(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

COURBEVOIE

(11) **N° de publication :** ***3 046 355***

(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) **N° d'enregistrement national :** **15 63465**

(51) Int Cl[8] : ***A 61 K 38/36*** *(2017.01), A 61 K 48/00, 31/7088, A 61 P 27/00, 35/00*

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt :** 30.12.15.

(30) **Priorité :**

(43) **Date de mise à la disposition du public de la demande :** 07.07.17 Bulletin 17/27.

(56) **Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire :** *Se reporter à la fin du présent fascicule*

(60) **Références à d'autres documents nationaux apparentés :**

( ) **Demande(s) d'extension :**

(71) **Demandeur(s) :** *LABORATOIRE FRANCAIS DU FRACTIONNEMENT ET DES BIOTECHNOLOGIES Société anonyme* — FR et *INSERM (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE)* — FR.

(72) **Inventeur(s) :** DINET Virginie, MASCARELLI Frédéric, ABACHE TOUFIK et JORIEUX Sylvie.

(73) **Titulaire(s) :** LABORATOIRE FRANCAIS DU FRACTIONNEMENT ET DES BIOTECHNOLOGIES Société anonyme, INSERM (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE).

(74) **Mandataire(s) :** CABINET PLASSERAUD.

(54) FRAGMENTS DU FACTEUR H POUR SON UTILISATION COMME AGENT ANTI-ANGIOGENIQUE.

(57) L'invention concerne un fragment du facteur H du complément pour son utilisation dans le traitement et/ou la prévention d'une pathologie impliquant une néovascularisation.

FR 3 046 355 - A1

Fragment du facteur H pour son utilisation comme agent anti-angiogénique

La présente invention concerne un fragment du facteur H (FH) du complément pour son utilisation dans le traitement et/ou la prévention d'une pathologie impliquant une néovascularisation.

L'angiogénèse est un mécanisme physiologique complexe qui joue un rôle majeur dans la genèse de la néovascularisation impliquée dans différentes pathologies incluant la croissance de tumeurs solides, l'athérosclérose, la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis et les pathologies néo-vasculaires intraoculaires comme les rétinopathies prolifératives ou la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) exsudative.

Des inhibiteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) sont utilisés dans le traitement de divers cancers et pathologies oculaires. On peut citer comme inhibiteurs du VEGF actuellement disponibles le pegaptanib, le bevacizumab, le ranibizumab, ou encore l'aflibercept. Bien que ces molécules constituent une avancée dans le traitement de la DMLA exsudative, il s'avère que la récupération de la vue obtenue grâce à ces traitements n'est que transitoire, l'œdème rétinien secondaire à la néovascularisation récidive et la dégénérescence rétinienne se poursuit. De plus, 20-30 % des patients répondent faiblement à ces traitements (Rasmussen and Sander, 2014) et présentent des signes exsudatifs résiduels.

D'autre part, si l'excès de VEGF a un effet promoteur de la néovascularisation et de l'œdème associé, en contrepartie, une inhibition totale peut avoir un effet néfaste sur la rétine neurale, la choroïde et les cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine (EPR), et notamment ses jonctions serrées, essentielles au maintien de l'intégrité de l'EPR. En effet, le VEGF est considéré comme un facteur trophique pour la survie des cellules de l'EPR (Byeon et al., 2010), le maintien des choriocapillaires (Geniez et al., 2009) et les fonctions visuelles (Saint-Geniez et al., 2008). Ainsi, le traitement par les agents anti-

VEGF peut entraîner à long terme, une atrophie progressive de la rétine neurale, de la choroïde et de l'EPR chez les patients atteints de DMLA exsudative.

D'ailleurs une augmentation du taux de progression de l'atrophie de l'EPR a été rapportée chez les patients atteints de DMLA exsudative et traités aux anti-VEGF, ce qui souligne l'efficacité insuffisante de ce traitement pour prévenir les conséquences visuelles à long terme de la DMLA (Rosenfeld et al., 2011 ; Lois et al., 2013 ; Kumar et al., 2013 ; Grunwald et al., 2014 ; Young et al., 2014 ; Bhisitkul et al., 2015 ; Channa et al., 2015 ; Schütze et al., 2015).

De plus, il a été montré que des polymorphismes situés sur le gène du FH entrainent une résistance de certains patients traités avec des anticorps anti-VEGF (Kloeckener-Gruissem et al., 2011 ; Brantley et al., 2007)

Il existe donc un besoin de développer de nouvelles thérapies alliant efficacité et acceptabilité pour le traitement des pathologies impliquant une néovascularisation, et notamment des pathologies oculaires.

De manière surprenante, les inventeurs ont identifié, pour la première fois, une nouvelle fonction du FH. Après de longues études, ils ont mis en évidence la capacité de fragments du FH à exercer une activité anti-angiogénique. Une telle activité est particulièrement prometteuse pour le traitement de pathologies impliquant une néovascularisation.

Ainsi, dans un premier aspect, l'invention concerne un fragment du FH pour son utilisation dans le traitement et/ou la prévention d'une pathologie impliquant une néovascularisation, ledit fragment du FH comprenant la séquence d'acides aminés représentée en SEQ ID N°2.

En effet, les inventeurs ont mis en évidence le fait que les fragments du FH comprenant *a minima* le domaine SCR7, représenté en SEQ ID N°2, inhibe la néovascularisation, en particulier la néovascularisation choroïdienne. Aussi, les fragments de facteur H apparaissent comme une nouvelle solution pertinente et efficace pour le traitement de pathologies, en particulier les pathologies oculaires, liées à une vascularisation excessive ou une néovascularisation choroïdienne. L'invention propose donc une nouvelle stratégie thérapeutique

efficace pour le traitement de patients souffrant de pathologies oculaires impliquant une vascularisation excessive ou une néovascularisation choroïdienne.

Par "**Facteur H**" ou "**FH**" on entend une glycoprotéine intervenant dans la régulation de la voie alterne du complément. Plus spécifiquement, le FH joue un rôle dans la régulation de la voie alterne du complément en interagissant principalement avec la molécule C3b. Le FH, codé par le gène FH, est majoritairement synthétisé dans le foie mais peut également, être exprimé localement par différents types cellulaires incluant les cellules de l'EPR, les cellules endothéliales, et autres. Le FH possède des séquences répétitives d'environ 60 acides aminés appelées " **domaines SCR**" (short consensus repeat). La région du FH impliquée dans la régulation en phase fluide de l'activité complément de la voie alterne est localisée au niveau des domaines SCR1-4. Le FH possède des sites de liaison au C3b (SCR1-4, SCR6-8, SCR12-14 et SCR19-20) et aux glycosaminglycannes (GAGs) (SCR6-8, et SCR19-20). Ainsi, le FH peut interagir avec les matrices extracellulaires. Le domaine SCR19-20 est aussi un site de liaison au C3b et plus précisément au C3d. Le FH possède aussi des sites de liaison à la protéine C réactive ou CRP (SCR6-8 et SCR 16-20), qui est une protéine de phase aiguë synthétisée principalement par le foie mais et qui joue un rôle important dans les réactions inflammatoires, et sert de marqueur biologique à celles-ci. Enfin le FH possède un site de liaison au Zinc (SCR6-8), important pour l'oligomérisation du CFH. Le FH et le Facteur I (FI) régulent la voie alterne du complément par le contrôle de la boucle d'amplification de la voie alterne. Le FH se fixe sur le C3b de façon compétitive avec le facteur B (FB), ce qui entraîne une dissociation accélérée de la C3 (C3bBb) ou de la C5 (C3bBbC3b) convertase alterne, qui perd ainsi son activité. De plus, le FH lié au C3b joue le rôle de co-facteur pour le FI, permettant à celui-ci de cliver C3b en C3bi, molécule incapable de se lier au FB pour former C3bBb. La dérégulation ou l'inactivation de la voie alterne contrôlée par le FH, peut entrainer l'activation incontrôlée de C3, entrainant

l'assemblage des composants terminaux du complément en complexe d'attaque membranaire ou MAC. Ce complexe, qui est composé des protéines du complément C5b9, reste lié et forme un pore membranaire, composant cytotoxique du système du complément et qui entraine la lyse des cellules étrangères.

L'art antérieur décrit que le FH peut être utilisé pour traiter certaines dégénérescences rétiniennes du fait de son activité anti-inflammatoire ou antioxydante. En effet, le document WO2006/088950 décrit un polymorphisme dans le gène du FH générant le variant Y402H qui est associé à l'augmentation de risque de développement de la DMLA (Edwards et al., 2005; Hageman et al., 2005; Haines et al., 2005; Klein et al., 2005 ; Despriet et al., 2006). De plus, le document WO2011/113641 décrit l'utilisation du FH dans le traitement et/ou la prévention de plusieurs pathologies, dont des pathologies oculaires. Cette demande décrit une activité du FH qui repose sur sa capacité à se lier à la malondialdéhyde endogène, empêchant ainsi la production de substances pro-inflammatoires. Ainsi, l'activité du FH décrite dans ce document est une activité anti-inflammatoire, l'activité anti-angiogénique du FH n'y est pas décrite. En outre, la stratégie proposée par le document WO2011/113641 vise uniquement à traiter des pathologies comprenant une composante inflammatoire.

Par ailleurs, le document WO2013/140104 décrit un rôle antioxydant du FH. Il y est notamment décrit que le FH protège l'EPR soumis à un stress oxydatif, notamment grâce à un effet protecteur sur les jonctions serrées des cellules de l'EPR contre le stress oxydatif, plus précisément contre la déstabilisation et la désorganisation des jonctions serrées des cellules rétiniennes soumises à un stress oxydatif. Là encore, l'activité anti-angiogénique du FH n'y est pas décrit.

Dans S.J Kim et al, 2013, il est montré que le FH plasmatique humain a un rôle anti-angiogénique dans un modèle de néo-vascularisation induite par impact laser chez le rat.

La présente invention se démarque de cet enseignement en identifiant pour la première fois des fragments du FH, et non le FH entier, avec une activité anti-angiogénique.

L'utilisation de fragments du FH, et non le FH entier, présente plusieurs avantages. Le plus faible poids moléculaire des fragments, comparé à la protéine entière, permet l'injection d'une plus grande concentration molaire de molécules actives dans l'œil. En effet, les volumes d'administration intra-oculaire dans les traitements de la DMLA sont limités (environ 50 µl chez l'Homme). Il est donc avantageux d'utiliser des principes actifs plus petits, afin de pouvoir augmenter leurs nombres, formulés dans un faible volume d'injection. De plus, l'utilisation de fragments permet de limiter les sites de glycosylation, autorisant ainsi une limitation des variations de glycosylation lors de leur production industrielle et donc d'assurer, à grande échelle, une homogénéité de structure. Par ailleurs, les inventeurs ont montré que les fragments du FH selon l'invention diminuent non seulement la surface de néovascularisation (i.e. formation de nouveaux vaisseaux) mais permettent également de renforcer l'intégrité membranaire des néovaisseaux, limitant ainsi la diffusion de liquide ou du sang.

La séquence peptidique du FH humain natif est représentée en SEQ ID N°1. Cette séquence est connue de l'homme du métier et est disponible sous le numéro d'accession UniProtKB - P086031 dans la base uniProt.

Par "**fragment de FH**", on entend une partie de la séquence peptidique du Facteur H. Par définition, l'expression "fragment du facteur H" exclut le facteur H entier. Préférentiellement, ce fragment de FH a conservé la même propriété biologique d'intérêt que le FH humain. En d'autres termes, il s'agit d'une partie de la séquence peptidique du FH présentant la propriété anti-angiogénique du FH. Par "**propriété biologique d'intérêt du FH**", on entend la propriété anti-angiogénique dudit FH.

Par "**fragment du FH selon l'invention**", on entend les fragments du FH comprenant *a minima* le domaine SCR 7 du FH humain. La séquence de

SCR7 du FH humain est représentée à la séquence SEQ ID N°2. Elle est comme suit:

CYFPYLENGYNQNYGRKFVQGKSIDVACHPGYALPKAQTTVTC MENGWSPTPRC.

Cette séquence est codée par la séquence nucléotidique SEQ ID N°3.

Dans un mode de réalisation préféré, le fragment selon l'invention comprend préférentiellement le domaine SCR 7, fusionné avec les domaines N-terminaux ou C-terminaux du FH.

Dans un autre mode de réalisation préféré, lesdits domaines N-terminaux ou C-terminaux du FH sont constitués, respectivement, des domaines SCR 1 à 4 et SCR 19 à 20.

Dans un autre mode de réalisation préféré, le fragment selon l'invention comprend, préférentiellement, une séquence d'acides aminés choisie parmi :

- la séquence du domaine SCR7 du FH humain, telle que représentée en SEQ ID N°2 et codée par la séquence nucléotidique SEQ ID N°3;
- la séquence des domaines SCR 1 à 7 du FH humain, telle que représentée en SEQ ID N° 4, et codée par la séquence nucléotidique SEQ ID N°5;
- la séquence des domaines SCR 1 à 18 du FH humain, telle que représentée en SEQ ID N°6, et codée par la séquence nucléotidique SEQ ID N°7;
- la séquence des domaines SCR 7 à 20 du FH humain, telle que représentée en SEQ ID N°8, et codée par la séquence nucléotidique SEQ ID N°9;
- la séquence des domaines SCR 7 à 18 du FH humain, telle que représentée en SEQ ID N°10, et codée par la séquence nucléotidique SEQ ID N°11,
- la séquence des domaines SCR 6 à 8 du FH humain, telle que représentée en SEQ ID N°12, et codée par la séquence nucléotidique SEQ ID N°13.

Par "**polynucléotide selon l'invention**", on entend une séquence d'acides nucléiques codant pour un fragment du facteur H selon l'invention. Typiquement, le polynucléotide selon l'invention comprend *a minima* une séquence codante pour le domaine SCR7 du facteur H tel que représenté en SEQ ID N°3.

Préférentiellement, le polynucléotide de l'invention comprend une séquence d'acides nucléiques choisie dans le groupe constitué de SEQ ID N°5, SEQ ID N°7, SEQ ID N°9, SEQ ID N°11, et SEQ ID N°13.

Les inventeurs ont identifié, pour la première fois, une nouvelle fonction de fragments du FH en tant qu'agent anti-angiogénique et l'utilisation d'un tel fragment du FH pour le traitement de pathologies oculaires impliquant une néovascularisation. Dans le cadre de la présente invention, l'expression "**les pathologies impliquant une néovascularisation**" englobe toutes les pathologies qui sont caractérisées par une activité angiogénique anormale, i.e. la formation de nouveaux vaisseaux sanguins irrigant une tumeur ou toute autre anomalie tissulaire, notamment oculaire. Dans le cadre de l'invention, les termes **néovascularisation et angiogénèse** sont synonymes et désignent une vascularisation anormale et/ou excessive et/ou susceptible d'aboutir à une situation pathologique. Une telle néovascularisation se retrouve dans plusieurs pathologies oculaires, parmi lesquelles la DMLA exsudative.

Selon l'invention, on entend par le terme "**traitement**" ou "**traiter**", l'action de supprimer, réduire ou inhiber la progression de la maladie à laquelle ce terme s'applique. On entend également par le terme « **traitement** » ou « **traiter** », l'action de supprimer, réduire, inhiber la progression de l'apparition d'un ou plusieurs symptômes de la condition ou de la maladie à laquelle ce terme s'applique.

Selon l'invention on entend par le terme "**prévention**" ou "**prévenir**" l'action d'éviter, retarder ou limiter l'apparition d'une pathologie ou des symptômes d'une pathologie chez un sujet sain, ou un sujet connu pour avoir une prédisposition à déclencher ladite pathologie.

Dans un mode de réalisation préféré, la pathologie impliquant une néovascularisation est une pathologie oculaire choisie parmi la DMLA, la néovascularisation de l'iris, la néovascularisation intraoculaire, la néovascularisation cornéenne, la néovascularisation rétinienne, la néovascularisation choroïdienne, la rétinopathie ischémique, la rétinopathie radique, le glaucome néovasculaire, la rétinopathie diabétique, la rétinopathie de la prématurité, l'occlusion vasculaire veineuse, les vasculopathies prolifératives non tumorales et le cancer.

Dans un autre mode de réalisation préféré, la pathologie impliquant une néovascularisation est une pathologie oculaire choisie parmi la DMLA, la néovascularisation de l'iris, la néovascularisation intraoculaire, la néovascularisation cornéenne, la néovascularisation rétinienne, la néovascularisation choroïdienne et le cancer.

