

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 870 085**

51 Int. Cl.:

A61K 38/17	(2006.01) A61P 1/00	(2006.01)
C07K 14/47	(2006.01) A61P 1/02	(2006.01)
A61K 48/00	(2006.01) A61P 1/04	(2006.01)
C07K 16/40	(2006.01) A61P 1/16	(2006.01)
C12N 15/00	(2006.01) A61P 1/18	(2006.01)
A61P 25/28	(2006.01) A61P 3/00	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01) A61P 3/08	(2006.01)
A61P 41/00	(2006.01) A61P 5/00	(2006.01)
A61P 13/12	(2006.01)	
A61K 38/55	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.06.2014** **PCT/EP2014/001736**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **31.12.2014** **WO14206563**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2014** **E 14734003 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.04.2021** **EP 3013353**

54 Título: **Inhibidores peptídicos permeables a células de la ruta de transducción de señales de JNK para el tratamiento de la cistitis**

30 Prioridad:

26.06.2013 WO PCT/EP2013/001881
27.06.2013 WO PCT/EP2013/001896

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.10.2021

73 Titular/es:

XIGEN INFLAMMATION LTD. (100.0%)
Arch. Makariou III, 195 Neocleous House
3030 Limassol, CY

72 Inventor/es:

COMBETTE, JEAN-MARC y
DELOCHE, CATHERINE

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 870 085 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

Inhibidores peptídicos permeables a células de la ruta de transducción de señales de JNK para el tratamiento de la cistitis

La presente invención se refiere al uso de un inhibidor de la proteína cinasa cinasa c-Jun amino-terminal, o de un ácido nucleico que codifica para la misma, para el tratamiento de la cistitis.

La cinasa c-Jun amino-terminal (JNK) es un miembro del grupo de proteína cinasas activadas por mitógenos (MAP) activadas por estrés. Estas cinasas se han implicado en el control del crecimiento y la diferenciación celular y, más generalmente, en la respuesta de las células a los estímulos ambientales. La ruta de transducción de señales de JNK se activa en respuesta al estrés ambiental y por la participación de varias clases de receptores de superficie celular. Estos receptores pueden incluir receptores de citocinas, receptores de serpentina y receptores de tirosina cinasas. En células de mamíferos, JNK se ha implicado en procesos biológicos tales como la transformación oncogénica y la mediación de respuestas adaptativas al estrés ambiental. JNK también se ha asociado con la modulación de las respuestas inmunitarias, incluyendo la maduración y diferenciación de células inmunitarias, así como con la muerte celular programada en células identificadas para su destrucción por el sistema inmunitario. Esta propiedad única convierte a la señalización de JNK en una diana prometedora para el desarrollo de intervenciones farmacológicas. Entre varios trastornos neurológicos, la señalización de JNK está particularmente implicada en el accidente cerebrovascular isquémico y la enfermedad de Parkinson, pero también en otras enfermedades, tal como se menciona a continuación. Además, se demostró que la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) p38alfa regula negativamente la proliferación celular al antagonizar la ruta de JNK-cJun. Por tanto, la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) p38alfa parece ser activa en la supresión de la proliferación de células cancerosas y normales y, además, demuestra la participación de JNK en enfermedades cancerosas (véase, por ejemplo, Hui *et al.*, *Nature Genetics*, vol. 39, n.º 6, junio de 2007). También se demostró que la cinasa c-Jun N-terminal (JNK) está implicada en el dolor neuropático producido por la ligadura de nervios espinales (SNL), en donde SNL indujo una activación lenta y persistente de JNK, en particular JNK1, mientras que la activación de la proteína cinasa activada por mitógenos p38 se encontró en la microglía espinal después de SNL, que había caído hasta cerca del nivel basal a los 21 días (Zhuang *et al.*, *The Journal of Neuroscience*, 29 de marzo de 2006, 26(13):3551-3560)). Por tanto, la inhibición o interrupción de la ruta de señalización de JNK, en particular la provisión de inhibidores de la ruta de señalización de JNK, parece ser un enfoque prometedor para combatir los trastornos fuertemente relacionados con la señalización de JNK. Sin embargo, hasta ahora sólo se conocen unos pocos inhibidores de la ruta de señalización de JNK.

Los inhibidores de la ruta de señalización de JNK, que ya se conocen en la técnica anterior, incluyen particularmente, por ejemplo, inhibidores de cinasas aguas arriba (por ejemplo, CEP-1347), inhibidores de compuestos químicos pequeños de JNK (SP600125 y AS601245), que afectan directamente a la actividad cinasa, por ejemplo, compitiendo con el sitio de unión a ATP de la proteína cinasa, y los inhibidores peptídicos de la interacción entre JNK y sus sustratos (D-JNK1 e I-JIP) (véase, por ejemplo, Kuan *et al.*, *Current Drug Targets - CNS & Neurological Disorders*, febrero de 2005, vol. 4, n.º 1, págs. 63-67(5)).

Se demostró que RDP58, un decapeptido que se notificó anteriormente como útil en diversas enfermedades, inhibe la fosforilación de p38MAPK y JNK (Iyer S. *et al.*; RDP58, a rationally designed peptide, inhibits multiple forms of pathogenic inflammation through the inhibition of p38MAPK and JNK, *Biopolymers*, John Wilkey & Sons, Inc., EE.UU., vol. 71, n.º 3, O61, enero de 2003, página 298).

El inhibidor de cinasas aguas arriba CEP-1347 (KT7515) es un inhibidor semisintético de la familia de cinasas de linaje mixto. CEP-1347 (KT7515) fomenta la supervivencia neuronal a dosificaciones que inhiben la activación de las cinasas c-Jun amino-terminales (JNK) en cultivos embrionarios primarios y células PC12 diferenciadas después de la abstinencia trófica y en ratones tratados con 1-metil-4-feniltetrahidropiridina. Además, CEP-1347 (KT7515) puede fomentar la supervivencia a largo plazo de las neuronas simpáticas, ciliares y motoras del ganglio de la raíz posterior embrionaria de pollo cultivadas (véase, por ejemplo, Borasio *et al.*, *Neuroreport*. 9(7): 1435-1439, 11 de mayo de 1998).

Se descubrió que el inhibidor de compuestos químicos pequeños de JNK SP600125 reduce los niveles de fosforilación de c-Jun, protege a las neuronas dopaminérgicas de la apoptosis y restablece parcialmente el nivel de dopamina en la EP inducida por MPTP en ratones C57BL/6N (Wang *et al.*, *Neurosci Res.* Febrero de 2004; 48(2); 195-202). Estos resultados indican además que la ruta de JNK es el principal mediador de los efectos neurotóxicos de MPTP *in vivo* y la inhibición de la actividad JNK puede representar una estrategia nueva y eficaz para tratar la EP.

Un ejemplo adicional de inhibidores de compuestos químicos pequeños es el inhibidor de JNK AS601245 mencionado anteriormente. AS601245 inhibe la ruta de señalización de JNK y fomenta la supervivencia celular después de la isquemia cerebral. *In vivo*, AS601245 proporcionó una protección significativa contra la pérdida retardada de neuronas CA1 del hipocampo en un modelo de jerbo de isquemia global transitoria. Este efecto está mediado por la inhibición de JNK y, por tanto, por la expresión y fosforilación de c-Jun (véase, por ejemplo, Carboni *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther.* Julio de 2004; 310(1):25-32. Epub del 26 de febrero de 2004).

Una tercera clase de inhibidores de la ruta de señalización de JNK representan inhibidores peptídicos de la interacción entre JNK y sus sustratos, tal como se mencionó anteriormente. Como punto de partida para la constructo de tales péptidos inhibidores de JNK, puede usarse un alineamiento de secuencias de proteínas JNK que se producen de manera natural. Normalmente, estas proteínas comprenden dominios de unión a JNK (JBD) y se producen en diversas proteínas de unión a insulina (IB), tales como IB1 o IB2. Los resultados de tal alineamiento de secuencias a modo de ejemplo son, por ejemplo, un alineamiento de secuencias entre los dominios de unión a JNK de IB1 [SEQ ID NO: 13], IB2 [SEQ ID NO: 14], c-Jun [SEQ ID NO: 15] y ATF2 [SEQ ID NO: 16] (véanse, por ejemplo, las figuras 1A-1C). Un alineamiento de este tipo revela una secuencia de 8 aminoácidos parcialmente conservada (véase, por ejemplo, la figura 1A). Una comparación de los JBD de IB1 e IB2 revela además dos bloques de siete y tres aminoácidos que están muy conservados entre las dos secuencias.

Las secuencias construidas basándose en un alineamiento de este tipo se dan a conocer, por ejemplo, en el documento WO 01/27268 o en el documento WO 2007/031280. Los documentos WO 2007/031280 y WO 01/27268 describen péptidos de fusión permeables a células pequeñas, que comprenden la denominada secuencia de permeación de células TAT derivada de la secuencia de tráfico básica de la proteína TAT del VIH y una secuencia inhibidora de mínimo 20 aminoácidos de IB1. Ambos componentes están unidos covalentemente entre sí. Inhibidores a modo de ejemplo (y en la actualidad los únicos) de la ruta de señalización de MAPK-JNK dados a conocer tanto en el documento WO 2007/031280 como en el documento WO 01/27268, son, por ejemplo, L-JNKI1 (péptido inhibidor de JNK que se compone de L-aminoácidos) o péptidos D-JNKI1 resistentes a proteasas (péptido inhibidor de JNK que se compone D-aminoácidos no nativos). Estos péptidos inhibidores de JNK (JNKI) son específicos de JNK (JNK1, JNK2 y JNK3). A diferencia de los inhibidores de compuestos pequeños tal como se comentó anteriormente, las secuencias inhibidoras de los documentos WO 2007/031280 o WO 01/27268, por ejemplo, JNKI1, más bien inhiben la interacción entre JNK y su sustrato. Mediante su secuencia de tráfico derivada de TAT, el péptido de fusión se transporta eficazmente al interior de las células. Debido a las propiedades novedosas obtenidas por el componente de tráfico, los péptidos de fusión se transportan activamente a las células, donde permanecen eficaces hasta la degradación proteolítica.

Sin embargo, los péptidos según los documentos WO 2007/031280 o WO 01/27268 sólo han demostrado ser activos en un número particularmente limitado de enfermedades, particularmente enfermedades proliferativas de células no malignas o relacionadas con el sistema inmunitario.

El objeto de la presente invención es proporcionar (el uso de) un péptido inhibidor de JNK para el tratamiento de una enfermedad que aún no se conoce o ya se sabe que está fuertemente relacionada con la señalización de JNK. Este objeto se resuelve mediante el uso de una secuencia inhibidora de JNK tal como se define en el presente documento, concretamente, un péptido inhibidor de JNK que comprende o consiste en la secuencia de D-aminoácidos de SEQ ID NO: 11, para el tratamiento de la cistitis, en particular la cistitis intersticial.

El inhibidor de JNK puede usarse para el tratamiento de la cistitis intersticial.

Preferiblemente, una secuencia inhibidora de JNK, tal como se usa en el presente documento, comprende una longitud total de menos de 150 residuos de aminoácidos, preferiblemente un intervalo de 5 a 150 residuos de aminoácidos, más preferiblemente de 10 a 100 residuos de aminoácidos, incluso más preferiblemente de 10 a 75 residuos de aminoácidos y lo más preferiblemente un intervalo de 10 a 50 residuos de aminoácidos, por ejemplo, de 10 a 30, de 10 a 20 o de 10 a 15 residuos de aminoácidos.

La secuencia inhibidora de JNK, tal como se usa en el presente documento, se compone exclusivamente de D-aminoácidos. La secuencia inhibidora de JNK en el péptido inhibidor de JNK para su uso según la invención comprende o consiste en la secuencia D-retroinversa según la secuencia de aminoácidos NH₂-DQSRPVQPFNLTTTPRKPR-COOH (D-IB1(s)) [SEQ ID NO: 2].

Las secuencias inhibidoras de JNK se presentan en la tabla 1 (no según la invención excepto para SEQ ID NO: 11 (D-TAT-IB1(s)) que comprende la secuencia inhibidora de JNK de SEQ ID NO: 2 y la secuencia de tráfico de SEQ ID NO: 6). La tabla presenta el nombre de las secuencias inhibidoras de JNK, así como su número de identificación de secuencia, su longitud y secuencia de aminoácidos. Además, la tabla 1 muestra secuencias así como sus fórmulas genéricas, por ejemplo, para las SEQ ID NO: 1, 2, 5, 6, 9 y 11 y las SEQ ID NO: 3, 4, 7, 8, 10 y 12, respectivamente. La tabla 1 da a conocer además las secuencias quiméricas SEQ ID NO: 9-12 y 23-32 (véase a continuación), las secuencias de L-IB1 SEQ ID NO: 33 a 66 y las secuencias de D-IB1 SEQ ID NO: 67 a 100.

