

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



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

51 Int. Cl.:

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

**15 Antecedentes de la técnica**

La carnosina es un dipéptido que consiste en  $\beta$ -alanina e histidina, y la anserina es un dipéptido que consiste en  $\beta$ -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**

30 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

35 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**

40 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.

45 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.

**50 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.

60 [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.

65 [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, 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, y los resultados de la prueba de la t para datos emparejados se indican con \* ( $p < 0,05$ ) y \*\* ( $p < 0,01$ ).
- 25 [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  $p < 0,05$  y ## para  $p < 0,01$  (prueba de la t de Student).
- 30 [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 Slc6A12 es el Transportador de Betaina/GABA 1 que se expresa en astrocitos (BGT-1).
- 35 [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]

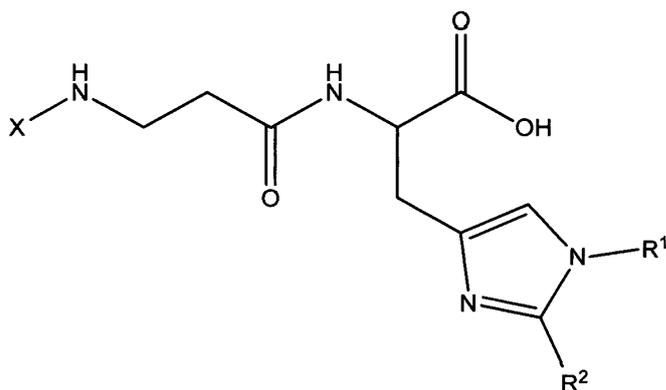
La presente divulgación se refiere a un agente que utiliza como principio activo al menos uno seleccionado del grupo que consiste en un dipéptido imidazol y un metabolito del mismo. La expresión dipéptido imidazol utilizada en la presente memoria descriptiva se refiere a un dipéptido que consiste en un aminoácido que tiene un anillo de imidazol, y otro aminoácido, unidos entre sí, a menos que se mencione especialmente.

55

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

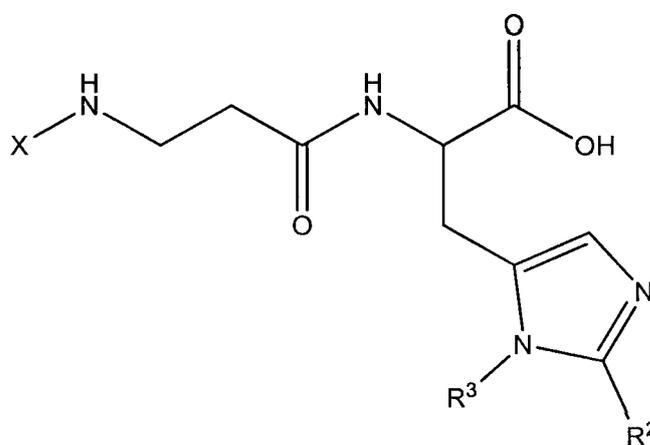
60

[Fórmula 3]



Fórmula I

[Fórmula 4]



Fórmula II

5

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

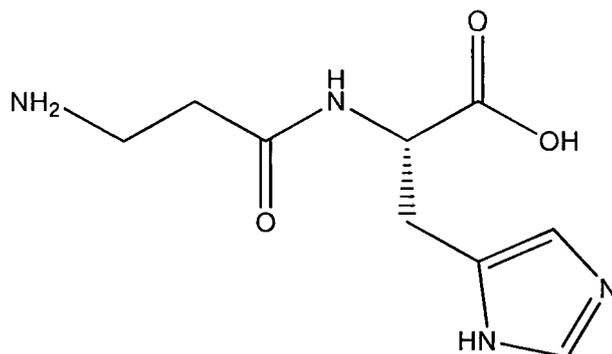
La carnosina, la balenina y la homocarnosina, están incluidas en el alcance del dipéptido imidazol. La carnosina es un dipéptido que consiste en  $\beta$ -alanina e histidina. Dependiendo de la conformación de la histidina constituyente, la carnosina existe como isómero L o isómero D. En la presente 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.

25

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

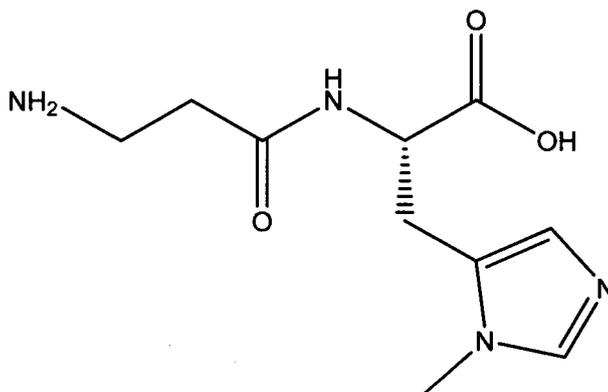
30

[Fórmula 5]



La L-Anserina, que consiste en  $\beta$ -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  $\beta$ -alanina, la histidina, la histidina metilada y el ácido  $\gamma$ -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.
- 30 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/l/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 antienvjecimiento. Los genes antienvjecimiento son genes que realizan la supresión del envejecimiento celular y antienvjecimiento, 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 determinar una función neuropsicológica de un sujeto basado en la actividad de la enzima que cataliza la descomposición de la carnosina (CNDP1) del sujeto, y un método para predecir un efecto de mejora de la función neuropsicológica proporcionado a un sujeto al hacer que el sujeto ingiera el agente o la composición nutricional de la presente divulgación, basado en la actividad de la CNDP1 del objeto. Estos métodos pueden ser un método en el que se define de antemano un valor patrón de determinación y la determinación o predicción se realiza mecánicamente utilizando dicho valor.

[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 subtilizados, 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 antienvjecimiento 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 SLC23 A2, 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 antienvjecimiento 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]

5 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.

10 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.

15 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.

20 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.

25 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

30 [Evaluación 1 con voluntarios sanos]

35 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).

40 [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.

5 (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.

15 (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  $\pm 2$  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 anti envejecimiento. Se sugiere la acción anti envejecimiento 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).

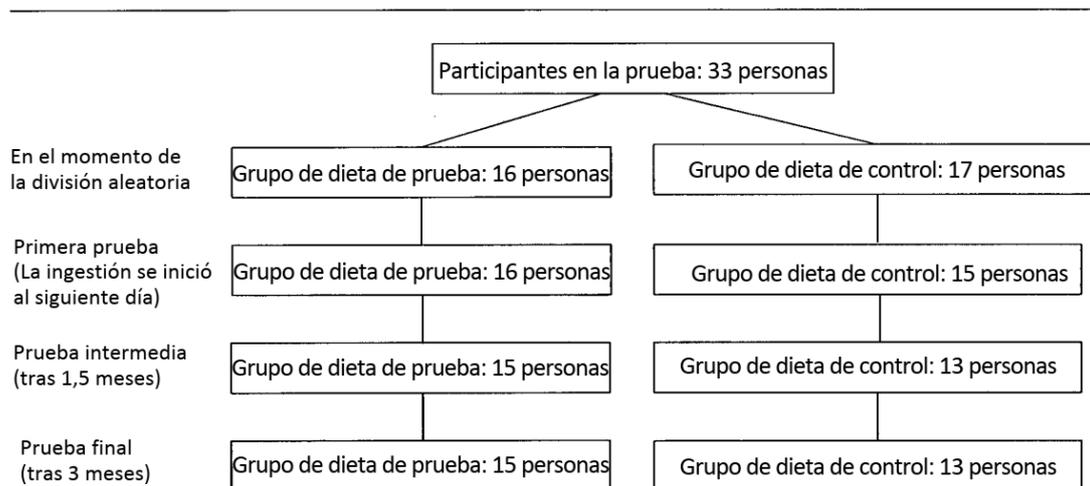
10 [Evaluación 2 con voluntarios sanos]

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).

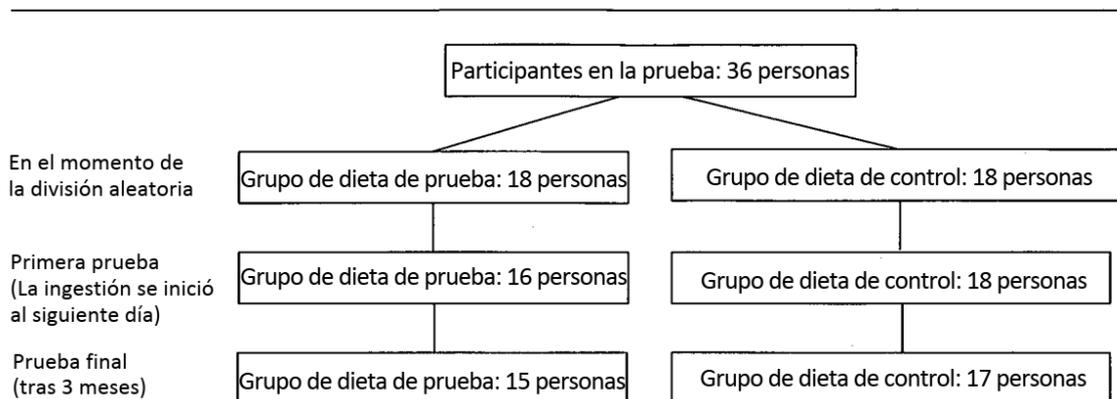
[Tabla 2]

