la dieta de placebo con una fuerte significación estadística ($p < 0,01$).

- 25 Los resultados de estos dos experimentos sugieren que el agente que contiene los dipéptidos imidazol procedentes de pollo, tiene una acción de prevención del envejecimiento de las funciones cerebrales y de la aparición de la demencia.

[Ejemplos de preparación]

- 30 (1) Preparación de extracto de pollo

La dieta de prueba que contenía dipéptidos imidazol procedentes de pollo se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento.

- 35 Con una picadora de carne, se trituró carne de pechuga de pollo y se añadió agua tibia a la carne de pechuga de pollo en un peso de 1,5 veces el peso de la carne. La mezcla se calentó a 90 °C durante 4 horas, de ese modo se concentró hasta que el Brix fue del 20 % o mayor, y se sometió a filtración con tierra de diatomeas y ultrafiltración, de modo que finalmente tuvo una concentración de carnosina + anserina de aproximadamente el 10 % (% p/v).

- 40 (2) Cápsulas

- 45 Se mezcló carnosina (1,0 partes en peso), extracto de placenta (polvo, 0,2 partes en peso) y lactosa (1,3 partes en peso en una mezcla uniforme, y se rellenó en cápsulas duras de manera convencional para preparar cápsulas de 250 mg de peso neto (100 mg de carnosina/cápsula).

(3) Comprimidos

- 50 Se prepararon comprimidos que contenían 60 mg de una mezcla de carnosina y anserina para un comprimido (300 mg) junto con maltosa, dextrina, almidón, aceite vegetal que contenía vitamina E, isomalto oligosacáridos, dextrina difícilmente digerible, calcio procedente de marisco, trehalosa, éster de sacarosa, vitamina C, ácido cítrico, fosfato de calcio, perfume, goma laca, niacina, vitamina K, edulcorante, cloruro de potasio, vitamina A, pantotenato de calcio, biotina, pirofosfato de hierro, vitaminas B, vitamina D, carbonato de magnesio y ácido fólico.

- 55 Texto independiente del listado de secuencias

SEQ ID NO: 1 -- SLC23A2, NM_203327
 SEQ ID NO: 2 -- SLC43A2, NM_152346
 SEQ ID NO: 3 -- SLC29A3, NM_018344
 60 SEQ ID NO: 4 -- SLC35C1, NM_018389
 SEQ ID NO: 5 -- SLC25A33, NM_032315
 SEQ ID NO: 6 -- SLC22A23, NM_015482
 SEQ ID NO: 7 -- CXCL12, NM_199168
 SEQ ID NO: 8 -- COL17, NM_002987
 65 SEQ ID NO: 9 -- TSPO, NM_000714
 SEQ ID NO: 10 -- P2RY1, NM_002563

SEQ ID NO: 11 -- CAMK1, NM_003656
 SEQ ID NO: 12 -- ACO2, NM_001098
 SEQ ID NO: 13 -- ATP7A, NM_000052
 SEQ ID NO: 14 -- POLG, NM_002693
 5 SEQ ID NO: 15 -- IDH3G, NM_004135
 SEQ ID NO: 16 -- UCP2, NM_003355
 SEQ ID NO: 17 -- BCKDHA, NM_000709
 SEQ ID NO: 18 -- TAP2, NM_018833
 SEQ ID NO: 19 -- SMARCD1, NM_139071
 10 SEQ ID NO: 20 -- SIRT6 y NM_016539

Listado de secuencias

15 <110> The University of Tokyo
 Kyushu University, National University Corporation
 NH Foods Ltd.
 National Center of Neurology and Psychiatry
 20 <120> Agente que contiene dipéptido imidazol
 <130> 141979M
 <150> JP 2014-069103
 <151> 28/03/2014
 25 <150> JP 2014-142910
 <151> 11/07/2014
 <160> 20
 30 <170> PatentIn versión 3.5
 <210> 1
 <211> 1488
 35 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 1

ES 2 879 329 T3

```

atgccatgtg tgtggggtac gaccagtggg ccaccagcca gctcattggg accattttct 60
tctgtgtggg aatcactact ttgctacaga caacgttttg atgcagatgt ttcagttgcc 120
aatggaacag cagagctggt gcacacagaa cacatctggt atccccggat ccgagagatc 180
cagggggcca tcatcatgtc ctactgata gaagtagtca tcggcctcct cggcctgcct 240
ggggctctac tgaagtacat cgggcccttg accattacac ccacggtggc cctaattggc 300
ctctctggtt tccaggcagc gggggagaga gccgggaagc actggggcat tgccatgctg 360
acaatattcc tagtattact gttttctcaa tacgccagaa atgttaaatt tcctctcccg 420
atttataaat ccaagaaagg atggactgcg tacaagttac agctgttcaa aatgttccct 480
atcatcctgg ccatcctggt atcctggctg ctctgcttca tcttcacggt gacagatgtc 540
ttccctcccg acagcacaaa gtatggcttc tatgctcgca cagatgccag gcaaggcgtg 600
cttctggtag ccccggtggt taagggtcca taccatttc agtggggact gccaccgtg 660
tctgcgccg gtgtcatcgg catgctcagt gccgtggtcg ccagcatcat cgagtctatt 720
ggtgactact acgcctgtgc acggctgtcc tgtgccccac cccccccat ccacgcaata 780
aacaggggaa ttttcgtgga aggcctctcc tgtgttcttg atggcatatt tggtagtggg 840
aatggctcta cttcatccag tcccaacatt ggagttttg gaattacaaa ggtcggcagc 900
cgccgcgtga tacagtgcgg agcagccctc atgctcgctc tgggcatgat cgggaagtgc 960
agcgcctct ttcggtccct tccggatcct gtgctgggag ccctgttctg cacgctcttt 1020
ggaatgatca cagctgttg cctctctaac ctgcagttca ttgatttaaa ttcttcccgg 1080
aacctctttg tgcttggtt ttcgatcttc tttgggctcg tccttccaag ttacctcaga 1140
cagaaccctc tggtcacagg gataacagga atcgatcaag tgttgaacgt cttctcaca 1200
actgctatgt ttgtaggggg ctgtgtggct tttatcctgg ataaccacat cccaggcact 1260
ccagaggaaa gaggaatccg gaaatggaag aagggtgtgg gcaaaggga caaatcactc 1320
gacggcatgg agtcgtacaa tttgccattt ggcatgaaca ttataaaaaa atacagatgc 1380
ttcagctact taccatcag cccaacctt gtgggtaca catggaaagg cctcaggaag 1440
agcgacaaca gccggagtgc agatgaagac tcccaggcca cgggatag 1488

```

<210> 2
 <211> 1710
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 2

ES 2 879 329 T3

atggcgccca ccctggccac tgcccatcgg cgccgctggg ggatggcctg cacggccgtg	60
ctggagaacc tcctcttctc ggagtcctc ctgggctggg gctcgtctgt catcatgctc	120
aagtcagagg gcttttactc ctacctgtgt accgagccag agaatgtcac caatggcaca	180
gtgggcgga cagcagagcc ggggcacgag gaggtgagct ggatgaacgg ctggctcagc	240
tgccaggccc aggacgagat gctaaatttg gccttactg tgggctcctt tctgctcagt	300
gccatcacc tgcccttggg tatcgtcatg gacaagtatg gcccgaggaa gctcaggctg	360
ctgggcagcg cctgcttcgc ggtttcctgc ttgctgattg cgtacggagc aagtaaacca	420
aacgctctct ccgtgctcat ctcatcgcc ctggctctga atggctttgg tgggatgtgt	480
atgaccttca cctcattaac actgcccaac atgttcggcg accttcgggc cacgtttatt	540
gccttgatga ttgggtccta cgcctcctcg gcagtcacct ttccaggaat caagctcatc	600
tatgatgctg gtgtctcctt catcgtcgtc ctcgtggctt gggccggctg ctccgggctg	660
gttttcctca actgcttctt taactggccc cttgagccct tcccggggcc ggaggacatg	720
gactactcgg tgaagatcaa gttagctgg ctgggctttg accacaagat cacagggaag	780
cagttctaca agcaggtgac cacggtgggc cggcgctga gtgtgggcag ctccatgagg	840
agtgccaaag agcaggtggc gctgcaggag ggccacaagc tgtgcctgtc caccgtcgac	900
ctggagggtga agtgccagcc ggatgccga gtggccccct cttcatgca cagcgtgttc	960
agcccatcc tgctgctcag cctggtcacc atgtgcgtca cgcagctgg gctcatcttc	1020
tacatggggg ctatgaacaa catcctcaag ttcctggta cggcgacca gaagacagtt	1080
ggcctctaca cctccatctt cggcgtgctc cagctgctgt gcctgctgac ggccccctc	1140
attggctaca tcatggactg gaggtgaag gagtggaag acgcctccga ggagcccgag	1200
gagaaagacg ccaaccaagg cgagaagaaa aagaagaagc gggaccggca gatccagaag	1260
atcactaatg ccatgcgggc cttgccttc accaacctgc tgctcgtggg ctttggggtg	1320
acctgcctca ttcccaacct gcctctccag atcctctcct tcatactgca cacaatcgtg	1380
cgaggattca tccactccgc tgtcgggggc ctgtacgtg ccgtgtacct ctccaccag	1440
ttcggcagcc tcacgggact gcagtcctct atcagcgcg tcttcgccct tctgcagcag	1500
ccgctgtttc tggccatgat gggctctctc caggagacc ctctgtgggt gaacgtgggg	1560
ctgctccttc tcagcctgct gggcttctgc ctccgctct acctgatctg ctaccggcgc	1620
cagctggagc ggcagctgca gcagaggcag gaggatgaca aactcttcct caaaatcaac	1680
ggctcgtcca accaggaggc cttcgtgtag	1710