TABLA 1

SECUENCIA/NOMBRE DEL PÉPTIDO	SEQ ID NO	AA	SECUENCIA
L-IB1(s)	1	19	RPKRPTTLNLFQVPRSQD (NH ₂ -RPKRPTTLNLFQVPRSQD-COOH)
D-IB1(s)	2	19	DQSRPVQPFNLTTTPRKPR (NH ₂ -DQSRPVQPFNLTTTPRKPR-COOH)

ES 2 870 085 T3

L-IB (genérico) (s)	3	19	NH ₂ -X _n ^b -X _n ^a -RPTTLXLXXXXXXXXXD-X _n ^b -COOH
D-IB (genérico) (s)	4	19	NH ₂ -X _n ^b -DQXXXXXXXXXLTTTPR-X _n ^a -X _n ^b -COOH
L-TAT	5	10	GRKKRRQRRR (NH ₂ -GRKKRRQRRR-COOH)
D-TAT	6	10	RRRQRRKKRG (NH ₂ -RRRQRRKKRG-COOH)
L-genérico-TAT (s)	7	11	NH ₂ -X _n ^b -RKKRRQRRR-X _n ^b -COOH
D-genérico-TAT (s)	8	11	NH ₂ -X _n ^b -RRRQRRKKR-X _n ^b -COOH
L-TAT-IB1(s)	9	31	GRKKRRQRRRPPRPKRPTTLNLFQVPRSQD (NH ₂ -GRKKRRQRRRPPRPKRPTTLNLFQVPRSQD-COOH)
L-TAT-IB (genérico) (s)	10	29	NH ₂ -X _n ^b -RKKRRQRRR-X _n ^b -X _n ^a -RPTTLXLXXXXXXXXXD-X _n ^b -COOH
D-TAT-IB1(s)	11	31	DQSRPVQPFNLTTTPRKPRPPRRRQRRKKRG (NH ₂ -DQSRPVQPFNLTTTPRKPRPPRRRQRRKKRG-COOH)
D-TAT-IB (genérico) (s)	12	29	NH ₂ -X _n ^b -DQXXXXXXXXXLTTTPR-X _n ^a -X _n ^b -RRRQRRKKR-X _n ^b -COOH
IB1-largo	13	29	PGTGCGDTYRPKRPTTLNLFQVPRSQDT (NH ₂ -PGTGCGDTYRPKRPTTLNLFQVPRSQDT-COOH)
IB2-largo	14	27	IPSPSVEEPHKHRPTTLRLTTLGAQDS (NH ₂ -IPSPSVEEPHKHRPTTLRLTTLGAQDS-COOH)
c-Jun	15	29	GAYGYSNPILKQSMTNLADPVGNLKPH (NH ₂ -GAYGYSNPILKQSMTNLADPVGNLKPH-COOH)
ATF2	16	29	TNEDHLAVHKHKHEMTLKFGPARNDSVIV (NH ₂ -TNEDHLAVHKHKHEMTLKFGPARNDSVIV-COOH)
L-IB1	17	23	DTYRPKRPTTLNLFQVPRSQDT (NH ₂ -DTYRPKRPTTLNLFQVPRSQDT-COOH)
D-IB1	18	23	TDQSRPVQPFNLTTTPRKPRYTD (NH ₂ -TDQSRPVQPFNLTTTPRKPRYTD-COOH)
L-IB (genérico)	19	19	XRPTTLXLXXXXXXXXQDS/TX (NH ₂ -XRPTTLXLXXXXXXXXQDS/TX-COOH)
D-IB (genérico)	20	19	XS/TDQXXXXXXXXXLTTTPRX (NH ₂ -XS/TDQXXXXXXXXXLTTTPRX-COOH)
L-genérico-TAT	21	17	XXXXRKKRRQRRRXXXX (NH ₂ -XXXXRKKRRQRRRXXXX-COOH)
D-genérico-TAT	22	17	XXXXRRRQRRKKRXXXX (NH ₂ -XXXXRRRQRRKKRXXXX-COOH)
L-TAT-IB1	23	35	GRKKRRQRRRPPDTYRPKRPTTLNLFQVPRSQDT (NH ₂ -GRKKRRQRRRPPDTYRPKRPTTLNLFQVPRSQDT-COOH)
L-TAT-IB (genérico)	24	42	XXXXXXXXRKKRRQRRRXXXXXXXXXRPTTLXLXXXXXXXXQDS/TX (NH ₂ -XXXXXXXXRKKRRQRRRXXXXXXXXXRPTTLXLXXXXXXXXQDS/TX-COOH)
D-TAT-IB1	25	35	TDQSRPVQPFNLTTTPRKPRYTDPPRRRQRRKKRG (NH ₂ -TDQSRPVQPFNLTTTPRKPRYTDPPRRRQRRKKRG-COOH)
D-TAT-IB (genérico)	26	42	XT/SDQXXXXXXXXXLTTTPRXXXXXXXXRRRQRRKKRXXXXXXXX (NH ₂ -XT/SDQXXXXXXXXXLTTTPRXXXXXXXXRRRQRRKKRXXXXXXXX-COOH)
L-TAT-IB1 (s1)	27	30	RKKRRQRRRPPRPKRPTTLNLFQVPRSQD (NH ₂ -RKKRRQRRRPPRPKRPTTLNLFQVPRSQD-COOH)
L-TAT-IB1 (s2)	28	30	GRKKRRQRRRX _n ^c RPKRPTTLNLFQVPRSQD (NH ₂ -GRKKRRQRRRX _n ^c RPKRPTTLNLFQVPRSQD-COOH)
L-TAT-IB1 (s3)	29	29	RKKRRQRRRX _n ^c RPKRPTTLNLFQVPRSQD (NH ₂ -RKKRRQRRRX _n ^c RPKRPTTLNLFQVPRSQD-COOH)
D-TAT-IB1 (s1)	30	30	DQSRPVQPFNLTTTPRKPRPPRRRQRRKKR (NH ₂ -DQSRPVQPFNLTTTPRKPRPPRRRQRRKKR-COOH)

ES 2 870 085 T3

D-TAT-IB1 (s2)	31	30	DQSRPVQPFNLNLTTPRKPRX _n [°] RRRQRRKKRG (NH ₂ -DQSRPVQPFNLNLTTPRKPRX _n [°] RRRQRRKKRG-COOH)
D-TAT- IB1 (s3)	32	29	DQSRPVQPFNLNLTTPRKPRX _n [°] RRRQRRKKR (NH ₂ -DQSRPVQPFNLNLTTPRKPRX _n [°] RRRQRRKKR-COOH)
L-IB1 (s1)	33	13	TLNLFQVPRSQD (NH ₂ -TLNLFQVPRSQD-COOH)
L-IB1 (s2)	34	13	TTLNLFQVPRSQ (NH ₂ -TTLNLFQVPRSQ-COOH)
L-IB1 (s3)	35	13	PTTLNLFQVPRS (NH ₂ -PTTLNLFQVPRS-COOH)
L-IB1 (s4)	36	13	RPTTLNLFQVPR (NH ₂ -RPTTLNLFQVPR-COOH)
L-IB1 (s5)	37	13	KRPTTLNLFQVP (NH ₂ -KRPTTLNLFQVP-COOH)
L-IB1 (s6)	38	13	PKRPTTLNLFQV (NH ₂ -PKRPTTLNLFQV-COOH)
L-IB1 (s7)	39	13	RPKRPTTLNLF (NH ₂ -RPKRPTTLNLFQ-COOH)
L-IB1 (s8)	40	12	LNLFQVPRSQD (NH ₂ -LNLFQVPRSQD-COOH)
L-IB1 (s9)	41	12	TLNLFQVPRSQ (NH ₂ -TLNLFQVPRSQ-COOH)
L-IB1 (s10)	42	12	TTLNLFQVPRS (NH ₂ -TTLNLFQVPRS-COOH)
L-IB1 (s11)	43	12	PTTLNLFQVPR (NH ₂ -PTTLNLFQVPR-COOH)
L-IB1 (s12)	44	12	RPTTLNLFQVP (NH ₂ -RPTTLNLFQVP-COOH)
L-IB1 (s13)	45	12	KRPTTLNLFQV (NH ₂ -KRPTTLNLFQV-COOH)
L-IB1 (s14)	46	12	PKRPTTLNLFQ (NH ₂ -PKRPTTLNLFQ-COOH)
L-IB1 (s15)	47	12	RPKRPTTLNLF (NH ₂ -RPKRPTTLNLF-COOH)
L-IB1 (s16)	48	11	NLFQVPRSQD (NH ₂ -NLFQVPRSQD-COOH)
L-IB1 (s17)	49	11	LNLFQVPRSQ (NH ₂ -LNLFQVPRSQ-COOH)
L-IB1 (s18)	50	11	TLNLFQVPRS (NH ₂ -TLNLFQVPRS-COOH)
L-IB1 (s19)	51	11	TTLNLFQVPR (NH ₂ -TTLNLFQVPR-COOH)
L-IB1 (s20)	52	11	PTTLNLFQVP (NH ₂ -PTTLNLFQVP-COOH)
L-IB1 (s21)	53	11	RPTTLNLFQV (NH ₂ -RPTTLNLFQV-COOH)
L-IB1 (s22)	54	11	KRPTTLNLFQ (NH ₂ -KRPTTLNLFQ-COOH)
L-IB1 (s23)	55	11	PKRPTTLNLF (NH ₂ -PKRPTTLNLF-COOH)
L-IB1 (s24)	56	11	RPKRPTTLNLF (NH ₂ -RPKRPTTLNLF-COOH)

ES 2 870 085 T3

L-IB1 (s25)	57	10	LFPQVPRSQD (NH ₂ -LFPQVPRSQD-COOH)
L-IB1 (s26)	58	10	NLFPQVPRSQ (NH ₂ -NLFPQVPRSQ-COOH)
L-IB1 (s27)	59	10	LNLFPQVPRS (NH ₂ -LNLFPQVPRS-COOH)
L-IB1 (s28)	60	10	TLNLFPQVPR (NH ₂ -TLNLFPQVPR-COOH)
L-IB1 (s29)	61	10	TTLNLFPQVP (NH ₂ -TTLNLFPQVP-COOH)
L-IB1 (s30)	62	10	PTTLNLFPQV (NH ₂ -PTTLNLFPQV-COOH)
L-IB1 (s31)	63	10	RPTTLNLFPQ (NH ₂ -RPTTLNLFPQ-COOH)
L-IB1 (s32)	64	10	KRPTTLNLFP (NH ₂ -KRPTTLNLFP-COOH)
L-IB1 (s33)	65	10	PKRPTTLNLF (NH ₂ -PKRPTTLNLF-COOH)
L-IB1 (s34)	66	10	RPKRPTTLNL (NH ₂ -RPKRPTTLNL-COOH)
D-IB1 (s1)	67	13	QPFLNLTPRKPR (NH ₂ -QPFLNLTPRKPR-COOH)
D-IB1 (s2)	68	13	VQPFLNLTPRK (NH ₂ -VQPFLNLTPRK-COOH)
D-IB1 (s3)	69	13	PVQPFLNLTPRK (NH ₂ -PVQPFLNLTPRK-COOH)
D-IB1 (s4)	70	13	RPVQPFLNLTPR (NH ₂ -RPVQPFLNLTPR-COOH)
D-IB1 (s5)	71	13	SRPVQPFLNLTP (NH ₂ -SRPVQPFLNLTP-COOH)
D-IB1 (s6)	72	13	QSRPVQPFLNLTT (NH ₂ -QSRPVQPFLNLTT-COOH)
D-IB1 (s7)	73	13	DQSRPVQPFLNLT (NH ₂ -DQSRPVQPFLNLT-COOH)
D-IB1 (s8)	74	12	PFLNLTPRKPR (NH ₂ -PFLNLTPRKPR-COOH)
D-IB1 (s9)	75	12	QPFLNLTPRK (NH ₂ -QPFLNLTPRK-COOH)
D-IB1 (s10)	76	12	VQPFLNLTPRK (NH ₂ -VQPFLNLTPRK-COOH)
D-IB1 (s11)	77	12	PVQPFLNLTPR (NH ₂ -PVQPFLNLTPR-COOH)
D-IB1 (s12)	78	12	RPVQPFLNLTP (NH ₂ -RPVQPFLNLTP-COOH)
D-IB1 (s13)	79	12	SRPVQPFLNLTT (NH ₂ -SRPVQPFLNLTT-COOH)
D-IB1 (s14)	80	12	QSRPVQPFLNLT (NH ₂ -QSRPVQPFLNLT-COOH)
D-IB1 (s15)	81	12	DQSRPVQPFLNL (NH ₂ -DQSRPVQPFLNL-COOH)
D-IB1 (s16)	82	11	FLNLTPRKPR (NH ₂ -FLNLTPRKPR-COOH)

D-IB1 (s17)	83	11	PFLNLTTPRK (NH ₂ -PFLNLTTPRK-COOH)
D-IB1 (s18)	84	11	QPFLNLTTPRK (NH ₂ -QPFLNLTTPRK-COOH)
D-IB1 (s19)	85	11	VQPFLNLTTPR (NH ₂ -VQPFLNLTTPR-COOH)
D-IB1 (s20)	86	11	PVQPFLNLTTP (NH ₂ -PVQPFLNLTTP-COOH)
D-IB1 (s21)	87	11	RPVQPFLNLT (NH ₂ -RPVQPFLNLT-COOH)
D-IB1 (s22)	88	11	SRPVQPFLNL (NH ₂ -SRPVQPFLNL-COOH)
D-IB1 (s23)	89	11	QSRPVQPFLNL (NH ₂ -QSRPVQPFLNL-COOH)
D-IB1 (s24)	90	11	DQSRPVQPFLN (NH ₂ -DQSRPVQPFLN-COOH)
D-IB1 (s25)	91	10	DQSRPVQPFL (NH ₂ -DQSRPVQPFL-COOH)
D-IB1 (s26)	92	10	QSRPVQPFLN (NH ₂ -QSRPVQPFLN-COOH)
D-IB1 (s27)	93	10	SRPVQPFLNL (NH ₂ -SRPVQPFLNL-COOH)
D-IB1 (s28)	94	10	RPVQPFLNLT (NH ₂ -RPVQPFLNLT-COOH)
D-IB1 (s29)	95	10	PVQPFLNLT (NH ₂ -PVQPFLNLT-COOH)
D-IB1 (s30)	96	10	VQPFLNLTTP (NH ₂ -VQPFLNLTTP-COOH)
D-IB1 (s31)	97	10	QPFLNLTTPR (NH ₂ -QPFLNLTTPR-COOH)
D-IB1 (s32)	98	10	PFLNLTTPRK (NH ₂ -PFLNLTTPRK-COOH)
D-IB1 (s33)	99	10	FLNLTTPRK (NH ₂ -FLNLTTPRK-COOH)
D-IB1 (s34)	100	10	LNLTTPRKPR (NH ₂ -LNLTTPRKPR-COOH)

Además, la secuencia inhibidora de JNK en el péptido inhibidor de JNK puede comprender o consistir en al menos un derivado de la secuencia de aminoácidos según SEQ ID NO: 2. En este contexto, un “derivado de una secuencia de aminoácidos (nativos o no nativos) según SEQ ID NO: 2” es una secuencia de aminoácidos derivada de SEQ ID NO: 2, en la que el derivado comprende al menos un D-aminoácido modificado, preferiblemente de 1 a 20, más preferiblemente de 1 a 10 e incluso más preferiblemente de 1 a 5 D-aminoácidos modificados.

