

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 754 478**

51 Int. Cl.:

A61P 19/08 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 38/16 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)
A61K 31/4468 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2015** **E 15382111 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2019** **EP 3067093**

54 Título: **Uso de un inhibidor de la adrenomedulina para la fabricación de un medicamento útil en la prevención y tratamiento de enfermedades que reducen la densidad ósea**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.04.2020

73 Titular/es:

FUNDACIÓN RIOJA SALUD (100.0%)
C/ Piqueras 98 Edificio CIBIR, 3ª planta
26006 Logroño (La Rioja), ES

72 Inventor/es:

MARTÍNEZ RAMÍREZ, ALFREDO;
MARTÍNEZ HERRERO, SONIA;
LARRÁYOZ ROLDÁN, IGNACIO;
OCHOA CALLEJERO, LAURA;
FERNÁNDEZ LEDESMA, LUIS JOSÉ;
OCHOA GARRIDO, IGNACIO y
GARCÍA SANMARTÍN, JOSUNE

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 754 478 T3

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

DESCRIPCIÓN

Uso de un inhibidor de adrenomedulina para la fabricación de un fármaco útil en la prevención y tratamiento de enfermedades que reducen la densidad ósea

Campo de la invención

La presente invención está relacionada con la industria farmacéutica en general y en particular a inhibidores de adrenomedulina o inhibidores de los receptores de adrenomedulina para la fabricación de un fármaco útil en la prevención y tratamiento de enfermedades que reducen la densidad ósea en un ser humano o animal.

Antecedentes de la invención

La osteoporosis es un problema grave en la población de edad avanzada y se caracteriza por una disminución de la densidad mineral ósea (una escala T de densidad mineral inferior a 2.5) y un deterioro de la microarquitectura ósea, que puede conducir a un mayor riesgo de fracturas. La osteoporosis es más común entre las mujeres, especialmente después de la menopausia. La deficiencia de estrógenos aumenta el proceso de resorción ósea, provocando el equilibrio entre la deposición ósea por osteoblastos y la resorción por osteoclastos propensos a la pérdida ósea neta. Muchos estudios han demostrado que la terapia de reemplazo hormonal se puede usar para prevenir y/o tratar la osteoporosis. Sin embargo, la administración de suplementos de estrógenos a largo plazo tiene riesgos graves que incluyen cáncer de endometrio, cáncer de mama o de ovario, así como riesgos cardiovasculares, por lo que este tratamiento ya no se recomienda.

Se ha sugerido que los estrógenos pueden inhibir la actividad de los osteoclastos a través de los niveles de PTH y la calcitonina, por lo que estas hormonas podrían ser utilizados para mantener el equilibrio de los huesos. Por otro lado, los estrógenos inhiben la resorción ósea al inhibir la secreción de citocinas importantes como las interleucinas IL-1 e IL-6. Además, tanto los estrógenos como IL-1 e IL-6 regulan la producción de prostaglandinas mediante la activación de COX-2, que a su vez modula la resorción ósea. Actualmente, el tratamiento de la osteoporosis está avanzando desde las monoterapias convencionales hacia nuevos regímenes de tratamientos combinados. Sin embargo, los pacientes pueden beneficiarse de la aparición de nuevos fármacos preventivos y/o terapéuticos que actúan a través de diferentes rutas, aún no exploradas.

La AM es un péptido de 52 aminoácidos originalmente identificado en un extracto de un tumor humano, pero posteriormente se ha observado que se produce en muchas partes del cuerpo y tiene numerosas funciones. AM también es capaz de regular la secreción de otras hormonas, como la insulina. El receptor de AM consiste en una proteína de siete dominios transmembrana llamada CLR y otra proteína de dominio único llamada RAMP2 o RAMP3. Mediante el uso de anticuerpos contra la AM se ha demostrado que este péptido se expresa en primordios embrionarios de las alas de embriones de pollo y en condrocitos y osteoblastos de la placa de crecimiento de los huesos, lo que sugiere una posible función en el desarrollo óseo. AM se une a los osteoblastos e induce el crecimiento de osteoblastos y condrocitos in vitro. Al mismo tiempo, AM reduce la muerte de los osteoblastos privados de suero debido a la apoptosis. Estas acciones celulares dan como resultado un aumento neto de la masa ósea en experimentos ex vivo, pero nunca se han llevado a cabo experimentos in vivo sobre la acción de AM en el crecimiento óseo.

Para realizar tales estudios es necesario tener un modelo de ratón modificado (KO) en la que se ha eliminado el gen de la AM o de su receptor. Varios intentos para lograr esta estrategia han demostrado que la eliminación de este gen desde el comienzo del desarrollo conduce a la muerte embrionaria debido a deficiencias vasculares graves. Para resolver este problema, se ha desarrollado un modelo de modificación condicional utilizando la tecnología Cre/loxP, que permite eliminar el gen de un tipo celular particular, como las neuronas o las células endoteliales. Esta tecnología también permite la construcción de un KO inducible donde se produce la eliminación del gen mediante la inyección de una determinada sustancia en el animal.

Descripción de la invención.

La presente invención proporciona el uso de un inhibidor de la adrenomedulina o un inhibidor de los receptores de adrenomedulina para la fabricación de un fármaco útil en la prevención y tratamiento de enfermedades que reducen la densidad ósea en un ser humano o animal, de aquí en adelante, el uso de la invención.

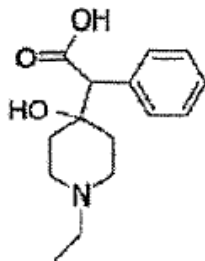
El uso de la invención también se define como un inhibidor de la adrenomedulina o un inhibidor de los receptores de adrenomedulina para el uso de los mismos en la prevención y tratamiento de enfermedades que reducen la densidad ósea en un ser humano o animal, de aquí en adelante, el uso de la invención.

El uso de la invención también se define como un método para la prevención y tratamiento de enfermedades que reducen la densidad ósea en un ser humano o animal, que comprende administrar un inhibidor de la adrenomedulina o un inhibidor de los receptores de adrenomedulina en un humano o animal.

Los inhibidores de la actividad fisiológica de la AM, como los anticuerpos monoclonales, se han descrito en el estado de la técnica (Martínez A. et al. (1996) Regulation of insulin secretion and blood glucose metabolism by adrenomedullin. Endocrinology 137: 2626-2632). Se utilizan anticuerpos monoclonales que bloquean la actividad de AM. También hay anticuerpos policlonales contra el péptido y sus receptores, que también actúan bloqueando la interacción péptido-receptor.