<210> 3
 <211> 1428
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 3

ES 2 879 329 T3

```

atggccgttg tctcagagga cgactttcag cacagttcaa actccaccta cagaaccaca      60
agcagcagtc tccgagctga ccaggaggca ctgcttgaga agctgctgga ccgcccgccc      120
cctggcctgc agaggcccga ggaccgcttc tgtggcacat acatcatctt cttcagcctg      180
ggcattggca gtctactgcc atggaacttc tttatcactg ccaaggagta ctggatgttc      240
aaactccgca actcctccag cccagccacc ggggaggacc ctgagggctc agacatcctg      300
aactactttg agagctacct tgccgttgcc tccaccgtgc cctccatgct gtgcctggtg      360
gccaacttcc tgcttgtaaa cagggttgca gtccacatcc gtgtcctggc ctactgacg      420
gtcatcctgg ccatcttcat ggtgataact gcaactggtga aggtggacac ttcctcctgg      480
acccgtggct tttttgcggt caccattgtc tgcattggtga tcctcagcgg tgcctccact      540
gtcttcagca gcagcatcta cggcatgacc ggctcctttc ctatgaggaa ctcccaggca      600
ctgatatcag gaggagccat gggcgggacg gtcagcgccg tggcctcatt ggtggacttg      660
gctgcatcca gtgatgtgag gaacagcgcc ctggccttct tcctgacggc cactgtcttc      720
ctcgtgctct gcatgggact ctacctgctg ctgtccaggc tggagtatgc caggtactac      780
atgaggcctg ttcttgcggc ccatgtgttt tctggtgaag aggagcttcc ccaggactcc      840
ctcagtggcc cttcggtggc ctccagattc attgattccc acacaccccc tctccgcccc      900
atcctgaaga agacggccag cctgggcttc tgtgtcacct acgtcttctt catcaccagc      960
ctcatctacc ccgccatctg caccaacatc gagtccctca acaagggttc gggctcactg     1020
tggaccacca agtttttcat cccctcact accttctctc tgtacaactt tgctgacctg     1080
tgtggccggc agctcaccgc ctggatccag gtgccagggc ccaatagcaa ggcgctocca     1140
gggttcgtgc tcctccggac ctgcctcatc cccctcttcg tgctctgtaa ctaccagccc     1200

cgcgctccacc tgaagactgt ggtcttccag tccgatgtgt accccgcact cctcagctcc     1260
ctgctggggc tcagcaacgg ctacctcagc accctggccc tcctctacgg gcctaagatt     1320
gtgcccaggg agctggctga ggccacggga gtgggtgatgt ctttttatgt gtgcttgggc     1380
ttaacactgg gctcagcctg ctctaccctc ctggtgcacc tcactctag                    1428

```

5 <210> 4
 <211> 1095
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 4

ES 2 879 329 T3

atgaataggg cccctctgaa gcggtccagg atcctgcaca tggcgctgac cggggcctca	60
gacccctctg cagaggcaga ggccaacggg gagaagccct ttctgctgcg ggcattgcag	120
atcgcgctgg tgggtctccct ctactgggtc acctccatct ccatggtggt ccttaataag	180
tacctgctgg acagcccctc cctgcggctg gacacccccca tcttcgtcac cttctaccag	240
tgcctggtga ccacgctgct gtgcaaaggc ctcagcgctc tggccgcctg ctgccctggt	300
gccgtggact tccccagctt ggcctgggac ctcagggtgg cccgcagcgt cctgccctg	360
tcggtggtct tcatcggcac gatcaccttc aataacctct gcctcaagta cgtcggtgtg	420
gccttctaca atgtgggccc ctcactcacc accgtcttca acgtgctgct ctctacctg	480
ctgctcaagc agaccacctc cttctatgcc ctgctcacct gcggtatcat catcgggggc	540
ttctggcttg gtgtggacca ggagggggca gaaggcacc tgtcgtggct gggcacctc	600
ttcggcgtgc tggctagcct ctgtgtctcg ctcaacgcc tctacaccac gaagggtgctc	660
ccggcggtgg acggcagcat ctggcgctg actttctaca acaacgtcaa cgctgcac	720
ctcttcctgc ccctgctcct gctgctcggg gagcttcagg ccctgctga ctttgccag	780
ctgggcagtg cccacttctg ggggatgatg acgctgggcg gcctgtttgg ctttgccatc	840
ggctacgtga caggactgca gatcaagttc accagtcgc tgaccacaa tgtgtcgggc	900
acggccaagg cctgtgccc aacagtgtg gccgtgctct actacgagga gaccaagagc	960
ttcctctggt ggacgagcaa catgatggtg ctgggcggct cctccgccta cacctgggtc	1020
aggggctggg agatgaagaa gactccggag gagcccagcc ccaaagacag cgagaagagc	1080
gccatggggg tgtga	1095

<210> 5
 <211> 966
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 5

atggcgacgg gcggccagca gaaggagaac acgctgcttc acctcttcgc cggcgggtgt	60
ggaggcacag ttggtgctat tttcacttgt ccactagaag tcattaagac acggttgcag	120

tcttcaagat tagctctccg gacagtctac tatcctcagg ttcatctggg gaccattagt	180
ggagctggaa tggtagagacc aacatccgtg acacctggac tctttcaggt tctgaagtcg	240
atcttggaga aagagggacc aaagtcactt tttagaggct tgggtccaaa tttggttga	300
gttgaccat caagggctgt atactttgca tgttactcca aagccaaaga gcaattta	360
ggcattttcg tgcctaacag caatattgtg cataattttct cagctggctc tgcagctttt	420
atcacaaatt ccttaatgaa tcctatatgg atggttaaaa cccgaatgca gctagaacag	480
aaagtgaggg gctctaagca gatgaataga ctccagtgtg ctcggttacgt ttaccagacc	540
gaaggcattc gtggcttcta tagaggatta actgcctcgt atgctggaat ttccgaaact	600
ataatctgct ttgctattta tgaaagttta aagaagtatc tgaaagaagc tccattagcc	660
tcttctgcaa atgggactga gaaaaattcc acaagttttt ttggacttat ggagctgct	720
gctctttcta agggctgtgc ctctgcatt gcttatccac acgaagtcac aaggacgagg	780
ctccgggaag agggcaccaa gtacaagtct tttgtccaga cggcgcgccct ggtgttccgg	840
gaagaaggct accttgccct ttatagagga ctgtttgcc agcttatccg gcagatccca	900
aatactgcca ttgtgtgtc tacttatgag ttaattgtgt acctgttaga agaccgtact	960
cagtaa	966

<210> 6
 <211> 2061
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 6

atggccatag accggcggcg cgaggcggcg ggccggcggc ctgggcggca gccggccccg	60
gccgaggaga acggctccct gccgcccggg gacgcggcgg cctcggcgcc cctcggggga	120
cgcgcggggc ccggcggcgg cgcgagatc cagccgctgc ccccaactgca tcctggaggc	180
ggcccgccacc cgagctgctg ctccgcggct gggcccccga gcctcttgtt gctggactat	240
gacgggtcgg tgctgccctt cctcgggggc ctgggcgggg gctatcagaa gaccctcgtg	300
ctgctcacct ggatcccggc gctgttcacg ggcttcagcc agttctcgga ctcggttcctc	360
ctggaccagc ccaacttctg gtgccgcggg gccggcaaaag gcaccgagct ggcaggggtc	420
accaccacag gccggggcgg ggacatgggc aactggacca gcctccccac cacccttctc	480
gccactgccc cctgggaggc tgcgggcaac cggagcaaca gcagcggcgc ggacggaggc	540
gacacaccac ccctgccatc ccctccggac aagggggaca acgcctcaa ctgtgactgc	600
cgcgcattgg actacggcat ccgcgccggc ctcgccaga acgtggtcag caagtgggat	660
cttgtgtgtg ataatgcctg gaaggtccat atcgctaagt tctccttact ggttgatta	720
atctttggct acctaataac tggatgcatt gctgactggg tcggccggcg gcctgtgctg	780

ctgtttttcca tcatcttcat tctgatcttt ggactgactg tggcactgtc agtgaatgtg 840
acaatgttca gcacactcag gttctttgaa ggattttgcc tggctggaat cattctcacc 900
ttgtatgctt tacgaataga gctgtgcccc cctggaaaac ggttcatgat tacgatggtg 960
gcgagcttcg tggccatggc gggccagttc ctcatgcctg ggctagccgc cctgtgccgg 1020
gattggcagg tgctgcaggc cctcatcatc tgccccttcc tgctcatgct gctctactgg 1080
tcgatattcc ccgagtcctt ccggtggcta atggccaccc agcagtttga gtctgcaaag 1140
aggctgatcc tccacttcac acagaagaat cgcataaacc ctgagggcga catcaagggg 1200
gtgataccag agctggagaa agagctttcc cggaggccca agaaggtctg catcgtgaag 1260
gtggtgggga cacggaacct gtggaagaac attgtggtcc tgtgtgtgaa ctgctgacg 1320
gggtacggga tccaccactg ctttgccagg agcatgatgg gccacgaggt gaaggtgccg 1380
ctcctggaga acttctatgc tgactactat accacggcca gcatcgcgct ggtgtcctgc 1440
ctggccatgt gcgtggtggt ccgattcctc gggcgcaggg gagggctgct gctcttcatg 1500
atcctcaccg ccctggcctc actcctgcag ctccgcctcc tcaacctgat tggaaagtac 1560
agccagcacc cagactcagg gatgagtac agcgtcaagg acaaattttc catcgcgttt 1620
tccatcgtgg gcatgtttgc ctcccatgcg gtggggagcc tcagcgtgtt cttctgtgcg 1680
gagatcaccg cgacggtgat aaggtgtggc gggctggggc tgggtgctggc cagcgcgggc 1740
ttcggcatgc tgacggcacc catcatcgag ctgcacaacc agaaaggcta cttcctgcac 1800
cacatcatct ttgcctgctg cacgctcatc tgcatcatct gcatcctcct gctgcccgag 1860
agcagggacc agaacctgcc tgagaacatt tctaacgggg agcactacac gcgccagccg 1920
ctgctgccgc acaagaaggg ggagcagcca ctgctgctca ccaacgccga gctcaaggac 1980
tactcggggc tccacgatgc cgcagccgcg ggtgacacac tgcccagagg tgccacggcc 2040
aacggcatga aggcatgta g 2061

<210> 7
<211> 270
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 7

atgaacgcca aggtcgtggt cgtgctggtc ctgctgctga ccgcgctctg cctcagcgac 60
gggaagcccc tcagcctgag ctacagatgc ccatgccgat tcttcgaaag ccatgttgcc 120
agagccaacg tcaagcatct caaaattctc aacactccaa actgtgccct tcagattgta 180
gcccggtga agaacaacaa cagacaagtg tgcattgacc cgaagctaaa gtggattcag 240
gagtacctgg agaaagcttt aaacaagtaa 270