Dans un mode de réalisation préféré de l'invention, ledit cancer est choisi dans le groupe constitué des tumeurs intraoculaires vascularisées et/ ou vasculaires, des vasculopathies prolifératives tumorales, des tumeurs vasculaires d'origine vasculaire ou non telles que les hémangiomes choroidiens, les proliférations angiomateuses intrarétiniennes, les anastomoses choriorétiniennes ou les vasculopathies polypoidales).

Plus préférentiellement, la pathologie impliquant une néovascularisation est une pathologie oculaire choisie parmi la DMLA et la néovascularisation choroïdienne.

Dans un mode de réalisation préféré de l'invention, la pathologie impliquant une néovascularisation est la DMLA de forme néovasculaire. Il s'agit en effet d'un groupe de patients susceptibles d'être traités grâce à l'activité anti-angiogénique des fragments du facteur H selon l'invention mis en évidence par les inventeurs.

Dans un mode de réalisation préféré de l'invention, la pathologie impliquant une néovascularisation est la néovascularisation choroïdienne

secondaire à la DMLA ou la néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie forte ou à une inflammation intraoculaire ou à une choroïdite.

"**La dégénérescence maculaire liée à l'âge**" ou "DMLA" est une pathologie touchant d'abord le centre de la rétine, la macula, et entraîne de fait une perte de la vision précise. Bien que préservant la vision périphérique, ce qui permet aux personnes atteintes de s'orienter globalement, la DMLA affecte la qualité de vie de façon importante. Elle constitue la première cause de perte de la vision centrale irréversible dans les pays industrialisés. L'âge est le premier facteur de risque de la DMLA. L'EPR dans la partie centrale de la rétine est considéré comme la première cible de la DMLA. Ainsi, les dommages ou la perte de fonction de l'EPR induisent la mort des photorécepteurs. Diverses études ont mis en évidence le fait que la DMLA est une pathologie complexe liée à de nombreux facteurs, notamment environnementaux et génétiques. Il existe deux formes de DMLA: la forme atrophique et la forme humide. La forme **atrophique**, également appelée atrophie géographique ou DMLA **sèche**, se traduit par la disparition progressive des cellules de l'EPR, puis à celle des photorécepteurs situés au niveau de la macula. La forme **humide**, également dénommée **néovasculaire ou exsudative**, quant à elle, implique un processus d'angiogenèse et se traduit par une prolifération de nouveaux vaisseaux anormaux sous la rétine. Ces vaisseaux fragiles laissent diffuser du sérum, responsable d'un soulèvement de la rétine, et/ou du sang entrainant l'apparition d'hémorragies rétiniennes.

"**La néovascularisation choroïdienne**" correspond à l'apparition de néovaisseaux choroïdiens. Elle correspond à une prolifération de vaisseaux sanguins anormaux sous la rétine, dans la couche choroïdale du globe oculaire. Les vaisseaux anormaux peuvent laisser échapper des liquides et du sang, provoquant des œdèmes et soulèvement la rétine. Elle se traduit le plus souvent par :

- des métamorphopsies (c'est-à-dire des troubles de la vision se caractérisant par une déformation des images),

- un scotome relatif ou absolu (c'est à dire une lacune immobile dans le champ visuel), et
- une gêne visuelle prédominant en vision de près.

Le diagnostic est souvent confirmé par des examens consistant en un fond de l'œil, une angiographie à la fluorescéine et une tomographie en cohérence optique. La **néovascularisation choroïdienne** peut être une néovascularisation choroïdienne secondaire à la DMLA ou la néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie forte, à une inflammation intraoculaire ou à une choroïdite infectieuse ou non infectieuse.

Il a été montré que la formation du MAC résultant de l'activation de la voie du complément est responsable du développement de la néovascularisation choroïdienne induite par le laser chez la souris (Andreoli et al. 2009). En effet, le MAC permettrait la libération de facteurs angiogéniques tels que le VEGF, FGF-2 et PDGF, entrainant l'amplification du processus angiogénique (Andreoli et al. 2009). Le MAC a été aussi montré comme contrôlant l'expression du VEGF dans le modèle de CNV chez la souris (Liu et al., 2011).

Dans un mode de réalisation préféré, l'invention concerne une séquence d'acides aminés choisie parmi les séquences représentées en SEQ ID N°2, SEQ ID N°4, SEQ ID N°6, SEQ ID N°8, SEQ ID N°10 et SEQ ID N°12 pour le traitement d'une pathologie choisie parmi la DMLA, préférentiellement la DMLA de type néovasculaire, la néovascularisation choroïdienne et le cancer. Toutes les caractéristiques techniques définies précédemment s'appliquent ici.

Le fragment du FH selon l'invention peut être utilisé seul, en combinaison et/ou en association avec d'autres agents actifs, tels que d'autres substances utilisées dans le traitement des pathologies oculaires, en particulier des agents anti-VEGF, des glucocorticoïdes, ou encore des agents biologiques tels que un anticorps anti facteur D. Ces différents agents actifs peuvent être utilisés en combinaison thérapeutique, et administrés sous forme séparée, combinée, étalée dans le temps ou concomitante.

Le fragment du FH selon l'invention peut également être utilisé pour préparer une composition pharmaceutique pour le traitement et/ou la prévention d'une pathologie oculaire impliquant une néovascularisation. Ainsi, l'invention concerne aussi une composition pharmaceutique pour une utilisation dans le traitement et/ou la prévention d'une pathologie oculaire choisie parmi la DMLA, la néovascularisation de l'iris, la néovascularisation intraoculaire, la néovascularisation cornéenne, la néovascularisation rétinienne, la néovascularisation choroïdienne, la rétinopathie ischémique, la rétinopathie radique, le glaucome néovasculaire, la rétinopathie diabétique, la rétinopathie de la prématurité, l'occlusion vasculaire veineuse, les vasculopathies prolifératives non tumorales et le cancer. Toutes les caractéristiques techniques mentionnées ci-avant sont applicables ici.

Les fragments du FH selon l'invention peuvent être combinés à tout type de véhicule ou excipient pharmaceutiquement acceptable, et optionnellement à une matrice à diffusion prolongée, telle qu'un polymère biodégradable, un réservoir biodégradable ou non biodégradable, des systèmes particulaires ou des implants intraoculaires ou péri oculaires pour former une composition pharmaceutique selon l'invention. Le terme "**pharmaceutiquement acceptable**" se réfère à des entités moléculaires et des compositions qui ne produisent pas de réaction inverse, allergique ou autre réaction non désirée lorsqu'elles sont administrées à un mammifère, particulièrement un humain. Un véhicule ou excipient pharmaceutiquement acceptable peut être solide, semi-solide ou liquide. La forme des compositions pharmaceutiques, leur voie d'administration, leur dosage et leur posologie dépendent naturellement de la sévérité de la pathologie oculaire et de son stade d'évolution.

La composition pharmaceutique selon l'invention peut se présenter sous toute forme administrable à un patient, et inclut notamment les formes liquides ou solides, typiquement sous forme de collyre, de gel, de solution buvable, mais également les suspensions, poudre lyophilisées, capsules et comprimés. On préfère les compositions formulées de manière à pouvoir être administrée

localement, comme par exemple les collyres et les gels, ou par voie orale comme les solutés buvables, les comprimés, les ampoules. La composition pharmaceutique selon l'invention peut également se présenter sous une forme compatible avec une injection, i.e. une injection locale, une administration à travers la muqueuse, une inhalation, une administration orale et plus généralement toute formulation appropriée pour le but visé.

De manière préférée, la composition pharmaceutique selon l'invention se présente sous une forme compatible pour une administration oculaire, intra-oculaire, intra-vitréenne, sous-ténonienne, sous-rétinienne, intra-orbital, sous-conjonctivale, intraveineuse, intra-artérielle, intramusculaire, intrapéritonéale, topique, sous-cutanée, intra-nasale, orale ou parentérale.

La composition pharmaceutique selon l'invention comprend de 10% à 90% en poids d'un fragment du FH par rapport au poids total de la composition. Préférentiellement, la composition pharmaceutique selon l'invention contient de 20 à 60% d'un fragment du FH par rapport au poids total de la composition.

Parmi les modes d'administration d'une protéine thérapeutique à l'intérieur de l'œil, l'injection intra-vitréale est une manière simple de libérer une protéine dans le segment postérieur de l'œil afin de minimiser l'exposition systémique. Cependant, l'injection répétée peut entrainer des complications telles que des hémorragies, des décollements de la rétine ou de la cataracte.

Afin de réduire le nombre d'injection et de maintenir à un niveau constant l'activité de la protéine thérapeutique, d'autres modes d'administration ont été conçus. Notamment, des polymères particulaires ou non et des lipides particulaires (liposomes, micelles, émulsions nanométriques) permettent la libération progressive de la protéine thérapeutique qui est encapsulée, ce qui réduit la toxicité et augmente sa durée de vie. Enfin, la composition pharmaceutique de l'invention comprend en outre un autre agent actif, tels que, par exemple, d'autres substances utilisées dans le traitement des pathologies oculaires. Typiquement, cet autre agent actif peut être présent dans la

composition pharmaceutique à raison d'au moins 20% en poids par rapport au poids total de ladite composition.

Le fragment du Facteur H selon l'invention peut être administré sous forme de DNA ou cDNA pour une expression génique en local. Aussi, un autre objet de l'invention est un polynucléotide comprenant la séquence d'acides nucléiques représentée en SEQ ID N°3 pour son utilisation dans le traitement et/ou la prévention d'une pathologie impliquant une néovascularisation.

Dans un mode de réalisation préféré, ledit polynucléotide comprend une séquence d'acides nucléiques choisie parmi dans le groupe constitué des séquences représentées en SEQ ID N°5, SEQ ID N°7, SEQ ID N°9, SEQ ID N°11, et SEQ ID N°13.

Un autre objet de l'invention est un vecteur d'expression comprenant le polynucléotide codant pour le fragment du facteur H de l'invention, ou une cassette d'expression comprenant ledit polynucléotide pour son utilisation dans le traitement et/ou la prévention d'une pathologie impliquant une néovascularisation.

Selon l'invention, les vecteurs d'expression appropriés pour une utilisation selon l'invention peuvent comprendre au moins un élément de contrôle d'expression fonctionnellement lié à la séquence d'acide nucléique. Les éléments de contrôle d'expression sont insérés dans le vecteur et permettent de réguler l'expression de la séquence d'acide nucléique. Des exemples d'éléments de contrôle d'expression incluent notamment des systèmes lac, le promoteur du phage lambda, les promoteurs de levure ou les promoteurs viraux. D'autres éléments opérationnels peuvent être incorporés, comme une séquence de tête, des codons de terminaison, des signaux de polyadénylation et des séquences nécessaires pour la transcription et la traduction ultérieure de la séquence d'acide nucléique dans le système hôte. Il sera compris par l'homme de l'art que la combinaison correcte des éléments de contrôle d'expression dépend du système hôte choisi. Il sera également entendu que le vecteur d'expression doit contenir les éléments supplémentaires nécessaires pour le transfert et la

réplication ultérieure du vecteur d'expression contenant la séquence d'acide nucléique dans le système hôte. De tels vecteurs sont facilement construits en utilisant des méthodes conventionnelles ou disponibles dans le commerce.

L'expression du polynucléotide de l'invention peut par exemple être réalisée localement par toute méthode de transfert du polynucléotide vectorisé par des méthodes virales ou non virales dans n'importe quelle cellule de l'œil. L'invention concerne donc une composition comprenant un polynucléotide selon l'invention pour son utilisation comme médicament de thérapie génique. Les moyens par lesquels le vecteur portant le polynucléotide peut être introduit dans les cellules comprennent notamment la microinjection, l'électroporation, la transduction ou la transfection à l'aide de DEAE-dextran, la lipofection, le phosphate de calcium ou d'autres procédures connues de l'homme de l'art.

Dans un mode de réalisation préféré, les vecteurs d'expression eucaryotes qui fonctionnent dans les cellules eucaryotes sont utilisés. Des exemples de tels vecteurs comprennent les vecteurs viraux tels que les rétrovirus, adénovirus, virus de l'herpès, virus de la vaccine, virus de la variole, le poliovirus, lentivirus, les vecteurs d'expression bactériens ou des plasmides tels que pcDNA5.

Des vecteurs viraux offrent l'avantage d'une bonne efficacité de transfection mais ne contrôlent pas la quantité de protéines sécrétées. La technologie de cellules encapsulées a été développée afin de pouvoir administrer une protéine thérapeutique de manière contrôlée, continue et à long terme dans le segment postérieur de l'œil. De plus, des techniques d'électroporation pour transfection spécifique du muscle ciliaire oculaire permettent d'utiliser le muscle ciliaire comme un réservoir de plasmides codant pour des protéines thérapeutiques et ainsi d'exprimer et de sécréter le fragment selon l'invention en intraoculaire et pendant une durée prolongée.

Dans un autre aspect, l'invention concerne une méthode thérapeutique pour le traitement d'une pathologie impliquant une néovascularisation, ladite méthode comprenant l'administration d'un fragment du facteur H comprenant la

séquence d'acides aminés représentée en SEQ ID N°2. Toutes les caractéristiques techniques mentionnées ci-avant sont applicables ici.

Dans un autre aspect, l'invention concerne l'utilisation d'un fragment du facteur H comprenant la séquence d'acides aminés représentée en SEQ ID N°2 pour l'obtention d'un médicament destiné à traiter une pathologie impliquant une néovascularisation. Toutes les caractéristiques techniques mentionnées ci-avant sont applicables ici.

Les exemples suivants sont donnés à titre illustratif seulement, et ne sauraient limiter la portée de l'invention.

EXEMPLES

Les inventeurs ont ici démontré le potentiel thérapeutique de fragments du FH dans des modèles pertinents de pathologies impliquant la néovascularisation. Pour cela, ils ont produits dans des cellules en culture plusieurs fragments du FH. Ils ont ensuite procédé à la purification de ces fragments. Le dosage de l'activité biologique des fragments a été testé in vitro sur la capacité des fragments du FH (1) à inhiber la lyse des érythrocytes de mouton par le C3b humain (activité liée au complexe C5b9) et (2) à dissocier la C3 convertase formée au préalable dans des plaques ELISA 96 puits (activité anti-C3 convertase). Enfin, les inventeurs ont mesuré l'inhibition de l'angiogenèse par les fragments produits dans le modèle d'induction de la CNV par laser chez le rat. Cette étude a permis de mettre en évidence pour la première fois et de façon inattendue, un rôle anti-angiogénique de fragments du FH.

I. Préparation des fragments du facteur H

Les inventeurs ont développé des fragments du FH comprenant divers domaines.

- la séquence des domaines SCR 1 à 7 du FH humain, telle que représentée en SEQ ID N° 4, et codée par la séquence nucléotidique SEQ ID N°5;
- la séquence des domaines SCR 1 à 18 du FH humain, telle que représentée en SEQ ID N°6, et codée par la séquence nucléotidique SEQ ID N°7;
- la séquence des domaines SCR 7 à 20 du FH humain, telle que représentée en SEQ ID N°8, et codée par la séquence nucléotidique SEQ ID N°9;
- la séquence des domaines SCR 7 à 18 du FH humain, telle que représentée en SEQ ID N°10, et codée par la séquence nucléotidique SEQ ID N°11,
- la séquence des domaines SCR 6 à 8 du FH humain, telle que représentée en SEQ ID N°12, et codée par la séquence nucléotidique SEQ ID N°13.
- la séquence des domaines SCR 1 à 4 du FH humain, telle que représentée en SEQ ID N°14 et codée par la séquence nucléotidique SEQ ID N°15;
- la séquence des domaines SCR 1 à 6 du FH humain, telle que représentée en SEQ ID N°16 et codée par la séquence nucléotidique SEQ ID N°17;
- la séquence des domaines SCR 8 à 20 du FH humain, telle que représentée en SEQ ID N°18 et codée par la séquence nucléotidique SEQ ID N°19;

Le nom, la nature et la séquence de ces fragments sont résumés dans le tableau ci-après:

Nom du fragment	**SCR du FH compris dans le fragment**	**Séquence d'acides aminés**	**Commentaires**
"1NT7"	SCR 1 à 7	SEQ ID N°4	Fragment selon l'invention
"1NT18"	SCR 1 à 18,	SEQ ID N°6	Fragment selon l'invention
"7CT20"	SCR 7 à 20	SEQ ID N°8	Fragment selon l'invention
"7CT18"	SCR 7 à 18	SEQ ID N°10	Fragment selon l'invention
"SCR6-8"	SCR 6 à 8	SEQ ID N°12	Fragment selon l'invention
"SCR1-4"	*SCR 1 à 4*	*SEQ ID N°14*	*Fragment comparatif*
"SCR1-6"	*SCR 1 à 6*	*SEQ ID N°16*	*Fragment comparatif*
"8CT20	*SCR 8 à 20*	*SEQ ID N°18*	*Fragment comparatif*

II. Production et purification des fragments du facteur H

Les séquences nucléiques des fragments de FH ont été clonées dans un vecteur plasmidique permettant l'expression de ces molécules dans des cellules eucaryotes. La sécrétion de ces molécules dans le surnageant de culture cellulaire est favorisée par l'utilisation en position N-terminale d'un peptide signal choisi judicieusement (MB7). La production des fragments est réalisée par transfection transitoire dans la lignée cellulaire humaine HEK 293F. Après 7 jours de production en mode batch, le surnageant est récolté, clarifié, concentré puis filtré.