Otra manera de bloquear la actividad de la AM es el uso de AM22-52 fragmento de péptido (SEQ ID NO: 1 (Ishikawa T. et al. (2003) Adrenomedullin antagonist suppresses in vivo growth of human pancreatic cancer cells in SCID mice by suppressing angiogenesis. Oncogene 22: 1238-1242) que actúa como un inhibidor ya que se une al receptor, pero no activa la cascada de señalización intracelular. La síntesis endógena de este fragmento de péptido también puede ser inducida por ingeniería genética, inyectando un plásmido que sintetiza dicho fragmento y por lo tanto inhibe la acción de AM. Las moléculas que silencian la expresión de AM y sus receptores también se pueden usar, por ejemplo, utilizando ARN pequeños. Se ha descrito la inhibición de la expresión del receptor de adrenomedulina por ARN de interferencia Ramachandran V. et al. (2007) Adrenomedullin is expressed in pancreatic cancer and stimulates cell proliferation and invasion in an autocrine manner via the adrenomedullin receptor, ADMR. Cancer Res 67: 2666-2675).

Las moléculas pequeñas de tamaño, que actúan como inhibidores de la AM se han descrito en el documento WO2005/026741. Uno de ellos, la molécula inhibidora de fórmula



se ha usado en los ejemplos de la presente invención.

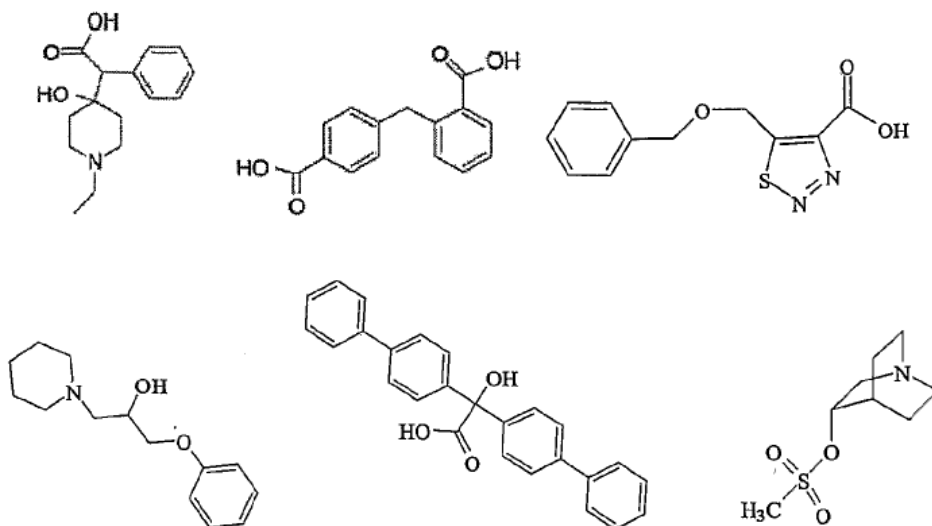
En los ejemplos y figuras que nos hemos referido a esta misma molécula como molécula de 16311.

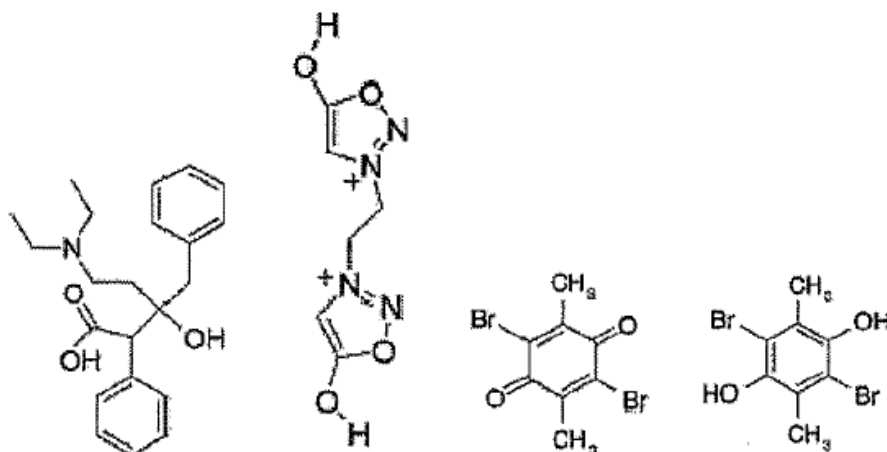
Además, se puede inferir que una vacuna contra la AM o sus fragmentos también sería eficaz en la reducción de la actividad de la AM.

La presente invención demuestra que los inhibidores de la adrenomedulina son útiles para la fabricación de un fármaco útil en la prevención y tratamiento de enfermedades que reducen la densidad ósea en un ser humano o animal.

Por lo tanto, los inhibidores descritos en el estado de la técnica son útiles para la fabricación de un fármaco útil en la prevención y tratamiento de enfermedades que reducen la densidad ósea en un ser humano o animal.

En consecuencia, otra realización es el uso de la invención, en el que dicho inhibidor se selecciona del grupo que consiste en el fragmento de adrenomedulina AM₂₂₋₅₂ identificado por la secuencia SEQ ID NO: 1 (no forma parte de la invención reivindicada) y los compuestos de fórmula:





Este fármaco se puede utilizar para cualquier otra enfermedad en la que se reduce drásticamente la densidad ósea, tal como por ejemplo la osteomalacia, la inmovilidad prolongada, artritis reumatoide, enfermedad renal crónica, hiperparatiroidismo, enfermedad de Cushing, el bypass gástrico, fibrosis quística, trastornos de la alimentación, etc. .

Por lo tanto, otra forma de realización es el uso de la invención, en el que dicha enfermedad se selecciona del grupo que consiste en osteoporosis, osteomalacia, artritis reumatoide, enfermedad renal crónica, hiperparatiroidismo, enfermedad de Cushing, fibrosis quística, trastornos de la alimentación, bypass gástrico e inmovilidad prolongada.

Otra realización es el uso de la invención en el que dicho nucleótido es una molécula de ARN de interferencia, que comprende una secuencia complementaria a SEQ ID NO: 2 o SEQ ID NO: 3.