ES 2 879 329 T3

	<210> 8		
	<211> 285		
	<212> ADN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
5	<400> 8		
	atggccccac tgaagatgct ggccctgggc accctcctcc tgggggcttc tctgcagcac	60	
	atccacgcag ctcgagggac caatgtgggc cgggagtgct gcctggagta cttcaagga	120	
	gccattcccc ttagaaagct gaagacgtgg taccagacat ctgaggactg ctccagggat	180	
	gccatcgttt ttgtaactgt gcagggcagg gccatctgtt cggaccccaa caacaagaga	240	
	gtgaagaatg cagttaaata cctgcaaagc cttgagaggt cttga	285	
10	<210> 9		
	<211> 510		
	<212> ADN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
15	<400> 9		
	atggccccgc cctgggtgcc cgccatgggc ttcacgctgg cgcccagcct ggggtgcttc	60	
	gtgggctccc gctttgtcca cggcgagggc ctccgctggc acgccggcct gcagaagccc	120	
	tcgtggcacc cgccccactg ggtgctgggc cctgtctggg gcacgctcta ctcagccatg	180	
	gggtacggct cctacctggt ctggaaagag ctgggaggct tcacagagaa ggctgtggtt	240	
	ccctggggcc tctacactgg gcagctggcc ctgaactggg catggcccc catcttcttt	300	
	ggtgcccgac aaatgggctg ggccttggtg gatctcctgc tggtcagtgg ggcggcggca	360	
	gccactaccg tggcctggta ccaggtgagc ccgctggccg cccgcctgct ctaccctac	420	
	ctggcctggc tggccttcac gaccacactc aactactgcg tatggcggga caaccatggc	480	
	tggcgtgggg gacggcggct gccagagtga	510	
20	<210> 10		
	<211> 1122		
	<212> ADN		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
25	<400> 10		
	atgaccgagg tgctgtggcc ggctgtcccc aacgggacgg acgctgcctt cctggccggt	60	
	ccgggttcgt cctgggggaa cagcacgggc gcctccactg ccgccgtctc ctcgctgcttc	120	
	aaatgcgcct tgaccaagac gggcttccag ttttactacc tgccggtgtg ctacatcttg	180	
	gtattcatca tcggcttcct gggcaacagc gtggccatct ggatgttcgt cttccacatg	240	
	aagccctgga gcggcatctc cgtgtacatg ttcaatttgg ctctggccga cttcttgtac	300	
	gtgctgactc tgccagccct gatcttctac tacttcaata aaacagactg gatcttcggg	360	
	gatgccatgt gtaaactgca gaggttcac tttcatgtga acctctatgg cagcatcttg	420	
	tttctgacat gcatcagtgc ccaccggtac agcgggtgtg tgtacccct caagtccctg	480	

ggccggctca aaaagaagaa tgcgatctgt atcagcgtgc tgggtgtggct cattgtggtg 540
 gtggcgatct ccccatcct cttctactca ggtaccgggg tccgcaaaaa caaaaccatc 600
 acctgttacg acaccacctc agacgagtac ctgcgaagtt atttcatcta cagcatgtgc 660
 acgaccgtgg ccatgttctg tgtccccttg gtgctgattc tgggctgtta cggattaatt 720
 gtgagagctt tgattttacaa agatctggac aactctcctc tgaggagaaa atcgatttac 780
 ctggtaatca ttgtactgac tgtttttgct gtgtcttaca tccctttcca tgtgatgaaa 840
 acgatgaact tgagggcccg gcttgatttt cagaccccag caatgtgtgc tttcaatgac 900
 aggggtttatg ccacgtatca ggtgacaaga ggtctagcaa gtctcaacag ttgtgtggac 960
 cccattctct atttcttggc gggagatact ttcagaagga gactctcccg agccacaagg 1020
 aaagcttcta gaagaagtga ggcaaatttg caatccaaga gtgaagacat gaccctcaat 1080
 attttacctg agttcaagca gaatggagat acaagcctgt ga 1122

<210> 11
 <211> 1113
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 11

atgctggggg cagtggaagg cccaggtgg aagcaggcgg aggacattag agacatctac 60
 gacttccgag atgttctggg cacggggggc ttctcggagg tgatcctggc agaagataag 120
 aggacgcaga agctggtggc catcaaagtc attgccaagg aggccctgga gggcaaggaa 180
 ggcagcatgg agaatgagat tgctgtcctg cacaagatca agcaccctaa cattgtagcc 240
 ctggatgaca tctatgagag tggggggccac ctctacctca tcatgcagct ggtgtcgggt 300
 ggggagctct ttgaccgtat tgtggaaaaa ggcttctaca cggagcggga cgccagccgc 360
 ctcatcttcc aggtgctgga tgctgtgaaa tacctgcatg acctgggcat tgtacaccgg 420
 gatctcaagc cagagaatct gctgtactac agcctggatg aagactccaa aatcatgac 480
 tccgactttg gcctctccaa gatggaggac ccgggcagtg tgctctccac cgctgtgga 540
 actccgggat acgtggcccc tgaagtcctg gcccagaagc cctacagcaa ggctgtggat 600
 tgctggtcca taggtgtcat cgcctacatc ttgctctgcg gttaccctcc cttctatgac 660
 gagaatgatg ccaaactctt tgaacagatt ttgaaggccg agtacgagtt tgactctcct 720
 tactgggacg acatctctga ctctgccaaa gatttcatcc ggcacttgat ggagaaggac 780
 ccagagaaaa gattcacctg tgagcaggcc ttgcagcacc catggattgc aggagatata 840
 gctctagata agaatatcca ccagtcggtg agtgagcaga tcaagaagaa ctttgccaag 900
 agcaagtga agcaagcctt caatgccacg gctgtggtgc ggcacatgag gaaactgcag 960
 ctgggcacca gccaggaggg gcaggggcag acggcgagcc atggggagct gctgacacca 1020

ES 2 879 329 T3

gtggctgggg ggccggcagc tggctgttgc tgtcgagact gctgctgga gccgggcaca 1080
gaactgtccc ccacactgcc ccaccagctc tag 1113

<210> 12
<211> 2343
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*
<400> 12

atggcgccct acagcctact ggtgactcgg ctgcagaaag ctctgggtgt gcggcagtac 60
catgtggcct cagtccctgtg ccaacggggc aaggtggcga tgagccactt tgagcccaac 120
gagtacatcc attatgacct gctagagaag aacattaaca ttgttcgcaa acgactgaac 180
cggccgctga cactctcggg gaagattgtg tatggacacc tggatgacct cgccagccag 240
gaaattgagc gaggcaagtc gtacctgcgg ctgcggccgg accgtgtggc catgcaggat 300
gcgacggccc agatggccat gctccagttc atcagcagcg ggctgtccaa ggtggctgtg 360
ccatccacca tccactgtga ccatctgatt gaagcccagg ttgggggcga gaaagacctg 420
cgccgggcca aggacatcaa ccaggaagtt tataatttcc tggcaactgc aggtgccaaa 480
tatggcgtgg gcttctggaa gcctggatct ggaatcattc accagattat tctggaaaac 540
tatgcgtacc ctggtgttct tctgattggc actgactccc acacccccaa tgggtggcggc 600
cttgggggca tctgcattgg agttgggggt gccgatgctg tggatgtcat ggctgggatc 660
ccctgggagc tgaagtgcc caaggtgatt ggcgtgaagc tgacgggctc tctctccggt 720
tggtcctcac ccaaagatgt gatcctgaag gtggcaggca tcctcacggt gaaagtggtg 780
acaggtgcaa tcgtggaata ccacgggcct ggtgtagact ccatctcctg cactggcatg 840
gcgacaatct gcaacatggg tgcagaaatt ggggccacca cttccgtgtt cccttacaac 900
cacaggatga agaagtacct gagcaagacc ggccgggaag acattgccaa tctagctgat 960
gaattcaagg atcacttggg gcctgaccct ggctgccatt atgaccaact aattgaaatt 1020
aacctcagtg agctgaagcc acacatcaat gggcccttca cccctgacct ggctcaccct 1080
gtggcagaag tgggcaaggt ggcagagaag gaaggatggc ctctggacat ccgagtgggt 1140
ctaattggtg gctgcaccaa ttcaagctat gaagatatgg ggcgtcagc agctgtggcc 1200
aagcaggcac tggcccatgg cctcaagtgc aagtcccagt tcaccatcac tccaggttcc 1260
gagcagatcc gcgccaccat tgagcgggac ggctatgcac agatcttgag ggatctgggt 1320
ggcattgtcc tggccaatgc ttgtggcccc tgcattggcc agtgggacag gaaggacatc 1380
aagaaggggg agaagaacac aatcgtcacc tcctacaaca ggaacttcac gggccgcaac 1440
gacgcaaacc ccgagacca tgcctttgtc acgtcccag agattgtcac agccctggcc 1500
attgctgggaa ccctcaagtt caaccagag accgactacc tgacgggcac ggatggcaag 1560

aagttcaggc tggaggctcc ggatgcagat gagcttccca aaggggagtt tgaccaggg	1620
caggacacct accagcacc acccaaggac agcagcgggc agcatgtgga cgtgagcccc	1680
accagccagc gcctgcagct cctggagcct tttgacaagt gggatggcaa ggacctggag	1740
gacctgcaga tcctcatcaa ggtcaaaggg aagtgtacca ctgaccacat ctgagctgct	1800
ggccccctggc tcaagttccg tgggcacttg gataacatct ccaacaacct gctcattggt	1860
gccatcaaca ttgaaaacgg caaggccaac tccgtgcgca atgccgtcac tcaggagttt	1920
ggccccgtcc ctgacactgc ccgctactac aagaaacatg gcatcaggtg ggtggtgatc	1980
ggagacgaga actacggcga gggctcgagc cgggagcatg cagctctgga gcctcgccac	2040
cttggggggcc gggccatcat caccaagagc tttgccagga tccacgagac caacctgaag	2100
aaacagggcc tgctgcctct gaccttcgct gaccgggctg actacaacaa gattcaccct	2160
gtggacaagc tgaccattca gggcctgaag gacttcaccc ctggcaagcc cctgaagtgc	2220
atcatcaagc accccaacgg gaccagag accatcctcc tgaaccacac cttcaacgag	2280
acgcagattg agtggttccg cgctggcagt gccctcaaca gaatgaagga actgcaacag	2340
tga	2343

<210> 13
 <211> 4503
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 13

atggatccaa gtatgggtgt gaattctgtt accatttctg ttgagggtat gacttgaat	60
tcctgtgttt ggaccattga gcagcagatt ggaaaagtga atggtgtgca tcacattaag	120
gtatcactgg aagaaaaaaa tgcaactatt atttatgacc ctaaactaca gactccaaag	180
accctacagg aagctattga tgacatgggc tttgatgctg ttatccataa tcctgaccct	240
ctccctgttt taactgacac cttgtttctg actgttacgg cgctcactgac tttgccatgg	300
gaccatatcc aaagcacatt gctgaagacc aagggtgtga cagacattaa aatttacct	360
cagaaaagaa ctgtagcagt gacaataatc ccttctatag tgaatgcaa tcagataaaa	420
gagctggttc cagaactcag tttagatact gggacactgg agaaaaagtc aggagcttgt	480
gaagatcata gtatggctca agctgggtgaa gtcgtgctga agatgaaagt ggaagggatg	540
acctgccatt catgtactag cactattgaa ggaaaaattg ggaaactgca aggtgttcag	600
cgaattaaag tctccctgga caatcaagaa gctactattg tttatcaacc tcatcttacc	660
tcagtagagg aaatgaaaa gcagattgaa gctatgggct ttccagcatt tgtcaaaaag	720
cagcccaagt acctcaaatt gggagctatt gatgtagaac gtctaaagaa cacaccagtt	780
aaatcctcag aagggtcaca gcaaaggagt ccatcatata ccaatgattc aacagccact	840