“Un aminoácido modificado” a este respecto puede ser cualquier aminoácido que esté alterado, por ejemplo, mediante glicosilación diferente en diversos organismos, mediante fosforilación o mediante marcaje de aminoácidos específicos. Entonces, un marcador de este tipo se selecciona normalmente del grupo de marcadores que comprende:

- (i) marcadores radiactivos, es decir, fosforilación radiactiva o un marcador radiactivo con azufre, hidrógeno, carbono, nitrógeno;
- (ii) tintes de color (por ejemplo, digoxigenina);
- (iii) grupos fluorescentes (por ejemplo, fluoresceína);
- (iv) grupos quimioluminiscentes;
- (v) grupos para la inmovilización sobre una fase sólida (por ejemplo, His-tag, biotina, Strep-tag, Flag-tag, anticuerpos, antígeno); y
- (vi) una combinación de marcadores de dos o más de los marcadores mencionados en (i) a (v).

Las secuencias inhibitoras de JNK, tal como se usan según la presente invención y tal como se definieron anteriormente, pueden obtenerse o producirse mediante métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante síntesis química o mediante métodos de ingeniería genética tal como se comenta a continuación. Por ejemplo, un péptido correspondiente a una porción de una secuencia inhibitora de JNK, tal como se usa en el presente documento, que incluye una región deseada de dicha secuencia inhibitora de JNK o que media la actividad deseada *in vitro* o *in vivo*, puede sintetizarse mediante el uso de un sintetizador de péptidos.

La secuencia inhibitora de JNK, tal como se usa en el presente documento y tal como se definió anteriormente, se modifica además mediante una secuencia de tráfico, permitiendo que la secuencia inhibitora de JNK, tal como se usa en el presente documento y tal como se definió anteriormente, sea transportada eficazmente a las células. La secuencia inhibitora de JNK modificada se proporciona y usa como secuencia quimérica.

Por tanto, la presente invención proporciona el uso de un péptido inhibidor de JNK que comprende o consiste en la secuencia de D-aminoácidos de SEQ ID NO: 11, que es un péptido quimérico que incluye al menos un primer dominio y al menos un segundo dominio, para el tratamiento de la cistitis, en el que el primer dominio del péptido quimérico comprende la secuencia de tráfico de SEQ ID NO: 6, mientras que el segundo dominio del péptido quimérico comprende la secuencia inhibitora de JNK de SEQ ID NO: 2.

Normalmente, los péptidos quiméricos, tal como se usan según la presente invención, tienen una longitud de al menos 25 residuos de aminoácidos, por ejemplo, de 25 a 250 residuos de aminoácidos, más preferiblemente de 25 a 200 residuos de aminoácidos, incluso más preferiblemente de 25 a 150 residuos de aminoácidos, de 25 a 100 y lo más preferiblemente de 25 a 50 residuos de aminoácidos.

Como primer dominio, el péptido quimérico, tal como se usa en el presente documento, comprende una secuencia de tráfico, que dirige un péptido (en el que está presente) a un destino celular deseado. Por tanto, la secuencia de tráfico, tal como se usa en el presente documento, dirige normalmente el péptido a través de la membrana plasmática, por ejemplo, desde el exterior de la célula, a través de la membrana plasmática y hacia el citoplasma. Además, la secuencia de tráfico puede dirigir el péptido a una ubicación deseada dentro de la célula, por ejemplo, el núcleo, el ribosoma, el retículo endoplásmico (RE), un lisosoma o peroxisoma, por ejemplo, combinando dos componentes (por ejemplo, un componente para la permeabilidad celular y un componente para la ubicación nuclear). La secuencia de tráfico puede comprender adicionalmente otro componente, que puede unirse a un componente citoplásmico o cualquier otro componente o compartimento de la célula (por ejemplo, retículo endoplásmico, mitocondrias, aparato de oscuridad, vesículas lisosómicas). Por consiguiente, por ejemplo, la secuencia de tráfico del primer dominio y la secuencia inhibitora de JNK del segundo dominio pueden ubicarse en el citoplasma o en cualquier otro compartimento de la célula. Esto permite determinar la ubicación del péptido quimérico en la célula tras la absorción.

Preferiblemente, la secuencia de tráfico (que se incluye en el primer dominio del péptido quimérico, tal como se usa en el presente documento) tiene una longitud de 5 a 150 secuencias de aminoácidos, más preferiblemente una longitud de 5 a 100 y lo más preferiblemente una longitud de 5 a 50, de 5 a 30 o incluso de 5 a 15 aminoácidos.

La secuencia de tráfico (contenida en el primer dominio del péptido quimérico, tal como se usa en el presente documento) se produce como un tramo continuo de secuencia de aminoácidos en el primer dominio. La secuencia de tráfico del péptido quimérico, tal como se usa en el presente documento, se compone exclusivamente de D-aminoácidos.

La secuencia de tráfico del primer dominio del péptido quimérico, tal como se usa en el presente documento, puede obtenerse de fuentes naturales o puede producirse usando técnicas de ingeniería genética o síntesis química (véase, por ejemplo, Sambrook, J., Fritsch, E. F., Maniatis, T. (1989) *Molecular cloning: A Laboratory manual*. 2ª edición. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, Nueva York).

La secuencia de tráfico del primer dominio comprende o consiste en una secuencia derivada de la proteína TAT del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) 1.

Para la secuencia de tráfico (que se incluye en el primer dominio del péptido quimérico, tal como se usa en el presente documento), se usa una secuencia parcial de la proteína TAT de longitud completa que forma un fragmento funcionalmente eficaz de una proteína TAT, es decir, un péptido TAT que incluye la región que media la entrada y la absorción en las células. En cuanto a si dicha secuencia es un fragmento funcionalmente eficaz de la proteína TAT, puede determinarse usando técnicas conocidas (véase, por ejemplo, Franked *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 7397-7401 (1989)). Por tanto, la secuencia de tráfico en el primer dominio del péptido quimérico, tal como se usa en el presente documento, se deriva de un fragmento o una porción funcionalmente eficaz de una secuencia de proteína TAT que comprende menos de 86 aminoácidos y que muestra absorción en las células y, opcionalmente, absorción en el núcleo celular. Las secuencias parciales (fragmentos) de TAT, que se usarán como portador para mediar la permeación del péptido quimérico a través de la membrana celular, comprenden la región básica (aminoácidos 48 a 57 o 49 a 57) de TAT de longitud completa.

La secuencia de tráfico, tal como se usa en el presente documento, comprende la secuencia D-retroinversa NH₂-RRRQRRKKRG-COOH (D-TAT) [SEQ ID NO: 6]. Como segundo dominio, el péptido quimérico, tal como se usa en

el presente documento, comprende la secuencia inhibidora de JNK de SEQ ID NO: 2, tal como se definió anteriormente. Ambos dominios, es decir, el/los dominio(s) primero y segundo del péptido quimérico, tal como se usa en el presente documento, se unen para formar una unidad funcional.

5 El/los dominio(s) primero y segundo del péptido quimérico, tal como se usa en el presente documento, se unen mediante un enlace covalente. Un enlace covalente, tal como se define en el presente documento, puede ser, por ejemplo, un enlace peptídico, que puede obtenerse expresando el péptido quimérico, tal como se definió anteriormente, como una proteína de fusión. Las proteínas de fusión, tal como se describen en el presente documento, pueden formarse y usarse de formas análogas o fácilmente adaptables a las técnicas de ADN recombinante convencionales, tal como se describe a continuación.

10 El/los dominio(s) primero y segundo se unen entre sí mediante una secuencia ligadora que comprende 2 aminoácidos. Los aminoácidos que forman la secuencia ligadora son residuos del aminoácido prolina. El/los dominio(s) primero y segundo están separados entre sí por una bisagra de dos residuos de prolina entre el/los dominio(s) primero y segundo.

15 El péptido quimérico, tal como se definió anteriormente y tal como se usa en el presente documento, que comprende al menos un primer y al menos un segundo dominio, se compone de D-aminoácidos. En este caso, cada dominio (así como los ligadores usados) se compone de D-aminoácidos.

El péptido quimérico, tal como se usa en el presente documento, comprende o consiste en un péptido quimérico de D-aminoácidos según el péptido TAT-IB1 NH₂-DQSRPVQPFLNLTPRKPRPPRRRQRRKKRG-COOH (D-TAT-IB1(s)) [SEQ ID NO: 11].

20 La presente invención se refiere adicionalmente al uso de secuencias de ácido nucleico que codifican para el péptido inhibidor de JNK que comprenden o consisten en la secuencia de D-aminoácidos SEQ ID NO: 11, para el tratamiento de la cistitis.

25 Los ácidos nucleicos que codifican para el péptido inhibidor de JNK, tal como se usa en el presente documento, pueden obtenerse mediante cualquier método conocido en la técnica (por ejemplo, mediante amplificación por PCR usando cebadores sintéticos que pueden hibridarse con los extremos 3' y 5' de la secuencia y/o mediante clonación a partir de un ADNc o una biblioteca genómica usando una secuencia de oligonucleótidos específica para la secuencia génica dada).

30 Las secuencias de ácido nucleico, tal como se definieron anteriormente según la presente invención, pueden usarse para expresar péptidos, es decir, el péptido inhibidor de JNK, tal como se usa en el presente documento, para su uso terapéutico.

35 Según una realización adicional de la presente invención, los vectores de expresión pueden usarse para los fines anteriores para la expresión recombinante del péptido inhibidor de JNK, tal como se definió anteriormente. El término "vector de expresión" se usa en el presente documento para designar ADN o ARN circular o lineal, que es o bien bicatenario o bien monocatenario. Además, comprende al menos un ácido nucleico, tal como se definió anteriormente, que va a transferirse a una célula huésped o a un organismo huésped unicelular o multicelular. El vector de expresión, tal como se usa en el presente documento, comprende preferiblemente un ácido nucleico, tal como se definió anteriormente, que codifica para el péptido inhibidor de JNK, tal como se usa en el presente documento. Además, un vector de expresión según la presente invención comprende preferiblemente elementos apropiados para respaldar la expresión, incluyendo diversos elementos reguladores, tales como
40 potenciadores/promotores de fuentes víricas, bacterianas, vegetales, de mamíferos y otras fuentes eucariotas que impulsan la expresión del polinucleótido insertado en células huésped, tales como aisladores, elementos de frontera, LCR (por ejemplo, descritos por Blackwood y Kadonaga (1998), Science 281, 61-63) o regiones de unión de matriz/andamiaje (por ejemplo, descritas por Li, Harju y Peterson, (1999), Trends Genet. 15, 403-408). En algunas realizaciones, los elementos reguladores son heterólogos (es decir, no el promotor del gen nativo). Alternativamente,
45 las señales de transcripción y traducción necesarias también pueden ser proporcionadas por el promotor nativo para los genes y/o sus regiones flanqueantes.

El término "promotor", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una región de ADN que actúa para controlar la transcripción de una o más secuencias de ácido nucleico, tal como se definieron anteriormente, y que se identifica estructuralmente por la presencia de un sitio de unión para la ARN polimerasa dependiente de ADN y de
50 otras secuencias de ADN, que interactúan para regular la función del promotor. Un fragmento que fomenta la expresión funcional de un promotor es una secuencia promotora acortada o truncada que conserva la actividad como promotor. La actividad del promotor puede medirse mediante cualquier ensayo conocido en la técnica (véase, por ejemplo, Wood, de Wet, Dewji y DeLuca, (1984), Biochem Biophys. Res. Commun. 124, 592-596; Seliger y McElroy, (1960), Arch. Biochem. Biophys. 88, 136-141) o disponible comercialmente de Promega®.

55 Una "región potenciadora" que va a usarse en el vector de expresión, tal como se define en el presente documento, normalmente se refiere a una región de ADN que actúa para aumentar la transcripción de uno o más genes. Más específicamente, el término "potenciador", tal como se usa en el presente documento, es un elemento regulador de ADN que potencia, aumenta o mejora la expresión de un gen independientemente de su ubicación y orientación con

respecto al gen que va a expresarse, y puede potenciar, aumentar o mejorar la expresión de más de un promotor.

Las secuencias promotoras/potenciadoras que van a usarse en el vector de expresión, tal como se define en el presente documento, pueden usar secuencias reguladoras de plantas, animales, insectos u hongos. Por ejemplo, pueden usarse elementos promotores/potenciadores de levaduras y otros hongos (por ejemplo, el promotor GAL4, el promotor de alcohol deshidrogenasa, el promotor de fosfoglicerol cinasa, el promotor de fosfatasa alcalina). Alternativamente, o además, pueden incluir regiones de control de la transcripción de animales, por ejemplo, (i) la región de control génico de la insulina activa dentro de las células beta pancreáticas (véase, por ejemplo, Hanahan *et al.*, 1985. Nature 315: 115-122.); (ii) la región de control génico de la inmunoglobulina activa dentro de las células linfoides (véase, por ejemplo, Grosschedl, *et al.*, 1984, Cell 38: 647-658); (iii) la región de control génico de la albúmina activa en el hígado (véase, por ejemplo, Pinckert, *et al.*, 1987. Genes and Dev 1: 268-276; (iv) la región de control génico de la proteína básica de mielina activa dentro de las células oligodendrocíticas del cerebro (véase, por ejemplo, Readhead, *et al.*, 1987, Cell 48: 703-712); y (v) la región de control génico de la hormona liberadora de gonadotropina activa dentro del hipotálamo (véase, por ejemplo, Mason *et al.*, 1986, Science 234: 1372-1378).