Otra realización es el uso de la invención, en el que dicho inhibidor se utiliza en combinación con fármacos seleccionados del grupo que consiste en fármacos que disminuyen la densidad o masa ósea, fármacos que bloquean hormonalmente la próstata o cáncer de mama, fármacos para tratar las convulsiones o epilepsia, heparina y glucocorticoides.

El fármaco se puede usar en humanos y en la granja o animales domésticos.

Por lo tanto, otra forma de realización es el uso de la invención, en el que dicho animal es un animal de granja o animal doméstico.

Una modificación (KO) inducible para AM en ratones adultos se ha creado en la presente invención. Estos ratones viven y son un modelo ideal para evaluar la influencia de AM en el metabolismo óseo y la osteoporosis. Los ratones KO tienen más densidad ósea que los ratones de tipo silvestre (WT), lo que indica que, al contrario de lo que sucedía en los modelos in vitro y ex vivo, la AM aumenta la osteoporosis. Se ha descubierto que esta actividad se desarrolla a través de un mecanismo indirecto que implica la inhibición de la secreción de insulina, la hiperglucemia y la secreción de grelina, que a su vez modula el metabolismo óseo. Para probar la hipótesis de que la reducción en la actividad de AM puede prevenir la osteoporosis, las hembras ovariectomizadas fueron tratadas con una pequeña molécula capaz de inhibir la actividad de AM, lo que demuestra que la inhibición de esta actividad previene la pérdida ósea asociada con la falta de estrógenos.

El fármaco también se puede utilizar en situaciones en las que la pérdida ósea depende de la disminución de la gravedad, tales como, por ejemplo, en los viajes espaciales.

Por lo tanto, otra forma de realización es el uso de la invención, en el que la reducción de la masa ósea en un ser humano se debe a un estado de ingravidez.

Otra realización es el uso de la invención, en el que la ingravidez es debido a los viajes espaciales.

Texto libre de listado de secuencias

El texto libre que aparece en la lista de secuencias se proporciona a continuación.

SEQ ID NO: 1. Fragmento AM22-52 de adrenomedulina

31. Amidación (el residuo 31 está amidado en el extremo terminal C).

SEQ ID NO: 2. Secuencia 1 objetivo de adrenomedulina

SEQ ID NO: 3. Secuencia 2 objetivo de adrenomedulina

5 Breve descripción de los dibujos

Figura 1. Verificación de la delección del gen de la AM después de recibir la doxiciclina. El ADN del colon y el cerebro se extrajo de varios animales con genotipo silvestre (WT) y modificado (KO). El gen completo se distingue por una banda de PCR de aproximadamente 2500 pb, mientras que el gen eliminado genera una banda de aproximadamente 600 pb. Los controles positivo (C+) y negativo (C-) están a la derecha de la imagen. Las escaleras de peso molecular se cargaron a la izquierda.

Figura 2. Evolución del peso en ratones machos de tipo silvestre (WT) y deficientes en AM (KO). La doxiciclina se aplicó en las semanas 11 a 13. Los asteriscos indican cambios estadísticamente significativos con respecto a los ratones WT. **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$.

Figura 3. Evolución del peso en individuos particulares. Además de mostrar una clara diferencia de peso entre los animales WT y KO, se muestra cómo los animales KO tienen un patrón muy heterogéneo de aumento y disminución de peso a lo largo de su vida. Estos cambios se deben a la acumulación transitoria de líquido en sus tejidos (anasarca).

Figura 4. Densidad ósea del fémur en machos de tipo silvestre (WT) y en animales que carecen del gen AM (KO). La diferencia es estadísticamente significativa (*: $p < 0.05$). La unidad representada en el eje y es la unidad Hounsfield.

Figura 5. Curvas de tolerancia a la glucosa en machos de tipo silvestre (WT) y deficientes en AM (KO). Los animales KO muestran una clara hiperglucemia. Los asteriscos indican cambios estadísticamente significativos con respecto a los ratones WT. *: $p < 0.05$; ***: $p < 0.001$.

Figura 6. Cuantificación de grelina en la sangre de ratones de tipo silvestre (WT) y deficientes en AM (KO). Estos últimos tienen valores más altos que los ratones de control. La diferencia es estadísticamente significativa (*: $p < 0.05$).

Figura 7. Medición del volumen óseo del fémur en ratones hembra ovariectomizados (OVX) o sometidos a una operación Simulada. Los grupos 2 y 4 recibieron el inhibidor (molécula 16311). Las hembras ovariectomizadas (grupo 3) tienen un volumen óseo más bajo (**: $p < 0.01$) que los controles Simulados (grupo 1) debido a la osteoporosis causada por la falta de estrógenos. Las hembras del grupo 4 (ovariectomizadas pero tratadas con 16311) mantuvieron su masa ósea sin diferencias con el grupo de control (grupo 1) y tuvieron significativamente (#: $p < 0.05$) más hueso que las del grupo 3, lo que indica que la molécula 16311 previene los efectos osteoporóticos de la falta de estrógenos. Los datos representan la relación del volumen ocupado por la matriz ósea al volumen total de hueso (BV/TV).

Modos de realización preferida

40 Ejemplo 1. Creación de un modelo KO inducible viable.

Los ratones donde el gen AM (adm) estaba rodeado por loxP secuencias se cruzaron con animales transgénicos que expresaban Cre bajo el control de un promotor sensible a la tetraciclina (tetO, número de línea 6234, The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) y con un mutante que expresa una versión optimizada del transactivador inverso controlado por tetraciclina (rtTA-M₂, línea número 6965, The Jackson Laboratory). Todas las líneas pertenecen al grupo genético C57BL/6. Los animales tri-transgénicos son viables. Se seleccionaron los siguientes genotipos para los experimentos: controles normales (homocigotos para el adm alelo salvaje, y heterocigotos para tetO y rtTA-M₂) y animales KO (homocigotos para el adm alelo "floxed", y heterocigotos para tetO y rtTA-M₂) La inducción de la delección se produjo cuando los animales fueron expuestos a una dosis de 2 mg/ml de doxiciclina (Sigma) en el agua potable durante 15 días. Todo el trabajo con animales se realizó de acuerdo con la legislación europea (86/609/CEE) y española (RD53/2013) y fue aprobado por la Autoridad responsable del bienestar animal del Centro de Investigación Biomédica de La Rioja, OEBA-CIBIR.