ttcatcattg atggcatgca ttgtaaatca tgttgtgtcaa atattgaaag tacttttatct	900
gcactccaat atgtaagcag catagtagtt tctttagaga ataggtctgc catttgtgaag	960
tataatgcaa gctcagtcac tccagaatcc ctgagaaaag caatagaggc tgtatcaccg	1020
gggctatata gagttagtat cacaagtga gttgagagta cctcaaactc tccctccagc	1080
tcatctcttc agaagattcc tttgaatgta gttagccagc ctctgacaca agaaactgtg	1140
ataaacattg atggcatgac ttgtaatcc tgttgtgcagt ctattgaggg tgtcatatca	1200
aaaaagccag gtgtaaaatc catacgagtc tcccttgcaa atagcaatgg gactgttgag	1260
tatgatcctc tactaacctc tccagaaacg ttgagaggag caatagaaga catgggattt	1320
gatgctacct tgtcagacac gaatgagccg ttggtagtaa tagctcagcc ttcatcggaa	1380
atgccgcttt tgacttcaac taatgaattt tatactaaag ggatgacacc agttcaagac	1440
aaggaggaag gaaagaattc atctaagtgt tacatacagg tcaactggcat gacttgcgct	1500
tcctgtgtag caaacattga acggaattta aggcgggaag aaggaatata ttctatactt	1560
gtggccctga tggctggcaa ggcagaagta aggtataatc ctgctgttat acaaccccca	1620
atgatagcag agttcatccg agaacttggg tttggagcca ctgtgataga aaatgctgat	1680
gaaggagatg gtgttttggg acttgttgtg aggggaatga cgtgtgcctc ctgcgtacat	1740
aaaatagagt ctagtctcac aaaacacaga gggatcctat actgctccgt ggccctggca	1800
accaacaaag cacatattaa atatgacca gaaattattg gtcctagaga tattatccat	1860
acaattgaaa gcttaggttt tgaagcttct ttggtcaaga aggatcggtc agcaagtcac	1920
ttagatcata aacgagaaat aagacaatgg agacggtctt ttcttgtgag tctgtttttc	1980
tgtattcctg taatggggct gatgatatat atgatggtta tggaccacca ctttgcaact	2040
cttcaccata atcaaaacat gagtaaagaa gaaatgatca accttcattc ttctatgttc	2100
ctggagcgcc agattcttcc aggattgtct gttatgaatt tgctgtcctt tttattgtgt	2160
gtacctgtac agtttttcgg aggctgggtac ttctacattc aggccttataa agcactgaag	2220
cataagacag caaatatgga cgtactgatt gtgctggcaa ccaccattgc atttgcctac	2280
tctttgatta ttcttctagt tgcaatgtat gagagagcca aagtgaaccc tattactttc	2340
tttgacacac cccctatgct gtttgtgttt attgcactag gccgatggct ggaacatata	2400
gcaaagggca aaacatcaga ggctcttgca aagttaattt cactacaagc tacagaagca	2460
actattgtaa ctcttgattc tgataatatc ctcctcagtg aagaacaagt ggatgtggaa	2520
cttgtaaac gtggagatat cattaaagta gttccaggag gcaaatttcc agtggatggt	2580
cgtgttattg aaggacattc tatggtagat gagtccctca tcacagggga ggcaatgcct	2640
gtggctaaga aacctggcag cacagtgatt gctggttcca ttaaccagaa cgggtcactg	2700

ES 2 879 329 T3

cttatctgcg caacacatgt tggagcagac acaacccttt ctcaaattgt caaacttgtg	2760
gaagaggcac aaacatcaaa ggctcctatc cagcagtttg cagacaaact cagtggctat	2820
tttgttcctt ttattgtttt tgtttccatt gccaccctct tggatatggat tgtaattgga	2880
tttctgaatt ttgaaattgt ggaaacctac tttcctggct acaatagaag tatctcccga	2940
acagaaacga taatacgatt tgctttccaa gcctctatca cagttctgtg tattgcatgt	3000
ccctgttcac tgggactggc cactccaact gctgtgatgg tgggtacagg agtaggtgct	3060
caaaatggca tactaataaa aggtggagag ccattggaga tggctcataa ggtaaaggta	3120
gtggtatttg ataagactgg aaccattact cacggaaccc cagtggtgaa tcaagtaaag	3180
gttctaactg aaagtaacag aatatcacac cataaaatct tggccattgt gggaaactgct	3240
gaaagtaaca gtgaacaccc tctaggaaca gccataacca aatattgcaa acaggagctg	3300
gacactgaaa ccttgggtac ctgcatagat ttccaggttg tggcaggctg tggattagc	3360
tgtaaagtca ccaatattga aggcttgcta cataagaata actggaatat agaggacaat	3420
aatattaaaa atgcatccct gggtcaaatt gatgccagta atgaacagtc atcaacttcg	3480
tcttccatga ttattgatgc ccagatctca aatgctctta atgctcagca gtataaagtc	3540
ctcattggta accgggagtg gatgattaga aatgggtcttg tcattaataa cgatgtaa	3600
gatttcatga ctgaacatga gagaaaaggt cggactgctg tattagtagc agttgatgat	3660
gagctgtgtg gcttgatagc cattgcagac acagtgaagc ctgaagcaga actggctatc	3720
catattctga aatctatggg cttagaagta gttctgatga ctggagacaa cagtaaaaca	3780
gctagatcta ttgcttctca gggtggcatt actaagggtg ttgctgaagt tctaccttct	3840
cacaagggtg ctaaagtga gcaacttcaa gaggagggga aacgggtagc aatggtggga	3900
gatggaatca atgactcccc agctctggca atggctaata tgggaattgc tattggcaca	3960
ggcacagatg tagccattga agcagctgat gtggttttga taaggaatga tcttctggat	4020
gtagtggcaa gtattgactt atcaagaaag acagtcaaga ggattcggat aaattttgtc	4080
tttgctctaa ttataaatct gggttgaatt cccatagctg ctggagtttt tatgccatt	4140
ggtttggttt tgcagccctg gatgggatct gcagcaatgg ctgcttcac tgtttctgta	4200
gtactttctt ctctcttcct taaactttac aggaaaccaa cttacgagag ttatgaactg	4260
cctgcccgga gccagatagg acagaagagt ccttcagaaa tcagcgttca tgttgaata	4320
gatgatacct caaggaattc tcctaaactg ggtttgctgg accggattgt taattatagc	4380
agagcctcta taaactcact actgtctgat aaacgctccc taaacagtgt tgttaccagt	4440
gaacctgaca agcactcact cctggtggga gacttcaggg aagatgatga cactgcatta	4500
taa	4503

<210> 14
 <211> 3720
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 14

atgagccgcc tgctctggag gaaggtggcc ggcgccaccg tcggggccagg gccggttcca	60
gctccgggggc gctgggtctc cagctccgtc cccgcgtccg accccagcga cgggcagcgg	120
cggcggcagc agcagcagca gcagcagcag cagcagcaac agcagcctca gcagccgcaa	180
gtgctatcct cggagggcgg gcagctgcgg cacaacccat tggacatcca gatgctctcg	240
agaggggctgc acgagcaaat cttcgggcaa ggaggggaga tgcctggcga ggccgcgggtg	300
cgccgcagcg tcgagcacct gcagaagcac gggctctggg ggcagccagc cgtgcccttg	360
cccgcagtggt agctgcgcct gccgcccctc tacggggaca acctggacca gcacttccgc	420
ctcctggccc agaagcagag cctgccctac ctggaggcgg ccaacttgct gttgcaggcc	480
cagctgcccc cgaagcccc ggcttggggc tgggcggagg gctggaccgg gtacggcccc	540
gagggggagg ccgtaccgtt ggccatcccc gaggagcggg ccctggtgtt cgacgtggag	600
gtctgcttgg cagaggggaa ttgccccaca ttggcgggtg ccatatcccc ctcggcctgg	660
tattcctggt gcagccagcg gctggtggaa gagcgttact cttggaccag ccagctgtcg	720
ccggttgacc tcatccccct ggaggtccct actggtgcca gcagccccac ccagagagac	780
tggcaggagc agttagtggt ggggcacaat gtttcctttg accgagctca tatcaggag	840
cagtacctga tccagggttc ccgcattgctt ttcctggaca ccatgagcat gcacatggcc	900
atctcagggc taagcagctt ccagcgcagt ctgtggatag cagccaagca gggcaaacac	960
aaggtccagc cccccacaaa gcaaggccag aagtcccaga ggaaagccag aagaggccca	1020
gcgatctcat cctgggactg gctggacatc agcagtgtca acagtctggc agaggtgcac	1080
agactttatg tagggggggc tcccttagag aaggagcctc gagaactgtt tgtgaagggc	1140
accatgaagg acattcgtga gaacttccag gacctgatgc agtactgtgc ccaggacgtg	1200
tgggccaccc atgaggtttt ccagcagcag ctaccgctct tcttggagag gtgtccccac	1260
ccagtgactc tggccggcat gctggagatg ggtgtctcct acctgcctgt caaccagaac	1320
tgggagcgtt acctggcaga ggcacagggc acttatgagg agctccagcg ggagatgaag	1380
aagtcgttga tggatctggc caatgatgcc tgccagctgc tctcaggaga gaggtacaaa	1440
gaagaccctt ggctctggga cctggagtgg gacctgcaag aatttaagca gaagaaagct	1500
aagaaggtga agaaggaacc agccacagcc agcaagttgc ccatcgaggg ggctggggcc	1560
cctggtgatc ccatggatca ggaagacctc ggcccctgca gtgaggagga ggagtttcaa	1620
caagatgtca tggcccgcgc ctgcttgacg aagctgaagg ggaccacaga gtcctgccc	1680
aagcggcccc agcaccttcc tggacaccct ggatggtacc ggaagctctg ccccggtcta	1740