Además, el vector de expresión, tal como se define en el presente documento, puede comprender un marcador de amplificación. Este marcador de amplificación puede seleccionarse del grupo que consiste en, por ejemplo, adenosina desaminasa (ADA), dihidrofolato reductasa (DHFR), gen de resistencia a múltiples fármacos (MDR), ornitina descarboxilasa (ODC) y resistencia a N-(fosfonacetil)-L-aspartato (CAD).

Los vectores de expresión a modo de ejemplo o sus derivados adecuados para la presente invención incluyen particularmente, por ejemplo, virus humanos o animales (por ejemplo, virus vaccinia o adenovirus); virus de insectos (por ejemplo, baculovirus); vectores de levaduras; vectores de bacteriófagos (por ejemplo, fago lambda); vectores plasmídicos y vectores cósmidos.

La presente invención puede usar adicionalmente una variedad de sistemas huésped-vector, que pueden expresar la(s) secuencia(s) codificante(s) peptídica(s) de ácidos nucleicos, tal como se definieron anteriormente. Estos incluyen: (i) sistemas de células de mamíferos que están infectados con virus vaccinia o adenovirus; (ii) sistemas de células de insectos infectados con baculovirus; (iii) levadura que contiene vectores de levadura o (iv) bacterias transformadas con bacteriófagos, ADN, ADN plasmídico o ADN cósmido. Dependiendo del sistema huésped-vector usado, puede usarse cualquiera de varios elementos de transcripción y traducción adecuados.

Preferiblemente, puede seleccionarse una cepa de células huésped, adecuada para un sistema huésped-vector de este tipo, que modula la expresión de secuencias de interés insertadas, o modifica o procesa péptidos expresados codificados por las secuencias de la manera específica deseada. Además, la expresión de determinados promotores puede potenciarse en presencia de determinados inductores en una cepa huésped seleccionada; facilitando así el control de la expresión de un péptido genéticamente modificado. Además, diferentes células huésped poseen mecanismos característicos y específicos para el procesamiento y la modificación traduccionales y postraduccionales (por ejemplo, glicosilación, fosforilación) de péptidos expresados. Por tanto, pueden elegirse líneas celulares o sistemas huésped apropiados para garantizar que se logre la modificación y el procesamiento deseados del péptido extraño. Por ejemplo, la expresión de péptidos dentro de un sistema bacteriano puede usarse para producir un péptido central no glicosilado; mientras que la expresión dentro de células de mamíferos garantiza la glicosilación "nativa" de un péptido heterólogo.

Los péptidos inhibidores de JNK, ácidos nucleicos, vectores y/o células huésped, tal como se definen según la invención, pueden formularse en una composición farmacéutica, que puede aplicarse en la prevención o el tratamiento de la cistitis. Normalmente, una composición farmacéutica de este tipo usada según la presente invención incluye, como componente activo, por ejemplo: (i) los péptidos inhibidores de JNK, tal como se definieron anteriormente; y/o (ii) ácidos nucleicos que codifican para el péptido inhibidor de JNK, tal como se definió, y/o (iii) células que comprenden los péptidos inhibidores de JNK, tal como se definieron anteriormente, y/o (iv) células transfectadas con un vector y/o ácidos nucleicos que codifican para el péptido inhibidor de JNK, tal como se definió anteriormente.

Según una realización preferida, una composición farmacéutica de este tipo, tal como se usa según la presente invención, comprende normalmente una cantidad segura y eficaz de un componente, tal como se definió anteriormente, preferiblemente de al menos un péptido inhibidor de JNK según SEQ ID NO: 11, o al menos un ácido nucleico que codifica para el mismo, o al menos un vector, o una célula huésped, tal como se definieron anteriormente.

Los inventores de la presente invención encontraron adicionalmente que el péptido inhibidor de JNK, respectivamente, tal como se define en el presente documento, presenta una tasa de absorción de pocillo particular en las células implicadas en las enfermedades de la presente invención. Por tanto, la cantidad del péptido inhibidor de JNK, respectivamente, en la composición farmacéutica que va a administrarse a un sujeto puede tener una dosis muy baja. Por tanto, la dosis puede ser mucho menor que la de los fármacos peptídicos conocidos en la técnica, tales como DTS-108 (Florence Meyer-Losic *et al.*, Clin Cancer Res., 2008, 2145-53). Esto tiene varios aspectos positivos, por ejemplo, una reducción de las posibles reacciones secundarias y una reducción de los costes.

Preferiblemente, la dosis (por kg de peso corporal) está en el intervalo de hasta 10 mmol/kg, preferiblemente hasta 1 mmol/kg, más preferiblemente hasta 100 μ mol/kg, incluso más preferiblemente hasta 10 μ mol/kg, incluso más preferiblemente hasta 1 μ mol/kg, incluso más preferiblemente hasta 100 nmol/kg, lo más preferiblemente hasta 50 nmol/kg.

- 5 Por tanto, el intervalo de dosis puede ser preferiblemente de desde aproximadamente 1 pmol/kg hasta aproximadamente 1 mmol/kg, desde aproximadamente 10 pmol/kg hasta aproximadamente 0,1 mmol/kg, desde aproximadamente 10 pmol/kg hasta aproximadamente 0,01 mmol/kg, desde aproximadamente 50 pmol/kg hasta aproximadamente 1 μ mol/kg, desde aproximadamente 100 pmol/kg hasta aproximadamente 500 nmol/kg, desde aproximadamente 200 pmol/kg hasta aproximadamente 300 nmol/kg, desde aproximadamente 300 pmol/kg hasta
- 10 aproximadamente 100 nmol/kg, desde aproximadamente 500 pmol/kg hasta aproximadamente 50 nmol/kg, desde aproximadamente 750 pmol/kg hasta aproximadamente 30 nmol/kg, desde aproximadamente 250 pmol/kg hasta aproximadamente 5 nmol/kg, desde aproximadamente 1 nmol/kg hasta aproximadamente 10 nmol/kg, o una combinación de dos cualesquiera de dichos valores.

- 15 En este contexto, la prescripción de un tratamiento, por ejemplo, las decisiones sobre la dosificación cuando se usa la composición farmacéutica anterior, están normalmente bajo la responsabilidad de los médicos generales y otros médicos, y generalmente tienen en cuenta el trastorno que va a tratarse, el estado del paciente individual, el sitio de administración, el método de administración y otros factores conocidos por los médicos. Pueden encontrarse ejemplos de las técnicas y los protocolos mencionados anteriormente en REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 16ª edición, Osol, A. (ed), 1980. Por consiguiente, una "cantidad segura y eficaz", tal como se definió
- 20 anteriormente, para los componentes de las composiciones farmacéuticas, tal como se usan según la presente invención, significa una cantidad de todos o cada uno de estos componentes que es suficiente para inducir significativamente una modificación positiva de la cistitis. Sin embargo, al mismo tiempo, una "cantidad segura y eficaz" es lo suficientemente pequeña como para evitar efectos secundarios graves, es decir, para permitir una relación sensata entre ventaja y riesgo. La determinación de estos límites se encuentra normalmente dentro del
- 25 alcance del juicio médico sensato. Una "cantidad segura y eficaz" de un componente de este tipo variará en relación con el estado particular que va a tratarse y también con la edad y el estado físico del paciente que va a tratarse, la gravedad del estado, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia acompañante, el portador farmacéuticamente aceptable particular usado y factores similares, dentro del conocimiento y la experiencia del médico tratante. Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden usarse según la invención con fines
- 30 médicos humanos y también veterinarios.

La composición farmacéutica, tal como se usa según la presente invención, puede comprender adicionalmente, además de una de estas sustancias, un portador, excipiente, tampón, estabilizante u otros materiales farmacéuticamente aceptables (compatibles) bien conocidos por los expertos en la técnica.

- 35 En este contexto, la expresión "portador farmacéuticamente aceptable (compatible)" incluye preferiblemente la base líquida o no líquida de la composición. El término "compatible" significa que los constituyentes de la composición farmacéutica, tal como se usa en el presente documento, pueden mezclarse con el componente farmacéuticamente activo, tal como se definió anteriormente, y con otro componente de tal manera que no se produzca ninguna interacción que reduciría sustancialmente la eficacia farmacéutica de la composición en las condiciones de uso habituales. Por supuesto, los portadores farmacéuticamente aceptables deben tener una pureza suficientemente alta
- 40 y una toxicidad suficientemente baja para que sean adecuados para la administración a una persona que va a tratarse.

- Si la composición farmacéutica, tal como se usa en el presente documento, se proporciona en forma líquida, el portador farmacéuticamente aceptable comprenderá normalmente uno o más portadores líquidos farmacéuticamente aceptables (compatibles). La composición puede comprender, como portadores líquidos farmacéuticamente
- 45 aceptables (compatibles), por ejemplo, agua libre de pirógenos; solución salina isotónica o disoluciones (acuosas) tamponadas, por ejemplo, fosfato, disoluciones tamponadas con citrato, aceites vegetales tales como, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de *Theobroma*; polioles tales como, por ejemplo, polipropilenglicol, glicerol, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ácido alginico. Particularmente para la inyección de la composición farmacéutica, tal como se usa en el presente
- 50 documento, puede usarse un tampón, preferiblemente un tampón acuoso.

- Si la composición farmacéutica, tal como se usa en el presente documento, se proporciona en forma sólida, el portador farmacéuticamente aceptable comprenderá normalmente uno o más portadores sólidos farmacéuticamente aceptables (compatibles). La composición puede comprender, como portadores sólidos farmacéuticamente
- 55 aceptables (compatibles), por ejemplo, una o más cargas o diluyentes sólidos o líquidos compatibles, o también pueden usarse compuestos encapsulantes, que son adecuados para la administración a una persona. Algunos ejemplos de tales portadores sólidos farmacéuticamente aceptables (compatibles) son, por ejemplo, azúcares tales como, por ejemplo, lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como, por ejemplo, almidón de maíz o almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa, acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; sebo; deslizantes sólidos tales como, por ejemplo, ácido esteárico,
- 60 estearato de magnesio; sulfato de calcio.

La naturaleza precisa del portador u otro material farmacéuticamente aceptable (compatible) puede depender de la vía de administración. Por tanto, la elección de un portador farmacéuticamente aceptable (compatible) puede determinarse en principio por el modo en que se administra la composición farmacéutica, tal como se usa según la invención. La composición farmacéutica, tal como se usa según la invención, puede administrarse, por ejemplo, por vía sistémica. Las vías de administración incluyen, por ejemplo, vías parenterales (por ejemplo, mediante inyección), tales como las vías intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica o transdérmica, las vías enterales, tales como las vías oral o rectal, las vías tópicas, tales como las vías nasal o intranasal, u otras vías, tales como las vías epidérmicas o administración en parches.

La cantidad adecuada de la composición farmacéutica que va a usarse puede determinarse mediante experimentos de rutina con modelos animales. Tales modelos incluyen modelos de conejo, oveja, ratón, rata, perro y primates no humanos. Las formas de dosis unitaria preferidas para inyección incluyen disoluciones estériles de agua, solución salina fisiológica o mezclas de las mismas. El pH de tales disoluciones debe ajustarse a aproximadamente 7,4. Los portadores adecuados para inyección incluyen hidrogeles, dispositivos para la liberación controlada o retardada, poli(ácido láctico) y matrices de colágeno. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados para aplicación tópica incluyen aquellos que son adecuados para su uso en lociones, cremas, geles. Si el compuesto va a administrarse por vía oral, los comprimidos y las cápsulas son la forma de dosis unitaria preferida. Los portadores farmacéuticamente aceptables para la preparación de formas de dosis unitaria, que pueden usarse para administración oral, se conocen bien en la técnica anterior. La elección de los mismos dependerá de consideraciones secundarias, tales como el sabor, los costes y la capacidad de almacenamiento, que no son críticas para los fines de la presente invención y pueden realizarse sin dificultad por un experto en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden estar en forma de comprimido, cápsula, polvo o líquido. Un comprimido puede incluir un portador sólido, tal como se definió anteriormente, tal como gelatina y opcionalmente un adyuvante. Las composiciones farmacéuticas líquidas para administración oral generalmente pueden incluir un portador líquido, tal como se definió anteriormente, tal como agua, vaselina, aceites animales o vegetales, aceite mineral o aceite sintético. Pueden incluirse solución salina fisiológica, dextrosa u otra disolución sacárica, o glicoles tales como etilenglicol, propilenglicol o polietilenglicol.

Para inyección intravenosa, cutánea o subcutánea, o inyección en el sitio de la afección, el principio activo estará en forma de una disolución acuosa parenteralmente aceptable que esté libre de pirógenos y tenga un pH, una isotonicidad y una estabilidad adecuados. Los expertos en la técnica pueden preparar disoluciones adecuadas usando, por ejemplo, vehículos isotónicos tales como inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de lactato de Ringer. Pueden incluirse conservantes, estabilizantes, tampones, antioxidantes y/u otros aditivos, según se requiera. Ya sea un polipéptido, un péptido o una molécula de ácido nucleico, otro compuesto farmacéuticamente útil según la presente invención que va a administrarse a un individuo, la administración es preferiblemente en una "cantidad profilácticamente eficaz o una "cantidad terapéuticamente eficaz" (según sea el caso), siendo esta suficiente para mostrar un beneficio para el individuo. La cantidad real administrada y la velocidad y el transcurso temporal de la administración dependerán de la naturaleza y la gravedad de lo que esté tratándose.

