

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 811 804**

51 Int. Cl.:

A61K 38/10 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/7068 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.10.2014 PCT/IL2014/050939**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.05.2015 WO15063768**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2014 E 14802211 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2020 EP 3062809**

54 Título: **Un inhibidor peptídico de CXCR4 para su uso en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda con una mutación de FLT3**

30 Prioridad:

31.10.2013 US 201361897921 P
27.02.2014 US 201461945302 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.03.2021

73 Titular/es:

BIOKINE THERAPEUTICS LTD. (50.0%)
Building 13a, Einstein Street, Science Park, Kiryat
Weizmann
7403617 Nes Ziona, IL y
BIOLINERX LTD. (50.0%)

72 Inventor/es:

PELED, AMNON y
ABRAHAM, MICHAL

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 811 804 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

Un inhibidor peptídico de CXCR4 para su uso en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda con una mutación de FLT3

5 Campo y antecedentes de la invención

La presente divulgación se refiere a métodos para tratar la leucemia mieloide aguda (LMA) y, más en particular, al uso de un péptido antagonista de CXCR4 en el tratamiento de la LMA con una mutación de FLT3.

10 La LMA es un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la proliferación incontrolada de células madre hematopoyéticas y progenitoras (blastos) con una capacidad reducida para diferenciarse en células maduras (Estey *et al.* Lancet 368: 1894-1907, 2006). Aunque muchos pacientes con LMA pueden lograr una remisión completa (RC) con quimioterapia tradicional, la mayoría de los pacientes con LMA recaen con el tiempo. Las tasas de recaída son particularmente altas para pacientes con una mutación de duplicación en tándem interna (DTI) de FLT3 (tirosina cinasa 3 de tipo FMS). Se encuentran mutaciones de DTI de FLT3 en aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con LMA (Levis y Small, Leukemia 17: 1738-1752, 2003). Varios inhibidores de FLT3 están actualmente en investigación clínica, pero ninguno ha sido aprobado todavía para el tratamiento de LMA con una mutación de FLT3 (Fathi y Chen, Am. J. Blood Res. 1: 175-189, 2011).

20 El fármaco bicyclam denominado AMD3100, descubierto originalmente como un compuesto anti-VIH, interactúa específicamente con CXCR4 de manera antagonista. El bloqueo del receptor CXCR4 con AMD3100 da lugar a la movilización de células progenitoras hematopoyéticas. El documento WO 2007/022523 desvela el uso de agonistas de CXCR4 tales como AMD3100 para mejorar la eficacia de los métodos quimioterapéuticos en sujetos aquejados de tumores malignos mieloides o hematopoyéticos.

30 T-140 es un péptido sintético de 14 restos desarrollado como un antagonista específico de CXCR4 que suprime la entrada de VIH-1 (VIH-1-X4) en linfocitos T a través de la unión específica a CXCR4 (Tamamura *et al.* Biochem. Biophys. Res. Commun. 253 (3): 877-882, 1998). Posteriormente, se desarrollaron análogos peptídicos de T-140 como péptidos antagonistas de CXCR4 específicos con actividad inhibitoria a niveles nanomolares [Tamamura *et al.* (Org. Biomol. Chem. 1: 3663-3669, 2003), documentos WO 2002/020561, WO 2004/020462, WO 2004/087068, WO 00/09152, US 2002/0156034 y WO 2004/024178].

35 El documento WO 2004/087068 desvela antagonistas de receptores de quimiocinas, en particular, el receptor CXCR4 y métodos para su uso, por ejemplo, en el tratamiento, la prevención o el diagnóstico de cáncer. La publicación '068 desvela que los antagonistas peptídicos de CXCR4 ilustrativos incluyen T140 y derivados de T140, y que la patología incluye cáncer tal como cáncer de mama, cerebro, pancreático, ovárico, de próstata, de riñón y de pulmón microcítico.

40 El documento WO 00/09152 desvela diversos usos terapéuticos para antagonistas de CXCR4 tal como en el tratamiento del cáncer.

45 El documento WO 2004/024178 desvela el uso de un antagonista del receptor de quimiocinas como ligando para el receptor CXCR4 para el tratamiento inductor de la apoptosis y/o la prevención de la diseminación metastásica de células cancerosas en un paciente.

La publicación de los Estados Unidos n.º 2002/0156034 desvela el uso de antagonistas de CXCR4 para el tratamiento de células hematopoyéticas tal como en el cáncer.

50 El documento WO 2002/020561 desvela análogos y derivados peptídicos de T-140. La publicación 561 demuestra que los péptidos reivindicados son potentes inhibidores de CXCR4, que manifiestan alta actividad contra el virus VIH y baja citotoxicidad.

55 Recientemente, un estudio comparativo entre los antagonistas de CXCR4 TN140 y AMD3100 ha sugerido que TN140 es más eficaz que AMD3100 como monoterapia en la LMA. TN140 y, en menor medida, AMD3100 indujeron la regresión de células de LMA que expresan CXCR4 humanas y se dirigieron a las células iniciadoras de leucemia (CIL) NOD/Shi-scid/IL-2Rγnulas (NOG) (Y. Zhang *et al.*, Cell Death and Disease, 2012).

60 El documento WO 2004/020462 desvela nuevos análogos y derivados peptídicos de T-140, incluyendo 4F-benzoil-TN14003. La publicación '462 desvela además composiciones preventivas y terapéuticas y métodos de uso de las mismas que utilizan análogos de T-140 para el tratamiento del cáncer, tal como leucemia de linfocitos T.

65 Beider *et al.* (Exp. Hematol. 39: 282-92, 2011) informaron de que 4F-benzoil-TN14003 presenta una citotoxicidad preferencial dependiente de CXCR4 hacia células malignas de origen hematopoyético, incluyendo LMA. Las inyecciones subcutáneas *in vivo* de 4F-benzoil-TN 14003 redujeron significativamente el crecimiento de xenoinjertos de LMA humana.

Sumario de la invención

- 5 La presente invención proporciona un nuevo método seguro y eficaz para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda con una mutación de FLT3.
- 10 Según un aspecto, se proporciona un método para tratar la leucemia mieloide aguda con una mutación de FLT3. El método incluye las etapas de (i) identificar a un sujeto que tiene LMA con una mutación de tirosina cinasa 3 de tipo FMS (FLT3) y (ii) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un péptido antagonista de CXCR4.
- 15 Según un aspecto, se proporciona un uso de un péptido antagonista de CXCR4 en la fabricación de un medicamento identificado para el tratamiento de LMA con una mutación de tirosina cinasa 3 de tipo FMS (FLT3) en un sujeto que lo necesite.
- 20 Según un aspecto de la presente invención, se proporciona un péptido antagonista de CXCR4 para el tratamiento de LMA con una tirosina cinasa 3 de tipo FMS (FLT3) que comprende un péptido antagonista de CXCR4 y un agente quimioterapéutico.
- 25 Según un aspecto de la presente invención, se proporciona un artículo de fabricación identificado para el tratamiento de LMA con una mutación de tirosina cinasa 3 de tipo FMS (FLT3) que comprende un péptido antagonista de CXCR4 y un agente quimioterapéutico.
- Según características adicionales en realizaciones preferidas de la invención descritas a continuación, el péptido antagonista de CXCR4 y el agente quimioterapéutico están en recipientes separados.
- 30 Según características adicionales en realizaciones preferidas de la invención descritas a continuación, la mutación de FLT3 es una mutación de duplicación en tándem interna (DTI) de FLT3.
- Según otras características adicionales en las realizaciones preferidas descritas, el péptido antagonista de CXCR4 es como se expone en la SEQ ID NO: 1.
- 35 Según otras características adicionales en las realizaciones preferidas descritas, el péptido antagonista de CXCR4 se administra al sujeto en una cantidad diaria entre 0,1 y 10 mg por kg de peso corporal.
- 40 Según otras características adicionales en las realizaciones preferidas descritas, el péptido antagonista de CXCR4 se administra por vía subcutánea.
- Según otras características adicionales en las realizaciones preferidas descritas, el péptido antagonista de CXCR4 se administra por vía intravenosa.
- 45 Según otras características adicionales en las realizaciones preferidas descritas, el método para tratar la leucemia mieloide aguda incluye además una etapa de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente quimioterapéutico.
- Según otras características adicionales en las realizaciones preferidas descritas, el agente quimioterapéutico es citarabina (ARA-C).
- 50 Según otras características adicionales en las realizaciones preferidas descritas, el agente quimioterapéutico es quizartinib (AC220).
- Según otras características adicionales, el agente quimioterapéutico actúa de manera sinérgica con el péptido antagonista de CXCR4 para inducir la apoptosis de células de LMA.
- 55 La presente invención aborda con éxito las deficiencias de las configuraciones conocidas en la actualidad al proporcionar un método novedoso para tratar la leucemia mieloide aguda que es seguro y eficaz.
- 60 A menos que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y/o científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende habitualmente un experto en la materia a la que pertenece la invención. Aunque en la práctica o el ensayo de realizaciones de la invención pueden utilizarse métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, a continuación se describen métodos y/o materiales ilustrativos. En caso de conflicto, prevalecerá la memoria descriptiva de la patente, incluyendo las definiciones. Además, los materiales, métodos y ejemplos son solo ilustrativos y no se pretende que sean necesariamente limitantes. La invención se define en las reivindicaciones.
- 65 Breve descripción de los dibujos

Algunas realizaciones de la invención se describen en el presente documento, solo a modo de ejemplo, con referencia a los dibujos adjuntos. Con referencia específica ahora a los dibujos en detalle, se enfatiza que los detalles mostrados son a modo de ejemplo y con fines de análisis ilustrativo de realizaciones de la invención. A este respecto, la descripción tomada junto con los dibujos hace evidente para los expertos en la materia cómo pueden ponerse en práctica realizaciones de la invención.

En los dibujos:

Las figuras 1a-b son gráficos de barras que ilustran el efecto de BL-8040 (8 μ M), ARA-C (50 ng/ml), o una combinación de los mismos, sobre la supervivencia de células de LMA primario humanas con FLT3-DTI. La fig. 1A muestra la incidencia de células muertas. La fig. 1B muestra el número de células viables. Un solo asterisco (*) indica una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) frente a control no tratado. Un par de asteriscos (**) indica una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$) frente a BL-8040 solamente.

Las figuras 2a-b son gráficos de barras que ilustran el efecto de BL-8040 (8 μ M), ARA-C (50 ng/ml), o una combinación de los mismos, sobre la supervivencia de las células de LMA primarias humanas con FLT3-TS. La fig. 2A muestra la incidencia de células muertas. La fig. 2B muestra el número de células viables. Un solo asterisco (*) indica una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) frente a control no tratado.

Las figuras 3a-b son gráficos de barras que ilustran el efecto de BL-8040 (20 μ M), ARA-C (50 ng/ml), o una combinación de los mismos, sobre la supervivencia de células de LMA humanas MV4-11 con FLT3-DTI. La fig. 3A muestra la incidencia de células muertas. La fig. 3B muestra el número de células viables. Un solo asterisco (*) indica una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) frente a control no tratado. Un par de asteriscos (**) indica una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$) frente a ARA-C solamente.

Las figuras 4a-b son gráficos de barras que ilustran el efecto de BL-8040 (20 μ M), ARA-C (50 ng/ml), o una combinación de los mismos, sobre la supervivencia de células de LMA humanas HL60 con FLT3-TS. La fig. 4A muestra la incidencia de células muertas. La fig. 4B muestra el número de células viables. Un solo asterisco (*) indica una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) frente a control no tratado. Un par de asteriscos (**) indica una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$) frente a ARA-C solamente.

Las figuras 5a-b son gráficos de barras que ilustran el efecto de BL-8040 (8 μ M), AC220 (0,5 nM), o una combinación de los mismos, sobre la supervivencia de células de LMA humanas M4V-11 con FLT3-DTI. La fig. 5A muestra la incidencia de células muertas. La fig. 5B muestra el número de células viables. Un solo asterisco (*) indica una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) frente a control no tratado. Un par de asteriscos (**) indica una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$) frente a AC220 solamente.

Las figuras 6a-b son gráficos de barras que ilustran el efecto de BL-8040 (8 μ M), AC220 (0,5 nM), o una combinación de los mismos, sobre la supervivencia de células de LMA humanas HL60 con FLT3-TS. La fig. 6A muestra la incidencia de células muertas. La fig. 6B muestra el número de células viables. Un solo asterisco (*) indica una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) frente a control no tratado.

Las figuras 7a-b son gráficos de barras que ilustran el efecto de BL-8040 (20 μ M), AC220 (50 nM), o una combinación de los mismos, sobre la supervivencia de células de LMA primario humanas con FLT3-DTI. La fig. 7A muestra la incidencia de células muertas. La fig. 7B muestra el número de células viables. Un solo asterisco (*) indica una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) frente a control no tratado. Un par de asteriscos (**) indica una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) frente a AC220 solamente.

Las figuras 8a-b son gráficos de barras que ilustran el efecto de BL-8040 (20 μ M), AC220 (50 nM), o una combinación de los mismos, sobre la supervivencia de las células de LMA primarias humanas con FLT3-TS. La fig. 8A muestra la incidencia de células muertas. La fig. 8B muestra el número de células viables. Un solo asterisco (*) indica una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) frente a control no tratado.

La figura 9 es un gráfico de barras que muestra el porcentaje de células de LMA vivas en la sangre de ratones NSG tratados con BL-8040, AC220 o ambos.

La figura 10 es un gráfico de barras que muestra el número total de glóbulos blancos en la sangre de ratones NSG tratados con BL-8040, AC220 o ambos 7 días después del tratamiento.

Las figuras 11a-b son gráficos de barras que muestran el porcentaje (figura 11 A) o el número (figura 11B) de células de LMA vivas en la médula ósea (MO) de ratones NSG tratados con BL-8040, AC220 o ambos.

Las figuras 12a-b son gráficos de barras que muestran el número (figura 12A) o porcentaje (figura 12B) de células de LMA vivas en el bazo de ratones NSG tratados con BL-8040, AC220 o ambos.

Las figuras 13a-b son gráficos de barras que muestran el número (figura 13A) o el porcentaje (figura 13B) de células de LMA apoptóticas en la médula ósea (MO) de ratones NSG tratados con BL-8040, AC220 o ambos.

Descripción de realizaciones específicas de la invención

La presente divulgación en algunas realizaciones de la misma, se refiere a usos de péptidos antagonistas de CXCR4 en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda con mutaciones de FLT3.

Los principios y la operación de la presente invención pueden entenderse mejor en referencia a los dibujos y las descripciones adjuntas.

Antes de explicar al menos una realización de la invención en detalle, debe entenderse que la invención no está limitada necesariamente en su aplicación a los detalles expuestos en la siguiente descripción o ilustrados mediante

los ejemplos. La invención es susceptible de otras realizaciones o de ponerse en práctica o de llevarse a cabo de diversas maneras. Además, debe entenderse que la fraseología y terminología empleadas en el presente documento son para el fin de describir y no deberían interpretarse como limitantes.

5 La mutación de FLT3-1TD se encuentra en aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) y se considera que tiene un pronóstico particularmente malo (Levis y Small, *Leukemia* 17: 1738-1752, 2003).

10 Al reducir la presente invención a la práctica, los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que un péptido antagonista de CXCR4, BL-8040 (SEQ ID NO: 1), es sustancialmente más tóxico contra células de LMA con la mutación de FLT3-DTI, en comparación con células de LMA de tipo silvestre (véase en el ejemplo 1 posteriormente en el presente documento).

15 Por tanto, según un aspecto de la presente divulgación, se proporciona un método para tratar la leucemia mieloide aguda (LMA). El método incluye las etapas de (i) identificar a un sujeto que tiene LMA con una mutación de tirosina cinasa 3 de tipo FMS (FLT3) y (ii) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un péptido antagonista de CXCR4.

20 Se proporcionan secuencias de FLT3 de tipo silvestre en las SEQ ID NO: 73 y 74.

Se pueden identificar sujetos que tienen mutaciones de FLT3 utilizando métodos conocidos en la técnica, tales como los descritos, por ejemplo, en Murphy *et al.*, *J Mol. Diagn.* 5: 96-102, 2003. Las mutaciones en FLT3 también se describen en Markovic *et al.* *J. Biochem. Cell Biol.* 2005 37 (6): 1168-72; y Nakao *et al.* 1996 *Leukemia* 10 (12): 1911-8.

25 La duplicación en tándem interna en el gen de FLT3 se caracteriza normalmente por transcripciones de ARN aberrantes que pueden provenir de una sencilla duplicación interna dentro del exón 11; duplicación interna (26 pb) con una inserción de 4 pb; o una secuencia de 136 pb de la parte 3' del exón 11 al intrón 11 y la primera secuencia de 16 pb del exón 12 se duplican con inserción de 1 pb (véase Nakao, mencionado anteriormente). También pueden existir otras anomalías.

30 Según una realización específica, la mutación de FLT3 da lugar a la activación de la proteína.

35 En una realización, la mutación de FLT3 es una mutación de duplicación en tándem interna (DTI) de FLT3 (Levis y Small, *Leukemia* 17: 1738-1752, 2003, Nakao mencionado anteriormente).

Según otra realización, la mutación de FLT3 es una mutación sin sentido en el resto de ácido aspártico 835.

40 Como se usa en el presente documento, el término "péptido" abarca péptidos nativos (productos de degradación, péptidos sintetizados de manera sintética o péptidos recombinantes) y peptidomiméticos (normalmente, péptidos sintetizados de manera sintética), así como peptoides y semipeptoides que son análogos peptídicos, que pueden tener, por ejemplo, modificaciones que hacen que los péptidos sean más estables cuando estén en un cuerpo o más capaces de penetrar en las células.