gacgaccctg	catggacccc	gggccccagc	ctcctcagcc	tgcagatgcg	ggtcacacct	1800
aaactcatgg	cacttacctg	ggatggcttc	cctctgcact	actcagagcg	tcatggctgg	1860
ggctacttgg	tgcctgggcg	gcgggacaac	ctggccaagc	tgccgacagg	taccaccctg	1920
gagtcagctg	gggtggtctg	cccctacaga	gccatcgagt	ccctgtacag	gaagcactgt	1980
ctcgaacagg	ggaagcagca	gctgatgccc	caggaggccg	gcctggcgga	ggagttcctg	2040
ctcactgaca	atagtgccat	atggcaaacg	gtagaagaac	tggattactt	agaagtggag	2100
gctgaggcca	agatggagaa	cttgcgagct	gcagtgccag	gtcaaccctt	agctctgact	2160
gcccgtggtg	gccccaaagga	caccagcccc	agctatcacc	atggcaatgg	accttacaac	2220
gacgtggaca	tccctggctg	ctggtttttc	aagctgcctc	acaaggatgg	taatagctgt	2280
aatgtgggaa	gcccctttgc	caaggacttc	ctgccaaga	tggaggatgg	caccctgcag	2340
gctggcccag	gaggtgccag	tgggccccgt	gctctggaaa	tcaacaaaat	gatttctttc	2400
tggaggaacg	cccataaacg	tatcagctcc	cagatggtgg	tgtggctgcc	caggtcagct	2460
ctgccccgtg	ctgtgatcag	gcaccccgac	tatgatgagg	aaggcctcta	tggggccatc	2520
ctgcccgaag	tggtgactgc	cggcaccatc	actcgccggg	ctgtggagcc	cacatggctc	2580
accgccagca	atgcccgggc	tgaccgagta	ggcagtgagt	tgaagccat	ggtgcaggcc	2640
ccacctggct	acacccttgt	gggtgctgat	gtggactccc	aagagctgtg	gattgcagct	2700
gtgcttgagg	acgcccactt	tgccggcatg	catggctgca	cagcctttgg	gtggatgaca	2760
ctgcagggca	ggaagagcag	gggactgat	ctacacagta	agacagccac	tactgtgggc	2820
atcagccgtg	agcatgccaa	aatcttcaac	tacggccgca	tctatggtgc	tgggcagccc	2880
tttgctgagc	gcttactaat	gcagtttaac	caccggctca	cacagcagga	ggcagctgag	2940
aaggcccagc	agatgtacgc	tgccaccaag	ggcctccgct	ggtatcggct	gtcggatgag	3000
ggcgagtggc	tggtgagggg	gttgaacctc	ccagtggaca	ggactgaggg	tggctggatt	3060
tccctgcagg	atctgcgcaa	ggtccagaga	gaaactgcaa	ggaagtcaca	gtggaagaag	3120
tgggaggtgg	ttgctgaacg	ggcatggaag	gggggcacag	agtcagaaat	gttcaataag	3180
cttgagagca	ttgctacgtc	tgacatacca	cgtaccccg	tgctgggctg	ctgcatcagc	3240
cgagccctgg	agccctcggc	tgtccaggaa	gagtttatga	ccagccgtgt	gaattgggtg	3300
gtacagagct	ctgctgttga	ctacttacac	ctcatgcttg	tggccatgaa	gtggctgttt	3360
gaagagtttg	ccatagatgg	gcgcttctgc	atcagcatcc	atgacgaggt	tcgctacctg	3420
gtgcgggagg	aggaccgcta	ccgcgctgcc	ctggccttgc	agatcaccaa	cctcttgacc	3480
aggtgcatgt	ttgcctacaa	gctgggtctg	aatgacttgc	cccagtcagt	cgcctttttc	3540
agtgcagtcg	atattgaccg	gtgcctcagg	aaggaagtga	ccatggattg	taaaaccctt	3600

ES 2 879 329 T3

tccaacccaa ctgggatgga aaggagatac gggattcccc aggggtgaagc gctggatatt 3660
taccagataa ttgaactcac caaaggctcc ttggaaaaac gaagccagcc tggaccatag 3720

<210> 15
<211> 1182
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 15

atggcgctga aggtagcgac cgtcgccggc agcgccgcga agggcgtgct cgggccagcc 60
cttctctgcc gtccctggga ggttctaggc gcccacgagg tcccctcgag gaacatcttt 120
tcagaacaaa caattcctcc gtccgctaag tatggcgggc ggcacacggt gaccatgatc 180
ccaggggatg gcatcgggcc agagctcatg ctgcatgtca agtccgtctt caggcacgca 240
tgtgtaccag tggactttga agaggtgcac gtgagttcca atgctgatga agaggacatt 300
cgcaatgcca tcatggccat ccgccggaac cgcggtggccc tgaagggcaa catcgaaacc 360
aaccataacc tgccaccgtc gcacaaatct cgaaacaaca tccttcgcac cagcctggac 420
ctctatgcca acgtcatcca ctgtaagagc cttccaggcg tggtgacccg gcacaaggac 480
atagacatcc tcattgtccg ggagaacaca gagggcgagt acagcagcct ggagcatgag 540
agtgtggcgg gagtgggtga gagcctgaag atcatcacca aggccaaagtc cctgcgcatt 600
gccgagtatg ccttcaagct ggcgcaggag agcggggcgca agaaagtgaac ggccgtgcac 660
aaggccaaca tcatgaaact gggcgatggg cttttcctcc agtgctgcag ggaggtggca 720
gcccgtacc ctcagatcac cttcgagaac atgattgtgg ataaccacac catgcagctg 780
gtgtcccggc cccagcagtt tgatgtcatg gtgatgcccc atctctatgg caacatcgtc 840
aacaatgtct gcgcgggact ggtcgggggc ccaggccttg tggctggggc caactatggc 900
catgtgtacg cgggtgtttga aacagctacg aggaacaccg gcaagagtat cgccaataag 960
aacatcgcca accccacggc caccctgctg gccagctgca tgatgctgga ccacctcaag 1020
ctgcactcct atgccacctc catccgtaag gctgtcctgg catccatgga caatgagaat 1080
atgcacactc cggacatcgg gggccagggc acaacatctg aagccatcca ggacgtcatc 1140
cgccacatcc gcgtcatcaa cggccggggc gtggaggcct ag 1182

<210> 16
<211> 930
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 16

ES 2 879 329 T3

atggttgggt tcaaggccac agatgtgccc cctactgcca ctgtgaagtt tcttggggct	60
ggcacagctg cctgcatcgc agatctcatc acctttcctc tggatactgc taaagtccgg	120
ttacagatcc aaggagaaag tcaggggcca gtgcgcgcta cagccagcgc ccagtaccgc	180
ggtgtgatgg gcaccattct gaccatgggtg cgtactgagg gccccogaag cctctacaat	240
gggctgggtg ccggcctgca gcgccaaatg agctttgcct ctgtccgcat cggcctgtat	300
gattctgtca aacagttcta caccaagggc tctgagcatg ccagcattgg gagccgcctc	360
ctagcaggca gcaccacagg tgccctggct gtggctgtgg cccagccac ggatgtggta	420
aaggtccgat tccaagctca ggccggggct ggaggtggtc ggagatacca aagcacgcgc	480
aatgcctaca agaccattgc ccgagaggaa gggttccggg gcctctggaa agggacctct	540
cccaatgttg ctcgtaatgc cattgtcaac tgtgtgagc tggtgaccta tgacctcatc	600
aaggatgccc tcctgaaagc caacctcatg acagatgacc tcccttgcca cttcacttct	660
gcctttgggg caggcttctg caccactgtc atcgccctcc ctgtagacgt ggtcaagacg	720
agatacatga actctgccct gggccagtac agtagcgctg gccactgtgc ccttaccatg	780
ctccagaagg agggggcccc agccttctac aaagggttca tgccctcctt tctccgcttg	840
ggttcctgga acgtggtgat gttcgtcacc tatgagcagc tgaaacgagc cctcatggct	900
gcctgcactt cccgagaggc tcccttctga	930

<210> 17
 <211> 1338
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

<400> 17

ES 2 879 329 T3

atggcggttag cgatcgctgc agcgagggtc tggcggctaa accgtgggtt gagccaggct	60
gccctcctgc tgctgcggca gcctggggct cggggactgg ctagatctca cccccccagg	120
cagcagcagc agttttcatc tctggatgac aagccccagt tcccaggggc ctcggcggag	180
tttatagata agttggaatt catccagccc aacgtcatct ctggaatccc catctaccgc	240
gtcatggacc ggcaaggcca gatcatcaac ccagcagagg acccccacct gccgaaggag	300
aaggtgctga agctctacaa gagcatgaca ctgcttaaca ccatggaccg catcctctat	360
gagtctcagc ggcaaggccg gatctccttc tacatgacca actatggtga ggagggcacg	420
cacgtgggga gtgccgcgcg cctggacaac acggacctgg tgtttggcca gtaccgggag	480
gcagggtgtgc tgatgtatcg ggactacccc ctggaactat tcatggccca gtgctatggc	540
aacatcagtg acttgggcaa ggggcgccag atgcctgtcc actacggctg caaggaacgc	600
cacttcgtca ctatctcttc tccactggcc acgcagatcc ctcaggcggg gggggcggcg	660
tacgcagcca agcgggccaa tgccaacagg gtcgctcatct gttacttcgg cgagggggca	720
gccagtgagg gggacgcca tgccggcttc aacttcgctg ccacacttga gtgccccatc	780
atcttcttct gccggaacaa tggctacgcc atctccacgc ccacctctga gcagtatcgc	840
ggcgatggca ttgcagcacg agggcccggt tatggcatca tgtcaatccg cgtggatggt	900
aatgatgtgt ttgccgtata caacgccaca aaggaggccc gacggcgggc tgtggcagag	960
aaccagccct tcctcatcga ggccatgacc tacaggatcg ggcaccacag caccagtgac	1020
gacagttcag cgtaccgctc ggtggatgag gtcaattact gggataaaca ggaccacccc	1080
atctcccggc tgccggcacta tctgctgagc caaggctggt gggatgagga gcaggagaag	1140
gcctggagga agcagtcctg caggaagggt atggaggcct ttgagcaggc cgagcgggaag	1200
cccaaaccga accccaacct actcttctca gacgtgtatc aggagatgcc cgcccagctc	1260
cgcaagcagc aggagtctct ggcccggcac ctgcagacct acggggagca ctaccactg	1320
gatcacttcg ataagtga	1338

5 <210> 18
 <211> 1962
 <212> ADN
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 18

ES 2 879 329 T3

atgcggctcc ctgacctgag accctggacc tccctgctgc tggaggacgc ggctttactg	60
tggctgcttc agggccctct ggggactttg cttcctcaag ggctgccagg actatggctg	120
gaggggaccc tgcggctggg agggctgtgg gggctgctaa agctaagagg gctgctggga	180
tttgtgggga cactgctgct cccgctctgt ctggccaccc ccctgactgt ctccctgaga	240
gccctggctg cgggggcctc acgtgctccc ccagccagag tcgcttcagc cccttgagc	300
tggctgctgg tggggtacgg ggctgcgggg ctcagctggt cactgtgggc tgttctgagc	360
cctcctggag cccaggagaa ggagcaggac caggtgaaca acaaagtctt gatgtggagg	420
ctgctgaagc tctccaggcc ggacctgcct ctctcgttg ccgccttctt cttccttgtc	480
cttgctgttt tgggtgagac attaatccct cactattctg gtcgtgtgat tgacatcctg	540
ggaggtgatt ttgaccccca tgcctttgcc agtgccatct tcttcatgtg cctcttctcc	600
tttggcagct cactgtctgc aggctgccga ggaggctgct tcacctacac catgtctcga	660
atcaacttgc ggatccggga gcagcttttc tcctccctgc tgcgccagga cctcggtttc	720
ttccaggaga ctaagacagg ggagctgaac tcacggctga gctcggatac caccctgatg	780
agtaactggc ttccctttaaa tgccaatgtg ctcttgcgaa gcctggtgaa agtgggtggg	840
ctgtatggct tcatgctcag catatgcct cgactcacc tcctttctct gctgcacatg	900
cccttcacaa tagcagcgga gaaggtgtac aacaccgcc atcaggaagt gcttcgggag	960
atccaggatg cagtggccag ggcggggcag gtggtgcggg aagccgttgg agggctgcag	1020
accgttcgca gttttggggc cgaggagcat gaagtctgtc gctataaaga ggcccttgaa	1080
caatgtcggc agctgtattg gcggagagac ctggaacgcg ccttgtacct gctcgtaagg	1140
agggtgctgc acttgggggt gcagatgctg atgctgagct gtgggctgca gcagatgcag	1200