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 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 accatthttct 60  
tctgtgtggg aatcactact ttgctacaga caacgthttg atgcagatgt ttcagttgcc 120  
aatggaacag cagagctgth gcacacagaa cacatctggt atccccggat ccgagagatc 180  
cagggggcca tcatcatgtc ctcaactgata gaagtagtca tcggcctcct cggcctgcct 240  
ggggctctac tgaagtacat cggthccctg accattacac ccacggtggc cctaattggc 300  
ctctctggtt tccaggcagc gggggagaga gccgggaagc actggggcat tgccatgctg 360  
acaatattcc tagtattact gthttctcaa tacgccagaa atgthaaatt tcctctcccg 420  
atthataaat ccaagaaagg atggactgcg tacaagttac agctgthcaa aatgthccct 480  
atcatcctgg ccatacctggt atcctggctg ctctgcttca tcttcacggt gacagatgth 540  
thccctcccg acagcacaaa gtatggcttc tatgctcgca cagatgccag gcaaggcgtg 600  
cttctggtag ccccgthggt taaggttcca taccatthc agthgggact gccaccctg 660  
tctgcgccg gtgtcatcgg catgctcagt gccgthgctg ccagcatcat cgagtctatt 720  
ggtgactact acgctgtgc acggtgtcc tgtgccccac cccccccat ccacgcaata 780  
aacaggggaa thttcgtgga aggcctctcc tgtgthcttg atggcatatt tggthactggg 840  
aatggtctta ctcatccag tcccaacatt ggagthttg gaattacaaa ggtcggcagc 900  
cgccgcgtga tacagtgcgg agcagccctc atgctcgtc thggcatgat cgggaagthc 960  
agcgcctct thgctcct tccgthcct gtgctgggag ccctgthctg cacgctctth 1020  
ggaatgatca cagctgthg cctctctaac ctgcagttca thgaththaa thctthcccg 1080  
aacctctthg thcttgthatt thcathcttc ththggctcg thctthcaa thctthcaga 1140  
cagaaccctc thgthcacagg gataacagga atcathcaag ththgaaagth ctthctcaca 1200  
actgctatgt ththaggggg ctgthgthgct ththctctg athaacacat cccagthact 1260  
ccagaggaaa gaggathccg gaaatggaag aagggthgth gcaaaggga caathcactc 1320  
gacggcatgg agthctacaa ththgcttht ggcatgaaca ththaaaaa athacagatgc 1380  
thcagctact thcccatcag cccaactth gtgggctaca catggaaagg cctcaggaag 1440  
agcgacaaca gccgthgthc agatgaagac thccagthca cgggathg 1488

5 <210> 2  
<211> 1710  
<212> ADN  
<213> *Homo sapiens*

10 <400> 2

ES 2 879 329 T3

atggcgccca ccctggccac tgcccatcgg cgccgctggt 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 gctaaattg gccttcaact tgggctcctt tctgctcagt 300  
gccatcacc tgcccctggg tatcgtcatg gacaagtatg gcccaggaa gctcaggctg 360  
ctgggcagcg cctgcttgc gggttcctgc ttgctgattg cgtacggagc aagtaaacca 420  
aacgctctct ccgtgctcat ctcatcgcc ctggctctga atggctttgg tgggatgtgt 480  
atgacctca cctcattaac actgcccaac atgttcggcg accttcggtc cacgtttatt 540  
gccttgatga ttgggtccta cgcctcctcg gcagtcacct ttccaggaat caagctcatc 600  
tatgatgctg gtgtctcctt catcgtcgtc ctcgtggtct gggccggctg ctccgggctg 660  
gttttcctca actgcttctt taactggccc cttgagccct tcccggggcc ggaggacatg 720  
gactactcgg tgaagatcaa gttcagctgg ctgggctttg accacaagat cacaggggaag 780  
cagttctaca agcaggtgac cacggtgggc cggcgcctga gtgtgggcag ctccatgagg 840  
agtgccaaag agcaggtggc gctgcaggag ggcacaagc tgtgcctgtc caccgtcgac 900  
ctggaggtga agtgccagcc ggatgccgca gtggccccct cttcatgca cagcgtgttc 960  
agccccatcc tgctgctcag cctggtcacc atgtgcgtca cgcagctggg gctcatcttc 1020  
tacatggggg ctatgaacaa catcctcaag ttcctggca gcggcgacca gaagacagtt 1080  
ggcctctaca cctccatctt cggcgtgctc cagctgctgt gcctgctgac ggccccgctc 1140  
attggctaca tcatggactg gaggtgaag gagtgaag acgcctccga ggagcccag 1200  
gagaaagacg ccaaccaagg cgagaagaaa aagaagaagc gggaccggca gatccagaag 1260  
  
atcactaatg ccatgcgggc cttgccttc accaacctgc tgctcgtggg ctttggggtg 1320  
acctgctca ttccaacct gcctctccag atcctctcct tcctcctgca cacaatcgtg 1380  
cgaggattca tccactccgc tgcgggggc ctgtacgtg ccgtgtacc ctccaccag 1440  
ttcggcagcc tcacgggact gcagtctctg atcagcgcgc tcttcgccct tctgcagcag 1500  
ccgctgtttc tggccatgat ggtcctctc caggagacc ctctgtgggt gaacgtgggg 1560  
ctgctccttc tcagcctgct gggcttctgc ctccgctct acctgatctg ctaccggcgc 1620  
cagctggagc ggcagctgca gcagaggcag gaggatgaca aactcttct caaaatcaac 1680  
ggctcgtcca accaggaggc cttcgtgtag 1710

5 <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 ccgcccggcc 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  
 gccaaacttc tgcttgtaaa cagggttgca gtccacatcc gtgtcctggc ctactgacg 420  
 gtcacccctg ccatcttcat ggtgataact gcaactggtga aggtggacac ttcctcctgg 480  
 acccggtggc tttttgcggc caccattgtc tgcattggtga tcctcagcgg tgcctccact 540  
 gtcttcagca gcagcatcta cggcatgacc ggctcctttc ctatgaggaa ctcccaggca 600  
 ctgatatcag gaggagccat gggcgggacg gtcagcggcg tggcctcatt ggtggacttg 660  
 gctgcatcca gtgatgtgag gaacagcggc ctggccttct tcctgacggc cactgtcttc 720  
 ctcgtgctct gcatgggact ctacctgctg ctgtccaggc tggagtatgc caggtactac 780  
 atgaggcctg ttcttgccgc ccatgtgttt tctggtgaag aggagcttcc ccaggactcc 840  
 ctcagtggcc cttcgggtggc ctccagattc attgattccc acacaccccc tctccgcccc 900  
 atcctgaaga agacggccag cctgggcttc tgtgtcacct acgtcttctt catcaccagc 960  
 ctcatctacc ccgccatctg caccaacatc gagtccctca acaagggttc gggctcactg 1020  
 tggaccacca agtttttcat ccccctcact accttctcc 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  
 gtgccagggg agctggctga ggccacggga gtggtgatgt ccttttatgt gtgcttgggc 1380  
 ttaaacactgg 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  
gaccctctg cagaggcaga ggccaacggg gagaagccct ttctgctgcg ggcattgcag 120  
atcgcgctgg tggctctccct ctactgggtc acctccatct ccatggtggt ccttaataag 180  
tacctgctgg acagcccctc cctgcggtg gacacccccca tcttcgtcac cttctaccag 240  
tgcttgggga ccacgctgct gtgcaaaggc ctcagcgctc tggccgctg ctgccctggt 300  
gccgtggact tccccagctt ggcctgggac ctcaggggtg cccgcagcgt cctgcccctg 360  
tcggtggtct tcatcgcat gatcaccttc aataacctct gcctcaagta cgtcggtgtg 420  
gccttctaca atgtgggccc ctcactcacc accgtcttca acgtgctgct ctccctacct 480  
ctgctcaagc agaccacctc cttctatgcc ctgctcacct gcggtatcat catcgggggc 540  
ttctggcttg gtgtggacca ggagggggca gaaggcacc tgtcgtggct gggcaccgtc 600  
ttcggcgtgc tggctagcct ctgtgtctcg ctcaacgcc tctacaccac gaaggtgctc 660  
ccggcggtgg acggcagcat ctggcgctg actttctaca acaacgtcaa cgctgcatc 720  
ctcttctgc ccctgctcct gctgctcggg gagcttcagg ccctgctgga ctttgcccag 780  
ctgggcagtg cccacttctg ggggatgatg acgctgggcg gcctgtttg ctttgccatc 840  
ggctacgtga caggactgca gatcaagttc accagtccgc tgaccacaaa tgtgtcgggc 900  
acggccaagg cctgtgcccc gacagtgctg gccgtgctct actacgagga gaccaagagc 960  
ttcctctggt ggacgagcaa catgatggtg ctggggcggct cctccgccta cacctgggtc 1020  
aggggctggg agatgaagaa gactccggag gagcccagcc ccaaagacag cgagaagagc 1080  
gccatggggg tgtga 1095