Para verificar la delección del gen, el ADN fue extraído de diferentes órganos y se sometió a PCR con cebadores situados fuera de loxP; secuencias se esperaba una banda de aproximadamente 2000 pb en el caso del gen intacto y de aproximadamente 600 pb después de la eliminación.

Los ratones generados sobreviven sin problemas a la inducción de supresión, que tiene ratones KO de más de 100 semanas de edad. Se ha encontrado por PCR que los ratones KO inducidos pierden el adm en gen todo su organismo (Fig. 1). Después del peso de los animales, hay un aumento aparente de peso en los ratones KO en comparación con los hermanos WT (tipo silvestre), del tratamiento con doxiciclina, especialmente entre los machos (Fig. 2). Al estudiar en detalle los gráficos individuales, se observa que algunos ratones KO ganan mucho peso en cortos períodos de tiempo, que luego pierden con la misma facilidad; Este fenómeno puede verse varias veces a lo largo de su vida (Fig. 3). Un estudio más detallado de estos animales nos lleva a concluir que este aumento de peso se debe a dos razones: por un lado, a un edema subcutáneo generalizado, también llamado anasarca, que explica los rápidos cambios de

peso en ambas direcciones. Esta observación es consistente con la descrita en embriones donde se eliminó el gen AM, produciendo hidropesía fetal. Sin embargo, la muerte no ocurre en animales de este ejemplo, pero este fenómeno se regula espontáneamente. Por otro lado, al usar microCT se ha encontrado que la densidad ósea es mayor en los animales KO que en los animales WT, especialmente en los machos (Fig. 4). Esto nos lleva a concluir que la ausencia de AM conduce a una mayor osificación esquelética.

Ejemplo 2. Explicación fisiológica de la relación entre AM y osteoporosis.

En experimentos previos realizados in vitro o ex vivo se encontró que AM se asoció con un aumento de osificación. Sin embargo, los datos in vivo de la presente invención indican lo contrario. Para comprender esta discrepancia debemos encontrar un mecanismo indirecto para explicar lo que observamos. Nuestra hipótesis es que AM reduce los niveles de insulina, aumentando la concentración de glucosa en sangre. La glucemia regula los niveles de grelina y esto, a su vez, modula la homeostasis ósea.

Para medir la influencia de la falta de AM en la regulación de la glucemia, los animales fueron sometidos a una prueba de tolerancia a la glucosa: después de 6 horas de ayuno, los niveles de glucosa basales se establecieron a partir de una gota de sangre tomada de la vena de la cola y medido con un monitor clínico (Freestyle Optium, Abbott, Madrid). A continuación, se inyectó glucosa por vía intraperitoneal a una dosis de 2 g/kg de peso. Las concentraciones de glucosa se midieron a los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos. Se usó un kit comercial para medir la concentración de grelina mediante ELISA (Millipore).

Los animales KO mostraron niveles de glucosa más bajos que los animales de tipo silvestre (Fig. 5), un resultado que coincide con lo que se esperaba, ya que la AM se describió como un inhibidor tónico de la secreción de insulina. Cuando los niveles de AM disminuyen en el KO, se espera un aumento de la secreción de insulina y, por lo tanto, niveles más bajos de glucosa. Por otro lado, al analizar los niveles sanguíneos de grelina, se observa una mayor concentración de este péptido en los animales KO (Fig. 6). Este resultado también está en línea con lo que se esperaba después de estudiar la literatura, ya que una reducción en la glucemia resulta en una mayor secreción de grelina desde el estómago hacia la sangre.

Ejemplo 3. Tratamiento de hembras ovariectomizadas con un inhibidor de la acción de AM (molécula 16311).

Se utilizó un modelo animal de esta enfermedad. Es bien sabido que, en ratones hembras, la reducción del estrógeno producido por la ovariectomía produce síntomas de pérdida ósea muy similar a la osteoporosis observada en mujeres posmenopáusicas (Pang et al. 2014). Para esto, se utilizaron 40 ratones genotipo silvestres del grupo genético C57BL/6. La mitad de ellos (n = 20) fueron ovariectomizados mientras que la otra mitad (n = 20) fueron sometidos a la misma cirugía, pero el ovario (grupo simulado) no fue extirpado. Cada uno de los grupos se dividió en dos subgrupos (10 ratones cada uno), uno de los cuales se inyectó con 100 µl de PBS 3 veces por semana durante 4 semanas (grupo de control) mientras que el otro recibió las mismas inyecciones de la molécula 16311 a una concentración de 3 ng/kg en 100 µl de PBS (grupo tratado). Al final del experimento, se tomaron muestras de sangre para estudiar si había habido alguna toxicidad causada por la molécula experimental y si se midió la densidad ósea del fémur con microCT. Los parámetros de densidad ósea se expresan como la relación entre el volumen osificado dividido por el volumen total del hueso.

Se encontró una clara disminución de la densidad ósea en el fémur de los animales ovariectomizados (Fig. 7, grupo 3) en comparación con los animales del grupo simulado (grupo 1). Lo más interesante es que los animales ovariectomizados que recibieron el tratamiento con la molécula 16311 (grupo 4) tenían una densidad ósea significativamente mayor ($p < 0.05$) que el grupo control ovariectomizado (grupo 3) e indistinguible de lo observado en el grupo no ovariectomizado. (grupo 1), lo que indica que esta molécula previene el desarrollo de osteoporosis debido a la privación de estrógenos. Además, no hubo cambios en los ratones simulados que recibieron la molécula (grupo 2).

Por otro lado, se estudió si el tratamiento crónico con molécula de 16311 causó cualquier tipo de toxicidad de hígado, riñón, o de la sangre. Como se puede ver en la Tabla 1, no existe una diferencia significativa entre los parámetros medidos en ratones hembra tratados o no tratados con dicha molécula, lo que indica una falta de toxicidad para este compuesto, al menos en ratones.

Tabla 1. Parámetros de recuento de sangre y bioquímicos en ratones ovariectomizados (OVX) recibieron vehículo (PBS, primera columna) o el inhibidor (segunda columna). Ninguna de las diferencias es estadísticamente significativa ($p > 0.05$).