La purification des fragments du FH s'effectue par chromatographie d'affinité sur colonne Ni-NTA ou colonne de cobalt par l'intermédiaire du tag hexahistidine ajouté en position C-terminale des fragments de FH. Le fragment FH 1NT18 ne contenant pas de tag en position C-terminale, a été purifié par une ou deux étapes de chromatographie échangeuse d'ions (SP-Sepharose et Q-Sepharose). Les fragments de FH élués ont été soumis à une dialyse contre du

tampon PBS puis concentrés si la concentration finale déterminée par absorbance à 280nm était inférieure à 500µg/ml.

III. Analyse de l'inhibition de l'angiogenèse

Les inventeurs ont évalué l'activité anti-angiogénique induite par chacun des fragments du FH décrit au point I. Pour ce faire, ils ont utilisé un modèle animal de néovascularisation choroïdienne, des rats Long Evans (Janvier Labs, Le Genest-Saint-Isle, France).

Matériel et Méthodes

Essai quantitatif pour la détermination de la néovascularisation choroïdienne.

Les rats ont été anesthésiés (à l'aide d'un mélange de kétamine/xylazine dans un ratio de 100µl/100mg) et les yeux ont été dilatés avec du mydriaticum et anesthésiés avec de la tétracaïne. Six impacts laser Argon situés à deux papilles du nerf optique ont été réalisés à intervalles réguliers. Ensuite, la cornée de ces rats a été protégée à l'aide d'une application d'un gel « Goniosol ». Puis, 3µl d'une solution saline seule ou d'une solution de FH diluée dans une solution saline ont été injectés dans le vitré des yeux de chaque rat. Deux temps d'injection ont été testés : 1- en préventif soit le jour même du laser et 2- en curatif soit 4 jours post-laser. Après sacrifice aux jours 7 ou 14 post-laser, les yeux des rats ont été énucléés puis fixés dans une solution de paraformaldéhyde. Seule la partie postérieure de l'œil (EPR/choroïde/sclère) a été prélevée puis coupée radialement. Après avoir bloqué les sites non spécifiques avec une solution de sérum de chèvre, les complexes EPR/choroïde/sclère ont été marqués avec un marqueur des cellules endothéliales dilué dans une solution saline. Les complexes EPR/choroïde/sclère sont alors montés entre lame et lamelle à l'aide d'un milieu de montage. Les marquages ont été observés à l'aide d'un microscope confocal « Zeiss » et des images de l'ensemble de l'impact laser, appelées Stacks, ont été prises. Ces images ont ensuite été

analysées à l'aide du logiciel « ImageJ » ainsi la surface de marquage a été quantifiée pour chaque impact et ce pour chaque œil de rat. Pour chaque expérimentation, au moins 3 groupes de 4 rats ont été expérimentés : 1- rats non injectés (groupe témoin), 2- rats injectés avec une solution saline (groupe test de l'injection) et 3- rats injectés avec une solution de FH.

Résultats

Les inventeurs ont mesuré l'inhibition de la néovascularisation choroïdienne conférée par les différents fragments du FH produits.

Ces résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous

Nom du fragment	**SCR du FH compris dans le fragment**	**Séquence d'acides aminés**	**Inhibition de la néovascularisation choroïdienne**	**Inhibition de la formation de MAC**
FH entier	SCR 1 à 20	SEQ ID N°1	76%	85%
"1NT7"	SCR 1 à 7	SEQ ID N°4	73%	69%
"1NT18"	SCR 1 à 18,	SEQ ID N°6	67%	--
"7CT20"	SCR 7 à 20	SEQ ID N°8	80%	63%
"7CT18"	SCR 7 à 18	SEQ ID N°10	--	--
"SCR6-8"	SCR 6 à 8	SEQ ID N°12	--	--
"SCR1-4"	SCR 1 à 4	SEQ ID N°14	0%	15%
"SCR1-6"	SCR 1 à 6	SEQ ID N°16	47%	40%
"8CT20	SCR 8 à 20	SEQ ID N°18	0%	0%

Ces résultats mettent clairement en évidence que les fragments selon l'invention, c'est-à-dire les fragments comprenant le domaine SCR7 du FH permettent une inhibition maximale de la néovascularisation choroïdienne.

A la connaissance des inventeurs, il s'agit des premiers essais montrant un rôle anti-angiogénique des fragments du FH comprenant le domaine SCR7.

Ces fragments apparaissent alors comme particulièrement pertinents pour le développement de stratégies de traitement de pathologies impliquant la néovascularisation.

Revendications

1. Fragment du Facteur H pour son utilisation dans le traitement et/ou la prévention d'une pathologie impliquant une néovascularisation, ledit fragment du Facteur H comprenant la séquence d'acides aminés représentée en SEQ ID N°2.

2. Fragment du Facteur H pour son utilisation selon la revendication **1**, ledit fragment comprenant une séquence d'acides aminés choisie dans le groupe constitué de SEQ ID N° 4, SEQ ID N° 6, SEQ ID N° 8, SEQ ID N° 10 et SEQ ID N° 12.

3. Fragment du Facteur H pour son utilisation selon la revendication **1**, ledit fragment comprenant la séquence d'acides aminés représentée en SEQ ID N°2 fusionnée avec les domaines SCR 1 à 4 du facteur H humain et/ou les domaines SCR 19 à 20 du facteur H humain.

4. Fragment du Facteur H pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications **1 à 3**, caractérisé en ce que ladite pathologie impliquant une néovascularisation est choisie dans le groupe constitué de la DMLA, la néovascularisation de l'iris, la néovascularisation intraoculaire, la néovascularisation cornéenne, la néovascularisation rétinienne, la néovascularisation choroïdienne, la rétinopathie ischémique, la rétinopathie radique, le glaucome néovasculaire, la rétinopathie diabétique, la rétinopathie de la prématurité, l'occlusion vasculaire veineuse, les vasculopathies prolifératives non tumorales et le cancer.

5. Fragment du Facteur H pour son utilisation selon la revendication **4**, caractérisé en ce que ledit cancer est choisi dans le groupe constitué des tumeurs intraoculaires vascularisées et/ ou vasculaires, des vasculopathies prolifératives

tumorales, et des tumeurs vasculaires d'origine vasculaire ou non telles que les hémangiomes choroidiens, les proliférations angiomateuses intrarétiniennes, les anastomoses choriorétiniennes ou les vasculopathies polypoidales.

6. Fragment du Facteur H pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications **1 à 4**, caractérisé en ce que la pathologie impliquant une néovascularisation est une pathologie oculaire choisie dans le groupe constitué de :

- la DMLA de forme néovasculaire,
- la néovascularisation choroïdienne, et
- les tumeurs oculaires d'origine vasculaire ou non.

7. Fragment du Facteur H pour son utilisation selon l'une quelconque des revendications **1 à 4**, caractérisé en ce que la pathologie impliquant une néovascularisation est la néovascularisation choroïdienne secondaire à la DMLA ou la néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie forte, à une inflammation intraoculaire ou à une choroïdite infectieuse ou non infectieuse.

8. Composition pharmaceutique comprenant un fragment du Facteur H comprenant la séquence d'acides aminés représentée en SEQ ID N°2 pour une utilisation dans le traitement et/ou la prévention d'une pathologie oculaire choisie parmi la DMLA, la néovascularisation de l'iris, la néovascularisation intraoculaire, la néovascularisation cornéenne, la néovascularisation rétinienne, la néovascularisation choroïdienne, la rétinopathie ischémique, la rétinopathie radique, le glaucome néovasculaire, la rétinopathie diabétique, la rétinopathie de la prématurité, l'occlusion vasculaire veineuse, les vasculopathies prolifératives non tumorales et le cancer.

9. Composition pharmaceutique comprenant un fragment du Facteur H comprenant la séquence d'acides aminés représentée en SEQ ID N°2 pour une utilisation selon la revendication 8, dans laquelle ledit cancer est choisi dans le groupe constitué des tumeurs intraoculaires vascularisées et/ ou vasculaires, des vasculopathies prolifératives tumorales, des tumeurs vasculaires d'origine vasculaire ou non telles que les hémangiomes choroidiens, les proliférations angiomateuses intrarétiniennes, les anastomoses choriorétiniennes ou les vasculopathies polypoidales).

10. Polynucléotide comprenant la séquence d'acides nucléiques représentée en SEQ ID N°3 pour son utilisation dans le traitement et/ou la prévention d'une pathologie impliquant une néovascularisation.

11. Polynucléotide pour son utilisation selon la revendication **10**, caractérisé en ce que ledit polynucléotide comprend une séquence d'acides nucléiques choisie dans le groupe constitué des séquences représentées en SEQ ID N°5, SEQ ID N°7, SEQ ID N°9, SEQ ID N°11, et SEQ ID N°13.

12. Vecteur d'expression comprenant le polynucléotide comprenant la séquence d'acides nucléiques représentée en SEQ ID N°3 pour son utilisation dans le traitement et/ou la prévention d'une pathologie impliquant une néovascularisation.

13. Composition comprenant un polynucléotide comprenant la séquence nucléotidique représentée en SEQ ID N°3 pour son utilisation comme médicament de thérapie génique.

listage de séquences

SEQUENCE LISTING

<110> INSERM
LFB

<120> Fragment du facteur H pour son utilisation comme agent anti-angiogénique

<130> BFF150382

<160> 19

<170> BiSSAP 1.3

<210> 1
<211> 1231
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 1

```
Met Arg Leu Leu Ala Lys Ile Ile Cys Leu Met Leu Trp Ala Ile Cys
1               5                  10                  15
Val Ala Glu Asp Cys Asn Glu Leu Pro Pro Arg Arg Asn Thr Glu Ile
            20                  25                  30
Leu Thr Gly Ser Trp Ser Asp Gln Thr Tyr Pro Glu Gly Thr Gln Ala
        35                  40                  45
Ile Tyr Lys Cys Arg Pro Gly Tyr Arg Ser Leu Gly Asn Val Ile Met
    50                  55                  60
Val Cys Arg Lys Gly Glu Trp Val Ala Leu Asn Pro Leu Arg Lys Cys
65                  70                  75                  80
Gln Lys Arg Pro Cys Gly His Pro Gly Asp Thr Pro Phe Gly Thr Phe
                85                  90                  95
Thr Leu Thr Gly Gly Asn Val Phe Glu Tyr Gly Val Lys Ala Val Tyr
            100                 105                 110
Thr Cys Asn Glu Gly Tyr Gln Leu Leu Gly Glu Ile Asn Tyr Arg Glu
        115                 120                 125
Cys Asp Thr Asp Gly Trp Thr Asn Asp Ile Pro Ile Cys Glu Val Val
    130                 135                 140
Lys Cys Leu Pro Val Thr Ala Pro Glu Asn Gly Lys Ile Val Ser Ser
145                 150                 155                 160
Ala Met Glu Pro Asp Arg Glu Tyr His Phe Gly Gln Ala Val Arg Phe
                165                 170                 175
Val Cys Asn Ser Gly Tyr Lys Ile Glu Gly Asp Glu Glu Met His Cys
            180                 185                 190
Ser Asp Asp Gly Phe Trp Ser Lys Glu Lys Pro Lys Cys Val Glu Ile
        195                 200                 205
Ser Cys Lys Ser Pro Asp Val Ile Asn Gly Ser Pro Ile Ser Gln Lys
    210                 215                 220
Ile Ile Tyr Lys Glu Asn Glu Arg Phe Gln Tyr Lys Cys Asn Met Gly
225                 230                 235                 240
Tyr Glu Tyr Ser Glu Arg Gly Asp Ala Val Cys Thr Glu Ser Gly Trp
                245                 250                 255
Arg Pro Leu Pro Ser Cys Glu Glu Lys Ser Cys Asp Asn Pro Tyr Ile
            260                 265                 270
Pro Asn Gly Asp Tyr Ser Pro Leu Arg Ile Lys His Arg Thr Gly Asp
        275                 280                 285
Glu Ile Thr Tyr Gln Cys Arg Asn Gly Phe Tyr Pro Ala Thr Arg Gly
    290                 295                 300
Asn Thr Ala Lys Cys Thr Ser Thr Gly Trp Ile Pro Ala Pro Arg Cys
305                 310                 315                 320
Thr Leu Lys Pro Cys Asp Tyr Pro Asp Ile Lys His Gly Gly Leu Tyr
                325                 330                 335
His Glu Asn Met Arg Arg Pro Tyr Phe Pro Val Ala Val Gly Lys Tyr
            340                 345                 350
Tyr Ser Tyr Tyr Cys Asp Glu His Phe Glu Thr Pro Ser Gly Ser Tyr
        355                 360                 365
Trp Asp His Ile His Cys Thr Gln Asp Gly Trp Ser Pro Ala Val Pro
    370                 375                 380
Cys Leu Arg Lys Cys Tyr Phe Pro Tyr Leu Glu Asn Gly Tyr Asn Gln
```

385 390 395 400
Asn Tyr Gly Arg Lys Phe Val Gln Gly Lys Ser Ile Asp Val Ala Cys
405 410 415
His Pro Gly Tyr Ala Leu Pro Lys Ala Gln Thr Thr Val Thr Cys Met
420 425 430
Glu Asn Gly Trp Ser Pro Thr Pro Arg Cys Ile Arg Val Lys Thr Cys
435 440 445
Ser Lys Ser Ser Ile Asp Ile Glu Asn Gly Phe Ile Ser Glu Ser Gln
450 455 460
Tyr Thr Tyr Ala Leu Lys Glu Lys Ala Lys Tyr Gln Cys Lys Leu Gly
465 470 475 480
Tyr Val Thr Ala Asp Gly Glu Thr Ser Gly Ser Ile Thr Cys Gly Lys
485 490 495
Asp Gly Trp Ser Ala Gln Pro Thr Cys Ile Lys Ser Cys Asp Ile Pro
500 505 510
Val Phe Met Asn Ala Arg Thr Lys Asn Asp Phe Thr Trp Phe Lys Leu
515 520 525
Asn Asp Thr Leu Asp Tyr Glu Cys His Asp Gly Tyr Glu Ser Asn Thr
530 535 540
Gly Ser Thr Thr Gly Ser Ile Val Cys Gly Tyr Asn Gly Trp Ser Asp
545 550 555 560
Leu Pro Ile Cys Tyr Glu Arg Glu Cys Glu Leu Pro Lys Ile Asp Val
565 570 575
His Leu Val Pro Asp Arg Lys Lys Asp Gln Tyr Lys Val Gly Glu Val
580 585 590
Leu Lys Phe Ser Cys Lys Pro Gly Phe Thr Ile Val Gly Pro Asn Ser
595 600 605
Val Gln Cys Tyr His Phe Gly Leu Ser Pro Asp Leu Pro Ile Cys Lys
610 615 620
Glu Gln Val Gln Ser Cys Gly Pro Pro Pro Glu Leu Leu Asn Gly Asn
625 630 635 640
Val Lys Glu Lys Thr Lys Glu Glu Tyr Gly His Ser Glu Val Val Glu
645 650 655
Tyr Tyr Cys Asn Pro Arg Phe Leu Met Lys Gly Pro Asn Lys Ile Gln
660 665 670
Cys Val Asp Gly Glu Trp Thr Thr Leu Pro Val Cys Ile Val Glu Glu
675 680 685
Ser Thr Cys Gly Asp Ile Pro Glu Leu Glu His Gly Trp Ala Gln Leu
690 695 700
Ser Ser Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Glu Phe Asn Cys Ser
705 710 715 720
Glu Ser Phe Thr Met Ile Gly His Arg Ser Ile Thr Cys Ile His Gly
725 730 735
Val Trp Thr Gln Leu Pro Gln Cys Val Ala Ile Asp Lys Leu Lys Lys
740 745 750
Cys Lys Ser Ser Asn Leu Ile Ile Leu Glu Glu His Leu Lys Asn Lys
755 760 765
Lys Glu Phe Asp His Asn Ser Asn Ile Arg Tyr Arg Cys Arg Gly Lys
770 775 780
Glu Gly Trp Ile His Thr Val Cys Ile Asn Gly Arg Trp Asp Pro Glu
785 790 795 800
Val Asn Cys Ser Met Ala Gln Ile Gln Leu Cys Pro Pro Pro Pro Gln
805 810 815
Ile Pro Asn Ser His Asn Met Thr Thr Thr Leu Asn Tyr Arg Asp Gly
820 825 830
Glu Lys Val Ser Val Leu Cys Gln Glu Asn Tyr Leu Ile Gln Glu Gly
835 840 845
Glu Glu Ile Thr Cys Lys Asp Gly Arg Trp Gln Ser Ile Pro Leu Cys
850 855 860
Val Glu Lys Ile Pro Cys Ser Gln Pro Pro Gln Ile Glu His Gly Thr
865 870 875 880
Ile Asn Ser Ser Arg Ser Ser Gln Glu Ser Tyr Ala His Gly Thr Lys
885 890 895
Leu Ser Tyr Thr Cys Glu Gly Gly Phe Arg Ile Ser Glu Glu Asn Glu
900 905 910
Thr Thr Cys Tyr Met Gly Lys Trp Ser Ser Pro Pro Gln Cys Glu Gly
915 920 925
Leu Pro Cys Lys Ser Pro Pro Glu Ile Ser His Gly Val Val Ala His