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

<400> 5

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

ES 2 879 329 T3

tcttcaagat tagctctccg gacagtctac taccctcagg ttcactctggg gaccattagt 180  
 ggagctggaa tggtagagacc aacatccgtg acacctggac tctttcaggt tctgaagtcg 240  
 atcttgaga aagagggacc aaagtcactt tttagaggct tgggtccaaa tttggttga 300  
 gttgcacat caagggctgt atactttgca tgttactcca aagccaaaga gcaattaat 360  
 ggcattttcg tgcctaacag caatattgtg catattttct cagctggctc tgcagctttt 420  
 atcaciaatt ccttaatgaa tcctatatgg atggttaaaa cccgaatgca gctagaacag 480  
 aaagtgaggg gctctaagca gatgaataca ctccagtggt ctcggttacgt ttaccagacc 540  
 gaaggcattc gtggcttcta tagaggatta actgcctcgt atgctggaat ttccgaaact 600  
 ataactctgct ttgctattta tgaaagttta aagaagtatc tgaaagaagc tccattagcc 660  
 tcttctgcaa atgggactga gaaaaattcc acaagttttt ttggacttat ggcagctgct 720  
 gctctttcta agggctgtgc ctctgcatt gcttatccac acgaagtcac aaggacgagg 780  
 ctccgggaag agggcaccaa gtacaagtct tttgtccaga cggcgccctc ggtgttccgg 840  
 gaagaaggct accttgctt ttatagagga ctggttggcc agcttatccg gcagatccca 900  
 aatactgcca ttgtgtgtc tacttatgag ttaattgtgt acctgttaga agaccgtact 960  
 cagtaa 966

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

5

<400> 6

atggccatag accggcggcg cgaggcggcg ggcggcgggc ctgggcggca gccggccccg 60  
 gccgaggaga acggctccct gccgcccggg gacgcggcgg cctcggcgcc cctcggggga 120  
 cgcgcgggcc ccggcggcgg cgcgagatc cagccgctgc ccccaactgca tcctggaggc 180  
 ggcccgcacc cgagctgctg ctccgcggct ggcggcccga gcctcttgtt gctggactat 240  
 gacgggtcgg tgctgcctt cctcgggggc ctgggcgggg gctatcagaa gaccctcgtg 300  
 ctgctcacct ggatcccggc gctgttcatc ggcttcagcc agttctcgga ctcgttcctc 360  
 ctggaccagc ccaacttctg gtgccgcggg gccggcaaag gcaccgagct ggcaggggtc 420  
 accaccacag gccggggcgg ggacatgggc aactggacca gcctccccac cacccttc 480  
 gccactgcc cctgggaggc tgcgggcaac cggagcaaca gcagcggcgc ggacggaggc 540  
 gacacaccac ccctgccatc ccctccggac aagggggaca acgcctcaa ctgtgactgc 600  
 cgcgcatggg actacggcat ccgcgccggc ctcgccaga acgtggtcag caagtggat 660  
 cttgtgtgtg ataatgcctg gaaggtccat atcgctaagt tctcctact ggttggatta 720  
 atctttggct acctaataac tggatgcatt gctgactggg tcggccggcg gcctgtgctg 780

10

ES 2 879 329 T3

ctgttttcca 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 catcaagggt 1200  
 gtgataccag agctggagaa agagctttcc cggaggccca agaaggtctg catcgtgaag 1260  
 gtggtgggga cacggaacct gtggaagaac attgtggtcc tgtgtgtgaa ctcgctgacg 1320  
 gggtagcgga tccaccactg ctttgccagg agcatgatgg gccacgaggt gaagggtgccg 1380  
 ctctggaga acttctatgc tgactactat accacggcca gcatcgcgct ggtgtcctgc 1440  
 ctggccatgt gcgtggtggt ccgattcctc gggcgcaggg gagggctgct gctcttcatg 1500  
 atcctcaccg ccctggcctc actcctgcag ctcggcctcc tcaacctgat tggaaagtac 1560  
 agccagcacc cagactcagg gatgagtgac agcgtcaagg acaaatcttc catcgcgttt 1620  
 tccatcgtgg gcatgtttgc ctcccatgcg gtggggagcc tcagcgtgtt cttctgtgcg 1680  
 gagatcaccg cgacggtgat aagggtgtggc gggctggggc tgggtgctggc cagcgcgggc 1740  
 ttgggcatgc 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  
 tactcgggcc tccacgatgc cgcagccgcg ggtgacacac tgcccagagg tgccacggcc 2040  
 aacggcatga agcccatgta g 2061

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

5

<400> 7

atgaacgcca aggtcgtggt cgtgctggtc ctgctgctga ccgcgctctg cctcagcgcac 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

10

ES 2 879 329 T3

<210> 8  
 <211> 285  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

5 <400> 8

atggccccac tgaagatgct ggccctggtc accctcctcc tgggggcttc tctgcagcac	60
atccacgcag ctcgagggac caatgtgggc cgggagtgct gcctggagta cttcaagga	120
gccattcccc ttagaaagct gaagacgtgg taccagacat ctgaggactg ctccagggat	180
gccatcgttt ttgtaactgt gcagggcagg gccatctggt cggaccccaa caacaagaga	240
gtgaagaatg cagttaaata cctgcaaagc cttgagaggt cttga	285

10 <210> 9  
 <211> 510  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 9

atggccccgc cctgggtgcc cgccatgggc ttcacgctgg cgcccagcct ggggtgcttc	60
gtgggctccc gctttgtcca cggcgagggt ctccgctggt acgccggcct gcagaagccc	120
tcgtggcacc cgccccactg ggtgctgggc cctgtctggg gcacgctcta ctcagccatg	180
gggtacggct cctacctggt ctggaaagag ctgggaggct tcacagagaa ggctgtgggt	240
cccctgggcc tctacactgg gcagctggcc ctgaactggg catggcccc catcttcttt	300
ggtgcccgac aaatgggctg ggccttgggt 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> *Homo sapiens*

25 <400> 10

atgaccgagg tgctgtggcc ggctgtcccc aacgggacgg acgctgcctt cctggccgggt	60
ccgggttcgt cctgggggaa cagcacggtc gcctccactg ccgccgtctc ctcgtcgttc	120
aaatgocgct tgaccaagac gggcttcag ttttactacc tgccggctgt ctacatcttg	180
gtattcatca tcggcttcct gggcaacagc gtggccatct ggatgttcgt cttccacatg	240
aagccctgga gcggcactctc cgtgtacatg ttcaatttg ctctggccga cttcttgtac	300
gtgctgactc tgccagccct gatcttctac tacttcaata aacagactg gatcttcggg	360
gatgccatgt gtaaactgca gaggttcac tttcatgtga acctctatgg cagcatcttg	420
tttctgacat gcatcagtgc ccaccggtac agcgggtgtg tgtaccccct caagtccctg	480

ES 2 879 329 T3

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

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

5

<400> 11

atgctggggg cagtggaagg ccccaggtgg aagcaggcgg aggacattag agacatctac 60  
 gacttccgag atgttctggg cacggggggc ttctcggagg tgatcctggc agaagataag 120  
 aggacgcaga agctgggtggc catcaaatgc attgccaaagg 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 aagactcaa aatcatgatc 480  
 tccgactttg gcctctccaa gatggaggac ccgggcagtg tgctctccac cgctgtgga 540  
 actccgggat acgtggcccc tgaagtcctg gcccagaagc cctacagcaa ggctgtggat 600  
 tgctgggtcca taggtgtcat cgcctacatc ttgctctgcg gttaccctcc cttctatgac 660  
 gagaatgatg ccaaactctt tgaacagatt ttgaaggccg agtacgagtt tgactctcct 720  
 tactgggacg acatctctga ctctgcaaaa gatttcatcc ggcacttgat ggagaaggac 780  
 ccagagaaaa gattcacctg tgagcaggcc ttgcagcacc catggattgc aggagatata 840  
 gctctagata agaatatcca ccagtcggtg agtgagcaga tcaagaagaa ctttgccaaag 900  
 agcaagtgga agcaagcctt caatgccacg gctgtggtgc ggcacatgag gaaactgcag 960  
 ctgggcacca gccaggaggg gcaggggagc acggcgagcc atggggagct gctgacacca 1020

10

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*

5

<400> 12

atggcgcct acagcctact ggtgactcgg ctgcagaaag ctctgggtgt gcggcagtac 60  
 catgtggcct cagtctctgtg ccaacggggc aaggtggcga tgagccactt tgagcccaac 120  
 gagtacatcc attatgacct gctagagaag aacattaaca ttgttcgcaa acgactgaac 180  
 cggccgctga cactctcggga gaagattgtg tatggacacc tggatgacct cgccagccag 240  
 gaaattgagc gaggcaagtc gtacctgctg ctgcggccgg accgtgtggc catgcaggat 300  
 gcgacggccc agatggccat gctccagttc atcagcagcg ggctgtccaa ggtggctgtg 360  
 ccatccacca tccactgtga ccatctgatt gaagcccagg ttgggggcca gaaagacctg 420  
 cgccgggcca aggacatcaa ccaggaagtt tataatttcc tggcaactgc aggtgccaaa 480  
 tatggcgtgg gcttctggaa gcctggatct ggaatcattc accagattat tctggaaaac 540  
 tatgctgacc ctggtgttct tctgattggc actgactccc acacccccaa tgggtggcggc 600  
 cttgggggca tctgcattgg agttgggggt gccgatgctg tggatgtcat ggctgggatc 660  
 ccctgggagc tgaagtgcc caaggtgatt ggcgtgaagc tgacgggctc tctctccggt 720  
 tggctctcac ccaaagatgt gatcctgaag gtggcaggca tcctcacggt gaaagtggtc 780  
 acaggtgcaa tcgtggaata ccacgggcct ggtgtagact ccatctcctg cactggcatg 840  
 gcgacaatct gcaacatggg tgcagaaatt gggccacca cttccgtgtt cccttacaac 900  
 cacaggatga agaagtacct gagcaagacc ggccgggaag acattgcca tctagctgat 960  
 gaattcaagg atcacttggc gcctgaccct ggctgccatt atgaccaact aattgaaatt 1020  
 aacctcagt agctgaagcc acacatcaat gggcccttca cccctgacct ggctcaccct 1080  
 gtggcagaag tgggcaaggt ggcagagaag gaaggatggc ctctggacat ccgagtgggt 1140  
 ctaattggta gctgcaccaa ttcaagctat gaagatatgg ggcgctcagc agctgtggcc 1200  
 aagcaggcac tggcccatgg cctcaagtgc aagtcccagt tcaccatcac tccaggttcc 1260  
 gagcagatcc ggcaccat 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  
 attgcgggaa ccctcaagtt caaccagag accgactacc tgacgggac ggatggcaag 1560