		OVX + PBS	OVX + Inhibidores
Bioquímica	Urea (mg/dl)	18.2 ± 3.33	18.5 ± 3.78

	Creatinina (mg/dl)	0.132 ± 0.01	0.126 ± 0.02
	ALT (IU/l)	39.5 ± 2.33	42.8 ± 7.08
	AST (IU/l)	92 ± 5.62	82.2 ± 7.75
	ALKP (IU/l)	40 ± 34.27	43.6 ± 35.63
	GGT (IU/l)	1.14 ± 0.58	0.56 ± 0.36
Recuento Sanguíneo	VCA (%)	31.4 ± 0.33	30.58 ± 0.31
	GR (10 ⁶ /ml)	7.67 ± 0.08	7.46 ± 0.09
	Hb (g/dl)	12.18 ± 0.15	11.78 ± 0.17
	GB (10 ³ /ml)	6.10 ± 0.64	4.96 ± 0.68

Listado de secuencias

<110> Fundación Rioja Salud

<120> Uso de un inhibidor de adrenomedulina para la fabricación de un fármaco útil en la prevención y tratamiento de enfermedades que reducen la densidad ósea

<160> 3

<170> BiSSAP 1.2

<210> 1

<211> 31

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Fragmento AM 22-52 de adrenomedulina

<220>

<221> MOD_RES

<222> 31

<223> Amidación

<400> 1

Thr Val Gln Lys Leu Ala His Gln Ile Tyr Gln Phe Thr Asp Lys Asp
1 5 10 15
Lys Asp Asn Val Ala Pro Arg Ser Lys Ile Ser Pro Gln Gly Tyr
20 25 30

<210> 2

<211> 21

Listado de secuencias

<110> Fundación Rioja Salud

<120> Uso de un inhibidor de adrenomedulina para la fabricación de un fármaco útil en la prevención y tratamiento de enfermedades que reducen la densidad ósea

5 <160> 3

<170> BiSSAP 1.2

10 <210> 1

<211> 31

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Fragmento AM 22-52 de adrenomedulina

<220>

<221> MOD_RES

25 <222> 31

<223> Amidación

30 <400> 1

Thr	Val	Gln	Lys	Leu	Ala	His	Gln	Ile	Tyr	Gln	Phe	Thr	Asp	Lys	Asp
1				5					10					15	
Lys	Asp	Asn	Val	Ala	Pro	Arg	Ser	Lys	Ile	Ser	Pro	Gln	Gly	Tyr	
			20					25					30		

<210> 2

35 <211> 21

<212> ARN

40 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

45 <222> 1..21

<223>/mol_tipo = "ARN no asignado"/nota = "Secuencia objetivo de adrenomedulina 1"/organismo = "Secuencia artificial"

50 <400> 2

ggcacaccag atctaccagt t 21

55 <210> 3

<211> 21

<212> ARN

60 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<222> 1..21

5

<223>/mol_tipo = "ARN no asignado"/nota = "Secuencia objetivo de adrenomedulina 2"/organismo = "Secuencia artificial"

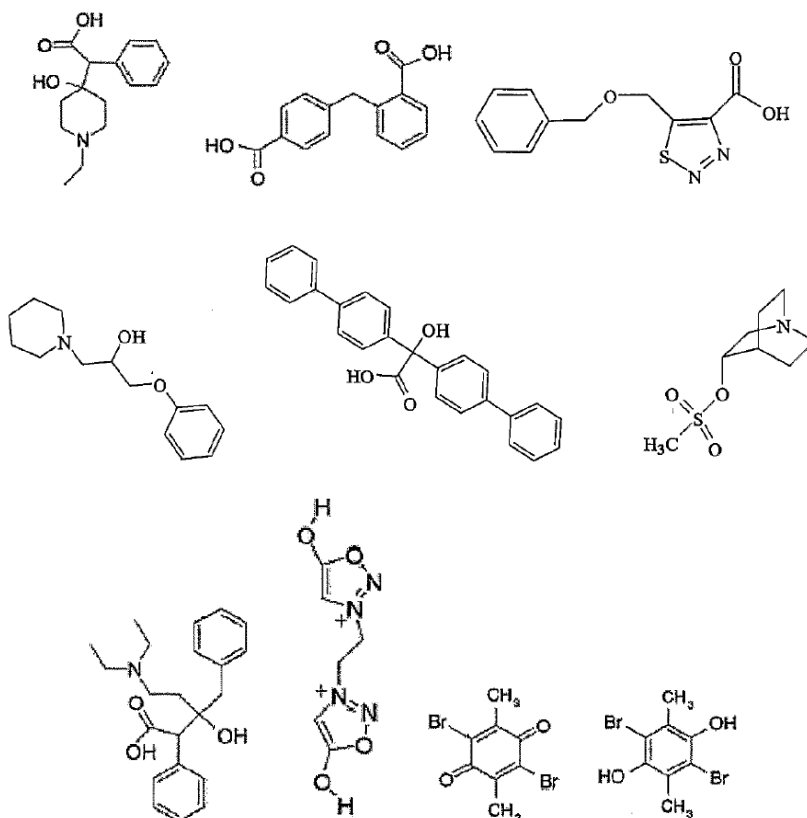
<400> 3

10

ggactctggg gtcttctaag c 21

REIVINDICACIONES

1. Un inhibidor de la adrenomedulina o un inhibidor de los receptores de adrenomedulina para su uso en la prevención y el tratamiento de enfermedades que reducen la densidad ósea en un ser humano o animal, caracterizado porque dicho inhibidor se selecciona del grupo que consiste en los compuestos de fórmula:



o es una molécula de ARN de interferencia, que comprende una secuencia complementaria a SEQ ID NO: 2 o SEQ ID NO: 3.

2. Un inhibidor para usar de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque dicha enfermedad se selecciona del grupo que consiste en osteoporosis, osteomalacia, artritis reumatoide, enfermedad renal crónica, hiperparatiroidismo, enfermedad de Cushing, fibrosis quística, trastornos alimentarios, bypass gástrico e inmovilidad prolongada.

3. Un inhibidor para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado porque dicho inhibidor se usa en combinación con fármacos seleccionados del grupo que consiste en fármacos que disminuyen la masa o densidad ósea, fármacos que bloquean hormonalmente el cáncer de próstata o de mama, fármacos para el tratamiento de convulsiones o epilepsia, heparina y glucocorticoides.

4. Un inhibidor para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque dicho animal es un animal de granja o animal doméstico.

5. Un inhibidor para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la disminución de la masa ósea en un humano se debe a un estado de ingravidez.