listage de séquences

```
    930                 935                 940
Met Ser Asp Ser Tyr Gln Tyr Gly Glu Glu Val Thr Tyr Lys Cys Phe
945                 950                 955                 960
Glu Gly Phe Gly Ile Asp Gly Pro Ala Ile Ala Lys Cys Leu Gly Glu
                965                 970                 975
Lys Trp Ser His Pro Pro Ser Cys Ile Lys Thr Asp Cys Leu Ser Leu
            980                 985                 990
Pro Ser Phe Glu Asn Ala Ile Pro Met Gly Glu Lys Lys Asp Val Tyr
        995                 1000                1005
Lys Ala Gly Glu Gln Val Thr Tyr Thr Cys Ala Thr Tyr Tyr Lys Met
    1010                1015                1020
Asp Gly Ala Ser Asn Val Thr Cys Ile Asn Ser Arg Trp Thr Gly Arg
1025                1030                1035                1040
Pro Thr Cys Arg Asp Thr Ser Cys Val Asn Pro Pro Thr Val Gln Asn
                1045                1050                1055
Ala Tyr Ile Val Ser Arg Gln Met Ser Lys Tyr Pro Ser Gly Glu Arg
            1060                1065                1070
Val Arg Tyr Gln Cys Arg Ser Pro Tyr Glu Met Phe Gly Asp Glu Glu
        1075                1080                1085
Val Met Cys Leu Asn Gly Asn Trp Thr Glu Pro Pro Gln Cys Lys Asp
    1090                1095                1100
Ser Thr Gly Lys Cys Gly Pro Pro Pro Pro Ile Asp Asn Gly Asp Ile
1105                1110                1115                1120
Thr Ser Phe Pro Leu Ser Val Tyr Ala Pro Ala Ser Ser Val Glu Tyr
                1125                1130                1135
Gln Cys Gln Asn Leu Tyr Gln Leu Glu Gly Asn Lys Arg Ile Thr Cys
            1140                1145                1150
Arg Asn Gly Gln Trp Ser Glu Pro Pro Lys Cys Leu His Pro Cys Val
        1155                1160                1165
Ile Ser Arg Glu Ile Met Glu Asn Tyr Asn Ile Ala Leu Arg Trp Thr
    1170                1175                1180
Ala Lys Gln Lys Leu Tyr Ser Arg Thr Gly Glu Ser Val Glu Phe Val
1185                1190                1195                1200
Cys Lys Arg Gly Tyr Arg Leu Ser Ser Arg Ser His Thr Leu Arg Thr
                1205                1210                1215
Thr Cys Trp Asp Gly Lys Leu Glu Tyr Pro Thr Cys Ala Lys Arg
            1220                1225                1230
```

<210> 2
<211> 54
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> SCR7

<400> 2

```
Cys Tyr Phe Pro Tyr Leu Glu Asn Gly Tyr Asn Gln Asn Tyr Gly Arg
1               5                   10                  15
Lys Phe Val Gln Gly Lys Ser Ile Asp Val Ala Cys His Pro Gly Tyr
            20                  25                  30
Ala Leu Pro Lys Ala Gln Thr Thr Val Thr Cys Met Glu Asn Gly Trp
        35                  40                  45
Ser Pro Thr Pro Arg Cys
    50
```

<210> 3
<211> 162
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> SCR7 -DNA

<400> 3

```
tgttatttcc cttacctgga gaacggctac aaccagaatt acgggcgcaa atttgtgcag     60

ggcaagagca tcgacgtggc ttgccatccc ggctatgctc tgcctaaggc acagaccaca    120
```

listage de séquences

gtgacctgta tggagaatgg gtggtcccct acaccaaggt gc 162

<210> 4
<211> 458
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> SCR1-7

<400> 4

```
Met Arg Trp Ser Trp Ile Phe Leu Leu Leu Leu Ser Ile Thr Ser Ala
1               5                  10                  15
Asn Ala Glu Asp Cys Asn Glu Leu Pro Pro Arg Arg Asn Thr Glu Ile
            20                  25                  30
Leu Thr Gly Ser Trp Ser Asp Gln Thr Tyr Pro Glu Gly Thr Gln Ala
        35                  40                  45
Ile Tyr Lys Cys Arg Pro Gly Tyr Arg Ser Leu Gly Asn Val Ile Met
    50                  55                  60
Val Cys Arg Lys Gly Glu Trp Val Ala Leu Asn Pro Leu Arg Lys Cys
65                  70                  75                  80
Gln Lys Arg Pro Cys Gly His Pro Gly Asp Thr Pro Phe Gly Thr Phe
                85                  90                  95
Thr Leu Thr Gly Gly Asn Val Phe Glu Tyr Gly Val Lys Ala Val Tyr
            100                 105                 110
Thr Cys Asn Glu Gly Tyr Gln Leu Leu Gly Glu Ile Asn Tyr Arg Glu
        115                 120                 125
Cys Asp Thr Asp Gly Trp Thr Asn Asp Ile Pro Ile Cys Glu Val Val
    130                 135                 140
Lys Cys Leu Pro Val Thr Ala Pro Glu Asn Gly Lys Ile Val Ser Ser
145                 150                 155                 160
Ala Met Glu Pro Asp Arg Glu Tyr His Phe Gly Gln Ala Val Arg Phe
                165                 170                 175
Val Cys Asn Ser Gly Tyr Lys Ile Glu Gly Asp Glu Glu Met His Cys
            180                 185                 190
Ser Asp Asp Gly Phe Trp Ser Lys Glu Lys Pro Lys Cys Val Glu Ile
        195                 200                 205
Ser Cys Lys Ser Pro Asp Val Ile Asn Gly Ser Pro Ile Ser Gln Lys
    210                 215                 220
Ile Ile Tyr Lys Glu Asn Glu Arg Phe Gln Tyr Lys Cys Asn Met Gly
225                 230                 235                 240
Tyr Glu Tyr Ser Glu Arg Gly Asp Ala Val Cys Thr Glu Ser Gly Trp
                245                 250                 255
Arg Pro Leu Pro Ser Cys Glu Glu Lys Ser Cys Asp Asn Pro Tyr Ile
            260                 265                 270
Pro Asn Gly Asp Tyr Ser Pro Leu Arg Ile Lys His Arg Thr Gly Asp
        275                 280                 285
Glu Ile Thr Tyr Gln Cys Arg Asn Gly Phe Tyr Pro Ala Thr Arg Gly
    290                 295                 300
Asn Thr Ala Lys Cys Thr Ser Thr Gly Trp Ile Pro Ala Pro Arg Cys
305                 310                 315                 320
Thr Leu Lys Pro Cys Asp Tyr Pro Asp Ile Lys His Gly Gly Leu Tyr
                325                 330                 335
His Glu Asn Met Arg Arg Pro Tyr Phe Pro Val Ala Val Gly Lys Tyr
            340                 345                 350
Tyr Ser Tyr Tyr Cys Asp Glu His Phe Glu Thr Pro Ser Gly Ser Tyr
        355                 360                 365
Trp Asp His Ile His Cys Thr Gln Asp Gly Trp Ser Pro Ala Val Pro
    370                 375                 380
Cys Leu Arg Lys Cys Tyr Phe Pro Tyr Leu Glu Asn Gly Tyr Asn Gln
385                 390                 395                 400
Asn Tyr Gly Arg Lys Phe Val Gln Gly Lys Ser Ile Asp Val Ala Cys
                405                 410                 415
His Pro Gly Tyr Ala Leu Pro Lys Ala Gln Thr Thr Val Thr Cys Met
            420                 425                 430
Glu Asn Gly Trp Ser Pro Thr Pro Arg Cys Ile Arg Val Lys Thr Gly
```

listage de séquences

435 440 445
Ala Ser Gly Ser His His His His His His
450 455

<210> 5
<211> 1440
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> SCR1-7 DNA

<400> 5
atgcgatggt cttggatttt tctgctgctg ctgtctatca cttctgctaa cgctgaggac 60

tgtaacgaac tgcccccacg aaggaatacc gaaatcctga cagggagttg gtcagaccag 120

acctaccccg agggaacaca ggcaatctat aaatgcagac ctgggtacag gagcctggga 180

aatgtgatta tggtctgtag gaagggagag tgggtggccc tgaacccact gcggaaatgc 240

cagaagagac catgtggaca ccccggcgac acacctttcg ggacttttac cctgacaggc 300

gggaacgtgt tcgaatatgg agtgaaggcc gtctacactt gcaatgaggg ctatcagctg 360

ctgggggaaa tcaactaccg cgagtgtgac actgatggct ggaccaatga tatccctatt 420

tgcgaagtgg tcaaatgtct gccagtgacc gcacccgaga acgggaagat cgtcagctcc 480

gccatggaac cagaccgaga gtaccacttc ggacaggctg tgcggtttgt ctgcaattcc 540

ggatataaga tcgagggcga tgaggaaatg cattgttctg acgatggatt ctggagtaag 600

gaaaaaccta agtgcgtgga gattagctgt aaatcccctg acgtgatcaa cggctctcca 660

attagtcaga aaatcatcta caaggagaat gaacgctttc agtataagtg caacatgggc 720

tatgaatact ctgagcgagg ggatgccgtg tgcaccgaga gtggatggcg acccctgcct 780

tcctgcgagg aaaaatcttg tgacaacccc tacatcccta atggggatta ttccccactg 840

cgcatcaagc accgaactgg agacgagatt acctaccagt gcaggaatgg cttctacccc 900

gctacacgcg gcaacactgc aaagtgtact tctaccggat ggattcccgc tccccggtgc 960

acactgaaac cttgtgacta cccagatatt aagcacggag gcctgtacca tgagaatatg 1020

cggagaccat atttccccgt ggcagtcggc aagtactatt cctactattg cgatgaacac 1080

tttgagaccc ccagcggctc ctattgggac cacatccatt gcacacagga tgggtggtct 1140

cctgccgtgc catgcctgcg aaaatgttat ttcccttacc tggagaacgg ctacaaccag 1200

aattacgggc gcaaatttgt gcagggcaag agcatcgacg tggcttgcca tcccggctat 1260

gctctgccta aggcacagac cacagtgacc tgtatggaga atgggtggtc ccctacacca 1320

aggtgcatcc gcgtgaaaac tggcgctagc ggcagccacc accatcacca ccattgataa 1380

ggatccagac atgataagat acattgatga gtttggacaa accacaacta gaatgcagtg 1440

<210> 6
<211> 1102
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

listage de séquences

<223> SCR 1-18

<400> 6

```
Met Arg Trp Ser Trp Ile Phe Leu Leu Leu Leu Ser Ile Thr Ser Ala
1               5                  10                  15
Asn Ala Glu Asp Cys Asn Glu Leu Pro Pro Arg Arg Asn Thr Glu Ile
            20                  25                  30
Leu Thr Gly Ser Trp Ser Asp Gln Thr Tyr Pro Glu Gly Thr Gln Ala
        35                  40                  45
Ile Tyr Lys Cys Arg Pro Gly Tyr Arg Ser Leu Gly Asn Val Ile Met
    50                  55                  60
Val Cys Arg Lys Gly Glu Trp Val Ala Leu Asn Pro Leu Arg Lys Cys
65                  70                  75                  80
Gln Lys Arg Pro Cys Gly His Pro Gly Asp Thr Pro Phe Gly Thr Phe
                85                  90                  95
Thr Leu Thr Gly Gly Asn Val Phe Glu Tyr Gly Val Lys Ala Val Tyr
            100                 105                 110
Thr Cys Asn Glu Gly Tyr Gln Leu Leu Gly Glu Ile Asn Tyr Arg Glu
        115                 120                 125
Cys Asp Thr Asp Gly Trp Thr Asn Asp Ile Pro Ile Cys Glu Val Val
    130                 135                 140
Lys Cys Leu Pro Val Thr Ala Pro Glu Asn Gly Lys Ile Val Ser Ser
145                 150                 155                 160
Ala Met Glu Pro Asp Arg Glu Tyr His Phe Gly Gln Ala Val Arg Phe
                165                 170                 175
Val Cys Asn Ser Gly Tyr Lys Ile Glu Gly Asp Glu Glu Met His Cys
            180                 185                 190
Ser Asp Asp Gly Phe Trp Ser Lys Glu Lys Pro Lys Cys Val Glu Ile
        195                 200                 205
Ser Cys Lys Ser Pro Asp Val Ile Asn Gly Ser Pro Ile Ser Gln Lys
    210                 215                 220
Ile Ile Tyr Lys Glu Asn Glu Arg Phe Gln Tyr Lys Cys Asn Met Gly
225                 230                 235                 240
Tyr Glu Tyr Ser Glu Arg Gly Asp Ala Val Cys Thr Glu Ser Gly Trp
                245                 250                 255
Arg Pro Leu Pro Ser Cys Glu Glu Lys Ser Cys Asp Asn Pro Tyr Ile
            260                 265                 270
Pro Asn Gly Asp Tyr Ser Pro Leu Arg Ile Lys His Arg Thr Gly Asp
        275                 280                 285
Glu Ile Thr Tyr Gln Cys Arg Asn Gly Phe Tyr Pro Ala Thr Arg Gly
    290                 295                 300
Asn Thr Ala Lys Cys Thr Ser Thr Gly Trp Ile Pro Ala Pro Arg Cys
305                 310                 315                 320
Thr Leu Lys Pro Cys Asp Tyr Pro Asp Ile Lys His Gly Gly Leu Tyr
                325                 330                 335
His Glu Asn Met Arg Arg Pro Tyr Phe Pro Val Ala Val Gly Lys Tyr
            340                 345                 350
Tyr Ser Tyr Tyr Cys Asp Glu His Phe Glu Thr Pro Ser Gly Ser Tyr
        355                 360                 365
Trp Asp His Ile His Cys Thr Gln Asp Gly Trp Ser Pro Ala Val Pro
    370                 375                 380
Cys Leu Arg Lys Cys Tyr Phe Pro Tyr Leu Glu Asn Gly Tyr Asn Gln
385                 390                 395                 400
Asn Tyr Gly Arg Lys Phe Val Gln Gly Lys Ser Ile Asp Val Ala Cys
                405                 410                 415
His Pro Gly Tyr Ala Leu Pro Lys Ala Gln Thr Thr Val Thr Cys Met
            420                 425                 430
Glu Asn Gly Trp Ser Pro Thr Pro Arg Cys Ile Arg Val Lys Thr Cys
        435                 440                 445
Ser Lys Ser Ser Ile Asp Ile Glu Asn Gly Phe Ile Ser Glu Ser Gln
    450                 455                 460
Tyr Thr Tyr Ala Leu Lys Glu Lys Ala Lys Tyr Gln Cys Lys Leu Gly
465                 470                 475                 480
Tyr Val Thr Ala Asp Gly Glu Thr Ser Gly Ser Ile Thr Cys Gly Lys
                485                 490                 495
Asp Gly Trp Ser Ala Gln Pro Thr Cys Ile Lys Ser Cys Asp Ile Pro
            500                 505                 510
Val Phe Met Asn Ala Arg Thr Lys Asn Asp Phe Thr Trp Phe Lys Leu
```