La prevención y/o el tratamiento de la cistitis, tal como se define en el presente documento, incluye normalmente la administración de una composición farmacéutica, tal como se definió anteriormente. El término "modular" incluye la supresión de la expresión de JNK cuando se sobreexpresa en la cistitis. También incluye la supresión de la fosforilación de c-jun, ATF2 o NFAT4 en la cistitis, por ejemplo, mediante el uso de al menos un péptido inhibidor de JNK según SEQ ID NO: 11, como inhibidor competitivo del sitio de unión natural a c-jun, ATF2 y NFAT4 en una célula. El término "modular" también incluye la supresión de complejos hetero y homoméricos de factores de transcripción formados por c-jun, ATF2 o NFAT4 y sus parejas relacionadas, tales como, por ejemplo, el complejo AP-1 que está formado por c-jun, ATF2 y c-fos. Cuando la cistitis está asociada con la sobreexpresión de JNK, tales secuencias inhibitoras de JNK supresoras pueden introducirse en una célula. En algunos casos, "modular" puede incluir el aumento de la expresión de JNK, por ejemplo, mediante el uso de un anticuerpo específico del péptido IB que bloquea la unión de un péptido IB a JNK, evitando así la inhibición de JNK por el péptido relacionado con IB.

La prevención y/o el tratamiento de un sujeto con la composición farmacéutica, tal como se dio a conocer anteriormente, puede lograrse normalmente administrando (*in vivo*) una cantidad ("terapéuticamente eficaz") de dicha composición farmacéutica a un sujeto, en el que el sujeto puede ser, por ejemplo, cualquier mamífero, por ejemplo, un ser humano, un primate, un ratón, una rata, un perro, un gato, una vaca, un caballo o un cerdo. El término "terapéuticamente eficaz" significa que el componente activo de la composición farmacéutica está en una cantidad suficiente como para mejorar la cistitis.

Por consiguiente, el péptido inhibidor de JNK según SEQ ID NO: 11 puede usarse para el tratamiento de la cistitis, por ejemplo, modulando las rutas de señalización de JNK activadas.

Sin embargo, los péptidos definidos anteriormente también pueden estar codificados por ácidos nucleicos, que luego pueden formar parte de las composiciones farmacéuticas de la invención, por ejemplo, para su uso en terapia génica. En este contexto, la terapia génica se refiere a la terapia que se realiza mediante la administración de un ácido nucleico específico, tal como se definió anteriormente, a un sujeto. En esta realización de la presente invención, el ácido nucleico produce su(s) péptido(s) codificado(s), que luego sirve(n) para ejercer un efecto

terapéutico modulando la función de la enfermedad o el trastorno. Puede usarse cualquiera de los métodos relacionados con la terapia génica disponibles en la técnica en la práctica de la presente invención (véase, por ejemplo, Goldspiel *et al.*, 1993. Clin Pharm 12: 488-505).

En una realización preferida, el ácido nucleico, tal como se definió anteriormente y tal como se usa para terapia génica, forma parte de un vector de expresión que codifica para y expresa el péptido inhibidor de JNK que comprende o consiste en SEQ ID NO: 11. En una realización específica, un vector de expresión de este tipo posee un promotor que está operativamente unido a la(s) región/regiones codificante(s) de una secuencia inhibidora de JNK. El promotor puede definirse tal como anteriormente, por ejemplo, inducible o constitutivo y, opcionalmente, específico de tejido.

En otra realización específica, una molécula de ácido nucleico, tal como se definió anteriormente, se usa para terapia génica, en la que las secuencias codificantes de la molécula de ácido nucleico (y cualquier otra secuencia deseada de la misma), tal como se definieron anteriormente, están flanqueadas por regiones que fomentan la recombinación homóloga en un sitio deseado dentro del genoma, proporcionando así la expresión intracromosómica de estos ácidos nucleicos (véase, por ejemplo, Koller y Smithies, 1989. Proc Natl Acad Sci USA 86: 8932-8935).

La administración del ácido nucleico, tal como se definió anteriormente según la invención, a un paciente con el propósito de terapia génica, en particular en el contexto de la cistitis, puede ser o bien directa (es decir, el paciente está directamente expuesto al ácido nucleico o al vector que contiene el ácido nucleico) o bien indirecta (es decir, las células se transforman en primer lugar con el ácido nucleico *in vitro*, luego se trasplantan al paciente). Estos dos enfoques se conocen, respectivamente, como terapia génica *in vivo* o *ex vivo*. En una realización específica de la presente invención, se administra directamente un ácido nucleico *in vivo*, donde se expresa para producir el producto codificado. Esto puede lograrse mediante cualquiera de los numerosos métodos conocidos en la técnica, incluyendo, por ejemplo, construir el ácido nucleico como parte de un vector de expresión de ácido nucleico apropiado y administrarlo de tal manera que se vuelva intracelular (por ejemplo, mediante infección usando un vector retroviral, u otro vector, defectuoso o atenuado; véase la patente estadounidense n.º 4.980.286); inyectar directamente ADN desnudo; usar bombardeo de micropartículas (por ejemplo, un "cañón de genes"; Biolistic, DuPont); recubrir los ácidos nucleicos con lípidos; usar receptores de superficie celular/agentes de transfección asociados; encapsular en liposomas, micropartículas o microcápsulas; administrarlo ligado a un péptido que se sabe que entra en el núcleo; o administrándolo ligado a un ligando predispuesto a endocitosis mediada por receptor (véase, por ejemplo, Wu y Wu, 1987. J Biol Chem 262: 4429-4432), que pueden usarse para "seleccionar como diana" tipos de células que expresan específicamente los receptores de interés.

Un enfoque adicional para la terapia génica en la práctica de la presente invención implica la transferencia de un gen (que comprende un ácido nucleico, tal como se definió anteriormente) a células en cultivo de tejidos *in vitro* mediante métodos tales como electroporación, lipofección, transfección mediada por fosfato de calcio o infección viral. Generalmente, el método de transferencia incluye la transferencia concomitante de un marcador seleccionable a las células. A continuación, las células se colocan bajo presión de selección (por ejemplo, resistencia a antibióticos) para facilitar el aislamiento de aquellas células que han absorbido y están expresando el gen transferido. A continuación, esas células se administran a un paciente. En una realización específica, antes de la administración *in vivo* de la célula recombinante resultante, el ácido nucleico se introduce en una célula mediante cualquier método conocido en la técnica, incluyendo, por ejemplo, transfección, electroporación, microinyección, infección con un vector viral o bacteriófago que contenga las secuencias de ácido nucleico de interés, fusión celular, transferencia de genes mediada por cromosomas, transferencia de genes mediada por microcélulas, fusión de esferoplasto y métodos similares, que garanticen que las funciones fisiológicas y de desarrollo necesarias de las células receptoras no se vean interrumpidas por la transferencia. Véase, por ejemplo, Loeffler y Behr, 1993. Meth Enzymol 217: 599-618. La técnica elegida debe permitir la transferencia estable del ácido nucleico a la célula, de modo que la célula pueda expresar el ácido nucleico. Preferiblemente, el ácido nucleico transferido es heredable y expresable por la progenie celular.

En realizaciones preferidas de la presente invención, las células recombinantes resultantes pueden administrarse a un paciente mediante diversos métodos conocidos en la técnica, incluyendo, por ejemplo, inyección de células epiteliales (por ejemplo, por vía subcutánea), aplicación de células cutáneas recombinantes como un injerto de piel en el paciente e inyección intravenosa de células sanguíneas recombinantes (por ejemplo, células madre o progenitoras hematopoyéticas). La cantidad total de células que se prevé usar depende del efecto deseado y del estado del paciente, y puede ser determinada por un experto en la técnica. Las células en las que puede introducirse un ácido nucleico con el propósito de terapia génica abarcan cualquier tipo deseado de célula disponible y pueden ser xenógenas, heterógenas, singénicas o autógenas. Los tipos de células incluyen células diferenciadas, tales como células epiteliales, células endoteliales, queratinocitos, fibroblastos, células musculares, hepatocitos y células sanguíneas, o diversas células madre o progenitoras, en particular, células del músculo cardíaco embrionario, células madre del hígado (publicación de patente internacional WO 94/08598), células madre neuronales (Stemple y Anderson, 1992, Cell 71: 973-985), células madre o progenitoras hematopoyéticas, por ejemplo, obtenidas de la médula ósea, sangre del cordón umbilical, sangre periférica o hígado fetal. En una realización preferida, las células usadas para la terapia génica son autólogas del paciente.

Alternativa y/o adicionalmente, para el tratamiento de la cistitis, pueden usarse terapias de direccionamiento para

administrar los ácidos nucleicos y/o péptidos inhibidores de JNK, tal como se definieron anteriormente, más específicamente a determinados tipos de células, mediante el uso de sistemas de direccionamiento tales como un anticuerpo (de direccionamiento) o ligandos específicos de células. Los anticuerpos usados para el direccionamiento son normalmente específicos para las proteínas de superficie celular de las células asociadas con cualquiera de las enfermedades que se definen a continuación. A modo de ejemplo, estos anticuerpos pueden dirigirse a anticuerpos de superficie celular tales como, por ejemplo, proteínas de superficie asociadas a células B tales como proteína DR de CMH de clase II, CD18 (cadena beta de LFA-1), CD45RO, CD40 o Bgp95, o proteínas de superficie celular seleccionadas de, por ejemplo, CD2, CD4, CD5, CD7, CD8, CD9, CD10, CD13, CD16, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD24, CD25, CD30, CD33, CD34, CD38, CD39, CD4, CD43, CD45, CD52, CD56, CD68, CD71 y CD138. Los constructos de direccionamiento pueden prepararse normalmente uniendo covalentemente los ácidos nucleicos y péptidos inhibidores de JNK, tal como se definen en el presente documento según la invención, a un anticuerpo específico para una proteína de superficie celular o uniéndose a un ligando específico de la célula. Por ejemplo, las proteínas pueden unirse a un anticuerpo de este tipo o pueden unirse al mismo mediante un enlace peptídico o mediante acoplamiento químico, reticulación. A continuación, la terapia de direccionamiento puede llevarse a cabo administrando el constructo de direccionamiento en una cantidad farmacéuticamente eficaz a un paciente mediante cualquiera de las vías de administración, tal como se definen a continuación, por ejemplo, las vías intraperitoneal, nasal, intravenosa, oral y administración en parche. Preferiblemente, los ácidos nucleicos o péptidos inhibidores de JNK, tal como se definen en el presente documento según la invención, que se unen a los anticuerpos de direccionamiento o ligandos específicos de células, tal como se definieron anteriormente, pueden liberarse *in vitro* o *in vivo*, por ejemplo, mediante hidrólisis del enlace covalente, mediante peptidasas o mediante cualquier otro método adecuado. Alternativamente, si los ácidos nucleicos o péptidos inhibidores de JNK, tal como se definen en el presente documento según la invención, están unidos a un ligando específico de células pequeñas, la liberación del ligando no puede llevarse a cabo. Si están presentes en la superficie celular, los péptidos quiméricos pueden entrar en la célula tras la actividad de su secuencia de tráfico. El direccionamiento puede ser deseable por varios motivos; por ejemplo, si los ácidos nucleicos y péptidos inhibidores de JNK, tal como se definen en el presente documento según la invención, son inaceptablemente tóxicos o si de otro modo requerirían una dosificación demasiado alta.

En lugar de administrar los péptidos inhibidores de JNK, tal como se definen en el presente documento según la invención, directamente, podrían producirse en las células diana mediante la expresión a partir de un gen codificante introducido en las células, por ejemplo, a partir de un vector viral que va a administrarse. El vector viral normalmente codifica para los péptidos inhibidores de JNK, tal como se definen en el presente documento según la invención. El vector podría dirigirse a las células específicas que van a tratarse. Además, el vector podría contener elementos reguladores que son activados más o menos selectivamente por las células diana tras una regulación definida. Esta técnica representa una variante de la técnica VDEPT (terapia con profármacos enzimáticos dirigida por virus), que usa proteínas maduras en lugar de sus formas precursoras.

Alternativamente, los péptidos inhibidores de JNK, tal como se definen en el presente documento, podrían administrarse en una forma precursora mediante el uso de un anticuerpo o un virus. Estos péptidos inhibidores de JNK pueden convertirse luego en la forma activa mediante un agente activador producido en, o dirigido a, las células que van a tratarse. Este tipo de enfoque a veces se conoce como ADEPT (terapia con profármacos enzimáticos dirigida por anticuerpos) o VDEPT (terapia con profármacos enzimáticos dirigida por virus); el primero implica dirigir el agente activador a las células mediante conjugación con un anticuerpo específico de la célula, mientras que el segundo implica producir el agente activador, es decir, el péptido inhibidor de JNK, en un vector mediante la expresión a partir de ADN codificante en un vector viral (véanse, por ejemplo, los documentos EP-A-415731 y WO 90/07936).

Descripción de las figuras

Las figuras 1A-C son diagramas que muestran alineamientos de regiones de dominio JBD conservadas en los factores de transcripción indicados. Las secuencias inhibitoras de JNK usadas en el presente documento se identificaron llevando a cabo alineamientos de secuencias. Los resultados de este alineamiento se muestran a modo de ejemplo en las figuras 1A-1C. La figura 1A representa la región de mayor homología entre los JBD de IB1, IB2, c-Jun y ATF2. El panel B representa la secuencia de aminoácidos de los JBD de L-IB1(s) y L-IB1 a modo de comparación. Los residuos completamente conservados se indican con asteriscos, mientras que los residuos que se cambiaron a Ala en el vector GFP-JBD_{23Mut} se indican con círculos abiertos. La figura 1C muestra las secuencias de aminoácidos de proteínas quiméricas que incluyen una secuencia inhibidora de JNK y una secuencia de tráfico. En el ejemplo mostrado, la secuencia de tráfico se deriva del polipéptido TAT del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la secuencia del inhibidor de JNK se deriva de un polipéptido IB1(s). Las secuencias de ser humano, ratón y rata son idénticas en los paneles B y C.