45 Los péptidos antagonistas de CXCR4 de la presente invención se denominan, indistintamente, análogos y derivados de 4F-benzoil-TN14003 (SEQ ID NO: 1) y están relacionados estructural y funcionalmente con los péptidos desvelados en las solicitudes de patente WO 2002/020561 y WO 2004/020462, también conocidos como "análogos de T-140", como se detalla a continuación en el presente documento. Sin limitarse a la teoría, se sugiere que los péptidos de la presente invención inducen la detención del crecimiento y/o la muerte de células de leucemia mieloide.

50 Como se usa en el presente documento, un "péptido antagonista de CXCR4" es un péptido que reduce la activación de CXCR-4, en al menos 10 %, en comparación con la misma en ausencia del péptido antagonista. Según una realización específica, el péptido antagonista es un inhibidor competitivo. Según una realización específica, el péptido antagonista es un inhibidor no competitivo.

60 Como se usa en el presente documento, el término "péptido" abarca péptidos nativos (productos de degradación, péptidos sintetizados de manera sintética o péptidos recombinantes) y peptidomiméticos (normalmente, péptidos sintetizados de manera sintética), así como peptoides y semipeptoides que son análogos peptídicos, que pueden tener, por ejemplo, modificaciones que hacen que los péptidos sean más estables cuando estén en un cuerpo o más capaces de penetrar en las células.

65 Según una realización específica, el péptido no tiene más de 100 aminoácidos de longitud. Según una realización específica, el péptido tiene 5-100 aminoácidos de longitud. Según una realización específica, el péptido tiene 5-50 aminoácidos de longitud. Según una realización específica, el péptido tiene 5-20 aminoácidos de longitud. Según una realización específica, el péptido tiene 5-15 aminoácidos de longitud. Según una realización específica, el

péptido tiene 10-20 aminoácidos de longitud. Según una realización específica, el péptido tiene 10-15 aminoácidos de longitud.

5 Según realizaciones específicas, los péptidos antagonistas de CXCR4 de la presente invención son, por ejemplo, análogos y derivados de 4E-benzoil-TN14003 (SEQ ID NO: 1) y están relacionados estructural y funcionalmente con los péptidos desvelados en las solicitudes de patente WO 2002/020561 y WO 2004/020462, también conocidos como "análogos de T 140", como se detalla a continuación en el presente documento.

10 En diversas realizaciones particulares, el análogo o derivado de T-140 tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en la siguiente fórmula (I) o una sal de la misma:

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14

A₁-A₂-A₃-Cys-Tyr-A₄-A₅-A₆-A₇-A₈-A₉-A₁₀-Cys-A₁₁ (I)

15 en donde:

- 20 A₁ es un resto de arginina, lisina, ornitina, citrulina, alanina o ácido glutámico o un derivado N-α-sustituido de estos aminoácidos, o A₁ está ausente;
- A₂ representa un resto de arginina o ácido glutámico si A₁ está presente o A₂ representa un resto de arginina o ácido glutámico o un derivado N-α-sustituido de estos aminoácidos si A₁ está ausente;
- A₃ representa un resto de aminoácido aromático;
- A₄, A₅ y A₉ representan cada uno de manera independiente un resto de arginina, lisina, ornitina, citrulina, alanina o ácido glutámico;
- 25 A₆ representa un resto de prolina, glicina, ornitina, lisina, alanina, citrulina, arginina o ácido glutámico;
- A₇ representa un resto de prolina, glicina, ornitina, lisina, alanina, citrulina o arginina;
- A₈ representa un resto de tirosina, fenilalanina, alanina, naftilalanina, citrulina o ácido glutámico;
- A₁₀ representa un resto de citrulina, ácido glutámico, arginina o lisina;
- 30 A₁₁ representa un resto de arginina, ácido glutámico, lisina o citrulina en donde el carboxilo C-terminal puede derivatizarse;
- y el resto de cisteína de la posición 4 o la posición 13 puede formar un enlace disulfuro, y los aminoácidos pueden ser de forma L o D.

35 Los péptidos ilustrativos según la fórmula (I) son péptidos que tienen una secuencia de aminoácidos como se expone en una cualquiera de las SEQ ID NO: 1-72, como se presenta en la tabla 1 a continuación en el presente documento.

Tabla 1 - T-140 y análogos de T-140 preferidos en la actualidad

Análogo	SEQ ID NO:	Secuencia de aminoácidos
4F-benzoil-TN14003	1	4F-benzoil-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
AcTC14003	2	Ac-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH
AcTC14005	3	Ac-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DCit-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH
AcTC14011	4	Ac-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DCit-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH
AcTC14013	5	Ac-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DLys-Pro-Tyr-Cit-Cit-Cys-Arg-OH
AcTC14015	6	Ac-Cit-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH
AcTC14017	7	Ac-Cit-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DCit-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH
AcTC14019	8	Ac-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DCit-Pro-Tyr-Cit-Cit-Cys-Arg-OH
AcTC14021	9	Ac-Cit-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DLys-Pro-Tyr-Cit-Cit-Cys-Arg-OH
AcTC14012	10	Ac-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DCit-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
AcTC14014	11	Ac-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DLys-Pro-Tyr-Cit-Cit-Cys-Arg-NH ₂
AcTC14016	12	Ac-Cit-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
AcTC14018	13	Ac-Cit-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DCit-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
AcTC14020	14	Ac-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DCit-Pro-Tyr-Cit-Cit-Cys-Arg-NH ₂
AcTC14022	15	Ac-Cit-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DLys-Pro-Tyr-Cit-Cit-Cys-Arg-NH ₂
TE14001	16	H-DGlu-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH
TE14002	17	H-Arg-Glu-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH
TE14003	18	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Glu-Lys-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH
TE14004	19	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Glu-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH

ES 2 811 804 T3

(continuación)

Análogo	SEQ ID NO:	Secuencia de aminoácidos
TE14005	20	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH
TE14006	21	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DLys-Pro-Tyr-Glu-Cit-Cys-Arg-OH
TE14007	22	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Glu-OH
TE14011	23	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
TE14012	24	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-DGlu-Lys-DCit-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
TE14013	25	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-DGlu-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
TE14014	26	H-DGlu-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
TE14015	27	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-DGlu-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
TE14016	28	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-DGlu-Cys-Arg-NH ₂
AcTE14014	29	Ac-DGlu-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
AcTE14015	30	Ac-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-DGlu-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
AcTE14016	31	Ac-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-DGlu-Cys-Arg-NH ₂
TF1: AcTE14011	32	Ac-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
TF2: guanil- TE14011	33	guanil-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
TF3: TMguanil- TE14011	34	TMguanil-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
TF4: TMguanil- TE14011 (2- 14)	35	TMguanil-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
TF5: 4F- benzoil- TE14011	36	4F-benzoil-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
TF6: 2F- benzoil- TE14011	37	2F-benzoil-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
TF7: APA- TE14011 (2- 14)	38	APA-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
TF8: desamino-R- TE14011 (2- 14)	39	desamino-R-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
TF9: guanil- TE14011 (2- 14)	40	Guanil-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
TF10: succinil- TE14011 (2- 14)	41	succinil-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
TF11: glutaril- TE14011 (2- 14)	42	glutaril-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
TF12: desaminoTM G-APA- TE14011 (2- 14)	43	desaminoTMG-APA-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
TF15: H-Arg- CH ₂ NH- RTE14011 (2- 14)	44	R-CH ₂ -Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂

(continuación)

Análogo	SEQ ID NO:	Secuencia de aminoácidos
TF17: TE14011 (2-14)	45	H-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
TF18: TMguanil-TC14012	46	TMguanil-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DCit-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
TF19: ACA-TC14012	47	ACA-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DCit-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
TF20: ACA-T140	48	ACA-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH
TZ14011	49	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Arg-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
AcTZ14011	50	Ac-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Arg-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
AcTN14003	51	Ac-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
AcTN14005	52	Ac-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DCit-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
4F-benzoil-TN14011-Me	53	4F-benzoil-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NHMe
4F-benzoil-TN14011-Et	54	4F-benzoil-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NHEt
4F-benzoil-TN14011-iPr	55	4F-benzoil-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NHiPr
4F-benzoil-TN14011-tiramina	56	4F-benzoil-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DGlu-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-tiramina
TA14001	57	H-Ala-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH
TA14005	58	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Ala-Lys-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH
TA14006	59	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Ala-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH
TA14007	60	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DAla-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH
TA14008	61	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DLys-Ala-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH
TA14009	62	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DLys-Pro-Ala-Arg-Cit-Cys-Arg-OH
TA14010	63	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DLys-Pro-Tyr-Ala-Cit-Cys-Arg-OH
TC14001	64	H-Cit-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH
TC14003	65	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH
TN14003	66	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
TC14004	67	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Cit-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH
TC14012	68	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DCit-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂
T-140	69	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH
TC14011	70	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DCit-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH
TC14005	71	H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DCit-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH
TC14018	72	H-Cit-Arg-Nal-Cys-Tyr-Arg-Lys-DCit-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-NH ₂

Según una realización específica, en cada una de las SEQ ID NO: 1-72, dos restos de cisteína están acoplados en un enlace disulfuro.

- 5 En otra realización, el análogo o derivado tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 65 (H-Arg-Arg-Nal-Cys-Tyr-Cit-Lys-DLys-Pro-Tyr-Arg-Cit-Cys-Arg-OH; TC14003).

- 10 En otra realización, el péptido usado en las composiciones y métodos de la invención consiste esencialmente en una secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 1. En otra realización, el péptido usado en las composiciones y métodos de la invención comprende una secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 1. En otra realización, el péptido es al menos 60 %, al menos 70 % o al menos 80 % homólogo de la SEQ ID NO: 1. En otra realización, el péptido es al menos 90 % homólogo de la SEQ ID NO: 1. En otra realización, el péptido es al menos aproximadamente 95 % homólogo de la SEQ ID NO: 1. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

En diversas otras realizaciones, el péptido se selecciona de las SEQ ID NO: 1-72, en donde cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

5 En otra realización, el péptido tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en una cualquiera de las SEQ ID NO: 1-4, 10, 46, 47, 51-56, 65, 66, 68, 70 y 71. En otra realización, el péptido tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en una cualquiera de las SEQ ID NO: 4, 10, 46, 47, 68 y 70. En otra realización, el péptido tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en una cualquiera de las SEQ ID NO: 1, 2, 51, 65 y 66. En otra realización, el péptido tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en una cualquiera de las SEQ ID NO: 53-56.

10 En una realización, el péptido tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 1. En otra realización, el péptido tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 2. En otra realización, el péptido tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 51. En otra realización, el péptido tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en la SEQ ID NO: 66.

15 Otros inhibidores (antagonistas) del péptido CXCR4 incluyen, pero sin limitación, LY2510924 (de Lilly Oncology), CTCE-9908 (Huang *et al.* 2009 Journal of Surgical Research 155: 231-236), análogos de Fc131 y nanocuerpos como se especifica en las referencias a continuación:

20 Tan NC, Yu P, Kwon Y-U, Kodadek T. High-throughput evaluation of relative cell permeability between peptoids and peptides. *Bioorg Med Chem.* 2008; 16: 5853-61.

Kwon Y-U, Kodadek T. Quantitative evaluation of the relative cell permeability of peptoids and peptides. *J Am Chem Soc.* 2007; 129: 1508.

25 Miller S, Simon R, Ng S, Zuckermann R, Kerr J, Moos W. Comparison of the proteolytic susceptibilities of homologous L-amino acid, D-amino acid, and N- substituted glycine peptide and peptoid oligomers. *Drug Dev Res.* 1995; 35: 20-32.

Yoshikawa Y, Kobayashi K, Oishi S, Fujii N, Furuya T. Molecular modeling study of cyclic pentapeptide CXCR4 antagonists: new insight into CXCR4-FC131 interactions. *Bioorg Med Chem Lett.* 2012; 22: 2146-50.

30 Jaahnichen S, Blanchetot C, Maussang D, Gonzalez-Pajuelo M, Chow KY, Bosch L, De Vrieze S, Serruys B, Ulrichs H, Vandeveld W. CXCR4 nanobodies (VHH-based single variable domains) potently inhibit chemotaxis and HIV-1 replication and mobilize stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107: 20565-70.

35 El péptido antagonista de CXCR4 de la presente invención se usa para tratar a un sujeto que tiene LMA con una mutación de FLT3.

40 Como se usa en el presente documento, el término "tratar" se refiere a inhibir, prevenir o detener el desarrollo de una patología (enfermedad, trastorno o afección, es decir, leucemia mieloide aguda con una mutación de FLT3) y/o provocar la reducción, remisión o regresión de una patología. Los expertos en la materia entenderán que pueden utilizarse diversas metodologías y ensayos para evaluar el desarrollo de una patología; y, de manera similar, pueden utilizarse diversas metodologías y ensayos para evaluar la reducción, remisión o regresión de una patología.

45 Como se usa en el presente documento, el término "prevenir" se refiere a evitar que una enfermedad, un trastorno o una afección se produzca en un sujeto que pueda estar en riesgo de padecer la enfermedad, pero al que todavía no se ha diagnosticado que tenga la enfermedad.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" incluye mamíferos, preferentemente seres humanos a cualquier edad que padezcan la patología.

50 El péptido antagonista de CXCR4 de la presente invención puede administrarse al sujeto solo o en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos.

55 Como se usa en el presente documento, la expresión "agente quimioterapéutico" se refiere a cualquier agente químico con utilidad terapéutica en el tratamiento del cáncer. Los agentes quimioterapéuticos como se usan en el presente documento abarcan agentes tanto químicos como biológicos. Estos agentes actúan para inhibir una actividad celular de la que depende la célula cancerosa para su supervivencia continuada. Las categorías de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes/alcaloides, antimetabolitos, hormonas o análogos hormonales, y fármacos antineoplásicos diversos. La mayoría de estos fármacos, si no todos, son directamente tóxicos para las células cancerosas y no requieren estimulación inmunitaria. Se describen agentes quimioterapéuticos adecuados, por ejemplo, en Slapak y Kufe, *Principles of Cancer Therapy*, Capítulo 86 en Harrison's *Principles of Internal medicine*, 14^a edición; Perry *et al.*, *Chemotherapeutic*, C. 17 en Abeloff, *Clinical Oncology* 2^a ed., 2000 ChurchillLivingstone, Inc.; Baltzer L. y Berkery R. (eds): *Oncology Pocket Guide to Chemotherapeutic*, 2^a ed. San Luis, mosby-Year Book, 1995; Fischer D. S., Knobf M. F., Durivage H.J. (eds): *The Cancer Chemotherapeutic Handbook*, 4^a ed. San Luis, Mosby-Year Handbook.

65 En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico de la presente invención es citarabina (arabinósido de

- 5 citosina, Ara-C, Cytosar-U), quizartinib (AC220), sorafenib (BAY 43-9006), lestaurtinib (CEP-701), midostaurina (PKC412), carboplatino, carmustina, clorambucilo, dacarbazina, ifosfamida, lomustina, mecloretamina, procarbazona, pentostatina, (2'desoxicoformicina), etopósido, tenipósido, topotecán, vinblastina, vincristina, paclitaxel, dexametasona, metilprednisolona, prednisona, ácido *trans* retinoico, trióxido de arsénico, interferón alfa, rituximab (Rituxan®), gemtuzumab ozogamicina, mesilato de imatinib, Cytosar-U), melfalán, busulfano (Myleran®), tiotepa, bleomicina, platino (cisplatino), ciclofosfamida, Cytoxan®), daunorrubicina, doxorubicina, idarubicina, mitoxantrona, 5-azacitidina, cladribina, fludarabina, hidroxiaurea, 6-mercaptopurina, metotrexato, 6-tioguanina o cualquier combinación de los mismos.
- 10 En una realización, el agente quimioterapéutico es citarabina (ARA-C).
- En otra realización, el agente quimioterapéutico es quizartinib (AC220).
- 15 Resulta interesante que la combinación del antagonista peptídico de CXCR4 (p. ej., SEQ ID NO: 1) con el agente quimioterapéutico (p. ej., AC220) produce una sinergia en la inducción de la apoptosis de células de LMA.
- El péptido antagonista de CXCR4 y el agente quimioterapéutico de la invención pueden administrarse al sujeto de forma simultánea o secuencial.
- 20 El péptido antagonista de CXCR4 de la invención puede administrarse al sujeto como principio activo por sí mismo o en una composición farmacéutica donde el principio activo se mezcla con vehículos o excipientes adecuados.
- Como se usa en el presente documento, una "composición farmacéutica" se refiere a una preparación de uno o más de los principios activos descritos en el presente documento con otros componentes químicos tales como vehículos y excipientes fisiológicamente adecuados. El fin de una composición farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto a un organismo.
- 25 En el presente documento, la expresión "principio activo" se refiere a los péptidos responsables del efecto biológico. Opcionalmente, se puede incluir una pluralidad de principio activo en la formulación tal como producto quimioterapéutico, agentes de radiación y similares, como se describe adicionalmente a continuación en el presente documento.
- 30 En lo sucesivo en el presente documento, las expresiones "vehículo fisiológicamente aceptable" y "vehículo farmacéuticamente aceptable", que pueden usarse indistintamente, se refieren a un vehículo o diluyente que no genera irritación significativa a un organismo y no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto administrado.
- 35 En el presente documento, el término "excipiente" se refiere a una sustancia inerte añadida a una composición farmacéutica para facilitar adicionalmente la administración de un principio activo. Los ejemplos, sin limitación, de excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.
- 40 Se pueden encontrar técnicas para la formulación y administración de fármacos en la última edición de "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, PA, (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Gennaro, A., Lippincott, Williams y Wilkins, Filadelfia, Pa., 20ª ed, 2000).
- 45 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden fabricarse mediante procesos bien conocidos en la técnica, p. ej., por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, inmovilización o liofilización.
- 50 Las composiciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con la presente invención pueden formularse, por tanto, de manera convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y adyuvantes, que facilitan el procesamiento de los principios activos en preparaciones que puedan utilizarse farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida.
- 55 En una realización, el péptido de la invención o la composición farmacéutica que lo comprende se administra por vía subcutánea.
- 60 En otra realización, el péptido de la invención o la composición farmacéutica que lo comprende se administra por vía intravenosa.
- Para inyección, los principios activos de la composición farmacéutica pueden formularse en soluciones acuosas (p. ej., API), preferentemente, en tampones fisiológicamente compatibles, tales como solución de Hank, solución de Ringer o tampón salino fisiológico.
- 65 Las composiciones farmacéuticas para posible administración incluyen soluciones acuosas de la preparación activa