10

ES 2 879 329 T3

aagttcaggc tggaggctcc ggatgcagat gagcttccca aaggggagtt tgaccaggg 1620  
 caggacacct accagcacc acccaaggac agcagcgggc agcatgtgga cgtgagcccc 1680  
 accagccagc gcctgcagct cctggagcct tttgacaagt gggatggcaa ggacctggag 1740  
 gacctgcaga tcctcatcaa ggtcaaagg aagtgtacca ctgaccacat ctgagctgct 1800  
 ggcccctggc tcaagttccg tgggcaactg 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*

5

<400> 13

atggatccaa gtatgggtgt gaattctggt accatttctg ttgagggat 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 cgtcactgac tttgccatgg 300  
 gaccatatcc aaagcacatt gctgaagacc aagggtgtga cagacattaa aatttacct 360  
 cagaaaagaa ctgtagcagt gacaataatc ccttctatag tgaatgcaa tcagataaaa 420  
 gagctggttc cagaactcag tttagatact gggacactgg agaaaaagtc aggagcttgt 480  
 gaagatcata gtatggtca agctgggtgaa gtcgtgctga agatgaaagt ggaagggatg 540  
 acctgccatt catgtactag cactattgaa ggaaaaattg ggaaactgca aggtgttcag 600  
 ogaattaaag 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

10

ES 2 879 329 T3

ttcatcattg atggcatgca ttgtaaataca tgtgtgtcaa atattgaaag tactttatct 900  
 gcaactccaat atgtaagcag catagtagtt tctttagaga ataggtctgc cattgtgaag 960  
 tataatgcaa gctcagtcac tccagaatcc ctgagaaaag caatagaggc tgtatcaccg 1020  
 gggctatata gagttagtat cacaagtgaa gttgagagta cctcaaactc tccctccagc 1080  
 tcatctcttc agaagattcc tttgaatgta gttagccagc ctctgacaca agaaactgtg 1140  
 ataaacattg atggcatgac ttgtaattcc tgtgtgcagt 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 agaacttggga tttggagcca ctgtgataga aaatgctgat 1680  
 gaaggagatg gtgttttggga acttgttgtg aggggaatga cgtgtgcctc ctgctgacat 1740  
 aaaatagagt ctagtctcac aaaacacaga gggatcctat actgctccgt ggccctggca 1800  
 accaacaag cacatattaa atatgacca gaaattattg gtcctagaga tattatccat 1860  
 acaattgaaa gcttaggttt tgaagcttct ttggtcaaga aggatcggtc agcaagtcac 1920  
 ttagatcata aacgagaaat aagacaatgg agacggtott ttcttgtgag tctgtttttc 1980  
 tgtattcctg taatggggct gatgatatat atgatggtta tggaccacca ctttgcaact 2040  
 cttcaccata atcaaacat gagtaaagaa gaaatgatca accttcattc ttctatgttc 2100  
 ctggagcgc agattcttcc aggattgtct gttatgaatt tgctgtcctt tttattgtgt 2160  
 gtacctgtac agtttttcg aggotggtac ttctacattc aggcttataa 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 tgataatata ctcctcagtg aagaacaagt ggatgtggaa 2520  
 cttgtacaac gtggagatat cattaagta 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 caaacttggt 2760  
 gaagaggcac aaacatcaaa ggctcctatc cagcagtttg cagacaaact cagtggctat 2820  
 tttgttcctt ttattgtttt tgtttccatt gccaccctct tggatggat tgtaattgga 2880  
 tttctgaatt ttgaaattgt ggaaacctac tttcctggct acaatagaag tatctcccga 2940  
 acagaaacga taatacgatt tgctttccaa gcctctatca cagttctgtg tattgcatgt 3000  
 ccctgttcac tgggactggc cactccaact gctgtgatgg tgggtacagg agtaggtgct 3060  
 caaatggca 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 tggcaggtg tggattagc 3360  
 tgtaaagtca ccaatattga aggcttgcta cataagaata actggaatat agaggacaat 3420  
 aatattaana atgcatccct ggttcaaatt gatgccagta atgaacagtc atcaacttcg 3480  
 tcttccatga ttattgatgc ccagatctca aatgctctta atgctcagca gtataaagtc 3540  
 ctcatggta accgggagtg gatgattaga aatggctctg tcattaataa cgatgtaaat 3600  
 gatttcatga ctgaacatga gagaaaaggc cggactgctg tattagtagc agttgatgat 3660  
 gagctgtgtg gcttgatagc cattgcagac acagtgaagc ctgaagcaga actggctatc 3720  
 catattctga aatctatggg cttagaagta gttctgatga ctggagacaa cagtaaaaca 3780  
 gctagatcta ttgcttctca ggttggcatt actaagggtg ttgctgaagt tctaccttct 3840  
 cacaagggtg ctaaagtga gcaacttcaa gaggagggga aacgggtagc aatggtggga 3900  
 gatggaatca atgactcccc agctctggca atggctaattg tgggaattgc tattggcaca 3960  
 ggcacagatg tagccattga agcagctgat gtggttttga taaggaatga tcttctggat 4020  
 gtagtggcaa gtattgactt atcaagaaag acagtcaaga ggattcggat aaatttgtc 4080  
 tttgctctaa ttataatct ggttgggaatt cccatagctg ctggagtttt tatgccatt 4140  
 ggtttggttt tgcagccctg gatgggatct gcagcaatgg ctgcttcac tgtttctgta 4200  
 gtactttctt ctctcttctt taaactttac aggaaaccaa cttacgagag ttatgaactg 4260  
 cctgcccgga gccagatagg acagaagagt ccttcagaaa tcagcgttca tgttgaata 4320  
 gatgatacct caaggaattc tcctaaactg ggtttgctgg accggattgt taattatagc 4380  
 agagcctcta taaactcact actgtctgat aaacgctccc taaacagtggt tgttaccagt 4440  
 gaacctgaca agcactcact cctggtggga gacttcaggg aagatgatga cactgcatta 4500  
 taa 4503

ES 2 879 329 T3

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

5

<400> 14

```

atgagccgcc tgctctggag gaaggtggcc ggcgccaccg tcgggccagg gccggttcca      60
gctccggggc gctgggtctc cagctccgtc cccgcgtccg accccagcga cgggcagcgg      120
cggcggcagc agcagcagca gcagcagcag cagcagcaac agcagcctca gcagccgcaa      180
gtgctatcct cggagggcgg gcagctgcgg cacaacccat tggacatcca gatgctctcg      240
agagggctgc acgagcaaat cttcgggcaa ggaggggaga tgcctggcga ggccgcgggtg      300
cgccgcagcg tcgagcacct gcagaagcac gggctctggg ggccagccagc cgtgcccttg      360
cccgacgtgg agctgcgcct gccgccctc tacggggaca acctggacca gcaactccgc      420
ctcctggccc agaagcagag cctgccctac ctggagggcg ccaacttgct gttgcaggcc      480
cagctgcccc cgaagcccc ggcttgggccc tgggcggagg gctggaccgg gtacggcccc      540
gagggggagg ccgtaccgct ggccatcccc gaggagcggg ccctggtggt cgacgtggag      600
gtctgcttgg cagagggaac ttgccccaca ttggcgggtg ccatatcccc ctcggcctgg      660
tattcctggg gcagccagcg gctggtggaa gagcgttact cttggaccag ccagctgtcg      720
ccggctgacc tcatccccct ggaggtccct actggtgcc a gcagccccac ccagagagac      780
tggcaggagc agttagtggg ggggcacaat gtttcctttg accgagctca tatcaggag      840
cagtacctga tccagggttc ccgcatgctt ttctggaca 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 taggggggccc tcccttagag aaggagcctc gagaactggt tgtgaagggc     1140
accatgaagg acattogtga 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 ctgcttgagc aagctgaagg ggaccacaga gctcctgccc     1680
aagcggcccc agcaccttcc tggacaccct ggatggtacc ggaagctctg cccccggcta     1740
    
```