listage de séquences

```
        515                 520                 525
Asn Asp Thr Leu Asp Tyr Glu Cys His Asp Gly Tyr Glu Ser Asn Thr
    530                 535                 540
Gly Ser Thr Thr Gly Ser Ile Val Cys Gly Tyr Asn Gly Trp Ser Asp
545                 550                 555                 560
Leu Pro Ile Cys Tyr Glu Arg Glu Cys Glu Leu Pro Lys Ile Asp Val
                565                 570                 575
His Leu Val Pro Asp Arg Lys Lys Asp Gln Tyr Lys Val Gly Glu Val
            580                 585                 590
Leu Lys Phe Ser Cys Lys Pro Gly Phe Thr Ile Val Gly Pro Asn Ser
        595                 600                 605
Val Gln Cys Tyr His Phe Gly Leu Ser Pro Asp Leu Pro Ile Cys Lys
    610                 615                 620
Glu Gln Val Gln Ser Cys Gly Pro Pro Pro Glu Leu Leu Asn Gly Asn
625                 630                 635                 640
Val Lys Glu Lys Thr Lys Glu Glu Tyr Gly His Ser Glu Val Val Glu
                645                 650                 655
Tyr Tyr Cys Asn Pro Arg Phe Leu Met Lys Gly Pro Asn Lys Ile Gln
            660                 665                 670
Cys Val Asp Gly Glu Trp Thr Thr Leu Pro Val Cys Ile Val Glu Glu
        675                 680                 685
Ser Thr Cys Gly Asp Ile Pro Glu Leu Glu His Gly Trp Ala Gln Leu
    690                 695                 700
Ser Ser Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Glu Phe Asn Cys Ser
705                 710                 715                 720
Glu Ser Phe Thr Met Ile Gly His Arg Ser Ile Thr Cys Ile His Gly
                725                 730                 735
Val Trp Thr Gln Leu Pro Gln Cys Val Ala Ile Asp Lys Leu Lys Lys
            740                 745                 750
Cys Lys Ser Ser Asn Leu Ile Ile Leu Glu Glu His Leu Lys Asn Lys
        755                 760                 765
Lys Glu Phe Asp His Asn Ser Asn Ile Arg Tyr Arg Cys Arg Gly Lys
    770                 775                 780
Glu Gly Trp Ile His Thr Val Cys Ile Asn Gly Arg Trp Asp Pro Glu
785                 790                 795                 800
Val Asn Cys Ser Met Ala Gln Ile Gln Leu Cys Pro Pro Pro Pro Gln
                805                 810                 815
Ile Pro Asn Ser His Asn Met Thr Thr Thr Leu Asn Tyr Arg Asp Gly
            820                 825                 830
Glu Lys Val Ser Val Leu Cys Gln Glu Asn Tyr Leu Ile Gln Glu Gly
        835                 840                 845
Glu Glu Ile Thr Cys Lys Asp Gly Arg Trp Gln Ser Ile Pro Leu Cys
    850                 855                 860
Val Glu Lys Ile Pro Cys Ser Gln Pro Pro Gln Ile Glu His Gly Thr
865                 870                 875                 880
Ile Asn Ser Ser Arg Ser Ser Gln Glu Ser Tyr Ala His Gly Thr Lys
                885                 890                 895
Leu Ser Tyr Thr Cys Glu Gly Gly Phe Arg Ile Ser Glu Glu Asn Glu
            900                 905                 910
Thr Thr Cys Tyr Met Gly Lys Trp Ser Ser Pro Pro Gln Cys Glu Gly
        915                 920                 925
Leu Pro Cys Lys Ser Pro Pro Glu Ile Ser His Gly Val Val Ala His
    930                 935                 940
Met Ser Asp Ser Tyr Gln Tyr Gly Glu Glu Val Thr Tyr Lys Cys Phe
945                 950                 955                 960
Glu Gly Phe Gly Ile Asp Gly Pro Ala Ile Ala Lys Cys Leu Gly Glu
                965                 970                 975
Lys Trp Ser His Pro Pro Ser Cys Ile Lys Thr Asp Cys Leu Ser Leu
            980                 985                 990
Pro Ser Phe Glu Asn Ala Ile Pro Met Gly Glu Lys Lys Asp Val Tyr
        995                 1000                1005
Lys Ala Gly Glu Gln Val Thr Tyr Thr Cys Ala Thr Tyr Tyr Lys Met
    1010                1015                1020
Asp Gly Ala Ser Asn Val Thr Cys Ile Asn Ser Arg Trp Thr Gly Arg
1025                1030                1035                1040
Pro Thr Cys Arg Asp Thr Ser Cys Val Asn Pro Pro Thr Val Gln Asn
                1045                1050                1055
Ala Tyr Ile Val Ser Arg Gln Met Ser Lys Tyr Pro Ser Gly Glu Arg
```

1060 1065 1070
Val Arg Tyr Gln Cys Arg Ser Pro Tyr Glu Met Phe Gly Asp Glu Glu
1075 1080 1085
Val Met Cys Leu Asn Gly Asn Trp Thr Glu Pro Pro Gln Cys
1090 1095 1100

<210> 7
<211> 3306
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> SCR1-18 DNA

<400> 7
atgcgatggt cttggatttt tctgctgctg ctgtctatca cttctgctaa cgctgaggac 60

tgtaacgaac tgcccccacg aaggaatacc gaaatcctga cagggagttg gtcagaccag 120

acctaccccg agggaacaca ggcaatctat aaatgcagac ctgggtacag gagcctggga 180

aatgtgatta tggtctgtag gaagggagag tgggtggccc tgaacccact gcggaaatgc 240

cagaagagac catgtggaca ccccggcgac acacctttcg ggacttttac cctgacaggc 300

gggaacgtgt tcgaatatgg agtgaaggcc gtctacactt gcaatgaggg ctatcagctg 360

ctgggggaaa tcaactaccg cgagtgtgac actgatggct ggaccaatga tatccctatt 420

tgcgaagtgg tcaaatgtct gccagtgacc gcacccgaga acgggaagat cgtcagctcc 480

gccatggaac cagaccgaga gtaccacttc ggacaggctg tgcggtttgt ctgcaattcc 540

ggatataaga tcgagggcga tgaggaaatg cattgttctg acgatggatt ctggagtaag 600

gaaaaaccta agtgcgtgga gattagctgt aaatcccctg acgtgatcaa cggctctcca 660

attagtcaga aaatcatcta caaggagaat gaacgctttc agtataagtg caacatgggc 720

tatgaatact ctgagcgagg ggatgccgtg tgcaccgaga gtggatggcg acccctgcct 780

tcctgcgagg aaaaatcttg tgacaacccc tacatcccta atggggatta ttccccactg 840

cgcatcaagc accgaactgg agacgagatt acctaccagt gcaggaatgg cttctacccc 900

gctacacgcg gcaacactgc aaagtgtact tctaccggat ggattcccgc tccccggtgc 960

acactgaaac cttgtgacta cccagatatt aagcacggag gcctgtacca tgagaatatg 1020

cggagaccat atttccccgt ggcagtcggc aagtactatt cctactattg cgatgaacac 1080

tttgagaccc ccagcggctc ctattgggac cacatccatt gcacacagga tgggtggtct 1140

cctgccgtgc catgcctgcg aaaatgttat ttcccttacc tggagaacgg ctacaaccag 1200

aattacgggc gcaaatttgt gcagggcaag agcatcgacg tggcttgcca tcccggctat 1260

gctctgccta aggcacagac cacagtgacc tgtatggaga atgggtggtc ccctacacca 1320

aggtgcatcc gcgtgaaaac ttgttctaag agcagcatcg acattgaaaa cgggttcatt 1380

tctgagagtc agtatacata cgccctgaaa gagaaggcta aataccagtg caagctggga 1440

tatgtgacag ccgacggcga aacttcaggg agcatcacct gcgggaaaga tggatggtcc 1500

gcccagccta cctgcatcaa gtcttgtgac attccagtgt ttatgaacgc tagaacaaag 1560

aacgatttca cttggttcaa gctgaatgac actctggatt acgaatgcca cgacggctat 1620

gagtccaata ccggatctac taccggcagt atcgtgtgcg gctacaacgg gtggagcgac 1680

ctgcccatct gctatgagcg ggaatgtgag ctgccaaaaa ttgatgtgca cctggtcccc 1740

gacagaaaga aagatcagta caaagtgggc gaggtcctga aattcagctg caagcccggg 1800

tttaccatcg tgggacctaa cagcgtccag tgttatcatt tcgggctgtc ccccgatctg 1860

cctatttgca aggagcaggt gcagagctgt ggaccacctc cagaactgct gaacggaaat 1920

gtgaaggaga aaacaaagga ggaatacggc cacagcgaag tggtcgagta ctattgcaat 1980

ccacggtttc tgatgaaagg ccccaacaag atccagtgcg tggacgggga gtggacaact 2040

ctgcccgtgt gcatcgtcga ggaatccacc tgtggcgata ttccagaact ggagcatggg 2100

tgggcacagc tgtcaagccc cccttactat tacggcgaca gcgtggaatt caactgctcc 2160

gagtctttta caatgatcgg acacagatcc atcacttgta ttcatggcgt gtggacccag 2220

ctgccacagt gcgtcgccat tgacaaactg aagaaatgca agtcctctaa tctgatcatt 2280

ctggaggaac acctgaagaa caagaaggaa ttcgatcata actctaatat caggtaccgc 2340

tgccgaggaa aggagggctg gattcacacc gtgtgcatta atgggaggtg ggaccccgaa 2400

gtcaactgct ctatggcaca gatccagctg tgcccaccac ctccacagat tcctaacagt 2460

cataatatga ccacaactct gaattacagg gacggcgaga aggtgtctgt cctgtgccag 2520

gaaaactatc tgatccagga gggagaggaa attacctgta aagatggccg ctggcagtca 2580

atccctctgt gcgtggaaaa gattccatgt agccagcccc ctcagatcga gcacggaaca 2640

attaatagtt cacggagctc ccaggagagt tacgctcatg gcaccaagct gtcatataca 2700

tgcgaagggg gattcagaat cagcgaggaa aacgagacca catgttacat gggcaaatgg 2760

tctagtccac cccagtgcga agggctgcct tgtaagagtc ctccagagat ttcacacgga 2820

gtggtcgcac atatgagtga ctcatatcag tacggcgagg aagtgacata caaatgcttc 2880

gagggctttg ggatcgacgg ccctgccatt gctaaatgtc tgggagaaaa gtggtcacac 2940

ccccctagct gcatcaagac tgactgtctg tcactgccca gctttgaaaa tgctattcct 3000

atgggggaga agaaagacgt gtacaaagca ggagagcagg tcacatatac ttgcgccaca 3060

tattacaaga tggacggcgc ttcaaacgtg acttgtatca atagccggtg gaccgggaga 3120

cctacatgca gggatactag ctgcgtgaac ccacccaccg tccagaatgc ctacatcgtg 3180

agccggcaga tgtctaagta tccaagtggc gaacgggtga gataccagtg ccgcagcccc 3240

tatgagatgt tcggcgacga ggaagtgatg tgcctgaacg ggaattggac cgagcctcca 3300

cagtgc 3306

<210> 8
<211> 874
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> SCR 7-20

listage de séquences

<400> 8

```
Met Arg Trp Ser Trp Ile Phe Leu Leu Leu Leu Ser Ile Thr Ser Ala
1               5                  10                  15
Asn Ala Ala Ser Gly Cys Tyr Phe Pro Tyr Leu Glu Asn Gly Tyr Asn
            20                  25                  30
Gln Asn Tyr Gly Arg Lys Phe Val Gln Gly Lys Ser Ile Asp Val Ala
        35                  40                  45
Cys His Pro Gly Tyr Ala Leu Pro Lys Ala Gln Thr Thr Val Thr Cys
    50                  55                  60
Met Glu Asn Gly Trp Ser Pro Thr Pro Arg Cys Ile Arg Val Lys Thr
65                  70                  75                  80
Cys Ser Lys Ser Ser Ile Asp Ile Glu Asn Gly Phe Ile Ser Glu Ser
                85                  90                  95
Gln Tyr Thr Tyr Ala Leu Lys Glu Lys Ala Lys Tyr Gln Cys Lys Leu
            100                 105                 110
Gly Tyr Val Thr Ala Asp Gly Glu Thr Ser Gly Ser Ile Thr Cys Gly
        115                 120                 125
Lys Asp Gly Trp Ser Ala Gln Pro Thr Cys Ile Lys Ser Cys Asp Ile
    130                 135                 140
Pro Val Phe Met Asn Ala Arg Thr Lys Asn Asp Phe Thr Trp Phe Lys
145                 150                 155                 160
Leu Asn Asp Thr Leu Asp Tyr Glu Cys His Asp Gly Tyr Glu Ser Asn
                165                 170                 175
Thr Gly Ser Thr Thr Gly Ser Ile Val Cys Gly Tyr Asn Gly Trp Ser
            180                 185                 190
Asp Leu Pro Ile Cys Tyr Glu Arg Glu Cys Glu Leu Pro Lys Ile Asp
        195                 200                 205
Val His Leu Val Pro Asp Arg Lys Lys Asp Gln Tyr Lys Val Gly Glu
    210                 215                 220
Val Leu Lys Phe Ser Cys Lys Pro Gly Phe Thr Ile Val Gly Pro Asn
225                 230                 235                 240
Ser Val Gln Cys Tyr His Phe Gly Leu Ser Pro Asp Leu Pro Ile Cys
                245                 250                 255
Lys Glu Gln Val Gln Ser Cys Gly Pro Pro Pro Glu Leu Leu Asn Gly
            260                 265                 270
Asn Val Lys Glu Lys Thr Lys Glu Glu Tyr Gly His Ser Glu Val Val
        275                 280                 285
Glu Tyr Tyr Cys Asn Pro Arg Phe Leu Met Lys Gly Pro Asn Lys Ile
    290                 295                 300
Gln Cys Val Asp Gly Glu Trp Thr Thr Leu Pro Val Cys Ile Val Glu
305                 310                 315                 320
Glu Ser Thr Cys Gly Asp Ile Pro Glu Leu Glu His Gly Trp Ala Gln
                325                 330                 335
Leu Ser Ser Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Glu Phe Asn Cys
            340                 345                 350
Ser Glu Ser Phe Thr Met Ile Gly His Arg Ser Ile Thr Cys Ile His
        355                 360                 365
Gly Val Trp Thr Gln Leu Pro Gln Cys Val Ala Ile Asp Lys Leu Lys
    370                 375                 380
Lys Cys Lys Ser Ser Asn Leu Ile Ile Leu Glu Glu His Leu Lys Asn
385                 390                 395                 400
Lys Lys Glu Phe Asp His Asn Ser Asn Ile Arg Tyr Arg Cys Arg Gly
                405                 410                 415
Lys Glu Gly Trp Ile His Thr Val Cys Ile Asn Gly Arg Trp Asp Pro
            420                 425                 430
Glu Val Asn Cys Ser Met Ala Gln Ile Gln Leu Cys Pro Pro Pro Pro
        435                 440                 445
Gln Ile Pro Asn Ser His Asn Met Thr Thr Thr Leu Asn Tyr Arg Asp
    450                 455                 460
Gly Glu Lys Val Ser Val Leu Cys Gln Glu Asn Tyr Leu Ile Gln Glu
465                 470                 475                 480
Gly Glu Glu Ile Thr Cys Lys Asp Gly Arg Trp Gln Ser Ile Pro Leu
                485                 490                 495
Cys Val Glu Lys Ile Pro Cys Ser Gln Pro Pro Gln Ile Glu His Gly
            500                 505                 510
Thr Ile Asn Ser Ser Arg Ser Ser Gln Glu Ser Tyr Ala His Gly Thr
        515                 520                 525
Lys Leu Ser Tyr Thr Cys Glu Gly Gly Phe Arg Ile Ser Glu Glu Asn
```