- en forma hidrosoluble. Adicionalmente, se pueden preparar suspensiones de los principios activos en forma de suspensiones para inyección oleosas o acuosas adecuadas. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo o ésteres de ácidos grasos sintéticos tales como etil oleato, triglicéridos o liposomas. Las suspensiones de inyección acuosa pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los principios activos, para permitir la preparación de soluciones muy concentradas.
- Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, p. ej., una solución a base de agua, estéril, sin pirógenos, antes de su uso.
- Se conocen bien en la técnica realizaciones alternativas que incluyen depósitos que proporcionan liberación sostenida o duración prolongada de la actividad del principio activo en el sujeto.
- Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso en el contexto de la invención incluyen composiciones en donde los principios activos están contenidos en una cantidad eficaz para lograr el fin pretendido. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz se encuentra dentro de la capacidad de los expertos en la materia, especialmente a la luz de la divulgación detallada proporcionada en el presente documento.
- Para cualquier preparación utilizada en los métodos de la invención, la cantidad o dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular e *in vitro*. Por ejemplo, puede formularse una dosis en modelos animales para conseguir una concentración o un título deseado. Dicha información se puede utilizar para determinar de manera más precisa las dosis útiles en seres humanos.
- La toxicidad y la eficacia terapéutica de los principios activos descritos en el presente documento pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos convencionales *in vitro*, en cultivos celulares o animales experimentales (véase la sección de ejemplos a continuación y Sekido *et al.* 2002 Cancer Genet Cytogenet 137 (I): 33-42). Los datos obtenidos de estos ensayos *in vitro* y de cultivo celular y estudios animales pueden utilizarse en la formulación de un intervalo de dosificación para su uso en el ser humano. La dosificación puede variar dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. La formulación exacta, la vía de administración y la dosificación pueden ser elegidas por el médico individual a la vista del estado del paciente. (Véase, p. ej., Fingl, *et al.*, 1975, en "The Pharmacological Basis of Therapeutics", C. 1 pág. 1).
- En algunas realizaciones, la dosis diaria del péptido antagonista de CXCR4 de la invención o la composición farmacéutica que lo comprende varía entre 0,1 y 10 mg/kg de peso corporal, entre 0,1 y 2 mg/kg de peso corporal, entre 0,1 y 1 mg/kg de peso corporal, entre 0,3 y 10 mg/kg de peso corporal, entre 0,3 y 2 mg/kg de peso corporal, entre 0,3 y 1 mg/kg de peso corporal o entre 0,3 a 0,9 mg/kg de peso corporal.
- En algunas realizaciones, la dosis diaria del agente quimioterapéutico de la invención o la composición farmacéutica que lo comprende varía entre 1 y 10 g por metro cuadrado de área corporal, entre 1,5 y 5 g por metro cuadrado de área corporal o entre 2 y 4 g por metro cuadrado de área corporal.
- Con respecto a la duración y frecuencia del tratamiento, es habitual que los médicos expertos supervisen a los sujetos para determinar cuándo el tratamiento proporciona un beneficio terapéutico y para determinar si aumentar o disminuir la dosis, aumentar o disminuir la frecuencia de administración, suspender el tratamiento, reanudar el tratamiento o realizar otra alteración al régimen de tratamiento. El programa de dosificación puede variar dependiendo de varios factores clínicos, tales como recuentos sanguíneos (p. ej., niveles de glóbulos rojos o blancos, nivel de hemoglobina, etc.) y la sensibilidad del sujeto al péptido. La dosis deseada puede administrarse de una vez o dividirse en subdosis, p. ej., 2-4 subdosis y administrarse durante un periodo de tiempo, p. ej., a intervalos adecuados durante el día u otro programa adecuado. Dichas subdosis pueden administrarse como formas de dosificación unitarias.
- En algunas realizaciones, el péptido antagonista de CXCR4 de la invención se administra durante un periodo de al menos 1 día, al menos 2 días, al menos 3 días, al menos 4 días, al menos 5 días, al menos 6 días, al menos 1 semana, al menos 2 semanas, al menos 3 semanas, al menos 1 mes o al menos 2 meses antes de la administración del agente quimioterapéutico.
- Los principios activos descritos en el presente documento, es decir, péptido antagonista de CXCR4 y agente quimioterapéutico, se pueden empaquetar en un artículo de fabricación. Según una realización de la invención, dicho artículo puede comprender al menos dos recipientes separados (p. ej., no más de 3 recipientes). Un recipiente que empaqueta el antagonista peptídico de CXCR-4 (p. ej., el péptido expuesto en la SEQ ID NO: 1) y otro recipiente que empaqueta la quimioterapia (p. ej., ara-C). El artículo de fabricación puede comprender una etiqueta y/o instrucciones para el tratamiento de la leucemia mieloide (p. ej., LMA).
- Como alternativa, o adicionalmente, el inhibidor de CXCR4 (p. ej., SEQ ID NO: 1) y la quimioterapia (citarabina) se pueden formular en una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente como una formulación

conjunta.

Por tanto, las composiciones (antagonista de CXCR4, quimioterapia o una combinación de los mismos) y/o artículos de algunas realizaciones de la invención pueden, si se desea, presentarse en un envase o dispositivo dosificador, tal como un equipo aprobado por la FDA, que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que contienen el principio activo. El envase puede, por ejemplo, comprender papel metálico o de plástico, tal como un envase de tipo blíster. El envase o dispositivo dosificador puede estar acompañado de instrucciones para la administración. El envase o dosificador también puede estar acompañado de una nota asociada con el recipiente en una forma prescrita por un organismo público que regule la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos, reflejando dicha nota la aprobación por parte del organismo de la forma de las composiciones o la administración humana o veterinaria. Dicha nota, por ejemplo, puede ser un etiquetado aprobado por la Administración de fármacos y alimentos de los Estados Unidos para fármacos con receta o de un prospecto de producto aprobado. Además, pueden prepararse composiciones que comprenden una preparación de la invención formulada en un vehículo farmacéutico compatible, situado en un recipiente adecuado (p. ej., vial liofilizado) y etiquetado para el tratamiento de una afección indicada, como se ha detallado anteriormente de manera adicional.

Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" se refiere a $\pm 10\%$.

Como se usa en el presente documento, el término "método" se refiere a maneras, medios, técnicas y procedimientos para realizar una tarea dada, incluyendo, pero sin limitación, las maneras, medios, técnicas y procedimientos conocidos o desarrollados fácilmente a partir de maneras, medios, técnicas y procedimientos conocidos por profesionales de la técnica química, farmacológica, biológica, bioquímica y médica.

Se aprecia que determinadas características de la invención, que se describen, para mayor claridad, en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una sola realización. Por el contrario, diversas características de la invención, que se describen, para mayor brevedad, en el contexto de una sola realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada o según sea adecuado en cualquier otra realización descrita de la invención. Determinadas características descritas en el contexto de diversas realizaciones no deben considerarse características esenciales de esas realizaciones, a menos que la realización no funcione sin esos elementos.

Diversas realizaciones y aspectos de la presente invención como se han delineado anteriormente en el presente documento y como se reivindica más adelante en la sección de reivindicaciones encuentran apoyo experimental en los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Se hace referencia ahora a los siguientes ejemplos, que, junto con las descripciones anteriores, ilustran la invención de manera no limitante.

En general, la nomenclatura usada en el presente documento y los procedimientos de laboratorio utilizados en la presente invención incluyen técnicas moleculares, bioquímicas, microbiológicas y de ADN recombinante. Dichas técnicas se explican exhaustivamente en la bibliografía. Véanse, por ejemplo, "Molecular Cloning: A Laboratory Manual" Sambrook *et al.*, (1989); "Current Protocols in Molecular Biology" volúmenes I-III Ausubel, R. M., Ed. (1994); Ausubel *et al.*, "Current Protocols in Molecular Biology", John Wiley and Sons, Baltimore, Maryland (1989); Perbal, "A Practical Guide to Molecular Cloning", John Wiley & Sons, Nueva York (1988); Watson *et al.*, "Recombinant DNA", Scientific American Books, Nueva York; Birren *et al.* (Eds.) "Genome Analysis: A Laboratory Manual Series", Vol. 1-4, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Nueva York (1998); metodologías expuestas en las patentes de los Estados Unidos n.º 4.666.828; 4.683.202; 4.801.531; 5.192.659 y 5.272.057; "Cell Biology: A Laboratory Handbook", volúmenes I-III Cellis, J. E., Ed. (1994); "Culture of Animal Cells - A Manual of Basic Technique" de Freshney, Wiley-Liss, N. Y. (1994), tercera edición; "Current Protocols in Immunology" volúmenes I-III Coligan J. E., Ed. (1994); Stites *et al.* (eds), "Basic and Clinical Immunology" (8ª edición), Appleton y Lange, Norwalk, CT (1994); Mishell y Shiigi (eds), "Selected Methods in Cellular Immunology", W. H. Freeman and Co., Nueva York (1980); se describen ampliamente inmunoensayos disponibles en la bibliografía científica y de patentes, véanse, por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos n.º 3.791.932; 3.839.153; 3.850.752; 3.850.578; 3.853.987; 3.867.517; 3.879.262; 3.901.654; 3.935.074; 3.984.533; 3.996.345; 4.034.074; 4.098.876; 4.879.219; 5.011.771 y 5.281.521; "Oligonucleotide Synthesis" Gait, M. J., Ed. (1984); "Nucleic Acid Hybridization" Hames, B. D. y Higgins S. J., Eds. (1985); "Transcription and Translation" Hames, B. D. y Higgins S. J., Eds. (1984); "Animal Cell Culture" Freshney, R. I., Ed. (1986); "Immobilized Cells and Enzymes" IRL Press, (1986); "A Practical Guide to Molecular Cloning" Perbal, B., (1984) y "Methods in Enzymology" vol. 1-317, Academic Press; "PCR Protocols: A Guide To Methods And Applications", Academic Press, San Diego, CA (1990); Marshak *et al.*, "Strategies for Protein Purification and Characterization - A Laboratory Course Manual" CSHL Press (1996)

Se proporcionan otras referencias generales a lo largo del presente documento. Se cree que los procedimientos de los mismos son bien conocidos en la técnica y se proporcionan para la comodidad del lector.

EJEMPLO 1

El efecto del péptido antagonista de CXCR4 BL-8040, ya sea solo o en combinación con agentes quimioterapéuticos, sobre la supervivencia de células de LMA in vitro

*Materiales y métodos**Agentes*

BL-8040 (4F-benzoil-TN14003; SEQ ID NO: 1) fue sintetizado y liofilizado por MSD N.V.

ARA-C (citarabina) se adquirió de la Hadassah cytotoxica pharmacy (Israel).

AC220 (Quizartinib) se adquirió de Selleck chemicals, Estados Unidos.

Células de LMA

Las siguientes líneas celulares se obtuvieron de la ATCC: MV4-11 (células de LMA humanas con mutación de FLT3-DTI) y HL60 (células de LMA humanas con FLT3 de tipo silvestre; FLT3 TS).

Se obtuvieron células de LMA primarias humanas con mutación de FLT3-DTI y con FLT3-TS de pacientes con LMA después de obtener su consentimiento de acuerdo con las regulaciones del Centro Médico Chaim Sheba (Tel-Aviv, Israel). Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) se separaron de las muestras de sangre mediante centrifugación en gradiente de densidad en Ficoll-Paque (Pharmacia Biotech, Upsala, Suecia). Las células se suspendieron en suero de ternero fetal al 1 % (FCS; Biological Industries, Kibbutz Beit Haemek, Israel), se complementaron con DMSO al 10 % y después se almacenaron en nitrógeno líquido. Antes de comenzar un ensayo de toxicidad, las células aisladas se descongelaron, se resuspendieron en medio del Instituto Roswell Park Memorial (RPMI 1640; Gibco BRL life technologies), se complementaron con FCS al 20 % y se incubaron durante 4 horas a 37 °C. Las células aisladas con la mutación de FLT3-DTI o con FLT3 de tipo silvestre (FLT3-TS) se identificaron mediante el uso de un procedimiento esencialmente como se describe en Levis y Small (Leukemia 17: 1738-1752, 2003).

Procedimiento de ensayo de supervivencia

Las células se sembraron a 2×10^5 células/250 µl por pocillo en una placa de 96 pocillos en medio RPMI complementado con FCS al 1 % con o sin BL-8040 (8 µM o 20 µM), ARA-C (50 ng/ml) y AC220 (0,5 o 50 nM) o su combinación. Los cultivos se incubaron a 37 °C en una atmósfera humidificada que contenía CO₂ al 5 % durante 48 h. Después de la incubación, las células se tiñeron con yoduro de propidio (PI; Sigma, San Luis, MO; 1:1000) y la incidencia de células muertas (% PI-positivo) y la densidad de células viables (PI-negativo) se determinaron mediante FACScalibur utilizando el procedimiento descrito por Beider y Begin (Exp Hematol 39: 282-92, 2011).

Resultados

La exposición de células de LMA humanas con el gen de FLT3 de tipo silvestre a BL-8040 dio lugar a un aumento de la incidencia de células muertas (% de células muertas) y una disminución de la densidad de células viables (número de células viables). Sin embargo, muy inesperadamente, el efecto de BL-8040 solo en células de LMA similares pero con la mutación de FLT3-DTI (a diferencia de FLT3 de tipo silvestre) fue sustancialmente más fuerte, con niveles mayores del porcentaje de células muertas y niveles menores en el número de células viables. Este efecto diferencial de BL-8040 (es decir, SEQ ID NO: 1, más eficaz contra las células de LMA que tienen la mutación de FLT3-DTI) fue muy sorprendente ya que se sabe que la LMA con la mutación de FLT3 DTI es resistente a la quimioterapia convencional.

La fig. 1A muestra que la exposición a BL-8040 (8 µM) aumentó el porcentaje de células de LMA primarias humanas muertas con FLT3-DTI en 79,3 %. En comparación, BL-8040 aumentó el porcentaje de células de LMA primarias humanas muertas con FLT3 de tipo silvestre en solo 13,7 % (fig. 2A).

La fig. 1B muestra que la exposición a BL-8040 (8 µM) disminuyó el número de células de LMA primarias humanas viables con FLT3-DTI en 28,8 %. En comparación, BL-8040 disminuyó el número de células de LMA primarias humanas viables con FLT3 de tipo silvestre en solo 16,1 % (fig. 2B).

La fig. 7A muestra que la exposición a BL-8040 (20 µM) aumentó el porcentaje de células de LMA primarias humanas muertas con FLT3-DTI en 116,6 %. En comparación, BL-8040 aumentó el porcentaje de células de LMA primarias humanas muertas con FLT3 de tipo silvestre en solo 56,3 % (fig. 8A).

La fig. 7B muestra que BL-8040 (20 µM) disminuyó el número de células de LMA primarias humanas viables con FLT3-DTI en 50,0 %. En comparación, BL-8040 disminuyó el número de células de LMA primarias humanas viables

con FLT3 de tipo silvestre solo en 34,4 % (fig. 8B).

Cuando BL-8040 se combinó con un agente quimioterapéutico (ARA-C o AC220), el efecto combinado de la mezcla sobre la supervivencia de las células de LMA (determinado por la incidencia de células muertas y por la densidad de las células viables restantes) fue sustancialmente más fuerte contra células de LMA con mutación de FLT3-DTI de lo que era contra células de LMA con FLT3 de tipo silvestre.

La fig. 1A muestra que BL-8040 (8 μ M) combinado con ARA-C (50 ng/ml) aumentó el porcentaje de células de LMA primarias humanas muertas con FLT3-DTI en 110,3 %. En comparación, el mismo tratamiento combinado aumentó el porcentaje de células de LMA primarias humanas muertas con FLT3 de tipo silvestre en solo 13,7 % (fig. 2A).

La fig. 1B muestra que BL-8040 (8 μ M) combinado con ARA-C (50 ng/ml) disminuyó el número de células de LMA primarias humanas viables con FLT3-DTI en 44,4 %. En comparación, el mismo tratamiento combinado disminuyó el número de células de LMA primarias humanas viables con FLT3 de tipo silvestre en solo 3,3 % (fig. 2B).

La fig. 3A muestra que BL-8040 (20 μ M) combinado con ARA-C (50 ng/ml) aumentó el porcentaje de células de LMA MV4 11 humanas muertas con FLT3-DTI en 143,7 %. En comparación, el mismo tratamiento combinado aumentó el porcentaje de células de LMA HL-60 humanas muertas con FLT3 de tipo silvestre en solo 32,4 % (fig. 4A).

La fig. 3B muestra que BL-8040 (20 μ M) combinado con ARA-C (50 ng/ml) disminuyó el número de células de LMA MV4-11 humanas viables con FLT3-DTI en 73,8 %. En comparación, el mismo tratamiento combinado redujo el número de células de LMA HL-60 humanas viables con FLT3 de tipo silvestre en solo 50,0 % (fig. 4B).

La fig. 5A muestra que BL-8040 (20 μ M) combinado con AC220 (0,5 μ M) aumentó el porcentaje de células de LMA MV4-11 humanas muertas con FLT3-DTI en 218,2 %. En comparación, el mismo tratamiento combinado aumentó el porcentaje de células de LMA HL-60 humanas muertas con FLT3 de tipo silvestre en solo 8,8 % (fig. 6A).