ES 2 879 329 T3

gacgaccctg catggacccc gggccccagc ctctcagcc tgcagatgcg ggtcacacct 1800  
aaactcatgg cacttacctg ggatggcttc cctctgcaact actcagagcg tcatggctgg 1860  
ggctacttgg tgcctggggg gcgggacaac ctggccaagc tgccgacagg taccaccctg 1920  
gagtcagctg ggggtggtctg 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 gcccgaagga caccagccc agctatcacc atggcaatgg accttacaac 2220  
gacgtggaca tccctggctg ctggtttttc aagctgcctc acaaggatgg taatagctgt 2280  
aatgtgggaa gcccttttgc caaggacttc ctgcccaaga tggaggatgg caccctgcag 2340  
gctggcccag gaggtgccag tgggccccgt gctctggaaa tcaacaaaat gatttctttc 2400  
tgagggaacg ccataaacg tatcagctcc cagatggtgg tgtggctgcc caggtcagct 2460  
ctgccccgtg ctgtgatcag gcaccccagc tatgatgagg aaggcctcta tggggccatc 2520  
ctgcccgaag tggtgactgc cggcaccatc actcgccggg ctgtggagcc cacatggctc 2580  
accgccagca atgcccggcc tgaccgagta ggcagtgagt tgaaagccat ggtgcaggcc 2640  
ccacctggct acacccttgt gggtgctgat gtggactccc aagagctgtg gattgcagct 2700  
gtgcttgag agcccactt tgccggcatg catggctgca cagcctttgg gtggatgaca 2760  
ctgcagggca ggaagagcag gggcactgat ctacacagta agacagccac tactgtgggc 2820  
atcagccgtg agcatgcca 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 ggcattggaag gggggcacag agtcagaaat gttcaataag 3180  
cttgagagca ttgctacgtc tgacatacca cgtaccccgg 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 ttgcctaaa gctgggtctg aatgacttgc cccagtcagt cgcctttttc 3540  
agtgcagtcg atattgaccg gtgcctcagc aaggaagtga ccatggattg taaaaccctt 3600

ES 2 879 329 T3

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

5 <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 ggcacacggg gaccatgatc 180  
 ccaggggatg gcatcgggcc agagctcatg ctgcatgtca agtccgtctt caggcacgca 240  
 tgtgtaccag tggactttga agaggtgcac gtgagttcca atgctgatga agaggacatt 300  
 cgcaatgcca tcatggccat ccgccggaac cgcgtggccc tgaagggcaa catcgaaacc 360  
 aaccataacc tgccaccgtc gcacaaatct cgaaacaaca tccttcgcac cagcctggac 420  
 ctctatgcca acgtcatcca ctgtaagagc cttccaggcg tggtgaccgg gcacaaggac 480  
 atagacatcc tcattgtccg ggagaacaca gagggcgagt acagcagcct ggagcatgag 540  
 agtgtggcgg gagtgggtga gagcctgaag atcatcacca aggccaagtc cctgcgcatc 600  
 gccgagtatg ccttcaagct ggcgcaggag agcggggcga agaaagtgac ggccgtgcac 660  
 aaggccaaca tcatgaaact gggcgatggg cttttcctcc agtgctgcag ggaggtggca 720  
 gcccgctacc ctcatcac cttcgagaac atgattgtgg ataacaccac catgcagctg 780  
 gtgtcccggc cccagcagtt tgatgtcatg gtgatgcccc atctctatgg caacatcgtc 840  
 aacaatgtct gcgcgggact ggtcgggggc ccaggccttg tggctggggc caactatggc 900  
 catgtgtacg cggtgtttga 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

10 <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 gcgcaaatg agctttgcct ctgtccgcat cggcctgtat 300  
 gattctgtca aacagttcta caccaagggc tctgagcatg ccagcattgg gagccgcctc 360  
 ctagcaggca gcaccacagg tgccctggct gtggctgtgg cccagccac ggatgtggta 420  
 aaggtccgat tccaagctca ggccccggct ggaggtggtc ggagatacca aagcacctgc 480  
 aatgcctaca agaccattgc ccgagaggaa gggttccggg gcctctggaa agggacctct 540  
 cccaatgttg ctcgtaatgc cattgtcaac tgtgtgagc tggtagaccta tgacctcatc 600  
 aaggatgccc tctgaaagc caacctcatg acagatgacc tcccttgcca cttcacttct 660  
 gcctttgggg caggcttctg caccactgtc atgcctccc ctgtagacgt ggtcaagacg 720  
 agatacatga actctgccct gggccagtac agtagcgctg gccactgtgc ccttaccatg 780  
 ctccagaagg aggggccccg agccttctac aaagggttca tgcctcctt tctccgcttg 840  
 ggttctgga acgtggtgat gttcgtcacc tatgagcagc tgaaacgagc cctcatggct 900  
 gcctgcactt cccgagaggc tcccttctga 930

5 <210> 17  
 <211> 1338  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 17