listage de séquences

```
    530                 535                 540
Glu Thr Thr Cys Tyr Met Gly Lys Trp Ser Ser Pro Pro Gln Cys Glu
545                 550                 555                 560
Gly Leu Pro Cys Lys Ser Pro Pro Glu Ile Ser His Gly Val Val Ala
                565                 570                 575
His Met Ser Asp Ser Tyr Gln Tyr Gly Glu Glu Val Thr Tyr Lys Cys
            580                 585                 590
Phe Glu Gly Phe Gly Ile Asp Gly Pro Ala Ile Ala Lys Cys Leu Gly
        595                 600                 605
Glu Lys Trp Ser His Pro Pro Ser Cys Ile Lys Thr Asp Cys Leu Ser
    610                 615                 620
Leu Pro Ser Phe Glu Asn Ala Ile Pro Met Gly Glu Lys Lys Asp Val
625                 630                 635                 640
Tyr Lys Ala Gly Glu Gln Val Thr Tyr Thr Cys Ala Thr Tyr Tyr Lys
                645                 650                 655
Met Asp Gly Ala Ser Asn Val Thr Cys Ile Asn Ser Arg Trp Thr Gly
            660                 665                 670
Arg Pro Thr Cys Arg Asp Thr Ser Cys Val Asn Pro Pro Thr Val Gln
        675                 680                 685
Asn Ala Tyr Ile Val Ser Arg Gln Met Ser Lys Tyr Pro Ser Gly Glu
    690                 695                 700
Arg Val Arg Tyr Gln Cys Arg Ser Pro Tyr Glu Met Phe Gly Asp Glu
705                 710                 715                 720
Glu Val Met Cys Leu Asn Gly Asn Trp Thr Glu Pro Pro Gln Cys Lys
                725                 730                 735
Asp Ser Thr Gly Lys Cys Gly Pro Pro Pro Pro Ile Asp Asn Gly Asp
            740                 745                 750
Ile Thr Ser Phe Pro Leu Ser Val Tyr Ala Pro Ala Ser Ser Val Glu
        755                 760                 765
Tyr Gln Cys Gln Asn Leu Tyr Gln Leu Glu Gly Asn Lys Arg Ile Thr
    770                 775                 780
Cys Arg Asn Gly Gln Trp Ser Glu Pro Pro Lys Cys Leu His Pro Cys
785                 790                 795                 800
Val Ile Ser Arg Glu Ile Met Glu Asn Tyr Asn Ile Ala Leu Arg Trp
                805                 810                 815
Thr Ala Lys Gln Lys Leu Tyr Ser Arg Thr Gly Glu Ser Val Glu Phe
            820                 825                 830
Val Cys Lys Arg Gly Tyr Arg Leu Ser Ser Arg Ser His Thr Leu Arg
        835                 840                 845
Thr Thr Cys Trp Asp Gly Lys Leu Glu Tyr Pro Thr Cys Ala Lys Arg
    850                 855                 860
Gly Gly Ser Gly His His His His His His
865                 870
```

<210> 9
<211> 2622
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> SCR 7-20 DNA

<400> 9

```
atgcgatggt cttggatttt tctgctgctg ctgtctatca cttctgctaa cgctgctagc      60

ggctgttatt tcccttacct ggagaacggc tacaaccaga attacgggcg caaatttgtg     120

cagggcaaga gcatcgacgt ggcttgccat cccggctatg ctctgcctaa ggcacagacc     180

acagtgacct gtatggagaa tgggtggtcc cctacaccaa ggtgcatccg cgtgaaaact     240

tgttctaaga gcagcatcga cattgaaaac gggttcattt ctgagagtca gtatacatac     300

gccctgaaag agaaggctaa ataccagtgc aagctgggat atgtgacagc cgacggcgaa     360

acttcaggga gcatcacctg cgggaaagat ggatggtccg cccagcctac ctgcatcaag     420

tcttgtgaca ttccagtgtt tatgaacgct agaacaaaga acgatttcac ttggttcaag     480
```

ctgaatgaca ctctggatta cgaatgccac gacggctatg agtccaatac cggatctact 540

accggcagta tcgtgtgcgg ctacaacggg tggagcgacc tgcccatctg ctatgagcgg 600

gaatgtgagc tgccaaaaat tgatgtgcac ctggtccccg acagaaagaa agatcagtac 660

aaagtgggcg aggtcctgaa attcagctgc aagcccgggt ttaccatcgt gggacctaac 720

agcgtccagt gttatcattt cgggctgtcc cccgatctgc ctatttgcaa ggagcaggtg 780

cagagctgtg gaccacctcc agaactgctg aacggaaatg tgaaggagaa aacaaaggag 840

gaatacggcc acagcgaagt ggtcgagtac tattgcaatc cacggtttct gatgaaaggc 900

cccaacaaga tccagtgcgt ggacggggag tggacaactc tgcccgtgtg catcgtcgag 960

gaatccacct gtggcgatat tccagaactg gagcatgggt gggcacagct gtcaagcccc 1020

ccttactatt acggcgacag cgtggaattc aactgctccg agtcttttac aatgatcgga 1080

cacagatcca tcacttgtat tcatggcgtg tggacccagc tgccacagtg cgtcgccatt 1140

gacaaactga agaaatgcaa gtcctctaat ctgatcattc tggaggaaca cctgaagaac 1200

aagaaggaat tcgatcataa ctctaatatc aggtaccgct gccgaggaaa ggagggctgg 1260

attcacaccg tgtgcattaa tgggaggtgg gaccccgaag tcaactgctc tatggcacag 1320

atccagctgt gcccaccacc tccacagatt cctaacagtc ataatatgac cacaactctg 1380

aattacaggg acggcgagaa ggtgtctgtc ctgtgccagg aaaactatct gatccaggag 1440

ggagaggaaa ttacctgtaa agatggccgc tggcagtcaa tccctctgtg cgtggaaaag 1500

attccatgta gccagccccc tcagatcgag cacggaacaa ttaatagttc acggagctcc 1560

caggagagtt acgctcatgg caccaagctg tcatatacat gcgaaggggg attcagaatc 1620

agcgaggaaa acgagaccac atgttacatg ggcaaatggt ctagtccacc ccagtgcgaa 1680

gggctgcctt gtaagagtcc tccagagatt tcacacggag tggtcgcaca tatgagtgac 1740

tcatatcagt acggcgagga agtgacatac aaatgcttcg agggctttgg gatcgacggc 1800

cctgccattg ctaaatgtct gggagaaaag tggtcacacc cccctagctg catcaagact 1860

gactgtctgt cactgcccag ctttgaaaat gctattccta tgggggagaa gaaagacgtg 1920

tacaaagcag gagagcaggt cacatatact tgcgccacat attacaagat ggacggcgct 1980

tcaaacgtga cttgtatcaa tagccggtgg accgggagac ctacatgcag ggatactagc 2040

tgcgtgaacc cacccaccgt ccagaatgcc tacatcgtga gccggcagat gtctaagtat 2100

ccaagtggcg aacgggtgag ataccagtgc cgcagcccct atgagatgtt cggcgacgag 2160

gaagtgatgt gcctgaacgg gaattggacc gagcctccac agtgcaaaga tagcaccggg 2220

aagtgtggac cccctccacc catcgacaac ggcgatatta cttcatttcc actgagcgtg 2280

tacgcacccg cctcaagcgt cgaataccag tgccagaacc tgtatcagct ggagggaaac 2340

aagcgcatca cctgtcgaaa cggccagtgg agtgagcctc caaagtgcct gcacccatgc 2400

gtgatctcac gggaaattat ggagaactac aatattgcac tgagatggac tgccaaacag 2460

aagctgtata gcaggaccgg agaatccgtg gagttcgtct gcaagcgagg ctaccggctg 2520

listage de séquences

tcctctagaa gccataccct gagaactact tgttgggacg ggaaactgga ataccctact 2580

tgtgctaaga gaggcggaag cggccaccac catcaccacc at 2622

<210> 10
<211> 744
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> SCR 7-18

<400> 10

```
Met Arg Trp Ser Trp Ile Phe Leu Leu Leu Leu Ser Ile Thr Ser Ala
1               5                  10                  15
Asn Ala Glu Asp Cys Tyr Phe Pro Tyr Leu Glu Asn Gly Tyr Asn Gln
            20                  25                  30
Asn Tyr Gly Arg Lys Phe Val Gln Gly Lys Ser Ile Asp Val Ala Cys
        35                  40                  45
His Pro Gly Tyr Ala Leu Pro Lys Ala Gln Thr Thr Val Thr Cys Met
    50                  55                  60
Glu Asn Gly Trp Ser Pro Thr Pro Arg Cys Ile Arg Val Lys Thr Cys
65                  70                  75                  80
Ser Lys Ser Ser Ile Asp Ile Glu Asn Gly Phe Ile Ser Glu Ser Gln
                85                  90                  95
Tyr Thr Tyr Ala Leu Lys Glu Lys Ala Lys Tyr Gln Cys Lys Leu Gly
            100                 105                 110
Tyr Val Thr Ala Asp Gly Glu Thr Ser Gly Ser Ile Thr Cys Gly Lys
        115                 120                 125
Asp Gly Trp Ser Ala Gln Pro Thr Cys Ile Lys Ser Cys Asp Ile Pro
    130                 135                 140
Val Phe Met Asn Ala Arg Thr Lys Asn Asp Phe Thr Trp Phe Lys Leu
145                 150                 155                 160
Asn Asp Thr Leu Asp Tyr Glu Cys His Asp Gly Tyr Glu Ser Asn Thr
                165                 170                 175
Gly Ser Thr Thr Gly Ser Ile Val Cys Gly Tyr Asn Gly Trp Ser Asp
            180                 185                 190
Leu Pro Ile Cys Tyr Glu Arg Glu Cys Glu Leu Pro Lys Ile Asp Val
        195                 200                 205
His Leu Val Pro Asp Arg Lys Lys Asp Gln Tyr Lys Val Gly Glu Val
    210                 215                 220
Leu Lys Phe Ser Cys Lys Pro Gly Phe Thr Ile Val Gly Pro Asn Ser
225                 230                 235                 240
Val Gln Cys Tyr His Phe Gly Leu Ser Pro Asp Leu Pro Ile Cys Lys
                245                 250                 255
Glu Gln Val Gln Ser Cys Gly Pro Pro Pro Glu Leu Leu Asn Gly Asn
            260                 265                 270
Val Lys Glu Lys Thr Lys Glu Glu Tyr Gly His Ser Glu Val Val Glu
        275                 280                 285
Tyr Tyr Cys Asn Pro Arg Phe Leu Met Lys Gly Pro Asn Lys Ile Gln
    290                 295                 300
Cys Val Asp Gly Glu Trp Thr Thr Leu Pro Val Cys Ile Val Glu Glu
305                 310                 315                 320
Ser Thr Cys Gly Asp Ile Pro Glu Leu Glu His Gly Trp Ala Gln Leu
                325                 330                 335
Ser Ser Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Glu Phe Asn Cys Ser
            340                 345                 350
Glu Ser Phe Thr Met Ile Gly His Arg Ser Ile Thr Cys Ile His Gly
        355                 360                 365
Val Trp Thr Gln Leu Pro Gln Cys Val Ala Ile Asp Lys Leu Lys Lys
    370                 375                 380
Cys Lys Ser Ser Asn Leu Ile Ile Leu Glu Glu His Leu Lys Asn Lys
385                 390                 395                 400
Lys Glu Phe Asp His Asn Ser Asn Ile Arg Tyr Arg Cys Arg Gly Lys
                405                 410                 415
Glu Gly Trp Ile His Thr Val Cys Ile Asn Gly Arg Trp Asp Pro Glu
```

listage de séquences

```
            420                 425                 430
Val Asn Cys Ser Met Ala Gln Ile Gln Leu Cys Pro Pro Pro Pro Gln
        435                 440                 445
Ile Pro Asn Ser His Asn Met Thr Thr Thr Leu Asn Tyr Arg Asp Gly
    450                 455                 460
Glu Lys Val Ser Val Leu Cys Gln Glu Asn Tyr Leu Ile Gln Glu Gly
465                 470                 475                 480
Glu Glu Ile Thr Cys Lys Asp Gly Arg Trp Gln Ser Ile Pro Leu Cys
                485                 490                 495
Val Glu Lys Ile Pro Cys Ser Gln Pro Pro Gln Ile Glu His Gly Thr
            500                 505                 510
Ile Asn Ser Ser Arg Ser Ser Gln Glu Ser Tyr Ala His Gly Thr Lys
        515                 520                 525
Leu Ser Tyr Thr Cys Glu Gly Gly Phe Arg Ile Ser Glu Glu Asn Glu
    530                 535                 540
Thr Thr Cys Tyr Met Gly Lys Trp Ser Ser Pro Pro Gln Cys Glu Gly
545                 550                 555                 560
Leu Pro Cys Lys Ser Pro Pro Glu Ile Ser His Gly Val Val Ala His
                565                 570                 575
Met Ser Asp Ser Tyr Gln Tyr Gly Glu Glu Val Thr Tyr Lys Cys Phe
            580                 585                 590
Glu Gly Phe Gly Ile Asp Gly Pro Ala Ile Ala Lys Cys Leu Gly Glu
        595                 600                 605
Lys Trp Ser His Pro Pro Ser Cys Ile Lys Thr Asp Cys Leu Ser Leu
    610                 615                 620
Pro Ser Phe Glu Asn Ala Ile Pro Met Gly Glu Lys Lys Asp Val Tyr
625                 630                 635                 640
Lys Ala Gly Glu Gln Val Thr Tyr Thr Cys Ala Thr Tyr Tyr Lys Met
                645                 650                 655
Asp Gly Ala Ser Asn Val Thr Cys Ile Asn Ser Arg Trp Thr Gly Arg
            660                 665                 670
Pro Thr Cys Arg Asp Thr Ser Cys Val Asn Pro Pro Thr Val Gln Asn
        675                 680                 685
Ala Tyr Ile Val Ser Arg Gln Met Ser Lys Tyr Pro Ser Gly Glu Arg
    690                 695                 700
Val Arg Tyr Gln Cys Arg Ser Pro Tyr Glu Met Phe Gly Asp Glu Glu
705                 710                 715                 720
Val Met Cys Leu Asn Gly Asn Trp Thr Glu Pro Pro Gln Cys Gly Gly
                725                 730                 735
Ser Gly His His His His His His
            740
```

<210> 11
<211> 2232
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> SCR 7-18 DNA