La fig. 5B muestra que BL-8040 (20 μ M) combinado con AC220 (0,5 μ M) disminuyó el número de células de LMA MV4-11 humanas viables con FLT3-DTI en 78,8 %. En comparación, el mismo tratamiento combinado redujo el número de células de LMA HL-60 humanas viables con FLT3 de tipo silvestre en solo 51,4 % (fig. 6B).

La fig. 7A muestra que BL-8040 (20 μ M) combinado con AC220 (50 μ M) aumentó el porcentaje de células de LMA MV4-11 humanas muertas con FLT3-DTI en 150,0 %. En comparación, el mismo tratamiento combinado aumentó el porcentaje de células de LMA HL-60 humanas muertas con FLT3 de tipo silvestre en solo 64,6 % (fig. 8A).

La fig. 7B muestra que BL-8040 (20 μ M) combinado con AC220 (50 μ M) disminuyó el número de células de LMA MV4-11 humanas viables con FLT3-DTI en 85,7 %. En comparación, el mismo tratamiento combinado redujo el número de células de LMA HL-60 humanas viables con FLT3 de tipo silvestre en solo 34,8 % (fig. 8B).

Estos resultados indican claramente que el péptido antagonista de CXCR4 BL-8040, ya sea solo o en combinación con agentes quimioterapéuticos, es excepcionalmente ventajoso para tratar la LMA con la mutación de FLT3-DTI.

EJEMPLO 2

BL-8040 induce la apoptosis de células de LMA en el modelo de LMA FLT3-DTI que aumenta adicionalmente en presencia de AC220

Los presentes inventores han estudiado el efecto de BL-8040 sobre la supervivencia y la apoptosis de células de LMA con la mutación de FLT3 sola o en combinación con el inhibidor de FLT3 AC220.

Métodos: Se usaron las células de LMA MV4-11 humanas (*FLT3-DTI*). Las células se incubaron *in vitro* durante 48 horas en presencia de BL-8040 (20 μ M), AC220 (50 nM) o su combinación. El nivel de células viables, porcentaje de apoptosis, se evaluó mediante FACS.

En el estudio *in vivo* se utilizó un modelo de LMA de ratones NOD SCID gamma (NSG) con injertos de células MV4-11. Tres semanas después del injerto, los ratones se trataron diariamente durante siete días consecutivos con inyección subcutánea (SC) de BL-8040 (400 μ g/ratón) o con administración oral de AC220 (10 mg/kg) o su combinación. La supervivencia y la apoptosis de células de LMA se examinaron en la sangre, la MO y el bazo de ratones con injertos.

El resumen del estudio se proporciona a continuación.

Ratones

Control	4
BL8040	5
AC220	5
BL8040+AC220	5

Ratones hembras a la edad de 7-9 semanas

5 día (-1) 26/1/14: los ratones se irradiaron con 200 rad 24 h antes de la inyección de células
día 0 -27/1/14: se inyectaron a los ratones IV 10×10^6 de células MV4-11 en un volumen total de 200 ul de PBS.

Día 16 - 2/12/14

10 El nivel de células hCD45+ en la sangre se evaluó mediante FACS:
 se lisaron 50 ul de sangre con 1 ml de ACK y se incubaron con APC-anti CD45 humano (1:40)
 las células se resuspendieron con 300 ul de PBS y se leyeron mediante FACS durante 30 minutos a alta
 velocidad después de tinción con PI.

15 día 17-13/2/14- se inyectaron a los ratones SC 400 ug/ratón de BKT140 (400-500-110)
 o por vía oral AC220 o su combinación
 13/2/14- 19/2/14 tratamiento diario de BKT140 y AC220 durante 7 días consecutivos

Día 24 - 20/2/14 los ratones se sacrificaron y se tomaron bazo, sangre y 4 huesos de cada ratón

20 Resultados:

El tratamiento *in vitro* de células de LMA con BL-8040 inhibió directamente el crecimiento celular en 35 % y aumentó
 la muerte celular en 40 %. Se descubrió que AC220 induce muerte celular en el 60 % de las células y la combinación
 de BL-8040 con AC220 aumentó adicionalmente el efecto apoptótico de estos agentes, logrando una reducción del
 97 % en la viabilidad celular e induciendo muerte celular en el 93 % de las células de LMA.

30 *In vivo*, se descubrió que BL-8040 reduce el porcentaje de blastos de LMA vivos en la sangre de 13,5 % en el control
 a 1,7 % (figura 9). El tratamiento con AC220 con o sin BL-8040 reduce este nivel a 0,1 % (figura 9). Resulta
 interesante que el nivel de glóbulos blancos de ratón total después de AC220 se redujo significativamente en 65 %
 en comparación con el control (figura 10). Esta reducción profunda en glóbulos blancos normales se evitó cuando
 AC220 se combinó con BL-8040. Se descubrió que BL-8040 disminuye el número de células de LMA en la MO a
 2,6 % en comparación con 12,6 % en los ratones de control, mientras que AC220 redujo este nivel a 0,05 %. Se
 descubrió que la combinación de AC220 con BL-8040 disminuye este nivel a solo 0,006 % de células de LMA en la
 MO con 3/5 ratones sin ninguna célula de LMA en la MO (figuras 11A-B). Se observó un efecto similar en el bazo
 cuando BL-8040 redujo el nivel de células de LMA de 21 % en el control a 0,4 % y AC220 redujo este nivel a 0,09 %.
 La combinación de AC220 con BL-8040 disminuyó adicionalmente este nivel a 0,02 % (figuras 12A-B). La reducción
 en el número de células de LMA en la sangre, la MO y el bazo se acompañaron de la inducción de apoptosis de
 células de LMA (figuras 13A-B).

40 Conclusiones: Se descubrió que el antagonista de CXCR4 BL-8040 induce rápida y eficazmente la muerte celular de
 células de LMA tanto *in vitro* como *in vivo* y actúa de manera sinérgica con AC220. Se descubrió que la combinación
 de BL-8040 y AC220 reduce la enfermedad residual mínima de células de LMA. Estos resultados sugieren ventajas
 terapéuticas potenciales de BL-8040 en pacientes con LMA positiva para FLT3 al dirigirse no solo al anclaje de LMA
 en la MO sino también a la supervivencia de LMA. Asimismo, podría proporcionar una base racional para la terapia
 de BL-8040 en combinación con el inhibidor de FLT3 AC220.

LISTADO DE SECUENCIAS

50 <110> Biokine Therapeutics Ltd.
 BIOLINERX LTD.
 PELED, Amnon
 ABRAHAM, Michal

55 <120> MÉTODOS PARA TRATAR LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON UNA MUTACIÓN DE FLT3

<130> 59549

<150> US 61/897.921

<151> 31/10/2013

60 <150> US 61/945.302

<151> 27/02/2014
 <160> 74
 5 <170> PatentIn versión 3.5
 <210> 1
 <211> 14
 <212> PRT
 10 <213> Artificial
 <220>
 <223> péptido sintético
 15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) . . (1)
 <223> 4-fluorobenzoil-arginina
 20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina
 25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina
 30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-lisina
 35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina
 40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14) . . (14)
 <223> C' AMIDADO
 45 <400> 1

Xaa Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg

1

5

10

50 <210> 2
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 55 <223> PÉPTIDO SINTÉTICO
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 60 <223> ACETILACIÓN N'

ES 2 811 804 T3

5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

15
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-lisina

20
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

<400> 2

Arg Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

25
 <210> 3
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

30
 <220>
 <223> PÉPTIDO SINTÉTICO

35
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILACIÓN N'

40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-citrulina

50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

<400> 3

Arg Arg Xaa Cys Tyr Arg Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

55
 <210> 4
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> péptido sintético

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N' ACETILADO

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-citrulina

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

30 <400> 4

Arg Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

35 <210> 5
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

40 <220>
 <223> péptido sintético

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N' ACETILADO

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-lisina

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(12)

ES 2 811 804 T3

<223> citrulina

<400> 5

Arg Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Xaa Xaa Cys Arg
1 5 10

5

<210> 6

<211> 14

<212> PRT

10 <213> Artificial

<220>

<223> péptido sintético

15

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> citrulina N' acetilada

20

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> 3-((2-naftil) alanina

25

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> citrulina

30

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-lisina

35

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> citrulina

40

<400> 6

Xaa Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

45

<210> 7

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

50

<220>

<223> péptido sintético

55

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> citrulina N' acetilada

60

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> 3-((2-naftil) alanina

ES 2 811 804 T3

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> D-citrulina
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina
 10

<400> 7

Xaa Arg Xaa Cys Tyr Arg Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

15 <210> 8
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

20 <220>
 <223> péptido sintético

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) . . (1)
 <223> N' ACETILADO

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3) . . (3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> D-citrulina

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(12)
 <223> citrulina
 <400> 8

Arg Arg Xaa Cys Tyr Arg Lys Xaa Pro Tyr Xaa Xaa Cys Arg
 1 5 10

45 <210> 9
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

50 <220>
 <223> péptido sintético

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) . . (1)
 <223> Citrulina N' ACETILADA

60 <220>
 <221> MOD_RES

ES 2 811 804 T3

<222> (3) . . (3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-lisina

10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(12)
 <223> citrulina

15
 <400> 9

Xaa Arg Xaa Cys Tyr Arg Lys Xaa Pro Tyr Xaa Xaa Cys Arg
1 5 10

20
 <210> 10
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

25
 <220>
 <223> péptido sintético

30
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (1)
 <223> N' ACETILADO

35
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3) . . (3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> D-citrulina

50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12).. (12)
 <223> citrulina

55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14) .. (14)
 <223> C' AMIDADO

<400> 10

Arg Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

60
 <210> 11
 <211> 14
 <212> PRT

<213> Artificial
 <220>
 <223> péptido sintético
 5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N' ACETILADO
 10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina
 15
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina
 20
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-lisina
 25
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(12)
 <223> citrulina
 30
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> C' AMIDADO
 35
 <400> 11

Arg	Arg	Xaa	Cys	Tyr	Xaa	Lys	Xaa	Pro	Tyr	Xaa	Xaa	Cys	Arg
1				5					10				

 40 <210> 12
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial
 45 <220>
 <223> péptido sintético

 <220>
 <221> MOD_RES
 50 <222> (1)..(1)
 <223> Citrulina N' ACETILADA

 <220>
 <221> MOD_RES
 55 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

 <220>
 <221> MOD_RES
 60 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

 <220>
 <221> MOD_RES

<222> (8)..(8)
 <223> D-lisina

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12).. (12)
 <223> citrulina

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14).. (14)
 <223> AMIDADO

15 <400> 12

	Xaa	Arg	Xaa	Cys	Tyr	Xaa	Lys	Xaa	Pro	Tyr	Arg	Xaa	Cys	Arg
	1				5					10				

20 <210> 13
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

25 <220>
 <223> péptido sintético

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) . . (1)
 <223> Citrulina N' ACETILADA

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3).. (3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> D-citrulina

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12).. (12)
 <223> citrulina

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14).. (14)
 <223> C' AMIDADO

<400> 13

	Xaa	Arg	Xaa	Cys	Tyr	Arg	Lys	Xaa	Pro	Tyr	Arg	Xaa	Cys	Arg
	1				5					10				

55 <210> 14
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

60 <220>
 <223> péptido sintético

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N' ACETILADO
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina
 10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-citrulina
 15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(12)
 <223> citrulina
 20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> C' AMIDADO
 25

<400> 14

Arg Arg Xaa Cys Tyr Arg Lys Xaa Pro Tyr Xaa Xaa Cys Arg
 1 5 10

<210> 15
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial
 30

<220>
 <223> péptido sintético
 35

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Citrulina N' ACETILADA
 40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina
 45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-lisina
 50

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(12)
 <223> citrulina
 55

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> C' AMIDADO
 60

<400> 15

ES 2 811 804 T3

Xaa Arg Xaa Cys Tyr Arg Lys Xaa Pro Tyr Xaa Xaa Cys Arg
 1 5 10

5 <210> 16
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> péptido sintético

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ácido D-glutámico

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-lisina

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

<400> 16

Xaa Arg Xaa Cys Tyr Arg Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

35 <210> 17
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

40 <220>
 <223> péptido sintético

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-lisina

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

<400> 17

Arg Glu Xaa Cys Tyr Arg Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

60

ES 2 811 804 T3

5 <210> 18
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> péptido sintético

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3).. (3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> D-lisina

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

25 <400> 18

Arg Arg Xaa Cys Tyr Glu Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

30 <210> 19
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

35 <220>
 <223> péptido sintético

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3) . . (3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> D-lisina

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

<400> 19

Arg Arg Xaa Cys Tyr Arg Glu Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

55 <210> 20
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

60 <220>
 <223> péptido sintético

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> ácido D-glutámico

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

<400> 20

Arg Arg Xaa Cys Tyr Arg Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

20 <210> 21
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

25 <220>
 <223> péptido sintético

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-lisina

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

45 <400> 21

Arg Arg Xaa Cys Tyr Arg Lys Xaa Pro Tyr Glu Xaa Cys Arg
 1 5 10

50 <210> 22
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

55 <220>
 <223> péptido sintético

60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

<220>
 <221> MOD_RES

<222> (8).. (8)
 <223> D-lisina

<220>
 5 <221> MOD_RES
 <222> (12).. (12)
 <223> citrulina

<400> 22
 10

Arg Arg Xaa Cys Tyr Arg Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Glu
1 5 10

<210> 23
 <211> 14
 15 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> péptido sintético
 20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3).. (3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina
 25

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina
 30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> ácido D-glutámico
 35

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12) .. (12)
 <223> citrulina
 40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> C' amidado
 45

<400> 23

Arg Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

<210> 24
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial
 50

<220>
 <223> péptido sintético
 55

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3) .. (3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina
 60

ES 2 811 804 T3

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> ácido D-glutámico

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-citrulina

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> c' amidado

<400> 24

25 Arg Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

30 <210> 25
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

35 <220>
 <223> péptido sintético

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> ácido D-glutámico

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> ácido D-glutámico

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> c' amidado

<400> 25

Arg Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

5 <210> 26
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> péptido sintético

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (1)
 <223> ácido D-glutámico

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3) .. (3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> ácido D-glutámico

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14) .. (14)
 <223> c' amidado

40 <400> 26

Xaa Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

45 <210> 27
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

50 <220>
 <223> péptido sintético

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3).. (3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6).. (6)
 <223> citrulina

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)

<223> ácido D-glutámico
 <220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (10)..(10)
 <223> ácido D-glutámico
 <220>
 <221> MOD_RES
 10 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina
 <220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (14)..(14)
 <223> c' amidado
 <400> 27
 <210> 27
 <211> 14
 <212> PRT
 20 Arg Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Xaa Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10
 <210> 28
 <211> 14
 <212> PRT
 25 <213> Artificial
 <220>
 <223> péptido sintético
 <220>
 <221> MOD_RES
 30 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina
 <220>
 <221> MOD_RES
 35 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina
 <220>
 <221> MOD_RES
 40 <222> (8)..(8)
 <223> ácido D-glutámico
 <220>
 <221> MOD_RES
 45 <222> (12)..(12)
 <223> ácido D-glutámico
 <220>
 <221> MOD_RES
 50 <222> (14)..(14)
 <223> c' amidado
 <400> 28
 <210> 28
 <211> 14
 <212> PRT
 55 Arg Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10
 <210> 29
 <211> 14
 <212> PRT
 60 <213> Artificial

<220>
 <223> péptido sintético

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ácido D-glutámico N' ACETILADO

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> ácido D-glutámico

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> c' amidado

35 <400> 29

Xaa Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

40 <210> 30
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

45 <220>
 <223> péptido sintético

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N' ACETILADO

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

<220>
 <221> MOD_RES

<222> (8).. (8)
 <223> ácido D-glutámico

 5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> ácido D-glutámico

 10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12).. (12)
 <223> citrulina

 15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> c' amidado

 20 <400> 30

Arg	Arg	Xaa	Cys	Tyr	Xaa	Lys	Xaa	Pro	Xaa	Arg	Xaa	Cys	Arg
1				5						10			

 25 <210> 31
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

 30 <220>
 <223> péptido sintético

 35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (1)
 <223> N' ACETILADO

 40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

 45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

 50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> ácido D-glutámico

 55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12) .. (12)
 <223> ácido D-glutámico

 60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14) .. (14)
 <223> c' amidado

 <400> 31

ES 2 811 804 T3

Arg Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

5 <210> 32
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> péptido sintético

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N' ACETILADO

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3) . . (3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> ácido D-glutámico

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12).. (12)
 <223> citrulina

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14) .. (14)
 <223> c' amidado

<400> 32

Arg Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

45 <210> 33
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

50 <220>
 <223> péptido sintético

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) . . (1)
 <223> Guanil-arginina

60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3) . . (3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 5 <223> citrulina

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 10 <223> ácido D-glutámico

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 15 <223> citrulina

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14).. (14)
 20 <223> c' amidado

<400> 33

Xaa Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

25 <210> 34
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

30 <220>
 <223> péptido sintético

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) . . (1)
 <223> Tetrametilguanil-arginina

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> ácido D-glutámico

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12).. (12)
 <223> citrulina

60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14).. (14)
 <223> c' amidado

<400> 34

ES 2 811 804 T3

Xaa Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

- 5 <210> 35
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 10 <220>
 <223> péptido sintético
- 15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (1)
 <223> Tetrametilguanil-arginina
- 20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> 3-((2-naftil) alanina
- 25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5) .. (5)
 <223> citrulina
- 30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> ácido D-glutámico
- 35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> citrulina
- 40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> c' amidado
- <400> 35

Xaa Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

- 45 <210> 36
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 50 <220>
 <223> péptido sintético
- 55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (1)
 <223> 4-fluorobenzoil-arginina
- 60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> ácido D-glutámico