ES 2 879 329 T3

gatggggagc tcaccaggg cagcctgctt tcctttatga tctaccagga gagcgtgggg 1260
agctatgtgc agaccctggt atacatatat ggggatatgc tcagcaacgt gggagctgca 1320
gagaaggttt tctcctacat ggaccgacag ccaaactctgc cttcacctgg cacgcttgcc 1380
cccaccactc tgcaggggggt tgtgaaattc caagacgtct cctttgcata tcccaatcgc 1440
cctgacaggc ctgtgctcaa ggggctgacg tttaccctac gtctggtga ggtgacggcg 1500
ctggtgggac ccaatgggtc tgggaagagc acagtggctg ccctgctgca gaatctgtac 1560
cagccacag ggggacaggt gctgctggat gaaaagccca tctcacagta tgaacactgc 1620
tacctgcaca gccaggtggt ttcagttggg caggagcctg tgctgttctc cggttctgtg 1680
aggaacaaca ttgcttatgg gctgcagagc tgcgaagatg ataaggatgat ggcggctgcc 1740
caggctgccc acgcagatga cttcatccag gaaatggagc atggaatata cacagatgta 1800
ggggagaagg gaagccagct ggctgcggga cagaaacaac gtctggccat tgcccgggcc 1860
cttgtagcag acccgcggt cctcatcctg gatgaggcta ctagtgccct agatgtgcag 1920
tgcgagcagg ccaaaaccct ttggaagttc atgatatttt ga 1962

<210> 19
<211> 1425
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 19

atggcgggccc gggcggggtt ccagtctgtg gctccaagcg gcggcgcccg agcctcagga 60
ggggcgggcg cggctgctgc cttggggccc ggcggaactc cggggcctcc tgtgcgaatg 120
ggcccggtc cgggtcaagg gctgtaccgc tccccgatgc ccggagcggc ctatccgaga 180
ccaggatatgt tgccaggcag ccgaatgaca cctcagggac cttccatggg accccctggc 240
tatgggggga acccttcagt ccgacctggc ctggcccagt cagggatgga tcagtcccgc 300
aagagacctg cccctcagca gatccagcag gtccagcagc aggcggtcca aaatcgaaac 360
cacaatgcaa agaaaaagaa gatggctgac aaaattctac ctcaaaggat tcgtgaactg 420
gtaccagaat ccaggccta tatggatctc ttggcttttg aaaggaaact ggaccagact 480
atcatgagga aacggctaga tatccaagag gccttgaaac gtcccatcaa gcaaaaacgg 540
aagctgcgaa ttttcatttc taacactttc aatccggcta agtcagatgc cgaggatggg 600
gaagggacgg tggcttcctg ggagcttcgg gtagaaggac ggctcctgga ggattcagcc 660
ttgtccaaat atgatgccac taaacaaaag aggaagttct cttccttttt taagtccctg 720
gtgattgaac tggacaaaga cctgtatggg ccagacaacc atctggtaga atggcacagg 780
accgccacta ccaggagac cgatggcttt caggatgaagc ggccgggaga cgtgaatgta 840
cgggtgtactg tcctactgat gctggattac cagcctcccc agtttaaatt agacccccgc 900

ctagctcgac tcctgggcat ccatacccag actcgtccag tgatcatcca agcactgtgg 960
 caatatatta agacacataa gctccaggac cctcacgagc gggagtttgt catctgtgac 1020
 aagtacctgc agcagatctt tgagtctcaa cgtatgaagt tttcagagat ccctcagcgg 1080
 ctccatgcct tgcttatgcc accagaacct atcatcatta atcatgtcat cagtgttgac 1140
 ccgaatgatc agaaaaagac agcttggtat gacattgatg ttgaagtgga tgacaccttg 1200
 aagaccaga tgaattcttt tctgctgtcc actgccagcc aacaggagat tgctactcta 1260
 gacaacaaga caatgactga tgtggtgggt aaccagagg aggagcgccg agctgagttc 1320
 tacttccagc cctgggctca ggaggctgtg tgccgatact tctactccaa ggtgcagcag 1380
 agacgacaag aattagagca agccctggga atccggaata catag 1425

<210> 20

<211> 1068

<212> ADN

<213> *Homo sapiens* (SIRT6)

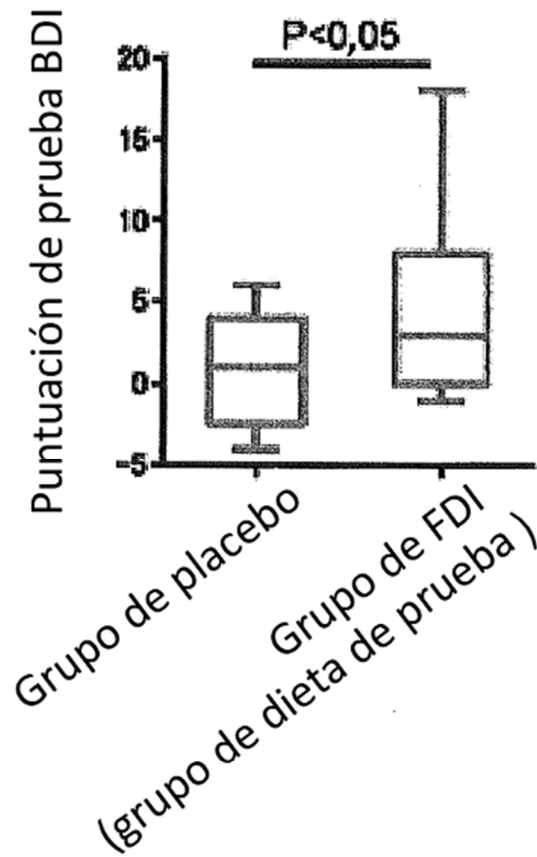
<400> 20

atgtcgggtga attacgcggc ggggctgtcg ccgtacgagg acaagggcaa gtgcggcctc 60
 ccggagatct tcgaccccc ggaggagctg gagcggaagg tgtgggaact ggcgaggctg 120
 gtctggcagt ctccagtgt ggtgttccac acgggtgccg gcatcagcac tgctctggc 180
 atccccgact tcaggggtcc ccacggagtc tggaccatgg aggagcgagg tctggcccc 240
 aagttcgaca ccaccttga gagcgcgagg ccacgcaga ccacatggc gctggtgcag 300
 ctggagcgcg tgggcctcct ccgcttcctg gtcagccaga acgtggacgg gctccatgtg 360
 cgctcaggct tccccaggga caaactggca gagctccacg ggaacatgtt tgtggaagaa 420
 tgtgccaaagt gtaagacgca gtacgtccga gacacagtcg tgggcaccat gggcctgaag 480
 gccacggggc ggctctgcac cgtggctaag gcaagggggc tgcgagcctg caggggagag 540
 ctgagggaca ccacctaga ctgggaggac tccctgccc accgggacct ggcactcgcc 600
 gatgaggcca gcaggaacgc cgacctgtcc atcacgctgg gtacatcgct gcagatccgg 660
 cccagcggga acctgccgct ggctaccaag cgccggggag gccgcctggt catcgtcaac 720
 ctgcagccca ccaagcacga ccgccatgct gacctccga tccatggcta cgttgacgag 780
 gtcatgacct ggctcatgaa gcacctgggg ctggagatcc ccgcctggga cggccccctg 840
 gtgctggaga gggcgctgcc accctgccc cgcccgccca cccccaagct ggagcccaag 900
 gaggaatctc ccaccggat caacggctct atccccgccg gcccgaagca ggagccctgc 960
 gcccagcaca acggctcaga gcccgccagc cccaaacggg agcgggccac cagccctgcc 1020
 cccacagac ccccaaaaag ggtgaaggcc aaggcggtcc ccagctga 1068

REIVINDICACIONES

1. Un agente para su uso en la prevención de la aparición de la demencia debida al envejecimiento, que contiene al menos un dipéptido imidazol.
- 5 2. Un agente para su uso en la supresión de una atrofia cerebral, que contiene al menos un dipéptido imidazol.
3. El agente para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el agente es para la ingestión de 200 mg o más, como dosis diaria, del al menos un dipéptido imidazol.
- 10 4. El agente para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde al menos un tipo del dipéptido imidazol procede del pollo.
5. El agente para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que además contiene creatina y un ácido nucleico.
- 15 6. El agente para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que es para un anciano o una persona con un ligero trastorno del estado de ánimo.

[Figura 1]

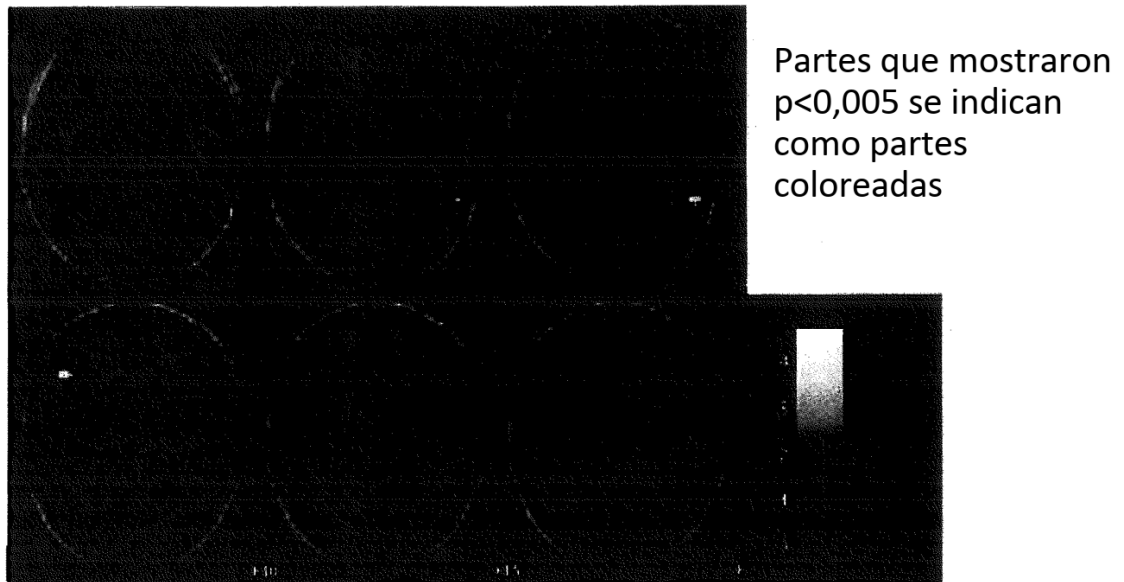


[Figura 2]