La figura 2 es un diagrama que muestra secuencias de péptidos de fusión TAT-IB genéricos de ser humano, ratón y rata.

La figura 3 representa los resultados de la inhibición de la actividad JNK endógena en células HepG2 usando péptidos de fusión según las SEQ ID NO: 9 y 11 en un enfoque de pocillo. Tal como puede observarse en la figura 3, particularmente el panel d en la figura 3, D-TAT-IB1(s) según SEQ ID NO: 11 (en este caso abreviado como D-JNKI) inhibe eficazmente la actividad JNK, incluso mejor que L-TAT-IB1(s) según SEQ ID NO: 9 (en este caso

abreviado como L-JNKI).

Ejemplos

Ejemplo 1: identificación de secuencias inhibidoras de JNK

Las secuencias de aminoácidos importantes para la interacción eficaz con JNK se identificaron mediante alineamientos de secuencias entre los JBD de dominio de unión a JNK conocidos. Una comparación de secuencias entre los JBD de IB1 [SEQ ID NO: 13], IB2 [SEQ ID NO: 14], c-Jun [SEQ ID NO: 15] y ATF2 [SEQ ID NO: 16] definió una secuencia de 8 aminoácidos débilmente conservada (véase la figura 1A). Dado que los JBD de IB1 e IB2 son aproximadamente 100 veces más eficaces que c-Jun o ATF2 en la unión de JNK (Dickens *et al.* Science 277: 693 (1997)), se razonó que los residuos conservados entre IB1 e IB2 deben ser importantes para conferir la máxima unión. La comparación entre los JBD de IB1 e IB2 definió dos bloques de siete y tres aminoácidos que están muy conservados entre las dos secuencias.

Estos dos bloques están contenidos dentro de una secuencia peptídica de 19 aminoácidos en L-IB1(s) [SEQ ID NO: 1] y también se muestran a modo de comparación en una secuencia peptídica de 23 aa derivada de IB1 [SEQ ID NO: 17]. Estas secuencias se muestran en la figura 1B, los guiones en la secuencia de L-IB1 indican un hueco en la secuencia para alinear los residuos conservados con L-IB1(s).

Ejemplo 2: preparación de proteínas de fusión inhibidoras de JNK

Las proteínas de fusión inhibidoras de JNK según SEQ ID NO: 9 (no según la invención) se sintetizaron uniendo covalentemente el extremo C-terminal de SEQ ID NO: 1 a un péptido portador N-terminal de 10 aminoácidos de longitud derivado de TAT4g57 del VIH (Vives *et al.*, J Biol. Chem. 272: 16010 (1997)) según SEQ ID NO: 5 a través de un ligador que consiste en dos residuos de prolina. Este ligador se usó para permitir la máxima flexibilidad y evitar cambios estructurales secundarios no deseados. Los constructos básicos también se prepararon y se denominaron L-IB1(s) (SEQ ID NO: 1) y L-TAT [SEQ ID NO: 5], respectivamente.

Por consiguiente, se sintetizaron péptidos retroinversos totalmente D según SEQ ID NO: 11 según la presente invención. Los constructos básicos también se prepararon y se denominaron D-IB1(s) [SEQ ID NO: 2] y D-TAT [SEQ ID NO: 6], respectivamente.

Todos los péptidos de fusión D y L según las SEQ ID NO: 9, 10, 11 y 12 se produjeron mediante síntesis clásica de Fmoc y se analizaron adicionalmente mediante espectrometría de masas. Finalmente, se purificaron mediante HPLC. Para determinar los efectos del ligador de prolina, se produjeron dos tipos de péptido TAT, uno con y otro sin dos prolinas. La adición de las dos prolinas no pareció modificar la entrada o la ubicación del péptido TAT dentro de las células. Los péptidos genéricos que muestran los residuos de aminoácidos conservados se proporcionan en la figura 2.

Ejemplo 3: inhibición de la muerte celular por JBD19 (no según la invención)

Se estudiaron los efectos de la secuencia de JBD de 19 aa de longitud de IB1(s) sobre las actividades biológicas de JNK. La secuencia de 19 aa se unió N-terminal a la proteína verde fluorescente (constructo GFP JBD19) y se evaluó el efecto de este constructo sobre la apoptosis de células β pancreáticas inducida por IL1. Este modo de apoptosis se mostró previamente bloqueado por transfección con JBD₁₋₂₈₀ mientras que los inhibidores específicos de ERK1/2 o p38, tal como se conocen en la técnica, no protegen.

Los oligonucleótidos correspondientes a JBD19 y que comprenden una secuencia conservada de 19 aminoácidos, así como una secuencia mutada en las regiones completamente conservadas, se sintetizaron y se insertaron direccionalmente en los sitios EcoRI y Sall del vector pEGFP-N1 que codifica para la proteína verde fluorescente (GFP) (de Clontech). Se cultivaron células β TC-3 productoras de insulina en medio RPMI 1640 complementado con suero bovino fetal al 10%, estreptomycin 100 μ g/ml, 100 unidades/ml de penicilina y glutamina 2 mM. Se transfectaron células β TC-3 productoras de insulina con los vectores indicados y se añadió IL-1 α (10 ng/ml) al medio de cultivo celular. Se contó el número de células apoptóticas a las 48 horas después de la adición de IL-1 α usando un microscopio de fluorescencia invertido. Las células apoptóticas se discriminaron de las células normales por la característica "vesiculación" del citoplasma y se contaron después de dos días.

GFP es un vector de expresión de proteína verde fluorescente usado como control; JBD19 es el vector que expresa una GFP quimérica unida a la secuencia de 19 aa derivada del JBD de IB1; JBD19Mut es el mismo vector que GFP-JBD19, pero con un JBD mutado en cuatro residuos conservados tal como se muestra en la figura 1B; y JBD₁₋₂₈₀ es el vector GFP unido a todo el JBD (aa 1-280). El constructo que expresa GFP-JBD19 previno la apoptosis de células pancreáticas β inducidas por IL-1 α tan eficazmente como todo el JBD₁₋₂₈₀.

Como controles adicionales, las secuencias mutadas en residuos de IB1 totalmente conservados tenían una capacidad muy disminuida para prevenir la apoptosis.

Ejemplo 4: importación celular de péptidos TAT-IB1(s)

Se evaluó la capacidad de las formas enantioméricas L y D de los péptidos TAT y TAT-IB1(s) ("péptidos TAT-IB") para entrar en las células. Los péptidos L-TAT, D-TAT, L-TAT-IB1(s) (todos no según la invención) y D-TAT-IB1(s) (según la invención) [SEQ ID NO: 5, 6, 9 y 11, respectivamente] se marcaron mediante la adición N-terminal de un residuo de glicina conjugado con fluoresceína. Se añadieron péptidos marcados (1 μ M) a cultivos de células TC-3, que se mantuvieron tal como se describe en el ejemplo 3. En momentos predeterminados, las células se lavaron con PBS y se fijaron durante cinco minutos en metanol-acetona (1:1) helado antes de examinarse bajo un microscopio de fluorescencia. Se usó BSA marcada con fluoresceína (1 μ M, 12 moles/mol de BSA) como control. Los resultados demostraron que todos los péptidos marcados con fluoresceína anteriores habían entrado de manera eficiente y rápida (menos de cinco minutos) en las células una vez añadidos al medio de cultivo. Por el contrario, la albúmina sérica bovina marcada con fluoresceína (BSA 1 μ M, 12 moles de fluoresceína/mol de BSA) no entró en las células.

Un estudio del transcurso del tiempo indicó que la intensidad de la señal fluorescente para los péptidos L-enantioméricos disminuyó en un 70% después de un periodo de 24 horas. Hubo poca o ninguna señal presente a las 48 horas. Por el contrario, D-TAT y D-TAT-IB1(s) eran extremadamente estables dentro de las células.

Las señales fluorescentes de estos péptidos retroinversos totalmente D eran todavía muy fuertes 1 semana después, y la señal sólo disminuyó ligeramente a las 2 semanas después del tratamiento.

Ejemplo 5: inhibición *in vitro* de la fosforilación de c-JUN, ATF2 y Elk1

Se investigaron los efectos de los péptidos sobre la fosforilación mediada por JNK de sus factores de transcripción diana *in vitro*. Se produjeron JNK1, JNK2 y JNK3 recombinantes y no activadas usando un kit de lisado de reticulocitos de conejo TRANSCRIPTION AND TRANSLATION (Promega) y se usaron en ensayos de cinasa en fase sólida con c-Jun, ATF2 y Elk1, o bien solos o bien fusionados con glutatión-S-transferasa (GST), como sustratos. Se realizaron estudios de dosis-respuesta en los que se mezclaron péptidos L-TAT o L-TAT-IB1(s) (0-25 μ M; no según la invención) con las cinasas JNK1, JNK2 o JNK3 recombinantes en tampón de reacción (Tris-acetato 20 mM, EGTA 1 mM, fosfato de p-nitrofenilo (pNPP) 10 mM, pirofosfato de sodio 5 mM, p-glicerofosfato 10 mM, ditiotreitól 1 mM) durante 20 minutos. Las reacciones de la cinasa se iniciaron luego mediante la adición de $MgCl_2$ 10 mM y 5 pCi de ^{33}P - γ -dATP y 1 μ g de GST-Jun (aa 1-89), GST-AFT2 (aa 1-96) o GST-ELK1 (aa 307-428). Las proteínas de fusión con GST se adquirieron de Stratagene (La Jolla, CA).

También se añadieron a la mezcla diez μ l de perlas de glutatión-agarosa. A continuación, los productos de reacción se separaron mediante SDS-PAGE en un gel desnaturante de poliacrilamida al 10%. Los geles se secaron y posteriormente se expusieron a películas de rayos X (Kodak). Se observó una inhibición casi completa de la fosforilación de c-Jun, ATF2 y Elk1 por JNK a dosis de péptido TAT-IB(s) tan bajas como de 2,5 μ M. Sin embargo, una marcada excepción fue la ausencia de inhibición de TAT-IB(s) de la fosforilación por JNK3 de Elk1. En general, el péptido TAT-IB1(s) mostró efectos superiores en la inhibición de la fosforilación por la familia JNK de sus factores de transcripción diana. La capacidad de los péptidos D-TAT, D-TAT-IB1(s) y L-TAT-IB1(s) (estudio de dosificación de 0-250 μ M) para inhibir la fosforilación de GST-Jun (aa 1-73) por JNK1, JNK2, y JNK3 recombinantes se analizó tal como se describió anteriormente. En general, el péptido D-TAT-IB1(s) disminuyó la fosforilación de c-Jun mediada por JNK, pero a niveles aproximadamente de 10 a 20 veces menos eficientemente que L-TAT-IB1(s).

Ejemplo 6: inhibición de la fosforilación de c-JUN por JNK activadas

Los efectos de los péptidos L-TAT o L-TAT-IB1(s), tal como se definen en el presente documento (no según la invención), sobre las JNK activadas por estímulos estresantes se evaluaron usando GST-Jun para eliminar las JNK de las células HeLa irradiadas con luz UV o células PTC tratadas con IL-1 α . Las células PTC se cultivaron tal como se describió anteriormente. Las células HeLa se cultivaron en medio DMEM complementado con suero bovino fetal al 10%, estreptomycin 100 μ g/ml, 100 unidades/ml de penicilina y glutamina 2 mM. Una hora antes de usarse para la preparación del extracto celular, las células PTC se activaron con IL-1 α tal como se describió anteriormente, mientras que las células HeLa se activaron con luz UV (20 J/m²). Se prepararon extractos celulares a partir de células HeLa de control irradiadas con luz UV y células TC-3 tratadas con IL-1 α raspando los cultivos celulares en tampón de lisis (Tris-acetato 20 mM, EGTA 1 mM, Triton X-100 al 1%, fosfato de p-nitrofenilo 10 mM, pirofosfato de sodio 5 mM, glicerofosfato 10 mM, ditiotreitól 1 mM). Los residuos se eliminaron mediante centrifugación durante cinco minutos a 15.000 rpm en un rotor SS-34 Beckman. Se incubaron extractos de cien μ g durante una hora a temperatura ambiente con un μ g de GST-jun (aminoácidos 1-89) y 10 μ l de perlas de glutatión-agarosa (Sigma). Después de cuatro lavados con el tampón de raspado, las perlas se resuspendieron en el mismo tampón complementado con péptidos L-TAT o L-TAT-IB1(s) (25 μ M; no según la invención) durante 20 minutos. Las reacciones de cinasa se iniciaron luego mediante la adición de $MgCl_2$ 10 mM y 5 pCi de ^{33}P - γ -dATP y se incubó durante 30 minutos a 30°C.

A continuación, los productos de reacción se separaron mediante SDS-PAGE en un gel desnaturante de poliacrilamida al 10%. Los geles se secaron y posteriormente se expusieron a películas de rayos X (Kodak). Los péptidos TAT-IB(s) impidieron eficazmente la fosforilación de c-Jun por las JNK activadas en estos experimentos.