ES 2 879 329 T3

```

atggcggtag cgatcgctgc agcgagggtc tggcggctaa accgtggttt gagccaggct      60
gccctcctgc tgctcgggca gcctggggct cggggactgg ctagatctca cccccccagg      120
cagcagcagc agttttcatc tctggatgac aagccccagt tcccaggggc ctccggcggag      180
tttatagata agttggaatt catccagccc aacgtcatct ctggaatccc catctaccgc      240
gtcatggacc ggcaaggcca gatcatcaac ccagcggagg acccccacct gccgaaggag      300
aaggtgctga agctctacaa gagcatgaca ctgcttaaca ccatggaccg catcctctat      360
gagtctcagc ggaggggocg gatctccttc tacatgacca actatggtga ggagggcacg      420
cacgtgggga gtgccgocgc cctggacaac acggacctgg tgtttgcca gtaccgggag      480
gcaggtgtgc tgatgtatcg ggactacccc ctggaactat tcatggccca gtgctatggc      540
aacatcagtg acttgggcaa ggggcgccag atgcctgtcc actacggctg caaggaacgc      600
cacttcgtca ctatctctc tccactggcc acgcagatcc ctcaggcggg gggggcggcg      660
tacgcagcca agcgggcca tgccaacagg gtcgtcatct gttacttcgg cgagggggca      720
gccagtgagg gggacgcca tgccggcttc aacttcgctg ccacacttga gtgccccatc      780
atcttcttct gccggaacaa tggctacgcc atctccacgc ccacctctga gcagtatcgc      840
ggcgatggca ttgcagcacg aggccccggg tatggcatca tgtcaatccg cgtggatggt      900

aatgatgtgt ttgccgtata caacgccaca aaggaggccc gacggcgggc tgtggcagag      960
aaccagccct toctcatcga ggccatgacc tacaggatcg ggcaccacag caccagtgac      1020
gacagttcag cgtaccgctc ggtggatgag gtcaattact gggataaaca ggaccacccc      1080
atctcccggc tgcggcacta tctgctgagc caaggctggt gggatgagga gcaggagaag      1140
gcctggagga agcagtcccg caggaaggtg atggaggcct ttgagcaggc cgagcgggaag      1200
cccaaaccba accccaacct actcttctca gacgtgtatc aggagatgcc cgcccagctc      1260
cgcaagcagc aggagtctct ggcccgccac 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	tggtggacgc	ggctttactg	60
tggctgcttc	agggccctct	ggggactttg	cttcctcaag	ggctgccagg	actatggctg	120
gaggggaccc	tgcggctggg	agggtgtgg	gggctgctaa	agctaagagg	gctgctggga	180
tttgtgggga	cactgctgct	cccgtctgt	ctggccaccc	ccctgactgt	ctccctgaga	240
gccctggtcg	cgggggcctc	acgtgctccc	ccagccagag	tcgcttcagc	cccttgagc	300
tggctgctgg	tggggtacgg	ggctgcgggg	ctcagctggt	cactgtgggc	tgttctgagc	360
cctcctggag	cccaggagaa	ggagcaggac	caggtgaaca	acaaagtctt	gatgtggagg	420
ctgctgaagc	tctccaggcc	ggacctgcct	ctcctcgttg	ccgccttctt	cttccttgtc	480
cttgctgttt	tgggtgagac	attaatccct	cactattctg	gtcgtgtgat	tgacatcctg	540