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> amidado

<400> 36

Xaa Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

25 <210> 37
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

30 <220>
 <223> péptido sintético

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 2-fluorobenzoil-arginina

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> ácido D-glutámico

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> c' amidado

ES 2 811 804 T3

<400> 37

Xaa Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

- 5 <210> 38
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 10 <220>
 <223> péptido sintético
- 15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 5-aminopentanoil-arginina
- 20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> 3-((2-naftil) alanina
- 25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> citrulina
- 30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> ácido D-glutámico
- 35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> citrulina
- 40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> c' amidado
- <400> 38

Xaa Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

- 45 <210> 39
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 50 <220>
 <223> péptido sintético
- 55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 2-desamino-arginilo
- 60 <220>
 <221> MOD_RES

<222> (3).. (3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

 5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

 10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> ácido D-glutámico

 15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12).. (12)
 <223> citrulina

 20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14) . . (14)
 <223> c' amidado

 25 <400> 39

Xaa	Arg	Xaa	Cys	Tyr	Xaa	Lys	Xaa	Pro	Tyr	Arg	Xaa	Cys	Arg
1				5					10				

 30 <210> 40
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial

 35 <220>
 <223> péptido sintético

 40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) . . (1)
 <223> Guanil-arginina

 45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

 50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5) . . (5)
 <223> citrulina

 55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> ácido D-glutámico

 60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> citrulina

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13).. (13)
 <223> c' amidado

<400> 40

Xaa Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

5

<210> 41
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial

10

<220>
 <223> péptido sintético

15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Succinil-arginina

20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

25

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> citrulina

30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> ácido D-glutámico

35

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> citrulina

40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> c' amidado

45

<400> 41

Xaa Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

50

<210> 42
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial

55

<220>
 <223> péptido sintético

60

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Glutaril-arginina

<220>
 <221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

 5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5) . . (5)
 <223> citrulina

 10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> ácido D-glutámico

 15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> citrulina

 20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> c' amidado

 25 <400> 42

Xaa	Xaa	Cys	Tyr	Xaa	Lys	Xaa	Pro	Tyr	Arg	Xaa	Cys	Arg
1				5						10		

 30 <210> 43
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

 35 <220>
 <223> péptido sintético

 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1) . . (1)
 <223> desaminoTMG-APA (fórmula IV en la memoria descriptiva)

 45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

 50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

 55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> ácido D-glutámico

 60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> c' amidado

<400> 43

Xaa Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

5

<210> 44
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

10

<220>
 <223> péptido sintético

15

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> R-CH2 - fórmula (V) en la memoria descriptiva

20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

25

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> ácido D-glutámico

35

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> c' amidado

45

<400> 44

Xaa Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

50

<210> 45
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial

55

<220>
 <223> péptido sintético

60

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2) . . (2)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (5).. (5)
 <223> citrulina
 5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7) .. (7)
 <223> ácido D-glutámico
 10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> citrulina
 15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> c' amidado
 20 <400> 45

Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

25 <210> 46
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial
 30 <220>
 <223> péptido sintético
 35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) .. (1)
 <223> tetrametilguanil-arginina
 40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3).. (3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina
 45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6).. (6)
 <223> citrulina
 50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> D-citrulina
 55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12).. (12)
 <223> citrulina
 60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> C' AMIDADO
 <400> 46

ES 2 811 804 T3

Xaa Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

5 <210> 47
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> péptido sintético

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 6-aminohexanoil-arginina

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-citrulina

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> C' AMIDADO

<400> 47

Xaa Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

45 <210> 48
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

50 <220>
 <223> péptido sintético

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 6-aminohexanoil-arginina

60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

<222> (1) . . (1)
 <223> N' ACETILADO

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3) . . (3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-lisina

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12).. (12)
 <223> citrulina

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14).. (14)
 <223> C' amidado

30 <400> 50

Arg	Arg	Xaa	Cys	Tyr	Xaa	Arg	Xaa	Pro	Tyr	Arg	Xaa	Cys	Arg
1				5					10				

35 <210> 51
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

40 <220>
 <223> PÉPTIDO SINTÉTICO

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) . . (1)
 <223> N' ACETILADO

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3) . . (3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> D-lisina

60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12).. (12)
 <223> citrulina

ES 2 811 804 T3

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 5 <223> C' AMIDADO

 <400> 51

 Arg Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10
 10
 <210> 52
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial
 15
 <220>
 <223> péptido sintético
 20
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N' ACETILADO
 25
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina
 30
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-citrulina
 35
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina
 40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> C' AMIDADO
 45
 <400> 52

 Arg Arg Xaa Cys Tyr Arg Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10
 50
 <210> 53
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial
 55
 <220>
 <223> péptido sintético
 60
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 4-fluorobenzoil-arginina
 <220>
 <221> MOD_RES

<222> (3) . . (3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> ácido D-glutámico

15
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

20
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (14)..(14)
 <223> derivatización por un grupo NH-metilo

25
 <400> 53

Xaa	Arg	Xaa	Cys	Tyr	Xaa	Lys	Xaa	Pro	Tyr	Arg	Xaa	Cys	Arg
1				5					10				

30
 <210> 54
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

35
 <220>
 <223> péptido sintético

40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 4-fluorobenzoil-arginina

45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3) . . (3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> ácido D-glutámico

60
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12).. (12)
 <223> citrulina

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (14) .. (14)
 <223> derivatización por un grupo NH-etilo

<400> 54

Xaa Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

5

<210> 55
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

10

<220>
 <223> péptido sintético

15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) . . (1)
 <223> 4-fluorobenzoil-arginina

20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3) . . (3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

25

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> ácido D-glutámico

35

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12) . . (12)
 <223> citrulina

40

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (14).. (14)
 <223> derivatización por NH-isopropilo

45

<400> 55

Xaa Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

50

<210> 56
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

55

<220>
 <223> péptido sintético

60

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) . . (1)
 <223> 4-fluorobenzoil-arginina

<220>

ES 2 811 804 T3

<221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> ácido D-glutámico

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (14)..(14)
 <223> derivatización con un resto de tiramina

25 <400> 56

Xaa Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

30 <210> 57
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

35 <220>
 <223> péptido sintético

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-lisina

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

<400> 57

Ala Arg Xaa Cys Tyr Arg Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

55 <210> 58
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

60 <220>

ES 2 811 804 T3

<223> péptido sintético
 <220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (3).. (3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina
 <220>
 <221> MOD_RES
 10 <222> (8).. (8)
 <223> D-lisina
 <220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (12).. (12)
 <223> citrulina
 <400> 58
 Arg Arg Xaa Cys Tyr Ala Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 20 1 5 10
 <210> 59
 <211> 14
 <212> PRT
 25 <213> Artificial
 <220>
 <223> péptido sintético
 30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3).. (3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina
 35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> D-lisina
 40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12).. (12)
 <223> citrulina
 45 <400> 59
 Arg Arg Xaa Cys Tyr Arg Ala Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10
 <210> 60
 <211> 14
 <212> PRT
 50 <213> Artificial
 <220>
 <223> péptido sintético
 55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3).. (3)
 60 <223> 3-((2-naftil) alanina

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> D-alanina
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina
 10

<400> 60

Arg Arg Xaa Cys Tyr Arg Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

15 <210> 61
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

20 <220>
 <223> péptido sintético

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3).. (3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> D-lisina

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina
 <400> 61

Arg Arg Xaa Cys Tyr Arg Lys Xaa Ala Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

40 <210> 62
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

45 <220>
 <223> péptido sintético

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3) . . (3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> D-lisina

60 <220>
 <221> MOD_RES

<222> (12).. (12)
 <223> citrulina

<400> 62

5

Arg Arg Xaa Cys Tyr Arg Lys Xaa Pro Ala Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

<210> 63
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

10

<220>
 <223> péptido sintético

15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3) . . (3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> D-lisina

25

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

30

<400> 63

Arg Arg Xaa Cys Tyr Arg Lys Xaa Pro Tyr Ala Xaa Cys Arg
 1 5 10

<210> 64
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

35

<220>
 <223> péptido sintético

40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1) . . (1)
 <223> citrulina

45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3) . . (3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

50

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8).. (8)
 <223> D-lisina

55

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)

60

ES 2 811 804 T3

<223> citrulina

<400> 64

Xaa Arg Xaa Cys Tyr Arg Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

5

<210> 65

<211> 14

<212> PRT

10

<213> Artificial

<220>

<223> péptido sintético

15

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> 3-((2-naftil) alanina

20

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> citrulina

25

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-lisina

30

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> citrulina

35

<400> 65

Arg Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

40

<210> 66

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

45

<220>

<223> péptido sintético

50

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> 3-((2-naftil) alanina

55

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> citrulina

60

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> D-lisina

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12).. (12)
 5 <223> citrulina

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14).. (14)
 10 <223> C' AMIDADO

<400> 66

Arg Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

15 <210> 67
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

20 <220>
 <223> péptido sintético

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7).. (7)
 <223> citrulina

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-lisina

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12).. (12)
 <223> citrulina

45 <400> 67

Arg Arg Xaa Cys Tyr Arg Xaa Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

50 <210> 68
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

55 <220>
 <223> péptido sintético

60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

<220>
 <221> MOD_RES

ES 2 811 804 T3

<222> (6)..(6)
 <223> citrulina

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-citrulina

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> C' AMIDADO

20 <400> 68

Arg Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

25 <210> 69
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

30 <220>
 <223> péptido sintético

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-lisina

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina

<400> 69

Arg Arg Xaa Cys Tyr Arg Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
 1 5 10

50 <210> 70
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

55 <220>
 <223> péptido sintético

60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> citrulina
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-citrulina
 10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina
 15

<400> 70

Arg Arg Xaa Cys Tyr Xaa Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

<210> 71
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial
 20

<220>
 <223> péptido sintético
 25

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> 3-((2-naftil) alanina
 30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-citrulina
 35

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> citrulina
 40

<400> 71

Arg Arg Xaa Cys Tyr Arg Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

<210> 72
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial
 45

<220>
 <223> péptido sintético
 50

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> citrulina
 55

<220>
 <221> MOD_RES
 60

<222> (3)..(3)
<223> 3-((2-naftil) alanina

5 <220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> D-citrulina

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> citrulina

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> C' amidado

20 <400> 72

Xaa Arg Xaa Cys Tyr Arg Lys Xaa Pro Tyr Arg Xaa Cys Arg
1 5 10

25 <210> 73
<211> 2982
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 73

ES 2 811 804 T3

atgccggcgt tggcgcgcga cggcggccag ctgccgctgc tcgttgtttt ttctgcaatg	60
atatttgga ctattacaaa tcaagatctg cctgtgatca agtgtgtttt aatcaatcat	120
aagaacaatg attcatcagt ggggaagtca tcatcatatc ccatggatc agaatccccg	180
gaagacctcg ggtgtgcggt gagaccccag agctcagga cagtgtacga agctgccgct	240
gtggaagtgg atgtatctgc ttccatcaca ctgcaagtgc tggtcgacgc cccagggaac	300
attcctgtc tctgggtctt taagcacagc tccctgaatt gccagccaca ttttgattta	360
caaacagag gagttgtttc catggtcatt ttgaaaatga cagaaacca agctggagaa	420
tacctacttt ttattcagag tgaagctacc aattacacaa tattgtttac agtgagtata	480
agaaatacc tgctttacac attaagaaga cttacttta gaaaaatgga aaaccaggac	540
gccctggtct gcatatctga gagcgttcca gagccgatcg tggaatgggt gctttgcgat	600
tcacagggg aaagctgtaa agaagaaagt ccagctgttg ttaaaaagga ggaaaaagt	660
cttcatgaat tatttgggac ggacataagg tgctgtgcca gaaatgaact gggcagggaa	720
tgaccaggc tgttcacaat agatctaaat caaactcctc agaccacatt gccacaatta	780
ttcttaaag taggggaacc cttatggata aggtgcaaag ctgttcatgt gaaccatgga	840
ttcgggctca cctgggaatt agaaaacaaa gcaactcagg agggcaacta ctttgagatg	900
agtacctatt caacaaacag aactatgata cggattctgt ttgcttttgt atcatcagt	960
gcaagaaacg acaccggata ctacacttgt tcctcttcaa agcatcccag tcaatcagct	1020
ttggttacca tcgtagaaaa gggatttata aatgctacca attcaagtga agattatgaa	1080

ES 2 811 804 T3

attgaccaat atgaagagtt ttgtttttct gtcaggttta aagcctaccc acaaatcaga 1140
 tgtacgtgga ccttctctcg aaaatcattt ccttgtgagc aaaaggtct tgataacgga 1200
 tacagcatat ccaagttttg caatcataag caccagccag gagaatatat attcoatgca 1260
 gaaaatgatg atgcccaatt taccaaaatg ttcacgctga atataagaag gaaacctcaa 1320
 gtgctcgcag aagcatcggc aagtcaggcg tcoctgtttct cggatggata ccattacca 1380
 tcttggaact ggaagaagtg ttcagacaag tctcccaact gcacagaaga gatcacagaa 1440
 ggagtctgga atagaaaggc taacagaaaa gtgtttggac agtgggtgtc gagcagtact 1500
 ctaaactga gtgaagccat aaaagggttc ctgggtcaagt gctgtgcata caattccctt 1560
 ggacatctt gtgagacgat ccttttaaac tctccaggcc ccttcccttt catccaagac 1620
 aacatctcat tctatgcaac aattggtggt tgtctctctc tcattgtcgt tttaacctg 1680
 ctaatttgtc acaagtacaa aaagcaattt aggtatgaaa gccagctaca gatggtacag 1740
 gtgacoggct cctcagataa tgagtacttc tacgttgatt tcagagaata tgaatatgat 1800
 ctcaaaggg agtttccaag agaaaattta gagtttggga aggtactagg atcaggtgct 1860
 tttgaaaaag tgatgaacgc aacagcttat ggaattagca aacaggagt ctcaatccag 1920
 gttgccgtca aatgctgaa agaaaaagca gacagctctg aaagagaggc actcatgtca 1980
 gaactcaaga tgatgacca gctgggaagc cacgagaata ttgtgaacct gctgggggcg 2040
 tgcacactgt caggaccaat ttacttgatt tttgaatact gttgctatgg tgatcttctc 2100
 aactatctaa gaagtaaaag agaaaaattt cacaggactt ggacagagat tttcaaggaa 2160
 cacaatttca gtttttacc cactttccaa tcacatccaa attccagcat gcctggttca 2220
 agagaagttc agatacacc ggactcggat caaatctcag ggcttcatgg gaattcattt 2280
 cactctgaag atgaaattga atatgaaaac caaaaaaggc tggagaaga ggaggacttg 2340
 aatgtgctta catttgaaga tcttctttgc tttgcatatc aagttgcaa aggaatggaa 2400
 tttctggaat ttaagtcgtg tgtcacaga gacctggccg ccaggaactg gcttgtcacc 2460
 cacgggaaag tggatgaagat atgtgacttt ggattggctc gagatatcat gagtgattcc 2520
 aactatgttg tcaggggcaa tgcccgtctg cctgtaaaat ggatggcccc cgaaagcctg 2580
 tttgaaggca tctacacat taagagtgat gtctggctat atggaatatt actgtgggaa 2640
 atcttctcac ttgggtgtaa tcoctaccct ggcattccgg ttgatgctaa cttctacaaa 2700
 ctgattcaaa atggatttaa aatggatcag ccattttatg ctacagaaga aatatacatt 2760
 ataatgcaat cctgctgggc ttttgactca aggaaacggc catccttccc taatttgact 2820
 tcgttttttag gatgtcagct ggcagatgca gaagaagcga tgtatcagaa tgtggatggc 2880
 cgtgtttogg aatgtcctca cacctaccaa aacaggcgac ctttcagcag agagatggat 2940
 ttggggctac tctctccgca ggctcaggtc gaagattcgt ag 2982

ES 2 811 804 T3

<210> 74
 <211> 993
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 74

Met Pro Ala Leu Ala Arg Asp Gly Gly Gln Leu Pro Leu Leu Val Val
 1 5 10 15

Phe Ser Ala Met Ile Phe Gly Thr Ile Thr Asn Gln Asp Leu Pro Val
 20 25 30

Ile Lys Cys Val Leu Ile Asn His Lys Asn Asn Asp Ser Ser Val Gly
 35 40 45

Lys Ser Ser Ser Tyr Pro Met Val Ser Glu Ser Pro Glu Asp Leu Gly
 50 55 60

Cys Ala Leu Arg Pro Gln Ser Ser Gly Thr Val Tyr Glu Ala Ala Ala
 65 70 75 80

Val Glu Val Asp Val Ser Ala Ser Ile Thr Leu Gln Val Leu Val Asp
 85 90 95

Ala Pro Gly Asn Ile Ser Cys Leu Trp Val Phe Lys His Ser Ser Leu
 100 105 110

Asn Cys Gln Pro His Phe Asp Leu Gln Asn Arg Gly Val Val Ser Met
 115 120 125

Val Ile Leu Lys Met Thr Glu Thr Gln Ala Gly Glu Tyr Leu Leu Phe
 130 135 140

Ile Gln Ser Glu Ala Thr Asn Tyr Thr Ile Leu Phe Thr Val Ser Ile
 145 150 155 160

Arg Asn Thr Leu Leu Tyr Thr Leu Arg Arg Pro Tyr Phe Arg Lys Met
 165 170 175

Glu Asn Gln Asp Ala Leu Val Cys Ile Ser Glu Ser Val Pro Glu Pro
 180 185 190

Ile Val Glu Trp Val Leu Cys Asp Ser Gln Gly Glu Ser Cys Lys Glu
 195 200 205

Glu Ser Pro Ala Val Val Lys Lys Glu Glu Lys Val Leu His Glu Leu
 210 215 220

ES 2 811 804 T3

Phe Gly Thr Asp Ile Arg Cys Cys Ala Arg Asn Glu Leu Gly Arg Glu
 225 230 235 240
 Cys Thr Arg Leu Phe Thr Ile Asp Leu Asn Gln Thr Pro Gln Thr Thr
 245 250 255
 Leu Pro Gln Leu Phe Leu Lys Val Gly Glu Pro Leu Trp Ile Arg Cys
 260 265 270
 Lys Ala Val His Val Asn His Gly Phe Gly Leu Thr Trp Glu Leu Glu
 275 280 285
 Asn Lys Ala Leu Glu Glu Gly Asn Tyr Phe Glu Met Ser Thr Tyr Ser
 290 295 300
 Thr Asn Arg Thr Met Ile Arg Ile Leu Phe Ala Phe Val Ser Ser Val
 305 310 315 320
 Ala Arg Asn Asp Thr Gly Tyr Tyr Thr Cys Ser Ser Ser Lys His Pro
 325 330 335
 Ser Gln Ser Ala Leu Val Thr Ile Val Glu Lys Gly Phe Ile Asn Ala
 340 345 350
 Thr Asn Ser Ser Glu Asp Tyr Glu Ile Asp Gln Tyr Glu Glu Phe Cys
 355 360 365
 Phe Ser Val Arg Phe Lys Ala Tyr Pro Gln Ile Arg Cys Thr Trp Thr
 370 375 380
 Phe Ser Arg Lys Ser Phe Pro Cys Glu Gln Lys Gly Leu Asp Asn Gly
 385 390 395 400
 Tyr Ser Ile Ser Lys Phe Cys Asn His Lys His Gln Pro Gly Glu Tyr
 405 410 415
 Ile Phe His Ala Glu Asn Asp Asp Ala Gln Phe Thr Lys Met Phe Thr
 420 425 430
 Leu Asn Ile Arg Arg Lys Pro Gln Val Leu Ala Glu Ala Ser Ala Ser
 435 440 445
 Gln Ala Ser Cys Phe Ser Asp Gly Tyr Pro Leu Pro Ser Trp Thr Trp
 450 455 460
 Lys Lys Cys Ser Asp Lys Ser Pro Asn Cys Thr Glu Glu Ile Thr Glu