Ejemplo 7: inhibición *in vivo* de la fosforilación de c-JUN por péptidos TAT-IB(s) tal como se definen en el presente documento

Para determinar si los péptidos permeables a las células, tal como se definen en el presente documento, podrían bloquear la señalización de JNK *in vivo*, se usó un sistema GAL4 heterólogo. Las células HeLa, cultivadas tal como se describió anteriormente, se transfectaron conjuntamente con el vector indicador 5xGAL-LUC junto con el constructo de expresión GAL-Jun (Stratagene) que comprende el dominio de activación de c-Jun (aminoácidos 1-89) unido al dominio de unión a ADN de GAL4. La activación de JNK se logró mediante la transfección conjunta de vectores que expresan las cinasas directamente aguas arriba MKK4 y MKK7 (véase Whitmarsh *et al.*, Science 285: 1573 (1999)). Brevemente, se transfectaron 3×10^5 células con los plásmidos en placas de 3,5 cm usando DOTAP (Boehringer Mannheim) siguiendo las instrucciones del fabricante. Para los experimentos que implican GAL-Jun, se transfectaron 20 ng del plásmido con 1 μ g del plásmido indicador pFR-Luc (Stratagene) y 0,5 μ g de plásmidos que expresan MKK4 o MKK7. Tres horas después de la transfección, se cambiaron los medios celulares y se añadieron péptidos TAT y TAT-IB1(s) (1 μ M). Las actividades de luciferasa se midieron 16 horas después usando el "sistema indicador dual" de Promega después de la normalización con respecto al contenido de proteína. La adición del péptido TAT-IB1(s) bloqueó la activación de c-Jun después de la activación de JNK mediada por MKK4 y MKK7. Debido a que las células HeLa expresan las isoformas JNK1 y JNK2 pero no JNK3, se transfectaron las células con JNK3. De nuevo, el péptido TAT-IB(s) inhibió la activación de c-Jun mediada por JNK2.

Ejemplo 8: síntesis de péptidos IB(s) retroinversos totalmente D y variantes de los mismos

Los péptidos inhibidores de JNK de la invención son un péptido de aminoácidos totalmente D sintetizado a la inversa para evitar la proteólisis natural (es decir, péptido retroinverso totalmente D). El péptido retroinverso totalmente D de la invención proporcionaría un péptido con propiedades funcionales similares al péptido nativo, en el que los grupos laterales de los aminoácidos componentes corresponderían al alineamiento del péptido nativo, pero conservarían una estructura principal resistente a proteasas.

Los péptidos retroinversos de la invención son análogos sintetizados usando D-aminoácidos uniendo los aminoácidos en una cadena peptídica de manera que la secuencia de aminoácidos en el análogo peptídico retroinverso sea exactamente opuesta a la del péptido seleccionado que sirve como modelo. Para ilustrar, si la proteína TAT que se produce de manera natural (formada por L-aminoácidos) tiene la secuencia GRKKRRQRRR [SEQ ID NO: 5], el análogo peptídico retroinverso de este péptido (formado por D-aminoácidos) tendría la secuencia RRRQRRKKRG [SEQ ID NO: 6]. Los procedimientos para sintetizar una cadena de D-aminoácidos para formar los péptidos retroinversos se conocen en la técnica (véase, por ejemplo, Jameson *et al.*, Nature, 368, 744-746 (1994); Brady *et al.*, Nature, 368, 692-693 (1994); Guichard *et al.*, J. Med. Chem. 39, 2030-2039 (1996)). Específicamente, los retropéptidos según las SEQ ID NO 2, 4, 6, 8, 11-12, 18, 20, 22 y 25-26 se produjeron mediante síntesis clásica de F-mock y se analizaron adicionalmente mediante espectrometría de masas. Finalmente, se purificaron mediante HPLC.

Dado que un problema inherente con los péptidos nativos es la degradación por proteasas naturales y la inmunogenicidad inherente, los compuestos heterobivalentes o heteromultivalentes de esta invención se prepararán para incluir el "isómero retroinverso" del péptido deseado. Por tanto, proteger el péptido de la proteólisis natural debería aumentar la eficacia del compuesto heterobivalente o heteromultivalente específico, tanto prolongando la semivida como disminuyendo el grado de respuesta inmunitaria destinada a destruir activamente los péptidos.

Ejemplo 9: actividad biológica a largo plazo de péptidos IB(s) retroinversos totalmente D

Se predice la actividad biológica a largo plazo para el heteroconjugado peptídico que contiene D-TAT-IB(s) retroinverso (véanse las secuencias químicas anteriores) en comparación con el análogo de L-aminoácidos nativo debido a la protección del péptido D-TAT-IB(s) de la degradación por proteasas nativas, tal como se muestra en el ejemplo 5.

Se analizó la inhibición de la muerte de células beta pancreáticas inducida por IL-1 α por el péptido D-TAT-IB1(s). Las células TC-3 se incubaron tal como se describió anteriormente durante 30 minutos con una sola adición de los péptidos indicados (1 μ M), luego se añadió IL-1 (10 ng/ml).

A continuación, se contaron las células apoptóticas después de dos días de incubación con IL-1 α mediante el uso de yoduro de propidio y tinción nuclear con Hoechst 33342. Se contaron un mínimo de 1.000 células para cada experimento. Se indica el error estándar de las medias (EEM), n = 5. El péptido D-TAT-IB1 disminuyó la apoptosis inducida por IL-1 en un grado similar al de los péptidos L-TAT-IB.

También se analizó la inhibición a largo plazo de la muerte celular inducida por IL-1P por el péptido D-TAT-IB1. Las células TC-3 se incubaron tal como antes durante 30 minutos con una sola adición de los péptidos indicados (1 μ M), luego se añadió IL-1 α (10 ng/ml), seguido de la adición de la citocina cada dos días. A continuación, se contaron las células apoptóticas después de 15 días de incubación con IL-1 mediante el uso de yoduro de propidio y tinción nuclear con Hoechst 33342. Obsérvese que una sola adición del péptido TAT-IB1 no confiere protección a largo plazo. Se contaron un mínimo de 1.000 células para cada experimento. Como resultado, D-TAT-IB1(s), pero no

L-TAT-IB1(s), pudo conferir protección a largo plazo (15 días).

Ejemplo 10: inhibición de la actividad JNK endógena en células HepG2 usando un enfoque de pocillo todo en uno (véase la figura 3).

Se sembraron células HepG2 a 3.000 células/pocillo el día anterior al experimento. A continuación, se añadieron concentraciones crecientes de interleucina-1 α [IL-1beta α] o factor de necrosis tumoral α [TNFalfa] (a) para activar JNK durante 30 minutos. Las células se lisaron en Hepes 20 mM, Tween al 0,5%, pH 7,4 y se procesaron para el ensayo de JNK AlphaScreen. (b) Z' para la actividad JNK inducida por IL-1 α 10 ng/ml y medida en 384 pocillos/placa (n=96). (c) Inhibición de la actividad JNK inducida por IL-1beta endógena con inhibidores químicos de JNK [estaurosporina y SP600125]. (d) Efecto de los inhibidores peptídicos L-TAT-IB1(s) según SEQ ID NO: 9 (no según la invención; en este caso abreviado como L-JNKi (v)) y D-TAT-IB1(s) según SEQ ID NO: 11 (según la invención; en este caso abreviado como D-JNKi) y JBD (corresponde a L-JNKi sin la secuencia TAT)] sobre la actividad JNK dependiente de IL-1 α . Todos los paneles son representativos de tres experimentos independientes (n=3).

Métodos: Ensayo de cinasas AlphaScreen

Principio: AlphaScreen es una tecnología basada en perlas no radiactivas usada para estudiar interacciones biomoleculares en un formato de microplaca. El acrónimo ALPHA significa ensayo homogéneo de proximidad de luminiscencia amplificada. Se trata de una interacción biológica que acerca perlas "donantes" y un "aceptoras" en estrecha proximidad, luego una cascada de reacciones químicas actúa para producir una señal amplificada. Tras la excitación con láser a 680 nm, un fotosensibilizador (ftalocianina) en la perla "donante" convierte el oxígeno ambiental en un estado singlete excitado. Dentro de su semivida de 4 μ s, la molécula de oxígeno singlete puede difundirse hasta aproximadamente 200 nm en disolución y, si una perla aceptora está dentro de esa proximidad, el oxígeno singlete reacciona con un derivado de tioxeno en la perla "aceptora", generando quimioluminiscencia a 370 nm que activa además los fluoróforos contenidos en la misma perla "aceptora". Los fluoróforos excitados emiten posteriormente luz a 520-620 nm. En ausencia de una perla aceptora, el oxígeno singlete regresa al estado fundamental y no se produce ninguna señal.

Los reactivos de cinasa (B-GST-cJun, anticuerpo anti P-cJun y JNK3 activa) se diluyeron en primer lugar en tampón de cinasa (Tris-HCl 20 mM pH 7,6, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, Na₃VO₄ 100 μ M, Tween-20 al 0,01%) y se añadieron a los pocillos (15 μ l). A continuación, las reacciones se incubaron en presencia de ATP 10 μ M durante 1 h a 23°C. La detección se realizó mediante la adición de 10 μ l de mezcla de perlas (aceptor de proteína A 20 μ g/ml y donante de estreptavidina 20 μ g/ml), diluida en tampón de detección (Tris-HCl 20 mM pH 7,4, NaCl 20 mM, EDTA 80 mM, BSA al 0,3%), seguido de otra incubación de una hora a 23°C en la oscuridad. Para la medición de la actividad JNK endógena, se realizaron ensayos de cinasa tal como se describió anteriormente, excepto que la JNK3 activa se reemplazó por lisados de células y se añadieron componentes de cinasa de reacción después de la lisis de las células. Se usaron anticuerpos B-GST-cjun y P-cJun a las mismas concentraciones mientras que se usó ATP a 50 μ M en lugar de 10 μ M. La señal AlphaScreen se analizó directamente en el aparato Fusion o En Vision.

Ejemplo 11: seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de una única infusión intravenosa de 10, 40 y 80 μ g/kg de XG-102 (SEQ ID NO: 11) administrada a voluntarios varones sanos en un estudio en fase I de aumento de la dosis, aleatorizado, de doble enmascaramiento, controlado con placebo

El objetivo principal del estudio fue evaluar la seguridad y la tolerabilidad de XG-102 después de la infusión intravenosa (i.v.) de dosis únicas crecientes de XG-102 a voluntarios varones sanos. El objetivo secundario del estudio fue evaluar la farmacocinética de XG-102 después de la infusión i.v. de dosis únicas crecientes de XG-102 a voluntarios varones sanos. Las dosis se administraron como una infusión i.v. de 60 minutos. Con fines de control, se administró una infusión i.v. de placebo a los sujetos de control.

Este fue un estudio de grupo secuencial, de dosis única creciente, controlado con placebo, de doble enmascaramiento, aleatorizado, de un solo centro. Se estudiaron tres niveles de dosis de XG-102 (10, 40 y 80 μ g/kg) en orden creciente de dosis, dentro de cada grupo los sujetos fueron aleatorizados de manera que 6 sujetos recibieron XG-102 y 2 sujetos recibieron placebo. El cribado se realizó en el periodo de 3 semanas antes de la dosificación. La dosificación se produjo el día 0 para cada sujeto. El investigador verificó el bienestar de todos los sujetos antes de su alta de la CRU (24 horas después de la administración). Los sujetos regresaron a la CRU 8 \pm 2 días y 28 \pm 5 días después de la dosificación para las evaluaciones posteriores al estudio.

Un total de 24 sujetos (varones sanos de entre 18 y 45 años), en 3 grupos de 8. 24 sujetos ingresaron y completaron el estudio. Los datos de todos los sujetos se incluyeron en los análisis de seguridad; los datos de todos los sujetos que recibieron XG-102 se incluyeron en los análisis farmacocinéticos.

Resumen:			
Resultados farmacocinéticos:			
Los parámetros farmacocinéticos de XG-102 se presentan en la siguiente tabla:			
Parámetro	10 µg/kg (N = 6)	40 µg/kg (N = 6)	80 µg/kg (N = 6)
AUC _{0-última} (ng.h/ml)	24,7 (26,1)	134 (15,2)	431 (41,0)
AUC _{0-∞} (ng.h/ml)	36,8 (23,4)	146 (17,5)	443 (41,0)
AUC _{extrap} ^a	34,1 (18,6 - 49,7)	6,7 (4,2 - 12,9)	2,9 (1,9 - 3,4)
C _{máx} (ng/ml)	31,3 (24,4)	146 (16,7)	362 (34,9)
t _{máx} ^a (h)	1,00 (1,00 - 1,05)	1,00 (1,00 - 1,00)	1,00 (1,00 - 1,00)
AUC _{0-última} (norm.) (ng.h/ml)/(µg/kg)	3,10 (29,3)	3,64 (13,8)	5,91 (41,8)
AUC _{0-∞} (norm.) (ng.h/ml)/(µg/kg)	4,61 (24,8)	3,96 (15,7)	6,07 (41,8)
C _{máx} (norm.) (ng/ml)/(µg/kg)	3,93 (28,0)	3,98 (15,9)	4,97 (35,6)
MRT (h)	1,00 (29,9)	0,76 (11,0)	1,02 (14,7)
t _{1/2} (h)	0,57 (44,6)	0,36 (22,3)	0,65 (38,8)
CL (ml/h)	17537 (23,9)	18399 (16,4)	13217 (43,5)
CL (ml/h/kg)	217 (24,8)	253 (15,7)	165 (41,8)
V _{ss} (ml)	17536 (36,8)	14040 (15,7)	13500 (30,5)
V _{ss} (ml/kg)	217 (27,5)	193 (13,7)	168 (29,8)
Se presentan los datos de la media geométrica (% de CV)			
N = Número de sujetos estudiados			
(norm.) = Normalizado para dosis y peso corporal			
^a Mediana (mín máx)			

Los valores observados de t_{1/2} fueron cortos. Tanto la exposición máxima medida por C_{máx} como la exposición acumulada medida por el AUC_{0-última} aumenta con la dosis. El aumento con la dosis de C_{máx} parece ser más que linealmente proporcional basándose en exámenes gráficos y en la media geométrica de sus valores normalizados con respecto a la dosis que, después de la dosis más alta de 80 µg/kg, están por encima de los intervalos de confianza del 90% para las otras dosis. El aumento con la dosis de AUC_{0-última} es claramente más que linealmente proporcional entre 40 y 80 µg/kg, ya que los intervalos de confianza del 90% para la media geométrica de su valor normalizado con respecto a la dosis no se superponen con los de las otras dosis sometidas a prueba; mientras que al comparar valores después de 10 y 40 µg/kg, los intervalos de confianza del 90% se superponen, pero la media geométrica de su valor normalizado con respecto a la dosis después de la dosis de 10 µg/kg es menor que todos los valores en el intervalo de confianza del 90% correspondiente después de la dosis de 40 µg/kg.