ggaggtgatt	ttgacccccca	tgcctttgcc	agtgccatct	tcttcatgtg	cctcttctcc	600
tttggcagct	cactgtctgc	aggctgccga	ggaggctgct	tcacctacac	catgtctcga	660
atcaacttgc	ggatccggga	gcagcttttc	tctcctctgc	tgcgccagga	cctcggtttc	720
ttccaggaga	ctaagacagg	ggagctgaac	tcacggctga	gctcggatac	caccctgatg	780
agtaactggc	ttccttttaa	tgccaatgtg	ctcttgcgaa	gcctggtgaa	agtgggtggg	840
ctgtatggct	tcatgctcag	catatgcct	cgactcacc	tcctttctct	gctgcacatg	900
cccttcacaa	tagcagcgga	gaaggtgtac	aacacccgcc	atcaggaagt	gcttcgggag	960
atccaggatg	cagtggccag	ggcggggcag	gtggtgcggg	aagccgttgg	agggtgcag	1020
accgttcgca	gttttggggc	cgaggagcat	gaagtctgtc	gctataaaga	ggcccttgaa	1080
caatgtcggc	agctgtattg	gcggagagac	ctggaacgcg	ccttgtacct	gctcgttaagg	1140
agggtgctgc	acttgggggt	gcagatgctg	atgctgagct	gtgggctgca	gcagatgcag	1200

ES 2 879 329 T3

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

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

5

<400> 19

atggcggccc gggcgggtt ccagtctgtg gctccaagcg gcggcgccgg agcctcagga 60  
 ggggcgggcg cggctgctgc cttgggcccg ggcggaactc cggggcctcc tgtgccaatg 120  
 ggcccggctc cgggtcaagg gctgtaccgc tccccgatgc ccggagcggc ctatccgaga 180  
 ccaggatatgt tgccaggcag ccgaatgaca cctcagggac cttccatggg accccctggc 240  
 tatgggggga acccttcagt ccgacctggc ctggcccagt cagggatgga tcagtcccgc 300  
 aagagacctg ccctcagca gatccagcag gtccagcagc aggcggcca 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 taacaaaag aggaagttct cttcctttt taagtccctg 720  
 gtgattgaac tggacaaaga cctgtatggg ccagacaacc atctggtaga atggcacagg 780  
 accgccacta cccaggagac cgatggcttt caggatgaagc ggccgggaga cgtgaatgta 840  
 cgggtgactg tcctactgat gctggattac cagcctcccc agtttaaatt agacccccgc 900

10

ES 2 879 329 T3

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  
 ccgaatgadc agaaaaagac agcttggtat gacattgatg ttgaagtgga tgacacctg 1200  
 aagaccaga tgaattcttt tctgctgtcc actgccagcc aacaggagat tgctactcta 1260  
 gacaacaaga caatgactga tgtggtgggt aaccagagg aggagcggc agctgagttc 1320  
 tacttccagc cctgggctca ggaggctgtg tgccgatact tctactcaa ggtgcagcag 1380  
 agacgacaag aattagagca agccctggga atccggaata catag 1425

<210> 20  
 <211> 1068  
 <212> ADN  
 <213> *Homo sapiens* (SIRT6)

5

<400> 20

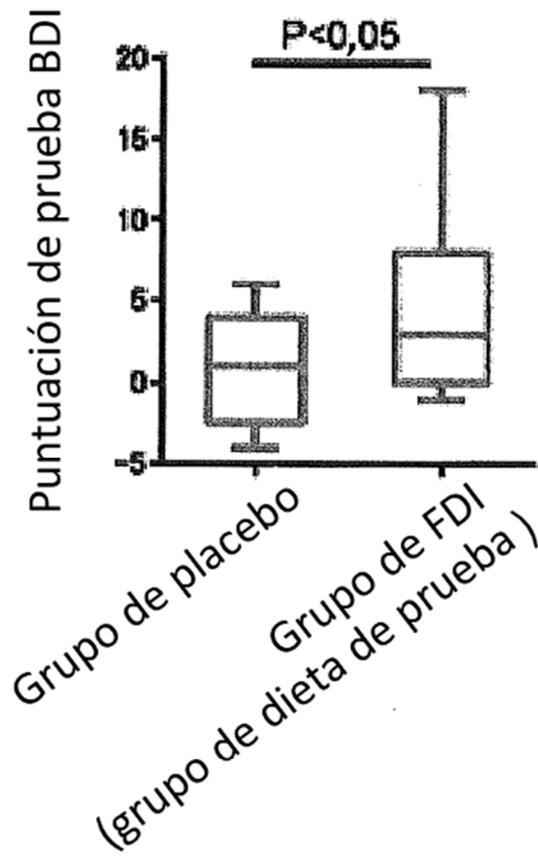
atgtcgggta attacgcggc ggggctgtcg ccgtacggg acaagggcaa gtgcccctc 60  