ES 2 811 804 T3

His Asn Phe Ser Phe Tyr Pro Thr Phe Gln Ser His Pro Asn Ser Ser
 725 730 735
 Met Pro Gly Ser Arg Glu Val Gln Ile His Pro Asp Ser Asp Gln Ile
 740 745 750
 Ser Gly Leu His Gly Asn Ser Phe His Ser Glu Asp Glu Ile Glu Tyr
 755 760 765
 Glu Asn Gln Lys Arg Leu Glu Glu Glu Glu Asp Leu Asn Val Leu Thr
 770 775 780
 Phe Glu Asp Leu Leu Cys Phe Ala Tyr Gln Val Ala Lys Gly Met Glu
 785 790 795 800
 Phe Leu Glu Phe Lys Ser Cys Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn
 805 810 815
 Val Leu Val Thr His Gly Lys Val Val Lys Ile Cys Asp Phe Gly Leu
 820 825 830
 Ala Arg Asp Ile Met Ser Asp Ser Asn Tyr Val Val Arg Gly Asn Ala
 835 840 845
 Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser Leu Phe Glu Gly Ile
 850 855 860
 Tyr Thr Ile Lys Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Leu Leu Trp Glu
 865 870 875 880
 Ile Phe Ser Leu Gly Val Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Pro Val Asp Ala
 885 890 895
 Asn Phe Tyr Lys Leu Ile Gln Asn Gly Phe Lys Met Asp Gln Pro Phe
 900 905 910
 Tyr Ala Thr Glu Glu Ile Tyr Ile Ile Met Gln Ser Cys Trp Ala Phe
 915 920 925
 Asp Ser Arg Lys Arg Pro Ser Phe Pro Asn Leu Thr Ser Phe Leu Gly
 930 935 940
 Cys Gln Leu Ala Asp Ala Glu Glu Ala Met Tyr Gln Asn Val Asp Gly
 945 950 955 960
 Arg Val Ser Glu Cys Pro His Thr Tyr Gln Asn Arg Arg Pro Phe Ser
 965 970 975

ES 2 811 804 T3

Arg Glu Met Asp Leu Gly Leu Leu Ser Pro Gln Ala Gln Val Glu Asp
980 985 990

Ser

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un péptido antagonista de CXCR4 para su uso en el tratamiento de LMA con una mutación de tirosina cinasa 3 de tipo FMS (FLT3) en un sujeto que lo necesite, en donde dicho péptido antagonista de CXCR4 es como se expone en la SEQ ID NO: 1.
2. El péptido antagonista de CXCR4 para su uso en el tratamiento de LMA con una tirosina cinasa 3 de tipo FMS (FLT3) de la reivindicación 1, en donde dicho uso comprende además un agente quimioterapéutico.
- 10 3. Un artículo de fabricación para su uso en el tratamiento de LMA con una mutación de tirosina cinasa 3 de tipo FMS (FLT3) que comprende un péptido antagonista de CXCR4 y un agente quimioterapéutico, en donde dicho péptido antagonista de CXCR4 es como se expone en la SEQ ID NO: 1.
- 15 4. El artículo de fabricación para uso de la reivindicación 3, en donde dicho péptido antagonista de CXCR4 y dicho agente quimioterapéutico están en recipientes separados.
- 20 5. El péptido antagonista de CXCR4 para uso de la reivindicación 2 o artículo de fabricación para uso de la reivindicación 3 o 4, en donde dicho agente quimioterapéutico se selecciona de citarabina (arabinósido de citosina, Ara-C), quizartinib (AC220), sorafenib (BAY 43-9006), lestaurtinib (CEP-701), midostaurina (PKC412), carboplatino, carmustina, clorambucilo, dacarbazina, ifosfamida, lomustina, mecloretamina, procarbazona, pentostatina (2'desoxicoformicina), etopósido, tenipósido, topotecán, vinblastina, vincristina, paclitaxel, dexametasona, metilprednisolona, prednisona, ácido *trans* retinoico, trióxido de arsénico, interferón alfa, rituximab, gemtuzumab ozogamicina, mesilato de imatinib, melfalán, busulfano, tiotepa, bleomicina, platino (cisplatino), ciclofosfamida, daunorrubicina, doxorubicina, idarubicina, mitoxantrona, 5-azacitidina, cladribina, fludarabina, hidroxiurea, 6-mercaptapurina, metotrexato, 6-tioguanina o cualquier combinación de los mismos.
- 25 6. El péptido antagonista de CXCR4 para uso de la reivindicación 2 o artículo de fabricación para uso de las reivindicaciones 3 o 4, en donde dicho agente quimioterapéutico es quizartinib (AC220).
- 30 7. El péptido antagonista de CXCR4 para uso de la reivindicación 2 o artículo de fabricación para uso de las reivindicaciones 3-4 en donde dicho agente quimioterapéutico es citarabina (ARA-C).
- 35 8. El péptido antagonista de CXCR4 para uso de la reivindicación 2 o artículo de fabricación para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 3-5, en donde dicho agente quimioterapéutico actúa de forma sinérgica con dicho péptido antagonista de CXCR4 en la inducción de apoptosis de células de LMA.
9. El péptido antagonista de CXCR4 para uso o artículo de fabricación para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde dicha LMA es una enfermedad residual mínima de LMA.
- 40 10. El péptido antagonista de CXCR4 para uso o artículo de fabricación para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde dicha mutación de FLT3 es una mutación de duplicación en tándem interna (DTI) de FLT3.
- 45 11. El péptido antagonista de CXCR4 para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 5-10, en donde dicho péptido antagonista de CXCR4 es para administración a dicho sujeto en una cantidad diaria entre 0,1 y 10 mg por kg de peso corporal.
- 50 12. El péptido antagonista de CXCR4 para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 5-11, en donde dicho péptido antagonista de CXCR4 es para administración subcutánea.
13. El péptido antagonista de CXCR4 para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 5-11, en donde dicho péptido antagonista de CXCR4 es para administración intravenosa.