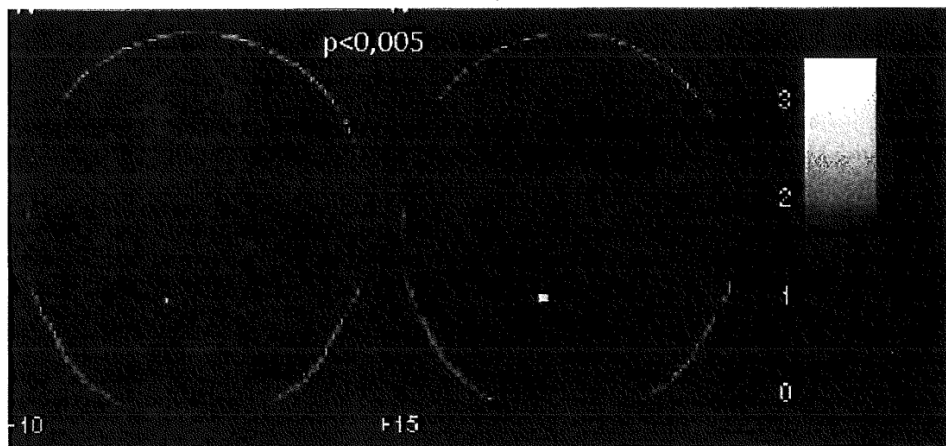
[Figura 3-1]

La ingestión de la dieta de prueba suprimió la atrofia cerebral (sustancia gris)



[Figura 3-2]

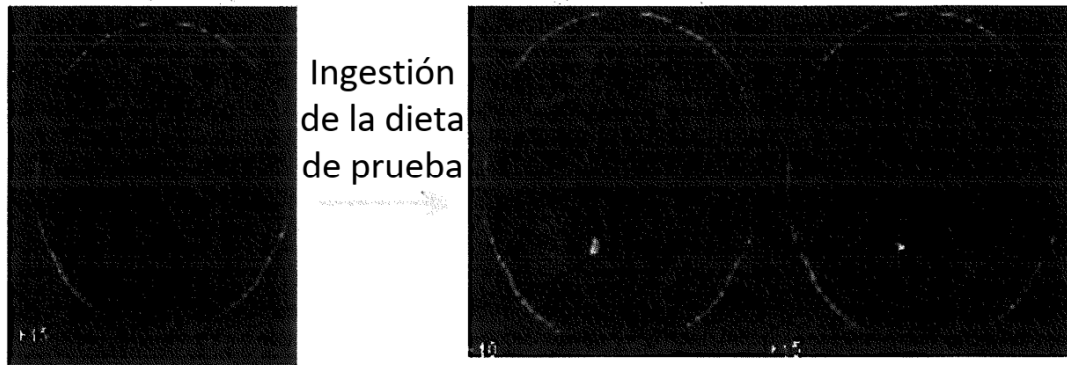
La ingestión de la dieta de prueba suprimió la atrofia cerebral (sustancia blanca)



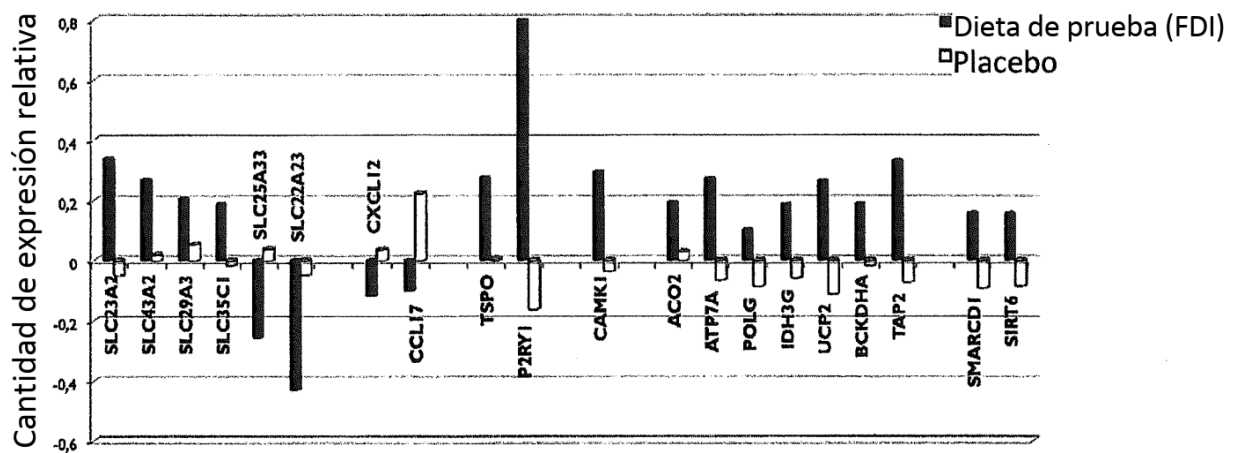
[Figura 4]

El área en que la conectividad funcional con el hipocampo declina con el envejecimiento

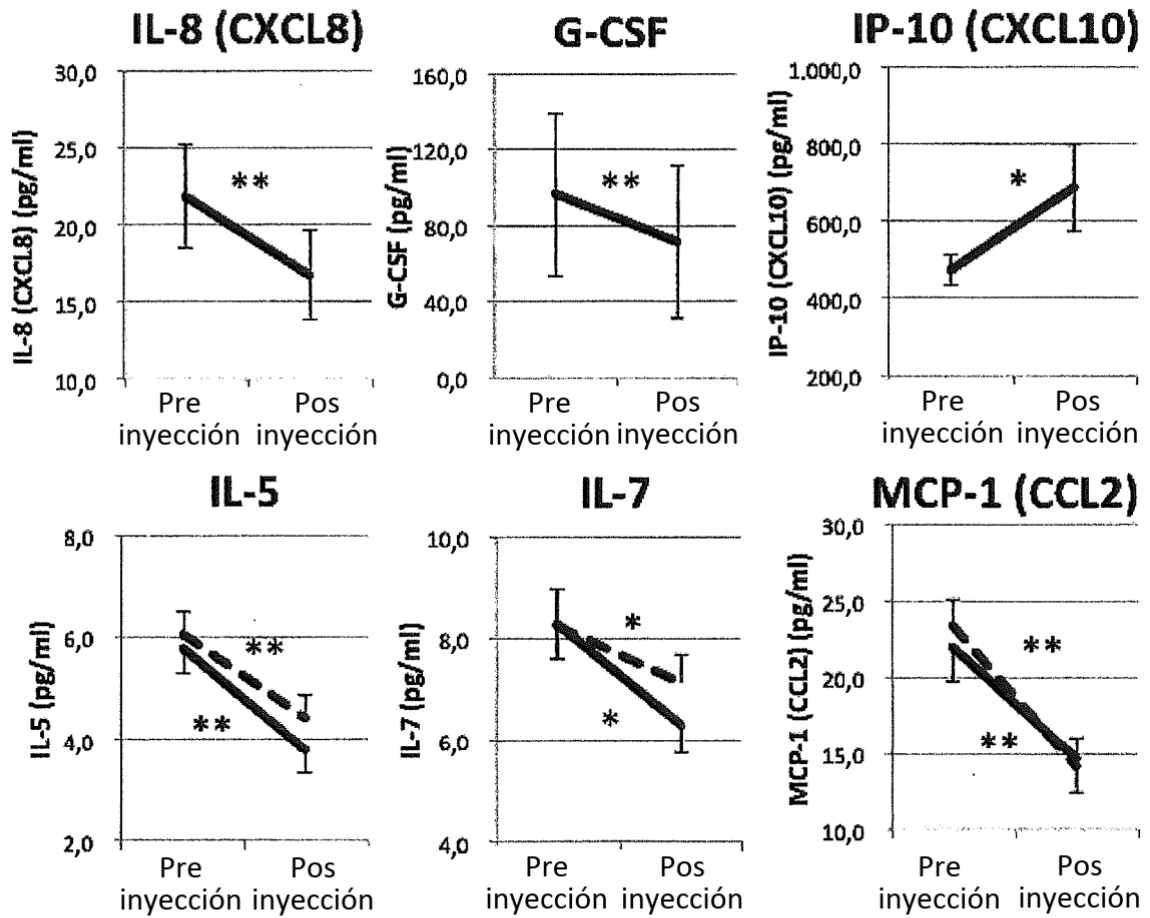
Las partes de conectividad funcional con el área del hipocampo estaban significativamente ($p < 0,005$) potenciadas tras la digestión de la dieta de prueba



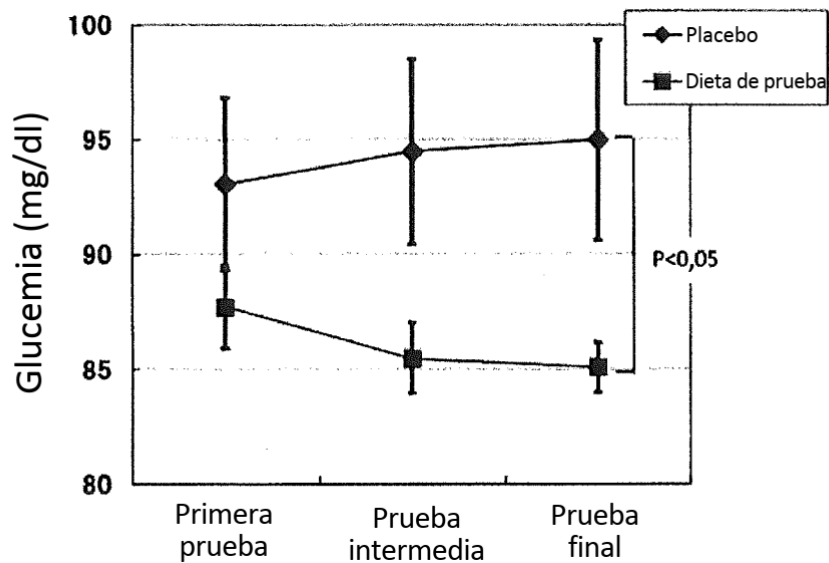
[Figura 5]



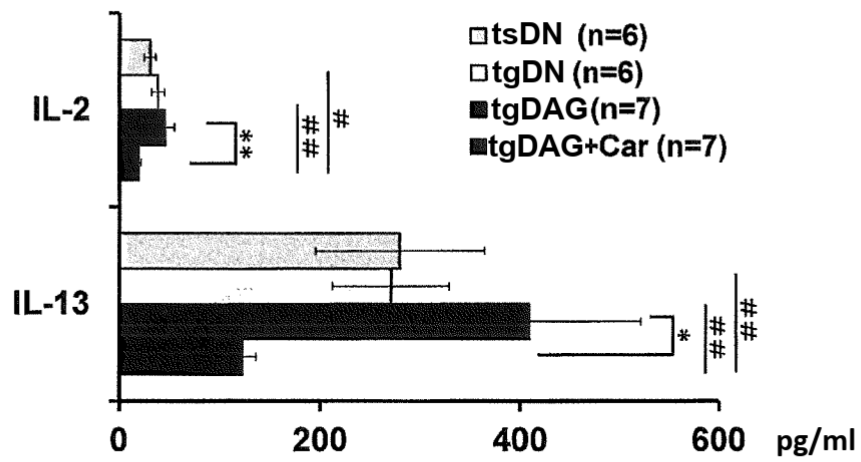
[Figura 6]