<400> 11

```
atgcgatggt cttggatttt tctgctgctg ctgtctatca cttctgctaa cgctgaggac      60

tgttatttcc cttacctgga gaacggctac aaccagaatt acgggcgcaa atttgtgcag     120

ggcaagagca tcgacgtggc ttgccatccc ggctatgctc tgcctaaggc acagaccaca     180

gtgacctgta tggagaatgg gtggtcccct acaccaaggt gcatccgcgt gaaaacttgt     240

tctaagagca gcatcgacat tgaaaacggg ttcatttctg agagtcagta tacatacgcc     300

ctgaaagaga aggctaaata ccagtgcaag ctgggatatg tgacagccga cggcgaaact     360

tcagggagca tcacctgcgg gaaagatgga tggtccgccc agcctacctg catcaagtct     420

tgtgacattc cagtgtttat gaacgctaga acaaagaacg atttcacttg gttcaagctg     480

aatgacactc tggattacga atgccacgac ggctatgagt ccaataccgg atctactacc     540
```

ggcagtatcg tgtgcggcta caacgggtgg agcgacctgc ccatctgcta tgagcgggaa 600

tgtgagctgc caaaaattga tgtgcacctg gtccccgaca gaaagaaaga tcagtacaaa 660

gtgggcgagg tcctgaaatt cagctgcaag cccgggttta ccatcgtggg acctaacagc 720

gtccagtgtt atcatttcgg gctgtccccc gatctgccta tttgcaagga gcaggtgcag 780

agctgtggac cacctccaga actgctgaac ggaaatgtga aggagaaaac aaaggaggaa 840

tacggccaca gcgaagtggt cgagtactat tgcaatccac ggtttctgat gaaaggcccc 900

aacaagatcc agtgcgtgga cggggagtgg acaactctgc ccgtgtgcat cgtcgaggaa 960

tccacctgtg gcgatattcc agaactggag catgggtggg cacagctgtc aagcccccct 1020

tactattacg gcgacagcgt ggaattcaac tgctccgagt cttttacaat gatcggacac 1080

agatccatca cttgtattca tggcgtgtgg acccagctgc cacagtgcgt cgccattgac 1140

aaactgaaga aatgcaagtc ctctaatctg atcattctgg aggaacacct gaagaacaag 1200

aaggaattcg atcataactc taatatcagg taccgctgcc gaggaaagga gggctggatt 1260

cacaccgtgt gcattaatgg gaggtgggac cccgaagtca actgctctat ggcacagatc 1320

cagctgtgcc caccacctcc acagattcct aacagtcata atatgaccac aactctgaat 1380

tacagggacg gcgagaaggt gtctgtcctg tgccaggaaa actatctgat ccaggaggga 1440

gaggaaatta cctgtaaaga tggccgctgg cagtcaatcc ctctgtgcgt ggaaaagatt 1500

ccatgtagcc agccccctca gatcgagcac ggaacaatta atagttcacg gagctcccag 1560

gagagttacg ctcatggcac caagctgtca tatacatgcg aaggggatt cagaatcagc 1620

gaggaaaacg agaccacatg ttacatgggc aaatggtcta gtccacccca gtgcgaaggg 1680

ctgccttgta agagtcctcc agagatttca cacggagtgg tcgcacatat gagtgactca 1740

tatcagtacg gcgaggaagt gacatacaaa tgcttcgagg gctttgggat cgacggccct 1800

gccattgcta aatgtctggg agaaaagtgg tcacaccccc ctagctgcat caagactgac 1860

tgtctgtcac tgcccagctt tgaaaatgct attcctatgg gggagaagaa agacgtgtac 1920

aaagcaggag agcaggtcac atatacttgc gccacatatt acaagatgga cggcgcttca 1980

aacgtgactt gtatcaatag ccggtggacc gggagaccta catgcaggga tactagctgc 2040

gtgaacccac ccaccgtcca gaatgcctac atcgtgagcc ggcagatgtc taagtatcca 2100

agtggcgaac gggtgagata ccagtgccgc agcccctatg agatgttcgg cgacgaggaa 2160

gtgatgtgcc tgaacgggaa ttggaccgag cctccacagt gcggcggaag cggccaccac 2220

catcaccacc at 2232

<210> 12
<211> 211
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> SCR 6-8

listage de séquences

<400> 12
Met Arg Trp Ser Trp Ile Phe Leu Leu Leu Leu Ser Ile Thr Ser Ala
1 5 10 15
Asn Ala Glu Asp Cys Asp Tyr Pro Asp Ile Lys His Gly Gly Leu Tyr
20 25 30
His Glu Asn Met Arg Arg Pro Tyr Phe Pro Val Ala Val Gly Lys Tyr
35 40 45
Tyr Ser Tyr Tyr Cys Asp Glu His Phe Glu Thr Pro Ser Gly Ser Tyr
50 55 60
Trp Asp His Ile His Cys Thr Gln Asp Gly Trp Ser Pro Ala Val Pro
65 70 75 80
Cys Leu Arg Lys Cys Tyr Phe Pro Tyr Leu Glu Asn Gly Tyr Asn Gln
85 90 95
Asn Tyr Gly Arg Lys Phe Val Gln Gly Lys Ser Ile Asp Val Ala Cys
100 105 110
His Pro Gly Tyr Ala Leu Pro Lys Ala Gln Thr Thr Val Thr Cys Met
115 120 125
Glu Asn Gly Trp Ser Pro Thr Pro Arg Cys Ile Arg Val Lys Thr Cys
130 135 140
Ser Lys Ser Ser Ile Asp Ile Glu Asn Gly Phe Ile Ser Glu Ser Gln
145 150 155 160
Tyr Thr Tyr Ala Leu Lys Glu Lys Ala Lys Tyr Gln Cys Lys Leu Gly
165 170 175
Tyr Val Thr Ala Asp Gly Glu Thr Ser Gly Ser Ile Thr Cys Gly Lys
180 185 190
Asp Gly Trp Ser Ala Gln Pro Thr Cys Gly Gly Ser Gly His His His
195 200 205
His His His
210

<210> 13
<211> 633
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> SCR 6-8 DNA

<400> 13
atgcgatggt cttggatttt tctgctgctg ctgtctatca cttctgctaa cgctgaggac 60

tgtgactacc cagatattaa gcacggaggc ctgtaccatg agaatatgcg gagaccatat 120

ttccccgtgg cagtcggcaa gtactattcc tactattgcg atgaacactt tgagaccccc 180

agcggctcct attgggacca catccattgc acacaggatg ggtggtctcc tgccgtgcca 240

tgcctgcgaa aatgttattt cccttacctg gagaacggct acaaccagaa ttacgggcgc 300

aaatttgtgc agggcaagag catcgacgtg gcttgccatc ccggctatgc tctgcctaag 360

gcacagacca cagtgacctg tatggagaat gggtggtccc ctacaccaag gtgcatccgc 420

gtgaaaactt gttctaagag cagcatcgac attgaaaacg ggttcatttc tgagagtcag 480

tatacatacg ccctgaaaga gaaggctaaa taccagtgca agctgggata tgtgacagcc 540

gacggcgaaa cttcagggag catcacctgc gggaaagatg gatggtccgc ccagcctacc 600

tgcggcggaa gcggccacca ccatcaccac cat 633

<210> 14
<211> 277
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

listage de séquences

<223> SCR 1-4

<400> 14

```
Met Arg Trp Ser Trp Ile Phe Leu Leu Leu Leu Ser Ile Thr Ser Ala
1               5                  10                  15
Asn Ala Glu Asp Cys Asn Glu Leu Pro Pro Arg Arg Asn Thr Glu Ile
            20                  25                  30
Leu Thr Gly Ser Trp Ser Asp Gln Thr Tyr Pro Glu Gly Thr Gln Ala
        35                  40                  45
Ile Tyr Lys Cys Arg Pro Gly Tyr Arg Ser Leu Gly Asn Val Ile Met
    50                  55                  60
Val Cys Arg Lys Gly Glu Trp Val Ala Leu Asn Pro Leu Arg Lys Cys
65                  70                  75                  80
Gln Lys Arg Pro Cys Gly His Pro Gly Asp Thr Pro Phe Gly Thr Phe
                85                  90                  95
Thr Leu Thr Gly Gly Asn Val Phe Glu Tyr Gly Val Lys Ala Val Tyr
            100                 105                 110
Thr Cys Asn Glu Gly Tyr Gln Leu Leu Gly Glu Ile Asn Tyr Arg Glu
        115                 120                 125
Cys Asp Thr Asp Gly Trp Thr Asn Asp Ile Pro Ile Cys Glu Val Val
    130                 135                 140
Lys Cys Leu Pro Val Thr Ala Pro Glu Asn Gly Lys Ile Val Ser Ser
145                 150                 155                 160
Ala Met Glu Pro Asp Arg Glu Tyr His Phe Gly Gln Ala Val Arg Phe
                165                 170                 175
Val Cys Asn Ser Gly Tyr Lys Ile Glu Gly Asp Glu Glu Met His Cys
            180                 185                 190
Ser Asp Asp Gly Phe Trp Ser Lys Glu Lys Pro Lys Cys Val Glu Ile
        195                 200                 205
Ser Cys Lys Ser Pro Asp Val Ile Asn Gly Ser Pro Ile Ser Gln Lys
    210                 215                 220
Ile Ile Tyr Lys Glu Asn Glu Arg Phe Gln Tyr Lys Cys Asn Met Gly
225                 230                 235                 240
Tyr Glu Tyr Ser Glu Arg Gly Asp Ala Val Cys Thr Glu Ser Gly Trp
                245                 250                 255
Arg Pro Leu Pro Ser Cys Glu Glu Lys Ser Gly Ala Ser Gly Ser His
            260                 265                 270
His His His His His
        275
```

<210> 15
<211> 831
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> SCR 1-4 DNA

<400> 15

```
atgcgatggt cttggatttt tctgctgctg ctgtctatca cttctgctaa cgctgaggac      60

tgtaacgaac tgcccccacg aaggaatacc gaaatcctga cagggagttg gtcagaccag     120

acctaccccg agggaacaca ggcaatctat aaatgcagac ctgggtacag gagcctggga     180

aatgtgatta tggtctgtag gaagggagag tgggtggccc tgaacccact gcggaaatgc     240

cagaagagac catgtggaca ccccggcgac acacctttcg ggacttttac cctgacaggc     300

gggaacgtgt tcgaatatgg agtgaaggcc gtctacactt gcaatgaggg ctatcagctg     360

ctgggggaaa tcaactaccg cgagtgtgac actgatggct ggaccaatga tatccctatt     420

tgcgaagtgg tcaaatgtct gccagtgacc gcacccgaga acgggaagat cgtcagctcc     480

gccatggaac cagaccgaga gtaccacttc ggacaggctg tgcggtttgt ctgcaattcc     540

ggatataaga tcgagggcga tgaggaaatg cattgttctg acgatggatt ctggagtaag     600
```

listage de séquences

gaaaaaccta agtgcgtgga gattagctgt aaatcccctg acgtgatcaa cggctctcca 660

attagtcaga aaatcatcta caaggagaat gaacgctttc agtataagtg caacatgggc 720

tatgaatact ctgagcgagg ggatgccgtg tgcaccgaga gtggatggcg acccctgcct 780

tcctgcgagg aaaaatctgg cgctagcggc agccaccacc atcaccacca t 831

<210> 16
<211> 399
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> SCR 1-6

<400> 16

```
Met Arg Trp Ser Trp Ile Phe Leu Leu Leu Leu Ser Ile Thr Ser Ala
1               5                  10                  15
Asn Ala Glu Asp Cys Asn Glu Leu Pro Pro Arg Arg Asn Thr Glu Ile
            20                  25                  30
Leu Thr Gly Ser Trp Ser Asp Gln Thr Tyr Pro Glu Gly Thr Gln Ala
        35                  40                  45
Ile Tyr Lys Cys Arg Pro Gly Tyr Arg Ser Leu Gly Asn Val Ile Met
    50                  55                  60
Val Cys Arg Lys Gly Glu Trp Val Ala Leu Asn Pro Leu Arg Lys Cys
65                  70                  75                  80
Gln Lys Arg Pro Cys Gly His Pro Gly Asp Thr Pro Phe Gly Thr Phe
                85                  90                  95
Thr Leu Thr Gly Gly Asn Val Phe Glu Tyr Gly Val Lys Ala Val Tyr
            100                 105                 110
Thr Cys Asn Glu Gly Tyr Gln Leu Leu Gly Glu Ile Asn Tyr Arg Glu
        115                 120                 125
Cys Asp Thr Asp Gly Trp Thr Asn Asp Ile Pro Ile Cys Glu Val Val
    130                 135                 140
Lys Cys Leu Pro Val Thr Ala Pro Glu Asn Gly Lys Ile Val Ser Ser
145                 150                 155                 160
Ala Met Glu Pro Asp Arg Glu Tyr His Phe Gly Gln Ala Val Arg Phe
                165                 170                 175
Val Cys Asn Ser Gly Tyr Lys Ile Glu Gly Asp Glu Glu Met His Cys
            180                 185                 190
Ser Asp Asp Gly Phe Trp Ser Lys Glu Lys Pro Lys Cys Val Glu Ile
        195                 200                 205
Ser Cys Lys Ser Pro Asp Val Ile Asn Gly Ser Pro Ile Ser Gln Lys
    210                 215                 220
Ile Ile Tyr Lys Glu Asn Glu Arg Phe Gln Tyr Lys Cys Asn Met Gly
225                 230                 235                 240
Tyr Glu Tyr Ser Glu Arg Gly Asp Ala Val Cys Thr Glu Ser Gly Trp
                245                 250                 255
Arg Pro Leu Pro Ser Cys Glu Glu Lys Ser Cys Asp Asn Pro Tyr Ile
            260                 265                 270
Pro Asn Gly Asp Tyr Ser Pro Leu Arg Ile Lys His Arg Thr Gly Asp
        275                 280                 285
Glu Ile Thr Tyr Gln Cys Arg Asn Gly Phe Tyr Pro Ala Thr Arg Gly
    290                 295                 300
Asn Thr Ala Lys Cys Thr Ser Thr Gly Trp Ile Pro Ala Pro Arg Cys
305                 310                 315                 320
Thr Leu Lys Pro Cys Asp Tyr Pro Asp Ile Lys His Gly Gly Leu Tyr
                325                 330                 335
His Glu Asn Met Arg Arg Pro Tyr Phe Pro Val Ala Val Gly Lys Tyr
            340                 345                 350
Tyr Ser Tyr Tyr Cys Asp Glu His Phe Glu Thr Pro Ser Gly Ser Tyr
        355                 360                 365
Trp Asp His Ile His Cys Thr Gln Asp Gly Trp Ser Pro Ala Val Pro
    370                 375                 380
Cys Leu Arg Lys Gly Ala Ser Gly Ser His His His His His His
```

listage de séquences

385 390 395

<210> 17
<211> 1197
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> SCR 1-6 DNA

<400> 17
atgcgatggt cttggatttt tctgctgctg ctgtctatca cttctgctaa cgctgaggac 60

tgtaacgaac tgcccccacg aaggaatacc gaaatcctga cagggagttg gtcagaccag 120

acctaccccg agggaacaca ggcaatctat aaatgcagac ctgggtacag gagcctggga 180

aatgtgatta tggtctgtag gaagggagag tgggtggccc tgaacccact gcggaaatgc 240

cagaagagac catgtggaca ccccggcgac acacctttcg ggacttttac cctgacaggc 300

gggaacgtgt tcgaatatgg agtgaaggcc gtctacactt gcaatgaggg ctatcagctg 360

ctgggggaaa tcaactaccg cgagtgtgac actgatggct ggaccaatga tatccctatt 420

tgcgaagtgg tcaaatgtct gccagtgacc gcacccgaga acgggaagat cgtcagctcc 480

gccatggaac cagaccgaga gtaccacttc ggacaggctg tgcggtttgt ctgcaattcc 540

ggatataaga tcgagggcga tgaggaaatg cattgttctg acgatggatt ctggagtaag 600

gaaaaaccta agtgcgtgga gattagctgt aaatcccctg acgtgatcaa cggctctcca 660

attagtcaga aaatcatcta caaggagaat gaacgctttc agtataagtg caacatgggc 720

tatgaatact ctgagcgagg ggatgccgtg tgcaccgaga gtggatggcg acccctgcct 780

tcctgcgagg aaaaatcttg tgacaacccc tacatcccta atggggatta ttccccactg 840

cgcatcaagc accgaactgg agacgagatt acctaccagt gcaggaatgg cttctacccc 900

gctacacgcg gcaacactgc aaagtgtact tctaccggat ggattcccgc tccccggtgc 960

acactgaaac cttgtgacta cccagatatt aagcacggag gcctgtacca tgagaatatg 1020

cggagaccat atttccccgt ggcagtcggc aagtactatt cctactattg cgatgaacac 1080

tttgagaccc ccagcggctc ctattgggac cacatccatt gcacacagga tgggtggtct 1140

cctgccgtgc catgcctgcg aaaaggcgct agcggcagcc accaccatca ccaccat 1197

<210> 18
<211> 815
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> SCR 8-20