Figura 1a

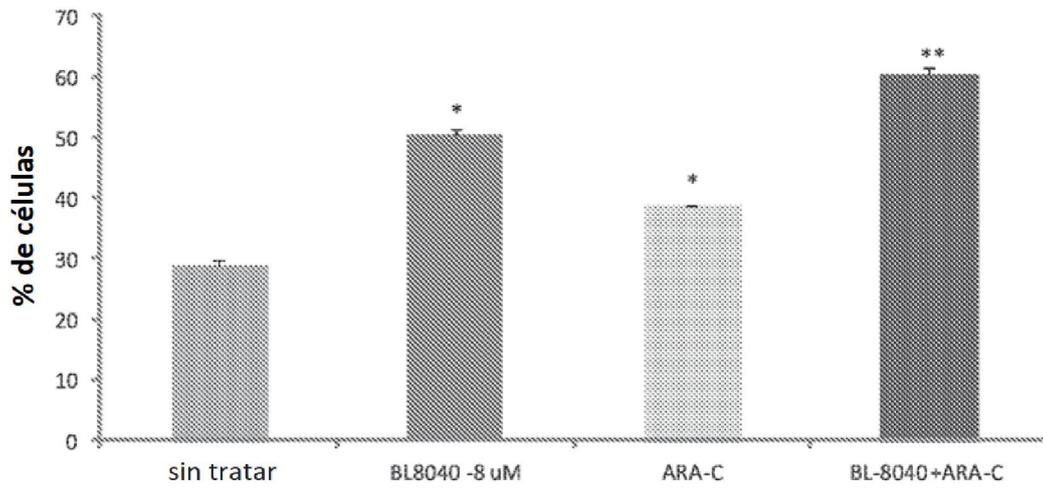


Figura 1b

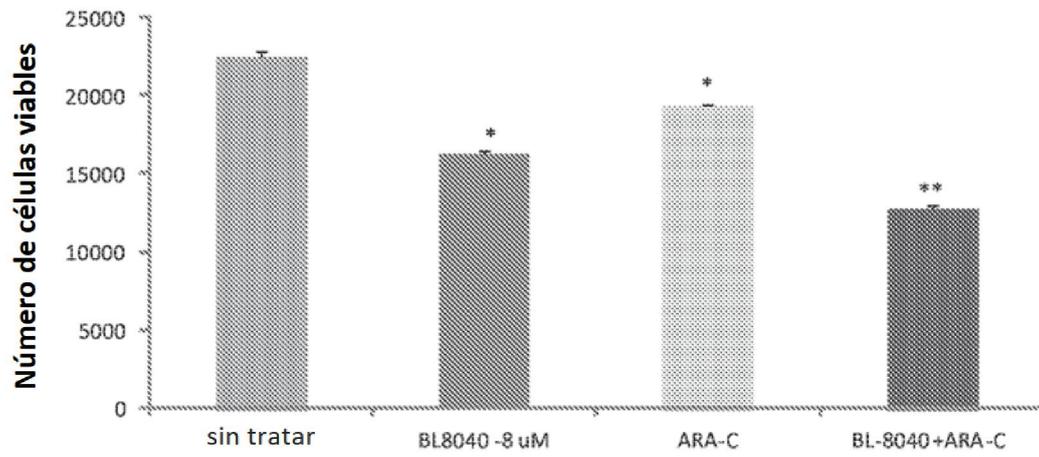


Figura 2a

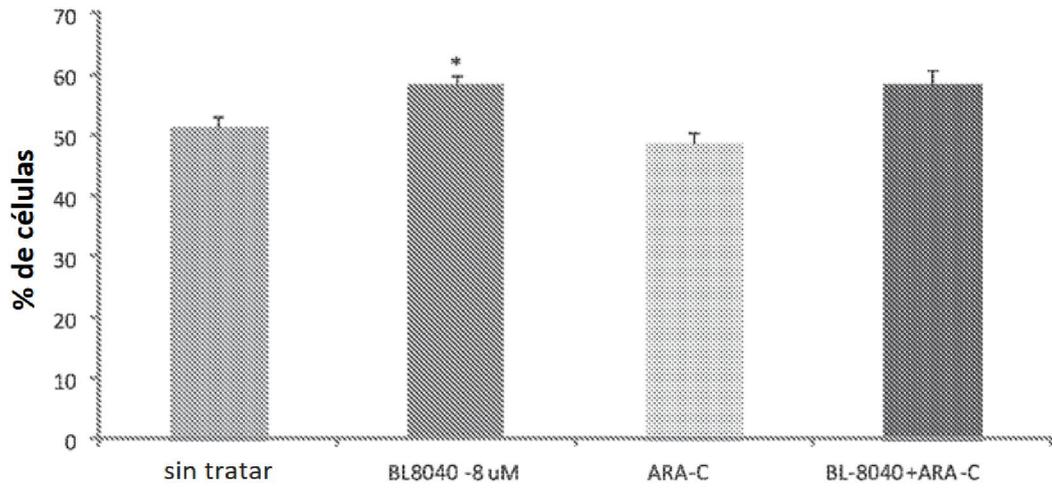


Figura 2b

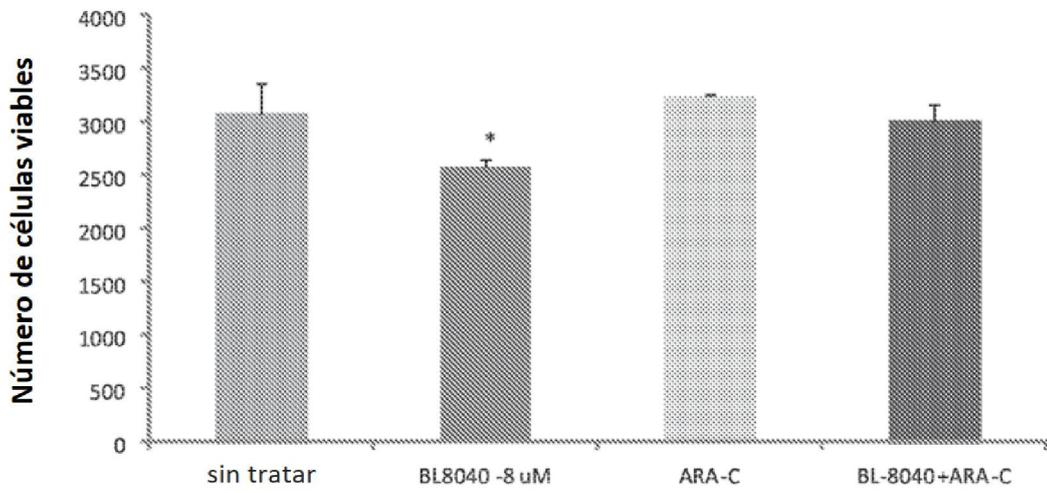


Figura 3a

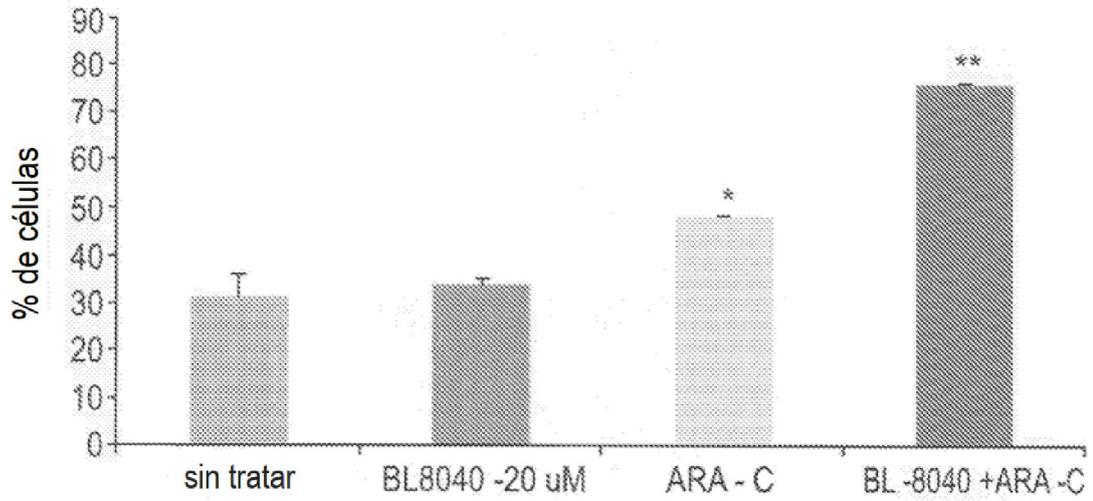


Figura 3b

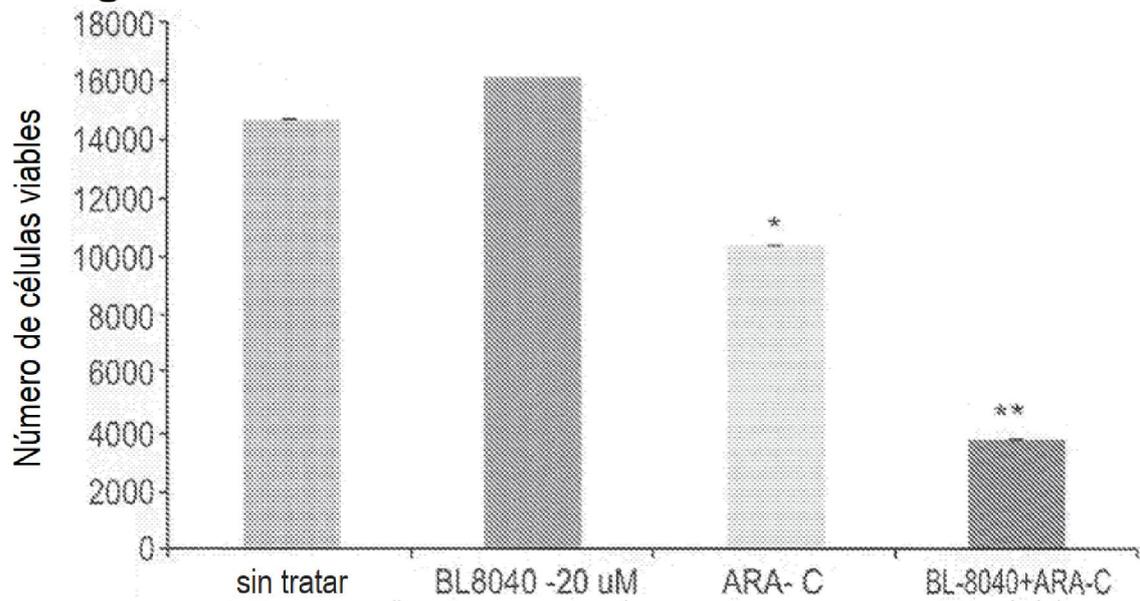


Figura 4a

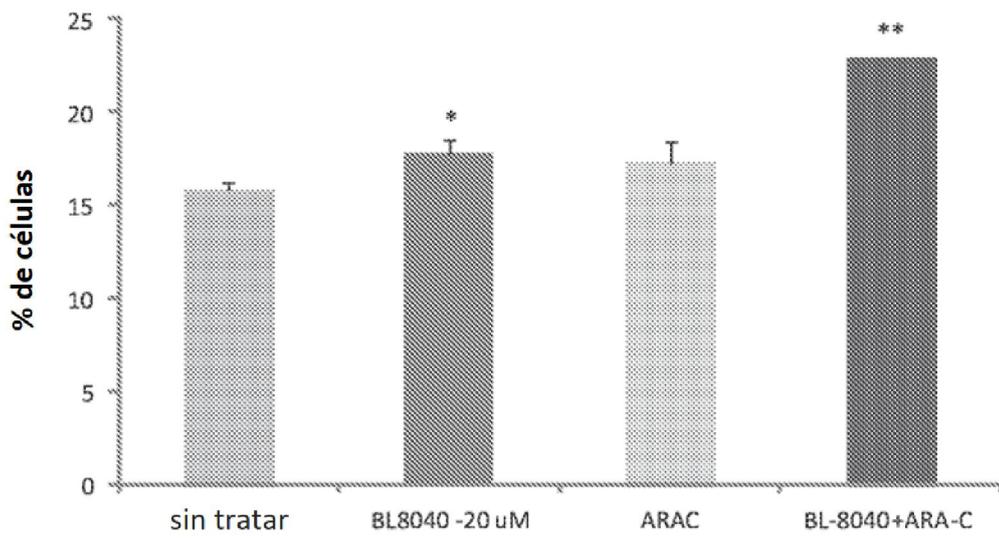


Figura 4b

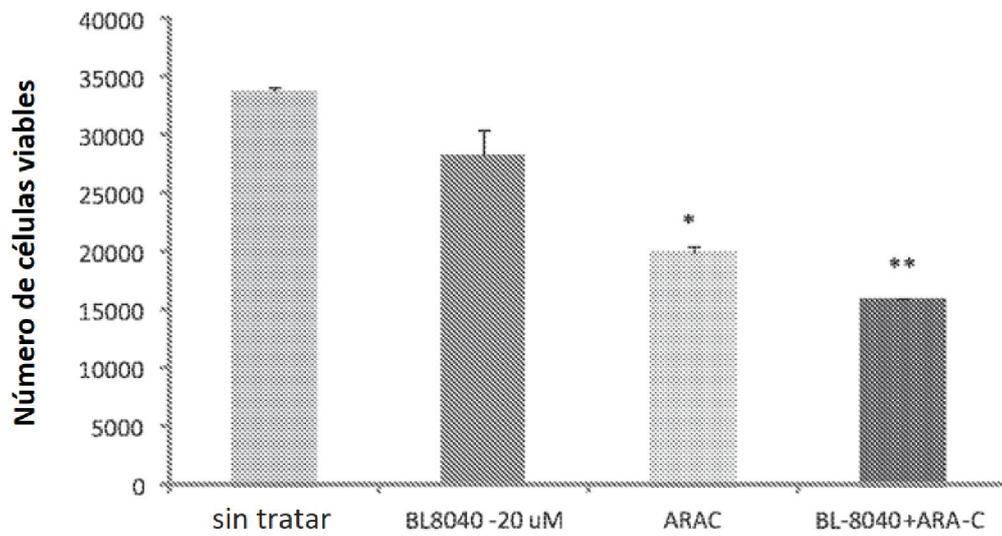


Figura 5a

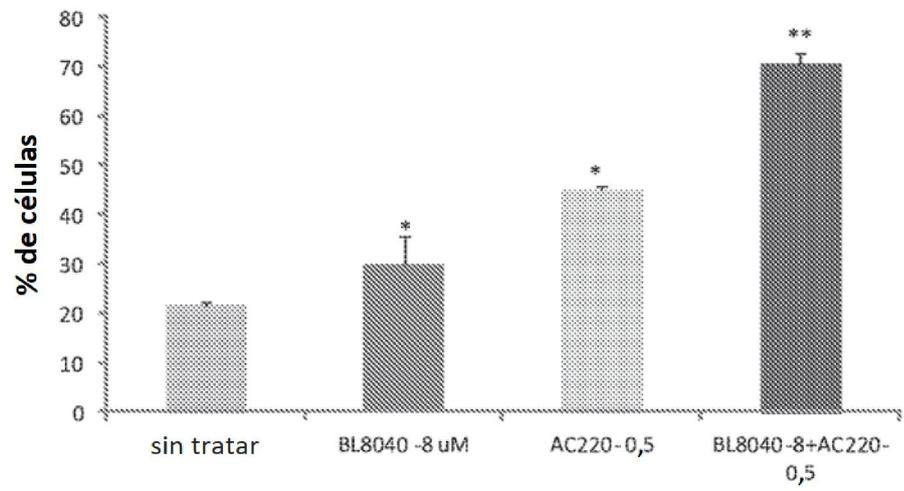


Figura 5b

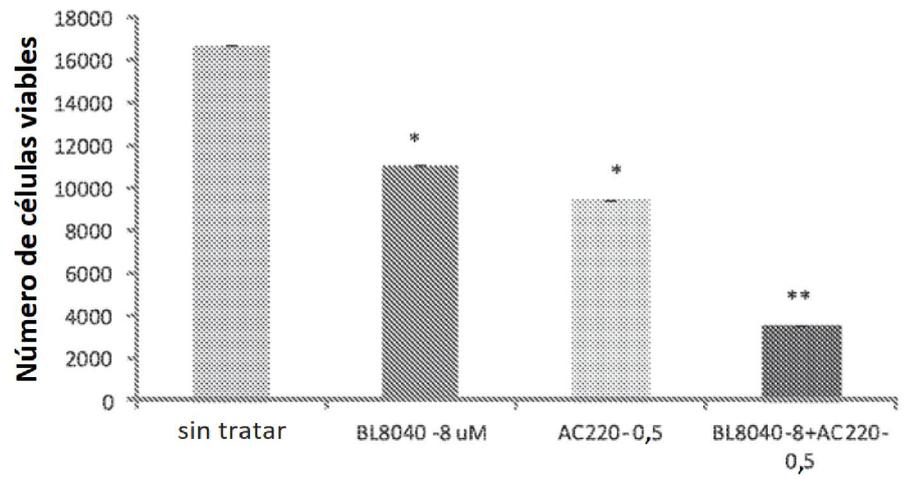


Figura 6a

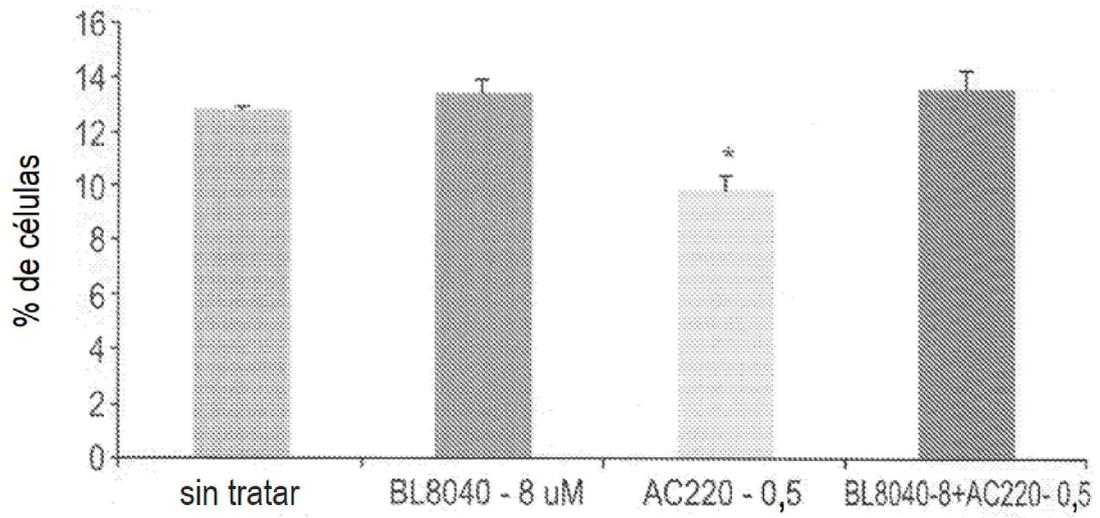


Figura 6b

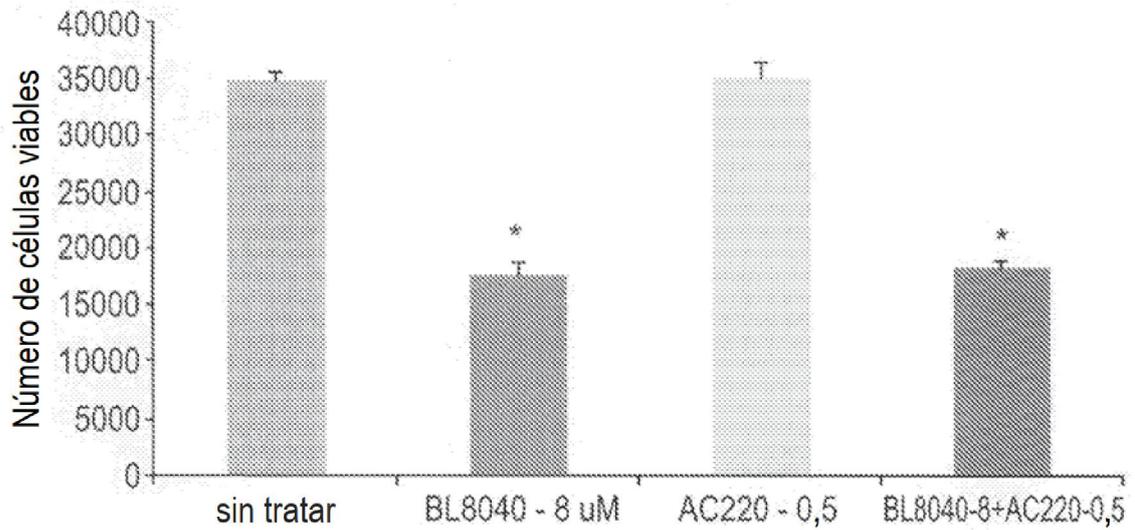


Figura 7a

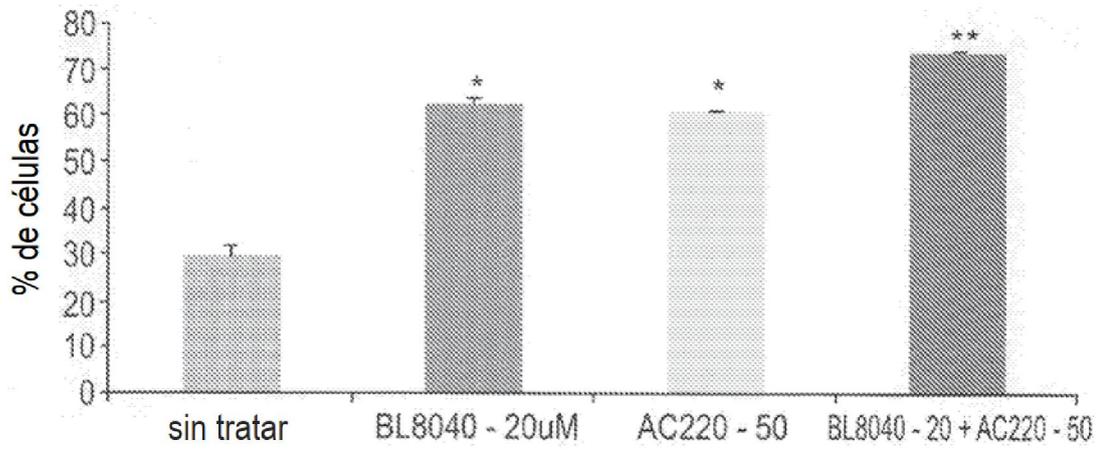


Figura 7b

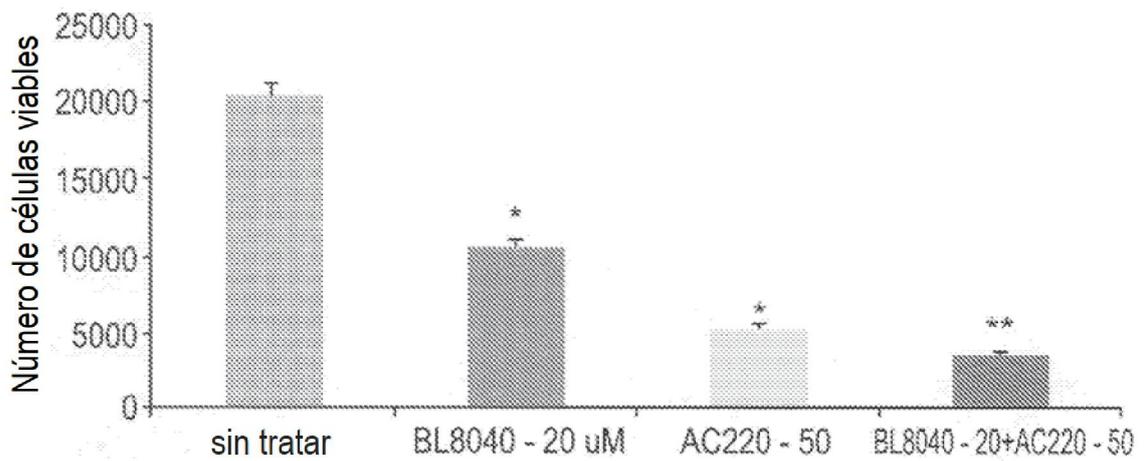


Figura 8a

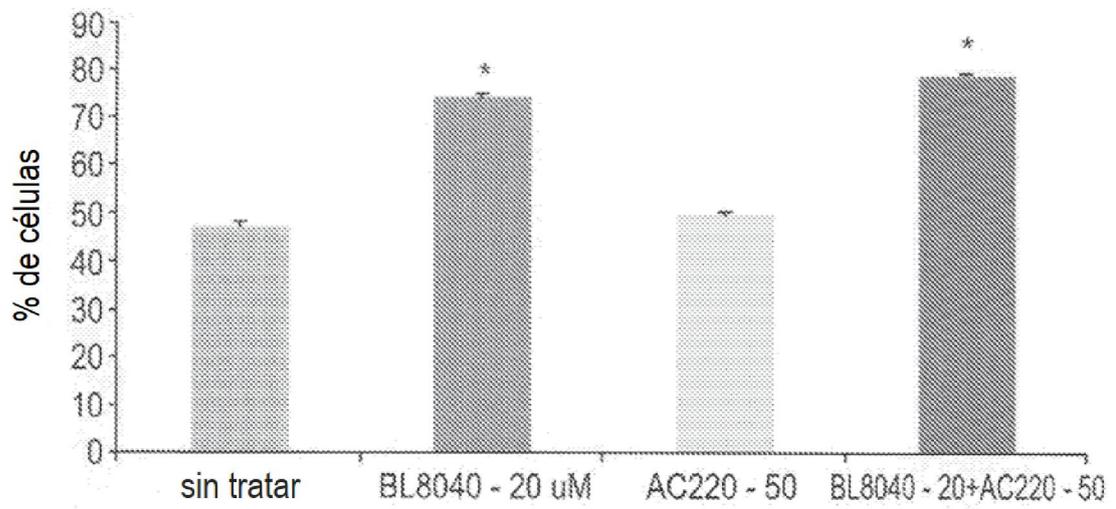
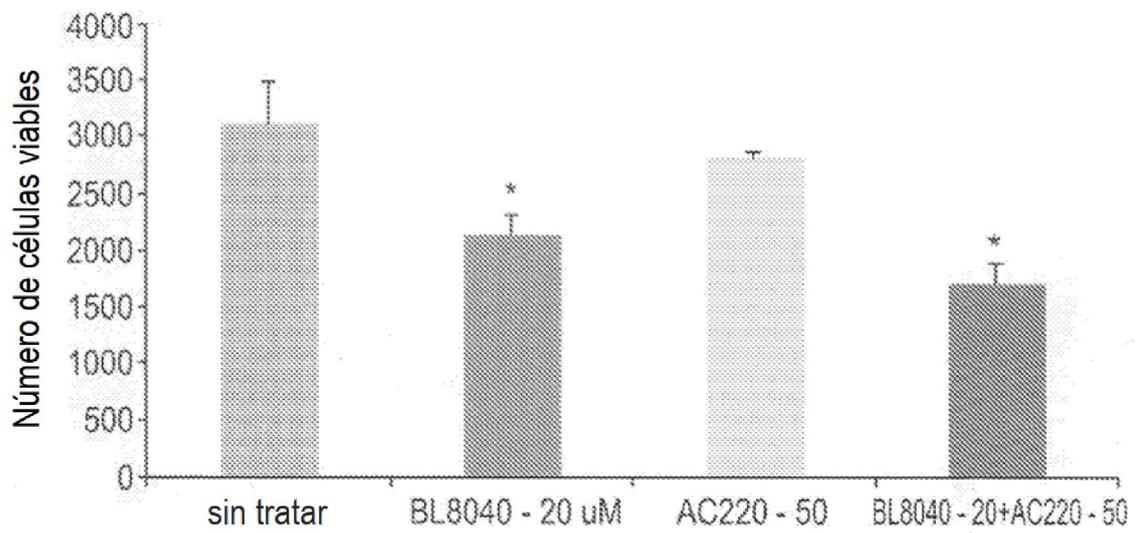