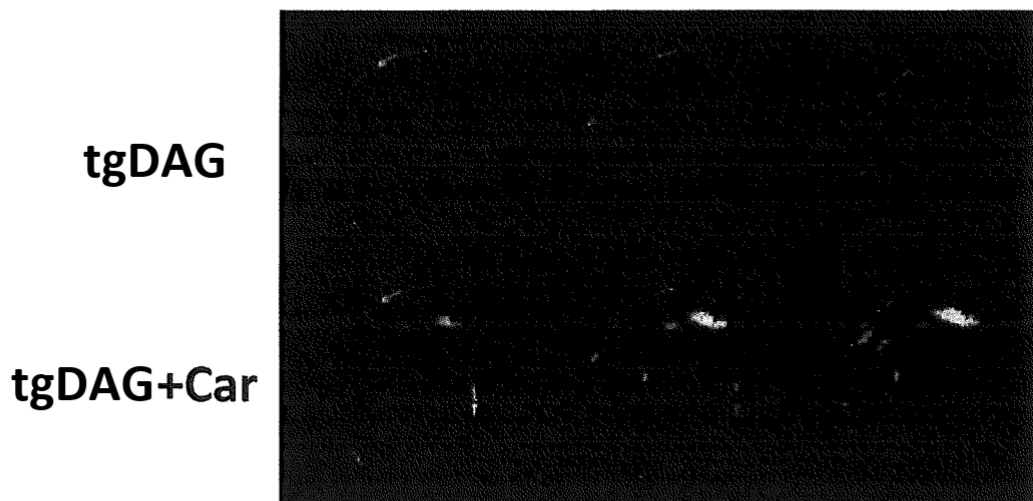
[Figura 7]



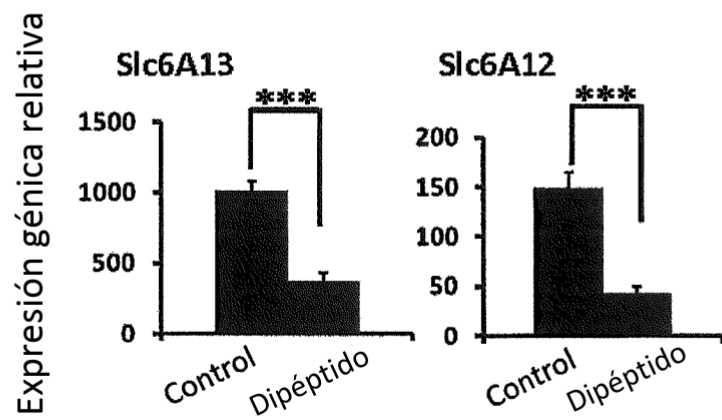
[Figura 8-1]



[Figura 8-2]

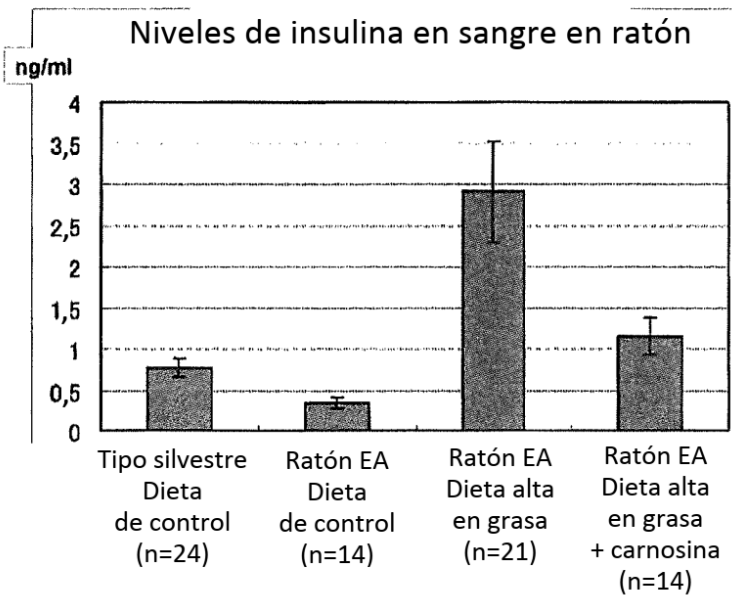


[Figura 8-3]

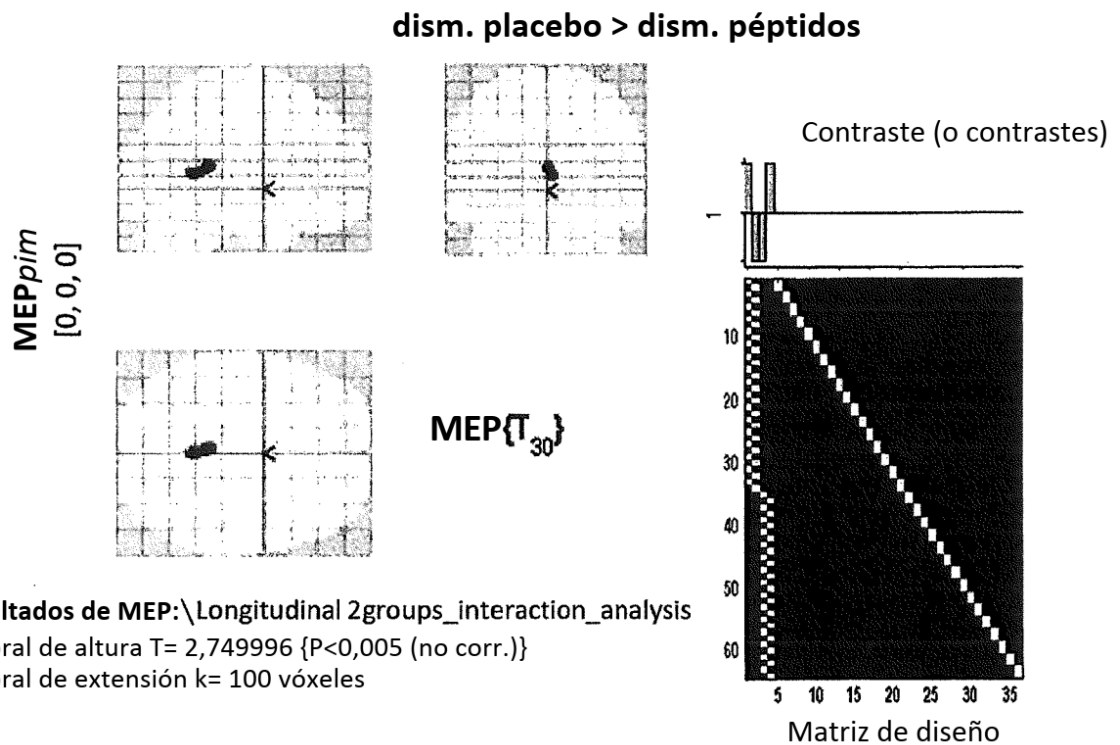


Para ambos grupos, N=3, media \pm DT,
***indica p<0,001 (prueba de la t)

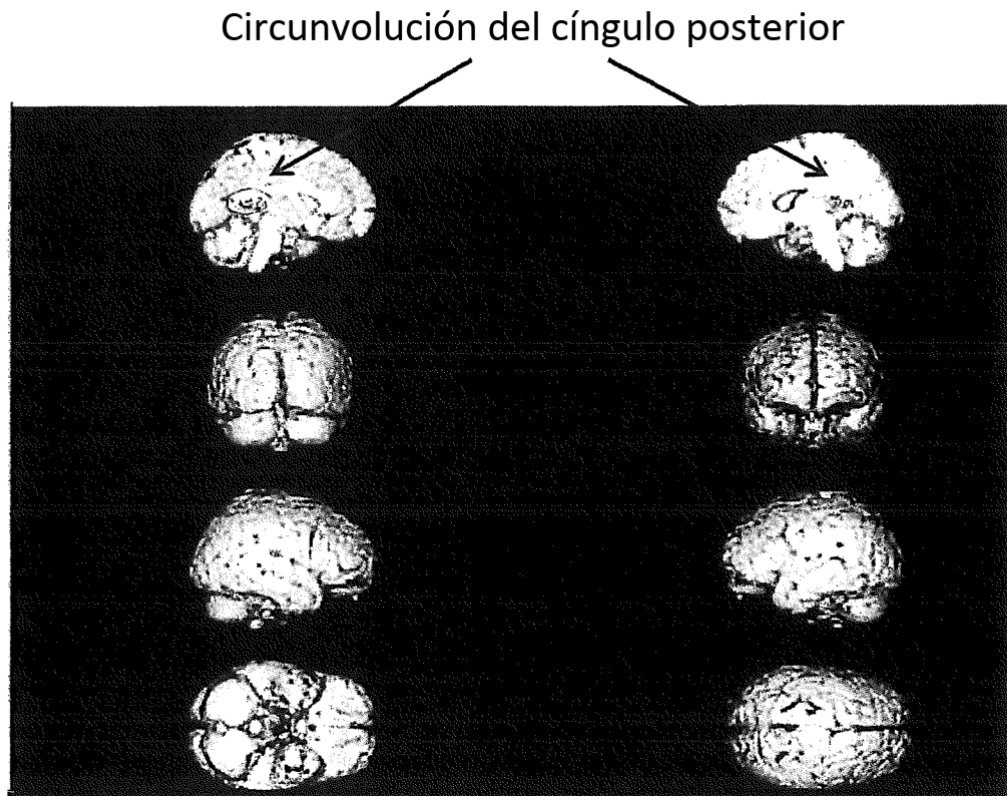
[Figura 8-4]



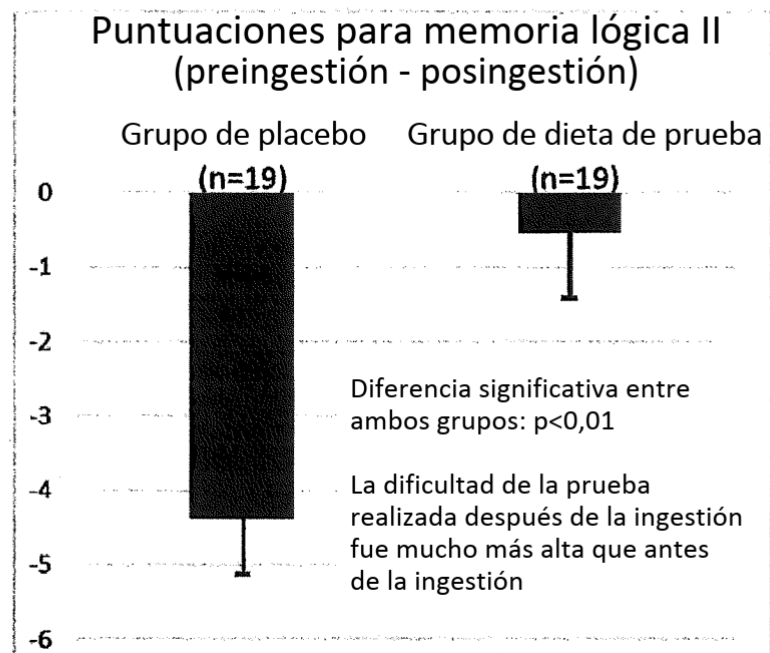
[Figura 9]



[Figura 10]



[Figura 11]



[Figura 12]