 ccggagatct tcgaccccc ggaggagctg gagcgggaagg tgtgggaact ggcgaggctg 120  
 gtctggcagt cttccagtgt ggtgttccac acgggtgccg gcatcagcac tgcctctggc 180  
 atccccgact tcaggggtcc ccacggagtc tggaccatgg aggagcgagg tctggcccc 240  
 aagttcgaca ccaccttga gagcgcgagg cccacgcaga cccacatggc gctggtgcag 300  
 ctggagcggc 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 gacctccgca tccatggcta cgttgacgag 780  
 gtcatgacct ggctcatgaa gcacctgggg ctggagatcc ccgcctggga cggccccct 840  
 gtgctggaga gggcgtgcc acccctgccc cgcccggcca cccccaagct ggagcccaag 900  
 gaggaatctc ccaccggat caacggctct atccccgccg gccccaagca ggagccctgc 960  
 gcccagcaca acggctcaga gcccgccagc cccaaaagg agcggcccaac cagccctgcc 1020  
 ccccacagac ccccaaaaag ggtgaaggcc aaggcggctc ccagctga 1068

10

**REIVINDICACIONES**

- 5 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.
- 10 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.
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.
- 15 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.
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]

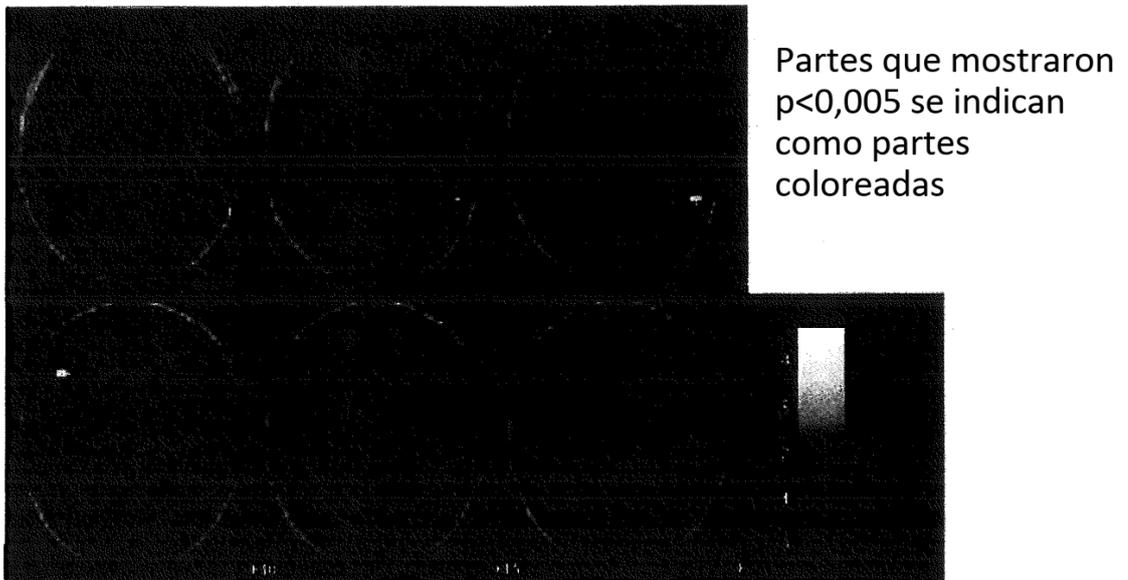


[Figura 2]



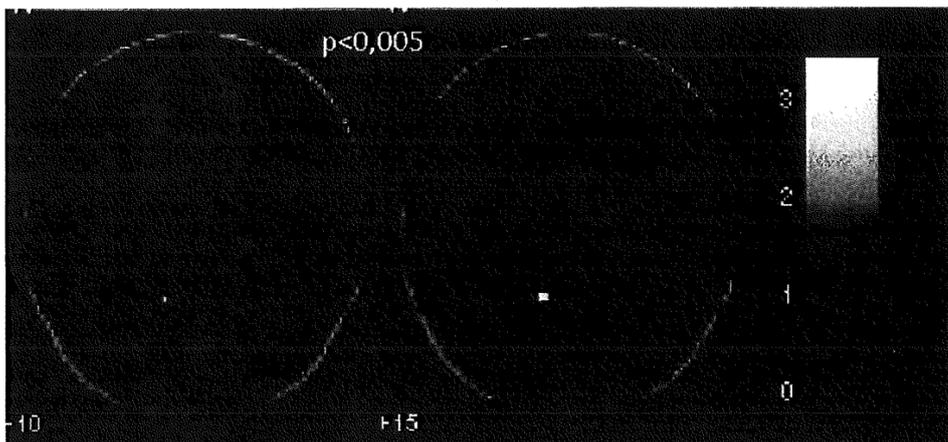
[Figura 3-1]

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



[Figura 3-2]

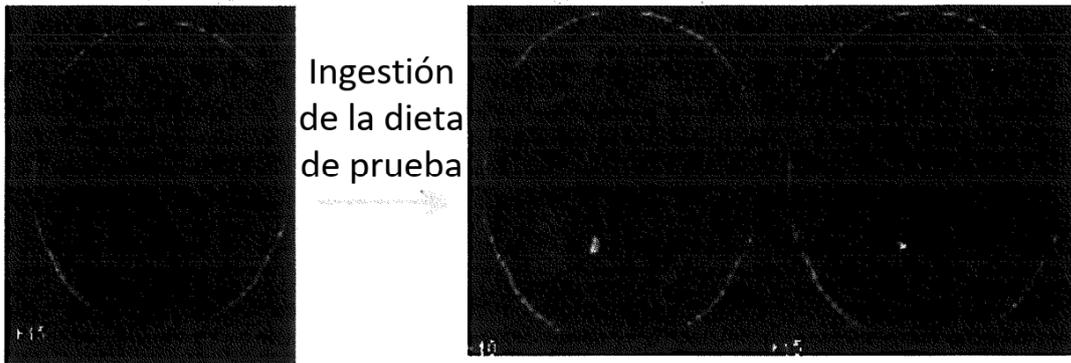
La ingestión de la dieta de prueba suprimió la atrofia cerebral (sustancia blanca)



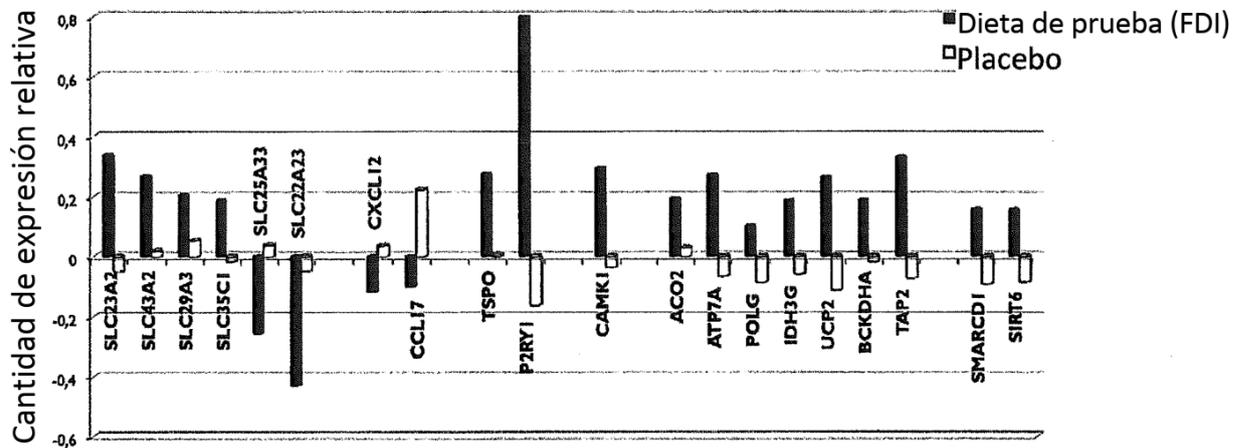
[Figura 4]

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

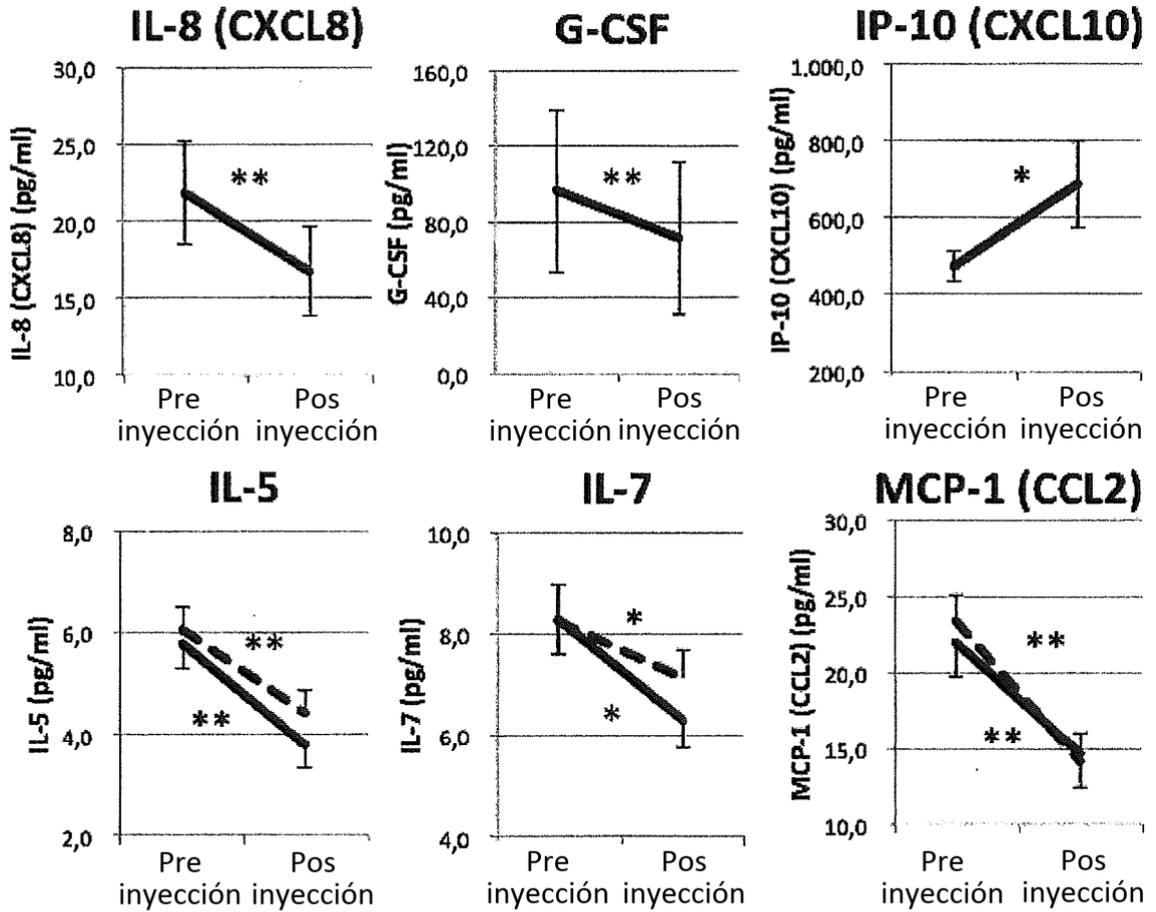
Las partes de conectividad funcional con el área del hipocampo estaban significativamente ( $p < 0,005$ ) potenciadas tras la digestión de la dieta de prueba



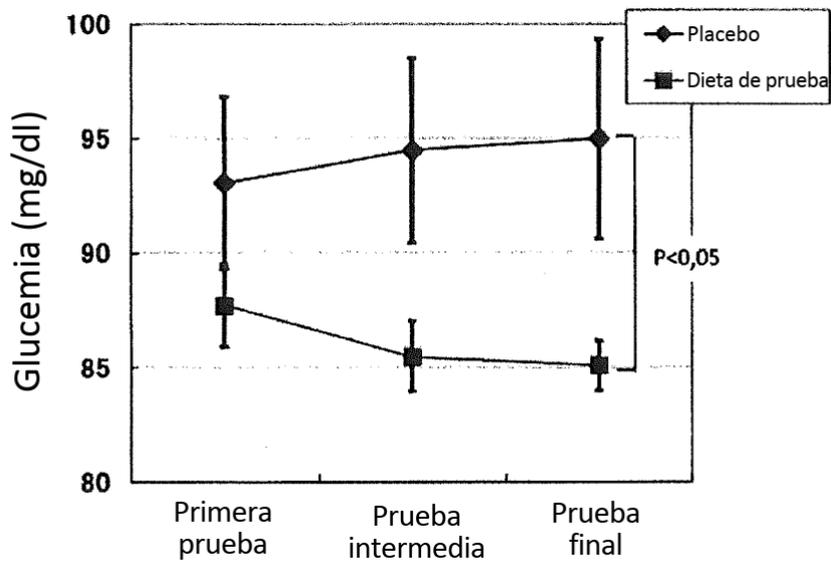
[Figura 5]



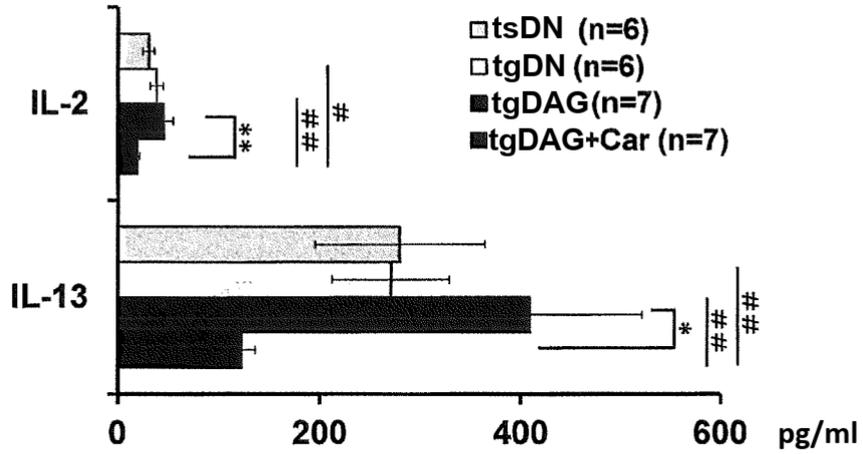
[Figura 6]



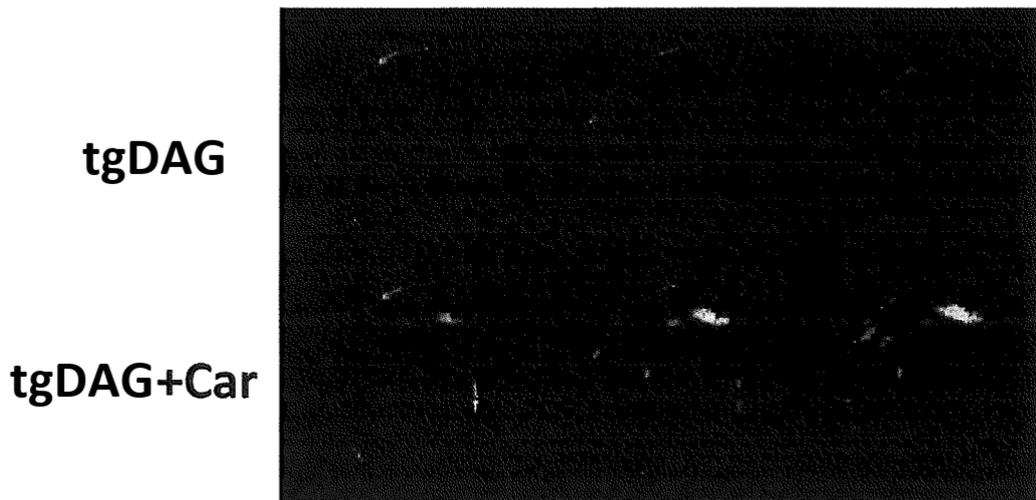
[Figura 7]



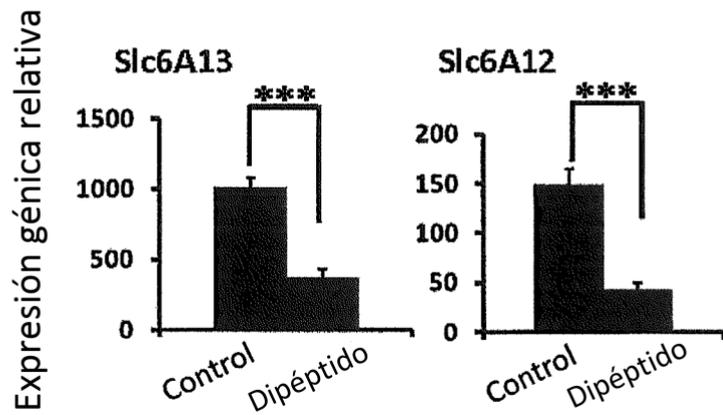
[Figura 8-1]



[Figura 8-2]

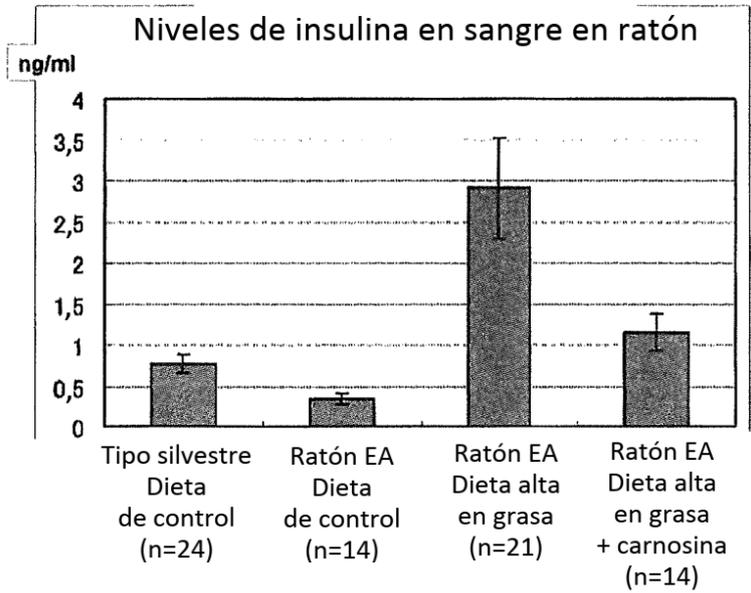


[Figura 8-3]

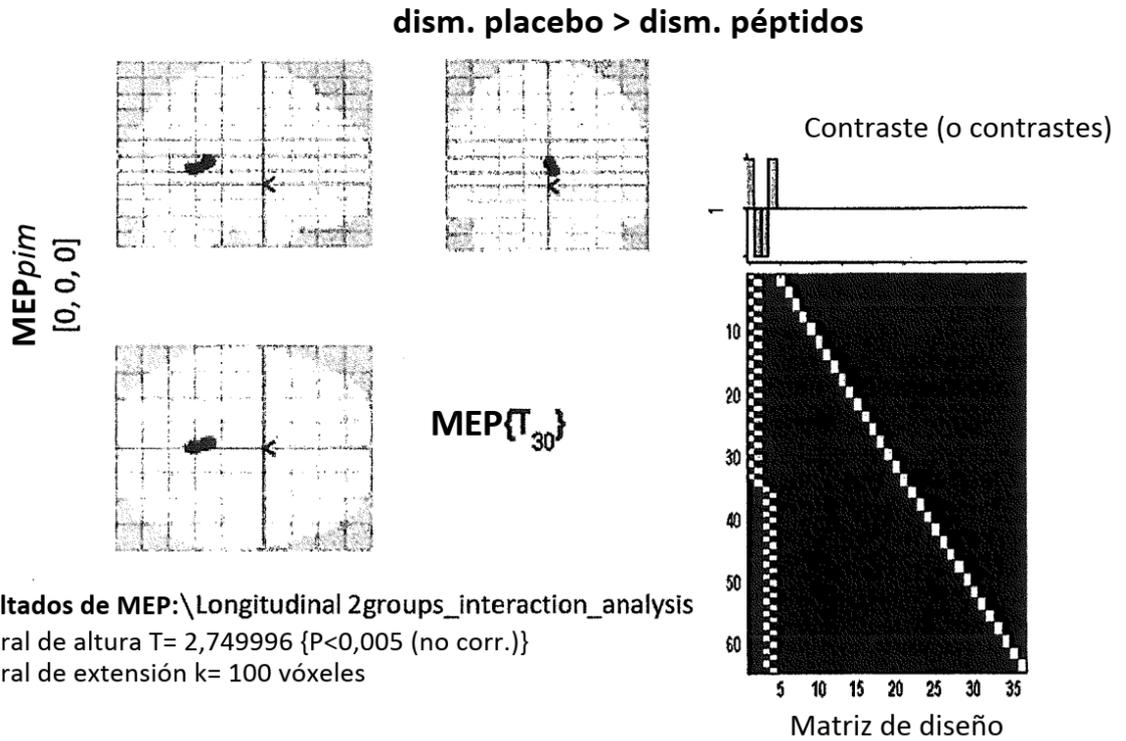


Para ambos grupos, N=3, media  $\pm$ DT, \*\*\*indica  $p < 0,001$  (prueba de la t)

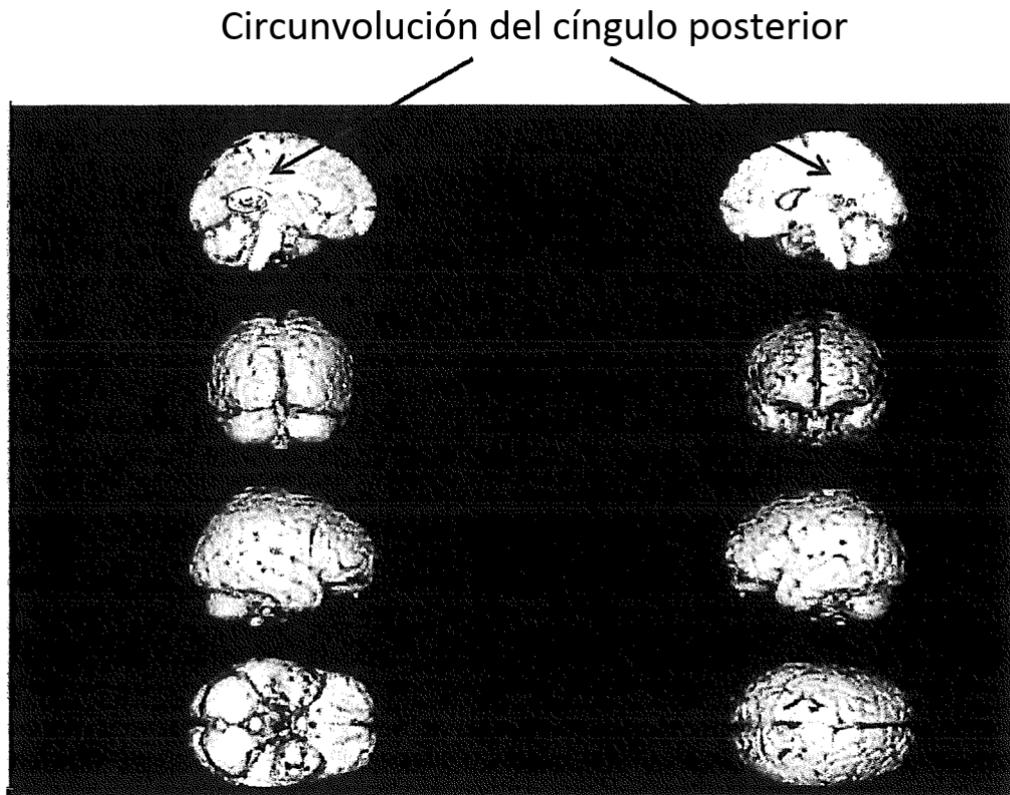
[Figura 8-4]



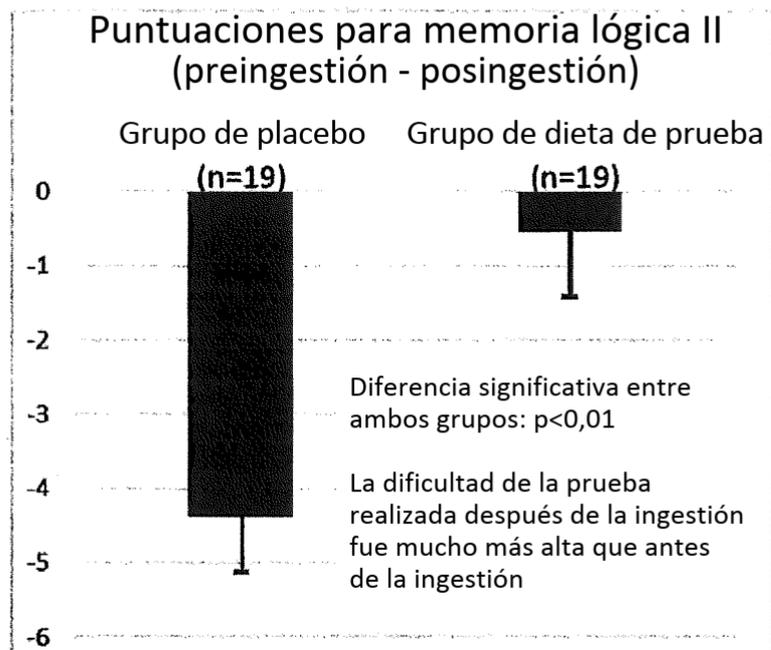
[Figura 9]



[Figura 10]



[Figura 11]



[Figura 12]