Figura 8b



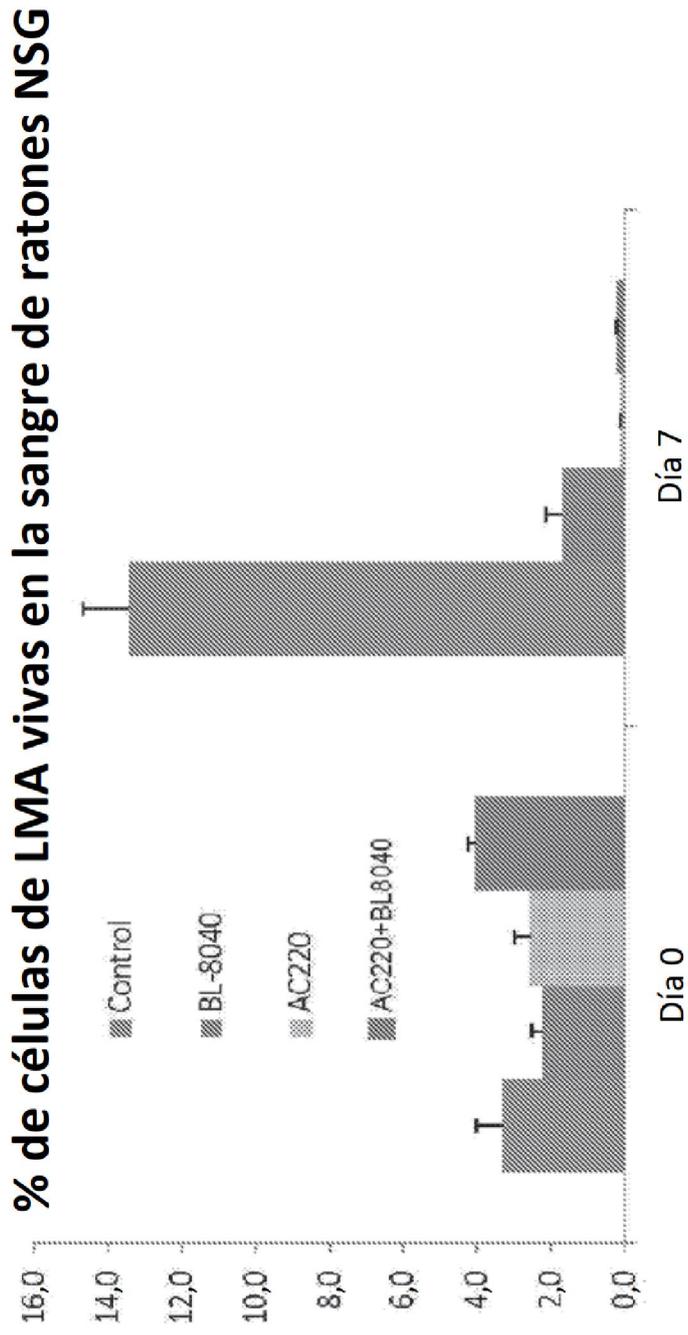


Figura 9

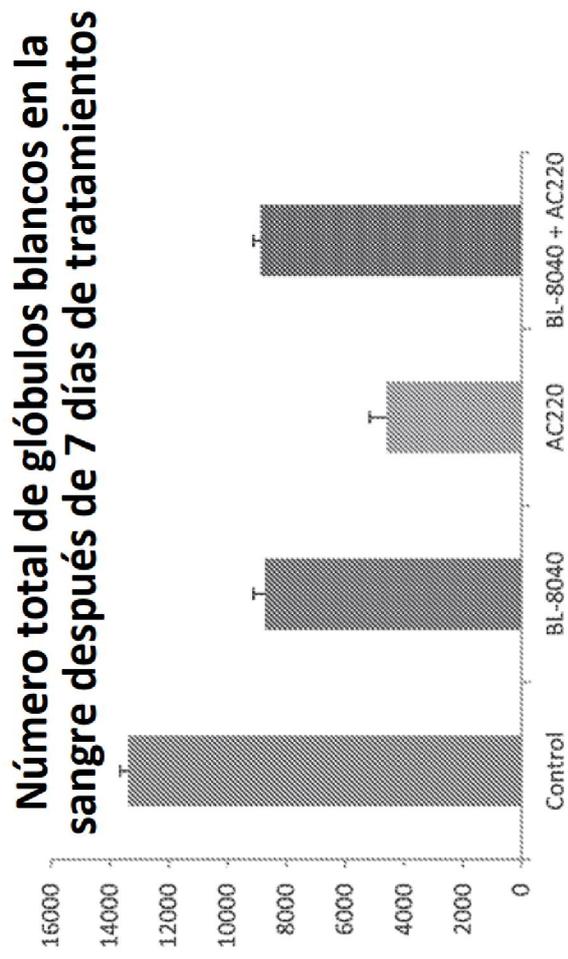


Figura 10

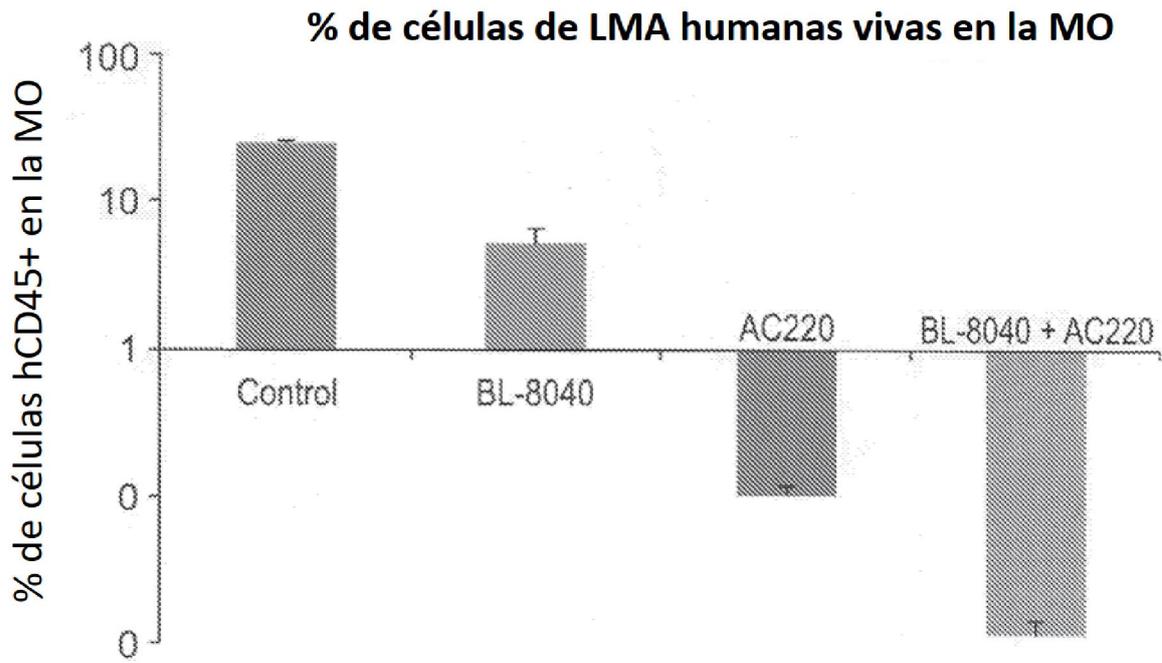


Figura 11a

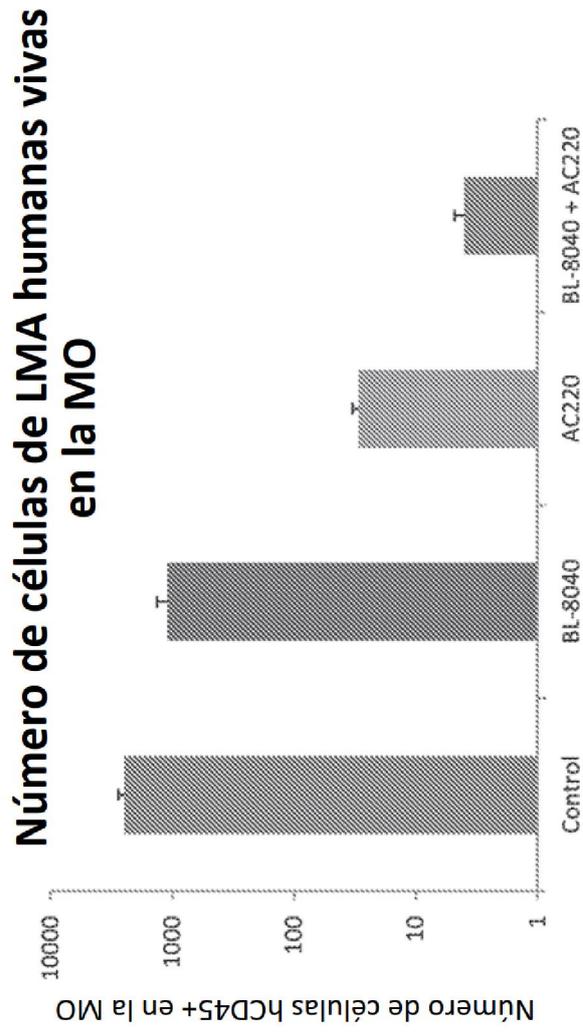


Figura 11b

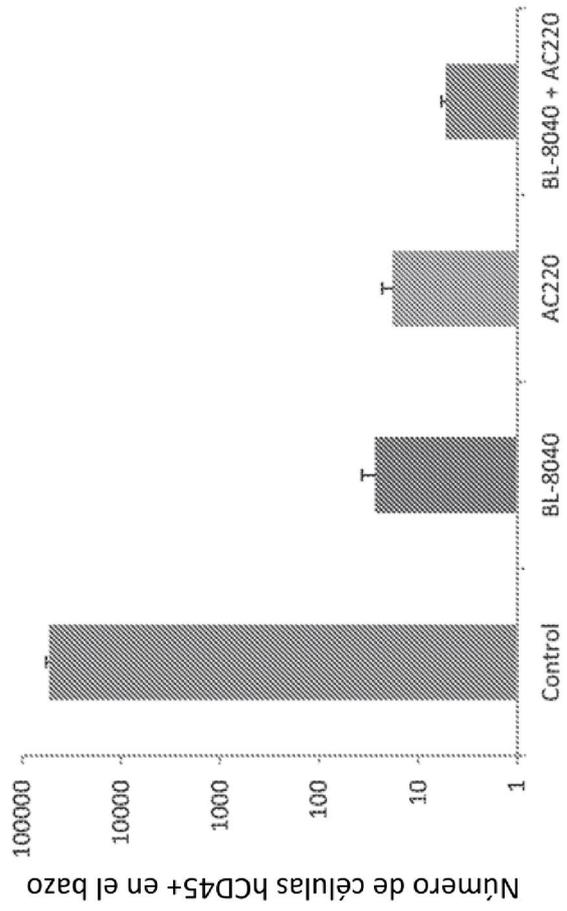


Figura 12a

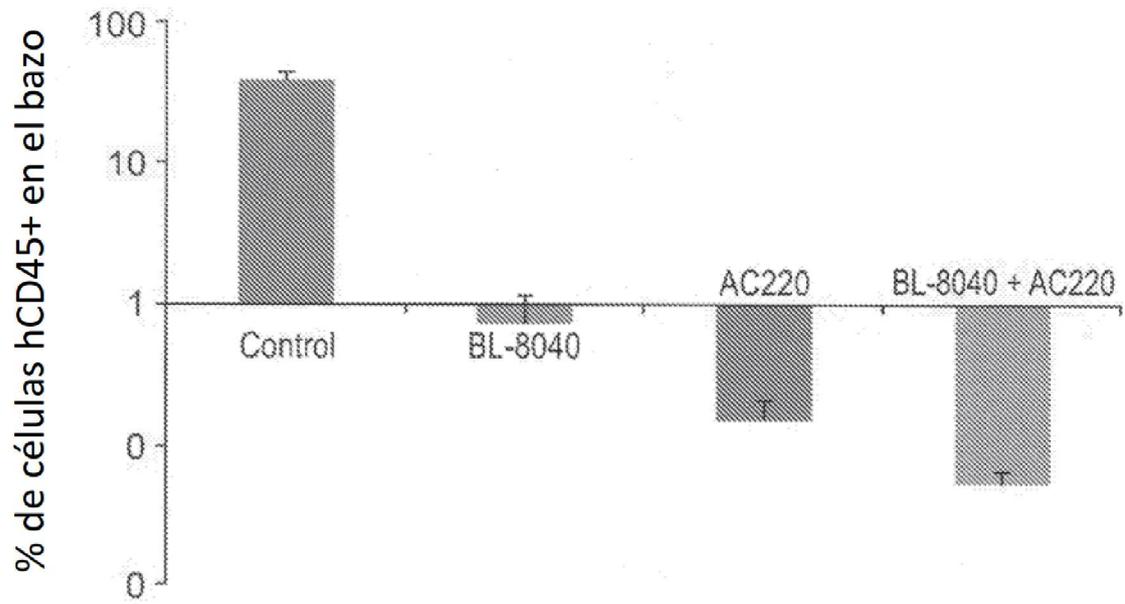


Figura 12b

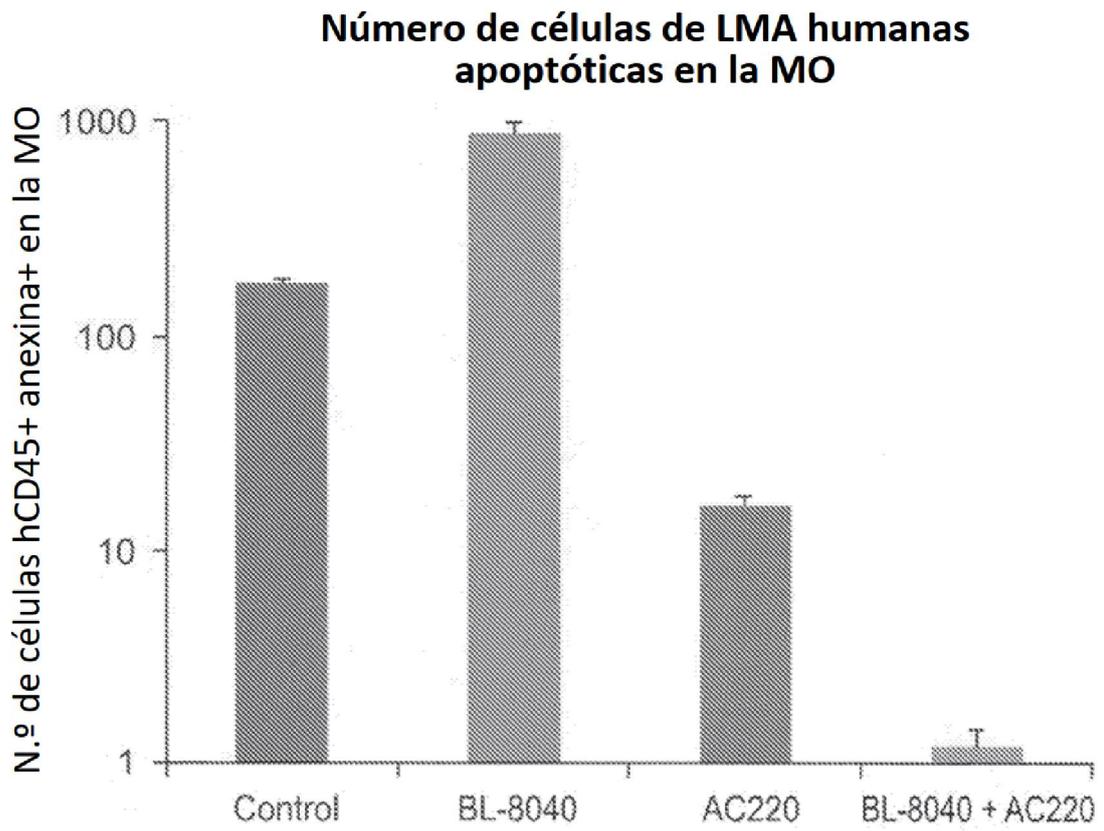


Figura 13a

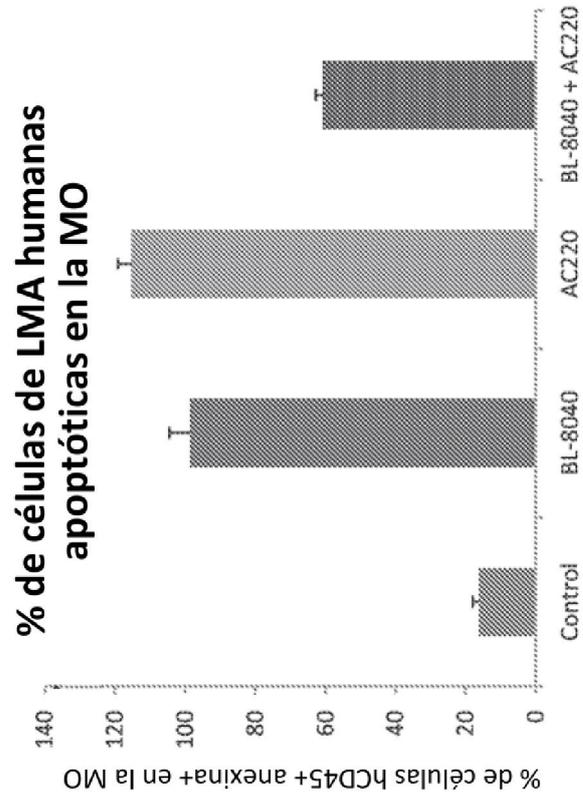


Figura 13b