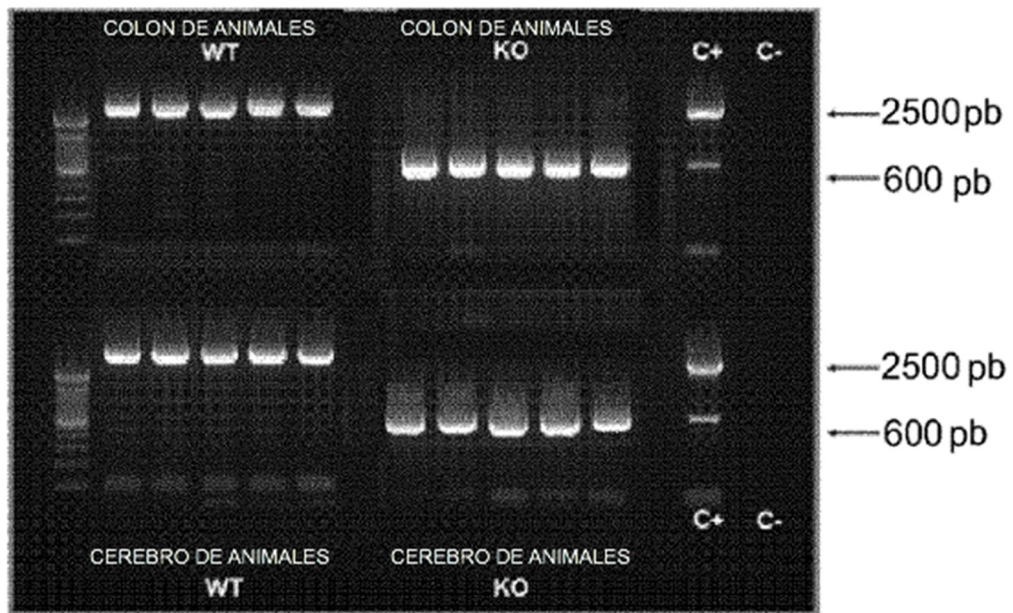


Fig. 1

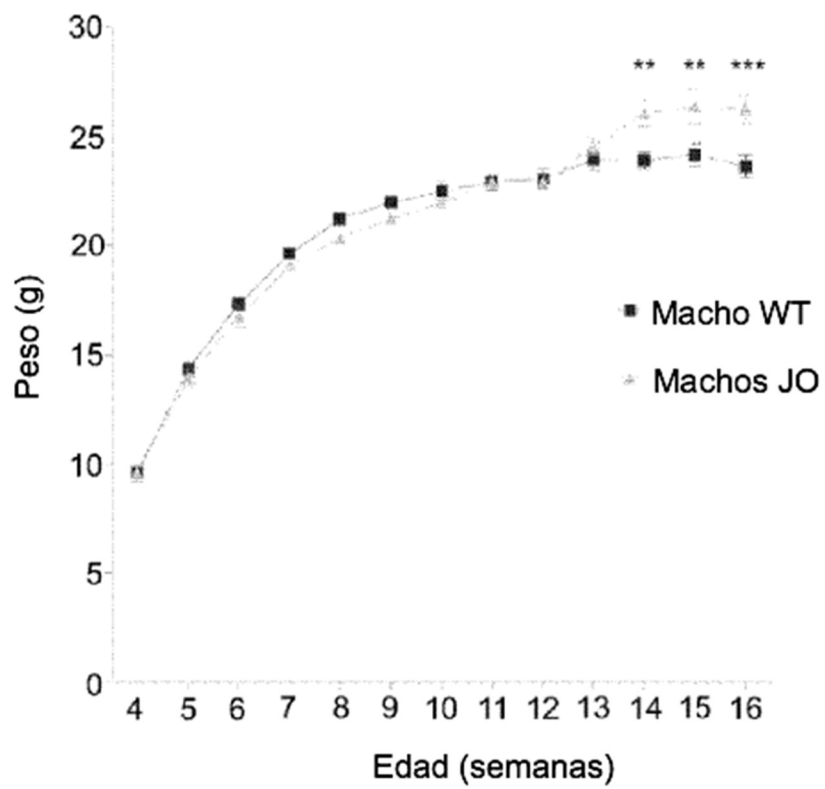
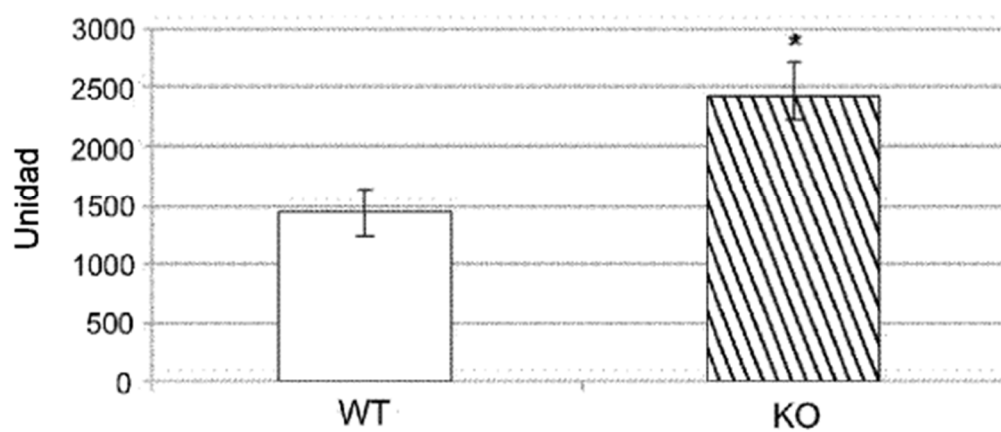
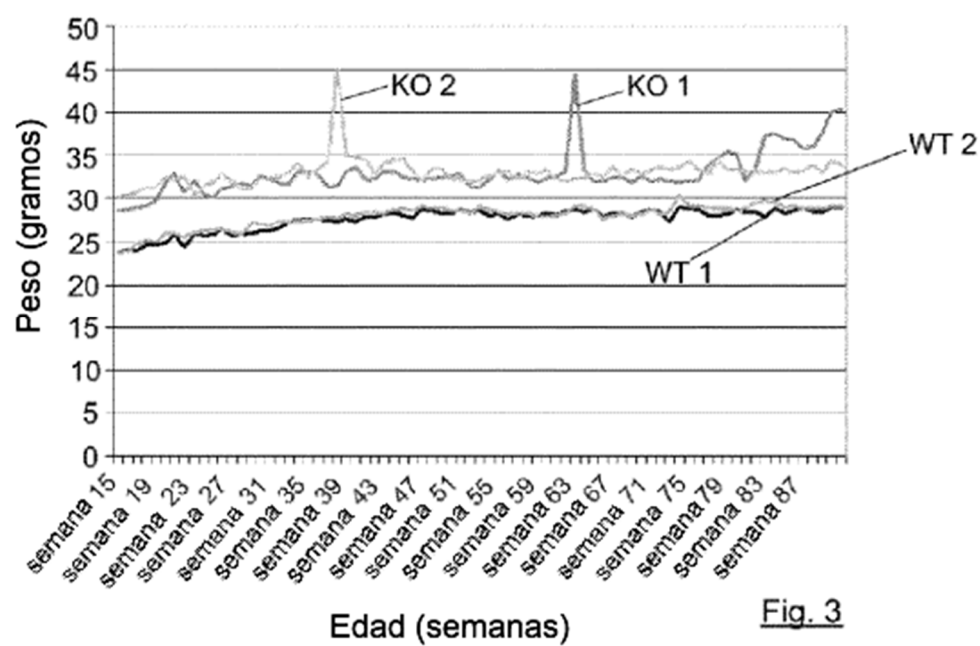