<400> 18
Met Arg Trp Ser Trp Ile Phe Leu Leu Leu Leu Ser Ile Thr Ser Ala
1 5 10 15
Asn Ala Ala Ser Gly Cys Ser Lys Ser Ser Ile Asp Ile Glu Asn Gly
20 25 30
Phe Ile Ser Glu Ser Gln Tyr Thr Tyr Ala Leu Lys Glu Lys Ala Lys
35 40 45
Tyr Gln Cys Lys Leu Gly Tyr Val Thr Ala Asp Gly Glu Thr Ser Gly

listage de séquences

```
    50                  55                  60
Ser Ile Thr Cys Gly Lys Asp Gly Trp Ser Ala Gln Pro Thr Cys Ile
65                  70                  75                  80
Lys Ser Cys Asp Ile Pro Val Phe Met Asn Ala Arg Thr Lys Asn Asp
                85                  90                  95
Phe Thr Trp Phe Lys Leu Asn Asp Thr Leu Asp Tyr Glu Cys His Asp
            100                 105                 110
Gly Tyr Glu Ser Asn Thr Gly Ser Thr Thr Gly Ser Ile Val Cys Gly
        115                 120                 125
Tyr Asn Gly Trp Ser Asp Leu Pro Ile Cys Tyr Glu Arg Glu Cys Glu
    130                 135                 140
Leu Pro Lys Ile Asp Val His Leu Val Pro Asp Arg Lys Lys Asp Gln
145                 150                 155                 160
Tyr Lys Val Gly Glu Val Leu Lys Phe Ser Cys Lys Pro Gly Phe Thr
                165                 170                 175
Ile Val Gly Pro Asn Ser Val Gln Cys Tyr His Phe Gly Leu Ser Pro
            180                 185                 190
Asp Leu Pro Ile Cys Lys Glu Gln Val Gln Ser Cys Gly Pro Pro Pro
        195                 200                 205
Glu Leu Leu Asn Gly Asn Val Lys Glu Lys Thr Lys Glu Glu Tyr Gly
    210                 215                 220
His Ser Glu Val Val Glu Tyr Tyr Cys Asn Pro Arg Phe Leu Met Lys
225                 230                 235                 240
Gly Pro Asn Lys Ile Gln Cys Val Asp Gly Glu Trp Thr Thr Leu Pro
                245                 250                 255
Val Cys Ile Val Glu Glu Ser Thr Cys Gly Asp Ile Pro Glu Leu Glu
            260                 265                 270
His Gly Trp Ala Gln Leu Ser Ser Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Asp Ser
        275                 280                 285
Val Glu Phe Asn Cys Ser Glu Ser Phe Thr Met Ile Gly His Arg Ser
    290                 295                 300
Ile Thr Cys Ile His Gly Val Trp Thr Gln Leu Pro Gln Cys Val Ala
305                 310                 315                 320
Ile Asp Lys Leu Lys Lys Cys Lys Ser Ser Asn Leu Ile Ile Leu Glu
                325                 330                 335
Glu His Leu Lys Asn Lys Lys Glu Phe Asp His Asn Ser Asn Ile Arg
            340                 345                 350
Tyr Arg Cys Arg Gly Lys Glu Gly Trp Ile His Thr Val Cys Ile Asn
        355                 360                 365
Gly Arg Trp Asp Pro Glu Val Asn Cys Ser Met Ala Gln Ile Gln Leu
    370                 375                 380
Cys Pro Pro Pro Pro Gln Ile Pro Asn Ser His Asn Met Thr Thr Thr
385                 390                 395                 400
Leu Asn Tyr Arg Asp Gly Glu Lys Val Ser Val Leu Cys Gln Glu Asn
                405                 410                 415
Tyr Leu Ile Gln Glu Gly Glu Glu Ile Thr Cys Lys Asp Gly Arg Trp
            420                 425                 430
Gln Ser Ile Pro Leu Cys Val Glu Lys Ile Pro Cys Ser Gln Pro Pro
        435                 440                 445
Gln Ile Glu His Gly Thr Ile Asn Ser Ser Arg Ser Ser Gln Glu Ser
    450                 455                 460
Tyr Ala His Gly Thr Lys Leu Ser Tyr Thr Cys Glu Gly Gly Phe Arg
465                 470                 475                 480
Ile Ser Glu Glu Asn Glu Thr Thr Cys Tyr Met Gly Lys Trp Ser Ser
                485                 490                 495
Pro Pro Gln Cys Glu Gly Leu Pro Cys Lys Ser Pro Pro Glu Ile Ser
            500                 505                 510
His Gly Val Val Ala His Met Ser Asp Ser Tyr Gln Tyr Gly Glu Glu
        515                 520                 525
Val Thr Tyr Lys Cys Phe Glu Gly Phe Gly Ile Asp Gly Pro Ala Ile
    530                 535                 540
Ala Lys Cys Leu Gly Glu Lys Trp Ser His Pro Pro Ser Cys Ile Lys
545                 550                 555                 560
Thr Asp Cys Leu Ser Leu Pro Ser Phe Glu Asn Ala Ile Pro Met Gly
                565                 570                 575
Glu Lys Lys Asp Val Tyr Lys Ala Gly Glu Gln Val Thr Tyr Thr Cys
            580                 585                 590
Ala Thr Tyr Tyr Lys Met Asp Gly Ala Ser Asn Val Thr Cys Ile Asn
```

listage de séquences

```
        595                 600                 605
Ser Arg Trp Thr Gly Arg Pro Thr Cys Arg Asp Thr Ser Cys Val Asn
    610                 615                 620
Pro Pro Thr Val Gln Asn Ala Tyr Ile Val Ser Arg Gln Met Ser Lys
625                 630                 635                 640
Tyr Pro Ser Gly Glu Arg Val Arg Tyr Gln Cys Arg Ser Pro Tyr Glu
                645                 650                 655
Met Phe Gly Asp Glu Glu Val Met Cys Leu Asn Gly Asn Trp Thr Glu
            660                 665                 670
Pro Pro Gln Cys Lys Asp Ser Thr Gly Lys Cys Gly Pro Pro Pro Pro
        675                 680                 685
Ile Asp Asn Gly Asp Ile Thr Ser Phe Pro Leu Ser Val Tyr Ala Pro
    690                 695                 700
Ala Ser Ser Val Glu Tyr Gln Cys Gln Asn Leu Tyr Gln Leu Glu Gly
705                 710                 715                 720
Asn Lys Arg Ile Thr Cys Arg Asn Gly Gln Trp Ser Glu Pro Pro Lys
                725                 730                 735
Cys Leu His Pro Cys Val Ile Ser Arg Glu Ile Met Glu Asn Tyr Asn
            740                 745                 750
Ile Ala Leu Arg Trp Thr Ala Lys Gln Lys Leu Tyr Ser Arg Thr Gly
        755                 760                 765
Glu Ser Val Glu Phe Val Cys Lys Arg Gly Tyr Arg Leu Ser Ser Arg
    770                 775                 780
Ser His Thr Leu Arg Thr Thr Cys Trp Asp Gly Lys Leu Glu Tyr Pro
785                 790                 795                 800
Thr Cys Ala Lys Arg Gly Gly Ser Gly His His His His His His
                805                 810                 815
```

<210> 19
<211> 2445
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> SCR 8-20 DNA

<400> 19

```
atgcgatggt cttggatttt tctgctgctg ctgtctatca cttctgctaa cgctgctagc      60

ggctgttcta agagcagcat cgacattgaa aacgggttca tttctgagag tcagtataca     120

tacgccctga aagagaaggc taaataccag tgcaagctgg gatatgtgac agccgacggc     180

gaaacttcag ggagcatcac ctgcgggaaa gatggatggt ccgcccagcc tacctgcatc     240

aagtcttgtg acattccagt gtttatgaac gctagaacaa agaacgattt cacttggttc     300

aagctgaatg acactctgga ttacgaatgc cacgacggct atgagtccaa taccggatct     360

actaccggca gtatcgtgtg cggctacaac gggtggagcg acctgcccat ctgctatgag     420

cgggaatgtg agctgccaaa aattgatgtg cacctggtcc ccgacagaaa gaaagatcag     480

tacaaagtgg gcgaggtcct gaaattcagc tgcaagcccg ggtttaccat cgtgggacct     540

aacagcgtcc agtgttatca tttcgggctg tcccccgatc tgcctatttg caaggagcag     600

gtgcagagct gtggaccacc tccagaactg ctgaacggaa atgtgaagga gaaaacaaag     660

gaggaatacg gccacagcga agtggtcgag tactattgca atccacggtt tctgatgaaa     720

ggccccaaca agatccagtg cgtggacggg gagtggacaa ctctgcccgt gtgcatcgtc     780

gaggaatcca cctgtggcga tattccagaa ctggagcatg ggtgggcaca gctgtcaagc     840

ccccttact attacggcga cagcgtggaa ttcaactgct ccgagtcttt tacaatgatc     900

ggacacagat ccatcacttg tattcatggc gtgtggaccc agctgccaca gtgcgtcgcc     960
```

listage de séquences

attgacaaac tgaagaaatg caagtcctct aatctgatca ttctggagga acacctgaag 1020

aacaagaagg aattcgatca taactctaat atcaggtacc gctgccgagg aaaggagggc 1080

tggattcaca ccgtgtgcat taatgggagg tgggaccccg aagtcaactg ctctatggca 1140

cagatccagc tgtgcccacc acctccacag attcctaaca gtcataatat gaccacaact 1200

ctgaattaca gggacggcga gaaggtgtct gtcctgtgcc aggaaaacta tctgatccag 1260

gagggagagg aaattacctg taaagatggc cgctggcagt caatccctct gtgcgtggaa 1320

aagattccat gtagccagcc ccctcagatc gagcacggaa caattaatag ttcacggagc 1380

tcccaggaga gttacgctca tggcaccaag ctgtcatata catgcgaagg gggattcaga 1440

atcagcgagg aaaacgagac cacatgttac atgggcaaat ggtctagtcc accccagtgc 1500

gaagggctgc cttgtaagag tcctccagag atttcacacg gagtggtcgc acatatgagt 1560

gactcatatc agtacggcga ggaagtgaca tacaaatgct tcgagggctt tgggatcgac 1620

ggccctgcca ttgctaaatg tctgggagaa aagtggtcac accccctag ctgcatcaag 1680

actgactgtc tgtcactgcc cagctttgaa aatgctattc ctatggggga gaagaaagac 1740

gtgtacaaag caggagagca ggtcacatat acttgcgcca catattacaa gatggacggc 1800

gcttcaaacg tgacttgtat caatagccgg tggaccggga gacctacatg cagggatact 1860

agctgcgtga acccacccac cgtccagaat gcctacatcg tgagccggca gatgtctaag 1920

tatccaagtg gcgaacgggt gagataccag tgccgcagcc cctatgagat gttcggcgac 1980

gaggaagtga tgtgcctgaa cgggaattgg accgagcctc cacagtgcaa agatagcacc 2040

gggaagtgtg gacccccctcc acccatcgac aacggcgata ttacttcatt tccactgagc 2100

gtgtacgcac ccgcctcaag cgtcgaatac cagtgccaga acctgtatca gctggaggga 2160

aacaagcgca tcacctgtcg aaacggccag tggagtgagc ctccaaagtg cctgcaccca 2220

tgcgtgatct cacgggaaat tatggagaac tacaatattg cactgagatg gactgccaaa 2280

cagaagctgt atagcaggac cggagaatcc gtggagttcg tctgcaagcg aggctaccgg 2340

ctgtcctcta gaagccatac cctgagaact acttgttggg acgggaaact ggaataccct 2400

acttgtgcta agagaggcgg aagcggccac caccatcacc accat 2445

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement national

FA 819130
FR 1563465

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	WO 2011/113641 A1 (CEMM FORSCHUNGSZENTRUM FUER MOLEKULARE MEDIZIN GMBH [AT]; BINDER CHRIS) 22 septembre 2011 (2011-09-22) * page 8, lignes 11-15; figure 2 * -----	1-4,6,8	A61K38/36 A61K48/00 A61K31/7088 A61P27/00 A61P35/00
Y	FR 2 988 298 A1 (LFB BIOTECHNOLOGIES [FR]; INST NAT SANTE RECH MED [FR]) 27 septembre 2013 (2013-09-27) * page 7, lignes 1-8; revendications 1,8 * -----	1-13	
X	US 2013/296255 A1 (HAGEMAN GREGORY S [US]) 7 novembre 2013 (2013-11-07) * alinéas [0021], [0022], [0212] - [0215], [0227], [0233] - [0242] * -----	10-13 1-13	
Y	REBECCA J. ORMSBY ET AL: "Functional and Structural Implications of the Complement Factor H Y402H Polymorphism Associated with Age-Related Macular Degeneration", INVESTIGATIVE OPTHALMOLOGY & VISUAL SCIENCE, vol. 49, no. 5, 1 mai 2008 (2008-05-01), page 1763, XP055302837, US ISSN: 1552-5783, DOI: 10.1167/iovs.07-1297 * le document en entier * -----	1-13	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) A61K
Y	LYZOGUBOV VALERIY V ET AL: "Role of Ocular Complement Factor H in a Murine Model of Choroidal Neovascularization", AMERICAN JOURNAL OF PATHOLOGY, vol. 177, no. 4, octobre 2010 (2010-10), pages 1870-1880, XP55303249, * page 1875, colonne de droite, dernier alinéa - page 1876, alinéa 1 * -----	1-13	
	-/--		

Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
27 septembre 2016	Durrenberger, Anne

CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS

X : particulièrement pertinent à lui seul
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
A : arrière-plan technologique
O : divulgation non-écrite
P : document intercalaire

T : théorie ou principe à la base de l'invention
E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.
D : cité dans la demande
L : cité pour d'autres raisons
.....
& : membre de la même famille, document correspondant

3

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement national

FA 819130
FR 1563465

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	SANG JIN KIM ET AL: "Intravitreal human complement factor H in a rat model of laser-induced choroidal neovascularisation", BRITISH JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY, BMJ PUBLISHING GROUP, GB, vol. 97, no. 3, 1 janvier 2013 (2013-01-01), pages 367-370, XP009191688, ISSN: 0007-1161 * le document en entier *	1-13	
Y	WO 2007/149567 A2 (UNIV COLORADO) 27 décembre 2007 (2007-12-27) * exemples 5,6 *	1-13	
A	KLEIN ROBERT J ET AL: "Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration", SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE, US, vol. 308, no. 5720, 10 mars 2005 (2005-03-10), pages 385-389, XP002391906, ISSN: 0036-8075, DOI: 10.1126/SCIENCE.1109557 * le document en entier *	1-13	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)

Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
27 septembre 2016	Durrenberger, Anne

CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS

X : particulièrement pertinent à lui seul
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
A : arrière-plan technologique
O : divulgation non-écrite
P : document intercalaire

T : théorie ou principe à la base de l'invention
E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.
D : cité dans la demande
L : cité pour d'autres raisons
.....
& : membre de la même famille, document correspondant

3

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1563465 FA 819130

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 27-09-2016
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2011113641 A1	22-09-2011	EP 2533797 A1	19-12-2012
		US 2013011857 A1	10-01-2013
		WO 2011113641 A1	22-09-2011
FR 2988298 A1	27-09-2013	FR 2988298 A1	27-09-2013
		WO 2013140104 A1	26-09-2013
US 2013296255 A1	07-11-2013	AT 526421 T	15-10-2011
		AU 2006214320 A1	24-08-2006
		CA 2597411 A1	24-08-2006
		CN 103920142 A	16-07-2014
		EP 1856287 A2	21-11-2007
		EP 2302076 A1	30-03-2011
		EP 2357254 A1	17-08-2011
		EP 2357257 A1	17-08-2011
		EP 2377951 A1	19-10-2011
		HK 1113176 A1	13-07-2012
		HK 1154634 A1	21-08-2015
		IL 185219 A	28-11-2013
		IL 225203 A	30-07-2015
		JP 5100901 B2	19-12-2012
		JP 2008529536 A	07-08-2008
		JP 2012139228 A	26-07-2012
		JP 2012254089 A	27-12-2012
		JP 2014204729 A	30-10-2014
		KR 20070112801 A	27-11-2007
		KR 20130100207 A	09-09-2013
		NZ 595305 A	28-06-2013
		NZ 608860 A	31-10-2014
		US 2007020647 A1	25-01-2007
		US 2009124542 A1	14-05-2009
		US 2009247451 A1	01-10-2009
		US 2009258822 A1	15-10-2009
		US 2013296255 A1	07-11-2013
		US 2016096871 A1	07-04-2016
		WO 2006088950 A2	24-08-2006
WO 2007149567 A2	27-12-2007	AU 2007261315 A1	27-12-2007
		BR PI0712987 A2	10-04-2012
		CA 2656063 A1	27-12-2007
		CN 101563363 A	21-10-2009
		DK 2044111 T3	17-11-2014
		EP 2044111 A2	08-04-2009
		EP 2826788 A1	21-01-2015
		ES 2523640 T3	28-11-2014
		HK 1129689 A1	10-07-2015

EPO FORM P0465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1563465 FA 819130

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 27-09-2016
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
		HK 1206368 A1	08-01-2016
		JP 5250548 B2	31-07-2013
		JP 2009540831 A	26-11-2009
		PT 2044111 E	12-11-2014
		SI 2044111 T1	27-02-2015
		US 2008221011 A1	11-09-2008
		US 2011015127 A1	20-01-2011
		US 2014073572 A1	13-03-2014
		WO 2007149567 A2	27-12-2007

EPO FORM P0465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82