Fig. 2



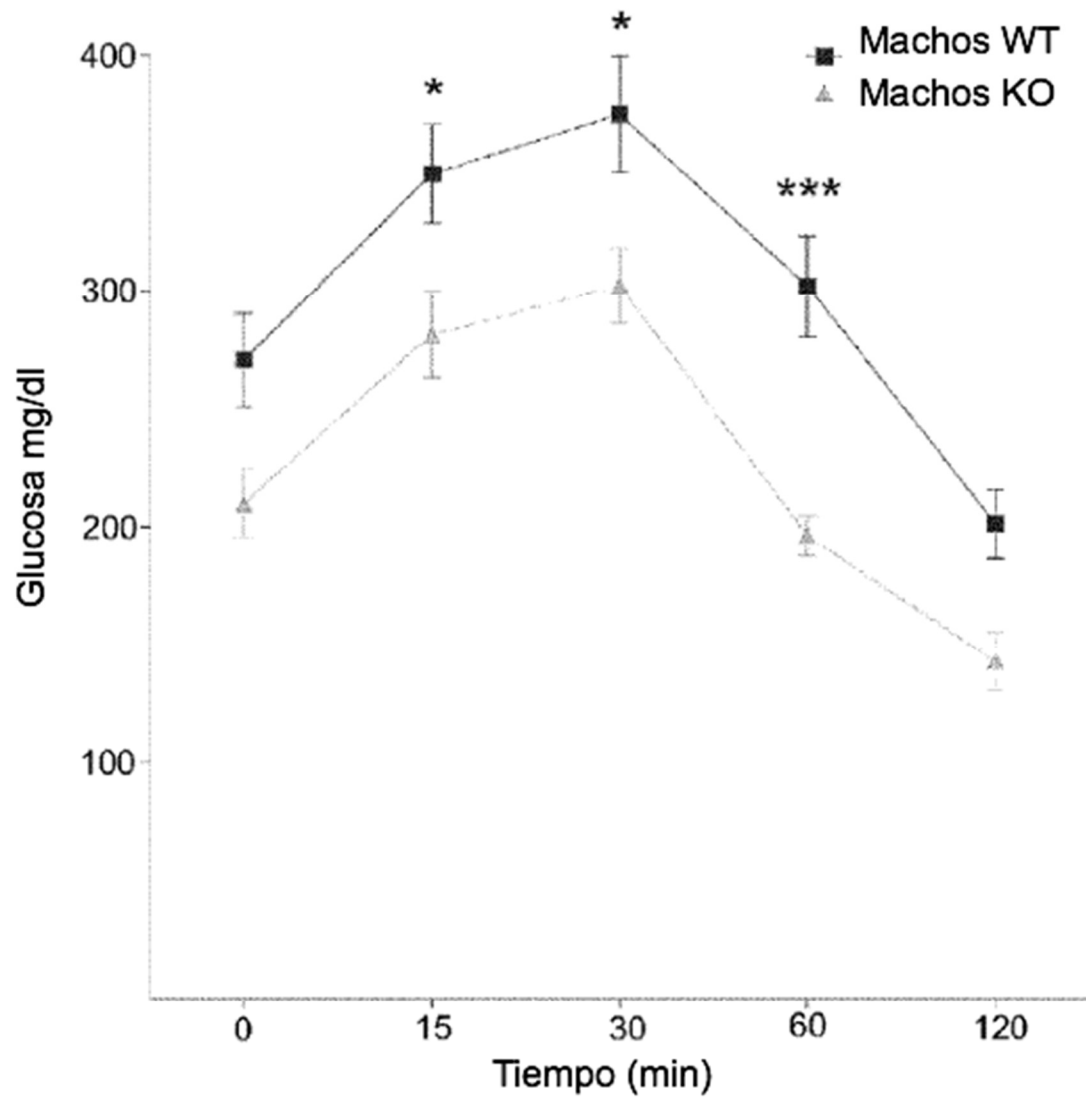


Fig. 5

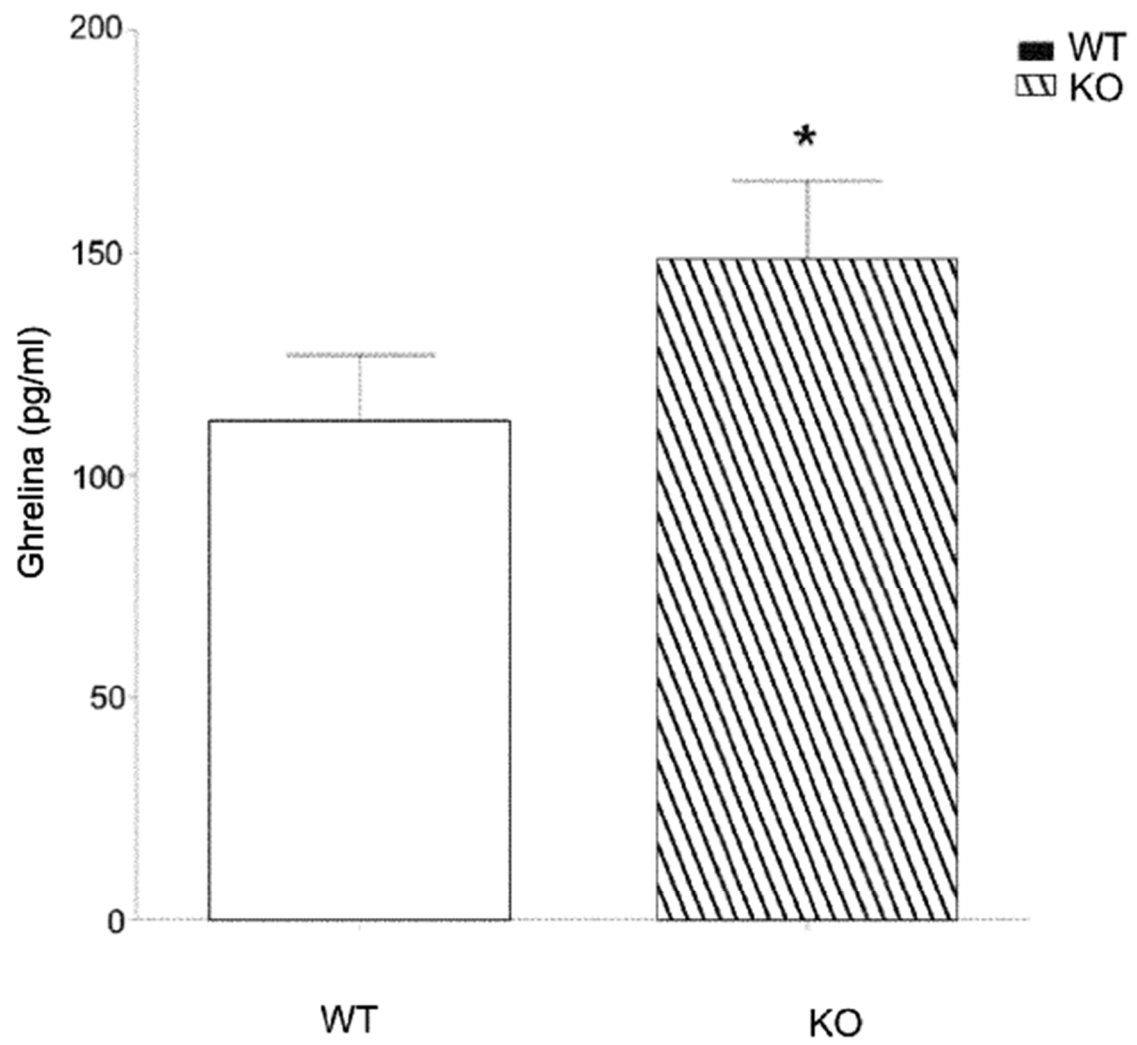


Fig. 6

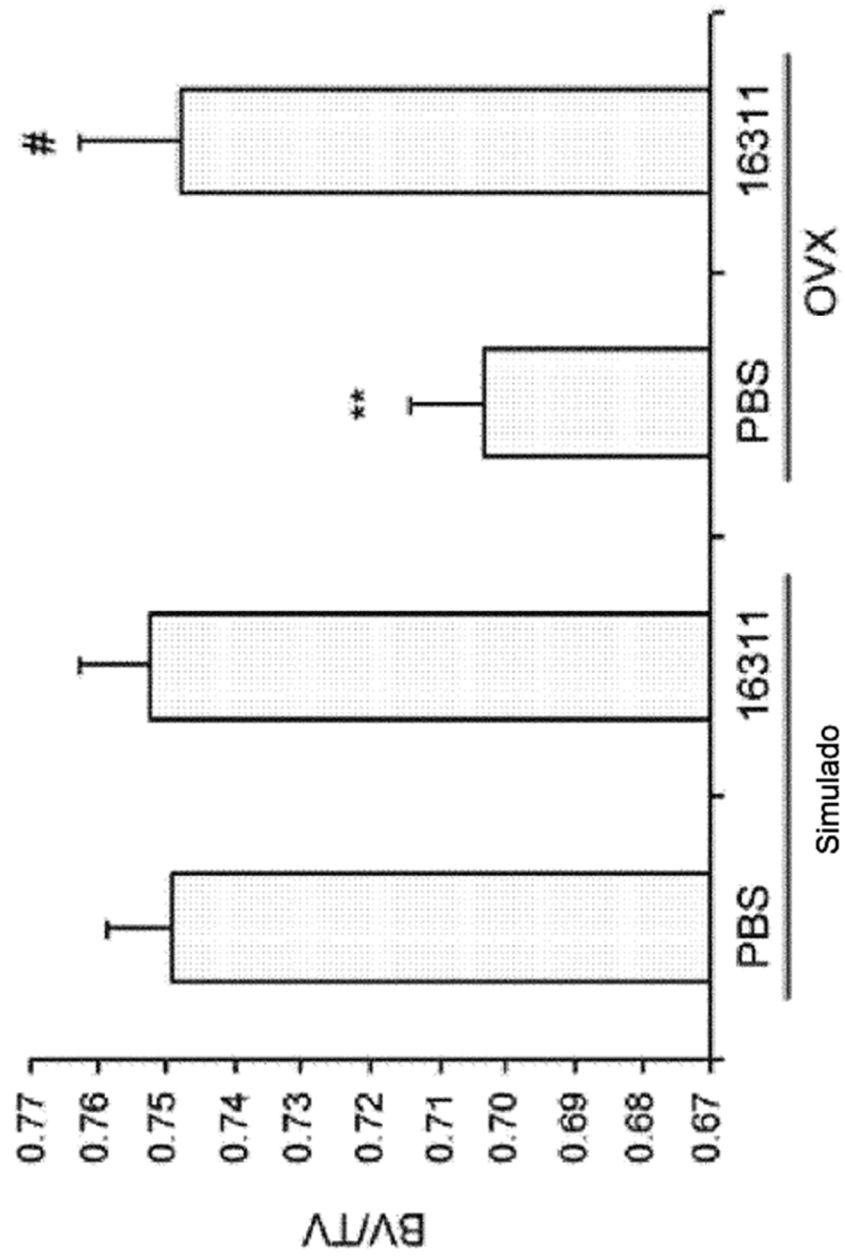


Fig. 7