XG-102 fue seguro y bien tolerado cuando se administró como dosis i.v. únicas de 10, 40 u 80 µg/kg a sujetos varones sanos. La incidencia de acontecimientos adversos en sujetos que recibieron XG-102 fue similar a la incidencia en sujetos que recibieron placebo. No hubo hallazgos clínicamente significativos en los datos de laboratorio clínico, constantes vitales, ECG, exámenes físicos o exámenes oculares (fondo de ojo y PIO).

Una vez finalizada la infusión intravenosa de XG-102, sus concentraciones plasmáticas disminuyeron rápidamente, lo que llevó a valores por debajo del límite inferior de cuantificación en como máximo 2 horas después del inicio de las infusiones i.v. de 10 µg/kg de XG-102, 3 horas después del inicio de infusiones i.v. de 40 µg/kg de XG-102 y como máximo 7 horas después del inicio de las infusiones i.v. de 80 µg/kg de XG-102. Los valores medidos de t_{1/2} y MRT son cortos, con valores medios geométricos por nivel de dosis que oscilan entre 0,36 y 0,65 horas y entre 0,76 y 1,02 horas, respectivamente.

La AUC_{0-última} de XG-102 aumenta en una proporción más que lineal con la dosis en el intervalo de dosis sometido a prueba, con intervalos de confianza del 90% no superpuestos para las medias geométricas de sus valores normalizados con respecto a la dosis entre la dosis de 40 µg/kg y la dosis de 80 µg/kg y sólo superposición limitada entre los intervalos de confianza del 90% para las medias geométricas de sus valores normalizados con respecto a la dosis entre 10 µg/kg y 40 µg/kg.

La C_{máx} de XG-102 parece aumentar en una proporción más que lineal con la dosis de desde 40 hasta 80 µg/kg. La media geométrica de la C_{máx} normalizada con respecto a la dosis en el grupo de dosis de 80 µg/kg es superior y está fuera de los intervalos de confianza del 90% para la media geométrica de la C_{máx} normalizada con respecto a la en

los otros grupos de dosis, pero los intervalos de confianza del 90% para la media geométrica de la $C_{\text{máx}}$ normalizada con respecto a la dosis se superponen entre todos los niveles de dosis.

5 La variabilidad entre sujetos de los parámetros farmacocinéticos de XG-102 fue moderada en sujetos tratados con dosis de 10 y 40 $\mu\text{g/kg}$ (% de CV de la media geométrica para la mayoría de los parámetros aproximadamente en el intervalo del 15-30%, la excepción fue $t_{1/2}$ y V_{ss} total en el grupo de dosis de 10 $\mu\text{g/kg}$), pero más alto en el grupo de dosis de 80 $\mu\text{g/kg}$, en el intervalo de aproximadamente el 29-44%, excepto para MRT (14,7%). Esta mayor variabilidad puede ser un efecto del tamaño de muestra reducido o una consecuencia de las no linealidades observadas que son más claras con esta dosis.

Lista de secuencias

<110> Xigen Inflammation Ltd.

<120> Uso de inhibidores peptídicos permeables a células de la ruta de transducción de señales de JNK para el tratamiento de diversas enfermedades

<130> Documento CX01P045WO2

<160> 105

<170> PatentIn versión 3.3

<210> 1

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: Péptido L-IB1(s) (véase la tabla 1)

<400> 1

Arg	Pro	Lys	Arg	Pro	Thr	Thr	Leu	Asn	Leu	Phe	Pro	Gln	Val	Pro	Arg
1				5					10					15	

Ser Gln Asp

<210> 2

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: Péptido D-IB1(s) (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(19)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<400> 2

Asp Gln Ser Arg Pro Val Gln Pro Phe Leu Asn Leu Thr Thr Pro Arg
1 5 10 15

Lys Pro Arg

<210> 3

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: Péptido L-IB (genérico) (s) (véase la tabla 1)

<220>

<221> misc_feature

<223> Descripción de la secuencia: Descripción de la secuencia: fórmula general: NH₂-Xnb-Xna-RPTTLXLXXXXXXQD-Xnb-COOH (véase la tabla 1)

<220>

<221> VARIANTE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa es Xnb tal como se define en la fórmula general, en la que Xaa representa un residuo de aminoácido, preferiblemente seleccionado de cualquier residuo de aminoácido (nativo);

<220>

<221> REPETICIÓN

<222> (1)..(1)

<223> Xaa es Xnb tal como se define en la fórmula general, en la que n es 0-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30 o más para Xnb

<220>

<221> VARIANTE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa es Xna tal como se define en la fórmula general, en la que Xaa representa un residuo de aminoácido, preferiblemente seleccionado de cualquier residuo de aminoácido (nativo) excepto serina y treonina

<220>

<221> REPETICIÓN

<222> (2)..(2)

<223> Xaa es Xna tal como se define en la fórmula general, en la que n es 0 ó 1

<220>

<221> VARIANTE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa representa un residuo de aminoácido, preferiblemente seleccionado de cualquier residuo de aminoácido (nativo);

<220>

<221> VARIANTE

<222> (10)..(16)

<223> Xaa representa un residuo de aminoácido, preferiblemente seleccionado de cualquier residuo de aminoácido (nativo);

<220>

<221> REPETICIÓN

<222> (19)..(19)

<223> Xaa es Xnb tal como se define en la fórmula general, en la que n es 0-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30 o más para Xnb

<220>

<221> VARIANTE

<222> (19)..(19)

<223> Xaa es Xnb tal como se define en la fórmula general, en la que Xaa representa un residuo de aminoácido, preferiblemente seleccionado de cualquier residuo de aminoácido (nativo);

<400> 3

Xaa	Xaa	Arg	Pro	Thr	Thr	Leu	Xaa	Leu	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5				10					15		

Gln Asp Xaa

<210> 4

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: Péptido D-IB (genérico) (s) (véase la tabla 1)

<220>

<221> misc_feature

<223> Descripción de la secuencia: fórmula general: NH₂-Xnb-DQXXXXXXXXLXLTPR-Xna-Xnb-COOH,

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(19)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<220>

<221> VARIANTE

<222> (1)..(11)

<223> Xaa es Xnb tal como se define en la fórmula general, en la que Xaa representa un residuo de aminoácido, preferiblemente seleccionado de cualquier residuo de aminoácido (nativo);

<220>

<221> REPETICIÓN

<222> (1)..(1)

<223> Xaa es Xnb tal como se define en la fórmula general, en la que n es 0-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30 o más para Xnb

<220>

<221> VARIANTE

<222> (4)..(10)

<223> Xaa representa un residuo de aminoácido, preferiblemente seleccionado de cualquier residuo de aminoácido (nativo);

<220>

<221> VARIANTE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa representa un residuo de aminoácido, preferiblemente seleccionado de cualquier residuo de aminoácido (nativo);

<220>

<221> REPETICIÓN

<222> (18)..(18)

<223> Xaa es Xna tal como se define en la fórmula general, en la que n es 0 ó 1

<220>

<221> VARIANTE

<222> (18)..(18)

<223> Xaa es Xna tal como se define en la fórmula general, en la que Xaa representa un residuo de aminoácido, preferiblemente seleccionado de cualquier residuo de aminoácido (nativo) excepto serina y treonina

<220>

<221> VARIANTE

<222> (18)..(18)

<223> Xaa es Xna tal como se define en la fórmula general, en la que Xaa representa un residuo de aminoácido, preferiblemente seleccionado de cualquier residuo de aminoácido (nativo) excepto serina y treonina

<220>

<221> REPETICIÓN

<222> (19)..(19)

<223> Xaa es Xnb tal como se define en la fórmula general, en la que n es 0-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30 o más para Xnb

<220>

<221> VARIANTE

<222> (19)..(19)

<223> Xaa es Xnb tal como se define en la fórmula general, en la que Xaa representa un residuo de aminoácido, preferiblemente seleccionado de cualquier residuo de aminoácido (nativo);

<400> 4

Xaa Asp Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Leu Thr Thr Pro

1 5 10 15

Arg Xaa Xaa

<210> 5

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: Péptido L-TAT (véase la tabla 1)

<400> 5

Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
1 5 10

<210> 6

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: Péptido D-TAT (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(10)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<400> 6

Arg Arg Arg Gln Arg Arg Lys Lys Arg Gly
1 5 10

<210> 7

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: Péptido L-genérico-TAT (s) (véase la tabla 1)

<220>

<221> misc_feature

<223> Fórmula general: NH₂-Xnb-RKKRRQRRR-Xnb-COOH (véase la tabla 1)

<220>

<221> VARIANTE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa es Xnb tal como se define en la fórmula general, en la que Xaa representa un residuo de aminoácido,

preferiblemente seleccionado de cualquier residuo de aminoácido (nativo);

<220>

<221> REPETICIÓN

<222> (1)..(1)

<223> Xaa es Xnb tal como se define en la fórmula general, en la que n es 0-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30 o más para Xnb

<220>

<221> VARIANTE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa es Xnb tal como se define en la fórmula general, en la que Xaa representa un residuo de aminoácido, preferiblemente seleccionado de cualquier residuo de aminoácido (nativo);

<220>

<221> REPETICIÓN

<222> (11)..(11)

<223> Xaa es Xnb tal como se define en la fórmula general, en la que n es 0-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30 o más para Xnb

<400> 7

Xaa	Arg	Lys	Lys	Arg	Arg	Gln	Arg	Arg	Arg	Xaa
1			5						10	

<210> 8

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: Péptido D-genérico-TAT (s) (véase la tabla 1)

<220>

<221> misc_feature

<223> Fórmula general: NH₂-Xnb-RRRQRRKKR-Xnb-COOH

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(10)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<220>

<221> VARIANTE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa es Xnb tal como se define en la fórmula general, en la que Xaa representa un residuo de aminoácido, preferiblemente seleccionado de cualquier residuo de aminoácido (nativo);

<220>

<221> REPETICIÓN

<222> (1)..(1)

<223> Xaa es Xnb tal como se define en la fórmula general, en la que n es 0-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30 o más para Xnb

<220>

<221> VARIANTE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa es Xnb tal como se define en la fórmula general, en la que Xaa representa un residuo de aminoácido, preferiblemente seleccionado de cualquier residuo de aminoácido (nativo);

<220>

<221> REPETICIÓN

<222> (11)..(11)

<223> Xaa es Xnb tal como se define en la fórmula general, en la que n es 0-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30 o más para Xnb

<400> 8

Xaa	Arg	Arg	Arg	Gln	Arg	Arg	Lys	Lys	Arg	Xaa
1				5					10	

<210> 9

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: L-TAT-IB1(s) (véase la tabla 1)

<400> 9

Gly	Arg	Lys	Lys	Arg	Arg	Gln	Arg	Arg	Arg	Pro	Pro	Arg	Pro	Lys	Arg
1				5					10					15	

Pro	Thr	Thr	Leu	Asn	Leu	Phe	Pro	Gln	Val	Pro	Arg	Ser	Gln	Asp
			20					25					30	

<210> 10

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: Péptido L-TAT (genérico) (s) (véase la tabla 1)

<220>

<221> misc_feature

<223> Descripción de la secuencia: Fórmula general: NH₂-Xnb-RKKRRQRRR-Xnb-Xna-RPTTLXLXXXXXXQD-Xnb-COOH

<220>

<221> VARIANTE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa es Xnb tal como se define en la fórmula general, en la que Xaa representa un residuo de aminoácido, preferiblemente seleccionado de cualquier residuo de aminoácido (nativo);

<220>

<221> REPETICIÓN

<222> (1)..(1)

<223> Xaa es Xnb tal como se define en la fórmula general, en la que n es 0-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30 o más para Xnb

<220>

<221> VARIANTE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa es Xnb tal como se define en la fórmula general, en la que Xaa representa un residuo de aminoácido, preferiblemente seleccionado de cualquier residuo de aminoácido (nativo);

<220>

<221> REPETICIÓN

<222> (11)..(11)

<223> Xaa es Xnb tal como se define en la fórmula general, en la que n es 0-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30 o más para Xnb

<220>

<221> VARIANTE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa es Xna tal como se define en la fórmula general, en la que Xaa representa un residuo de aminoácido, preferiblemente seleccionado de cualquier residuo de aminoácido (nativo) excepto serina y treonina

<220>

<221> REPETICIÓN

<222> (12)..(12)

<223> Xaa es Xna tal como se define en la fórmula general, en la que n es 0 ó 1

<220>

<221> VARIANTE

<222> (18)..(18)

<223> Xaa representa un residuo de aminoácido, preferiblemente seleccionado de cualquier residuo de aminoácido (nativo);

<220>

<221> VARIANTE

<222> (20)..(26)

<223> Xaa representa un residuo de aminoácido, preferiblemente seleccionado de cualquier residuo de aminoácido (nativo);

<220>

<221> VARIANTE

<222> (29)..(29)

<223> Xaa es Xnb tal como se define en la fórmula general, en la que Xaa representa un residuo de aminoácido, preferiblemente seleccionado de cualquier residuo de aminoácido (nativo);

<220>

<221> REPETICIÓN

<222> (29)..(29)

<223> Xaa es Xnb tal como se define en la fórmula general, en la que n es 0-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30 o más para Xnb

<400> 10

Xaa	Arg	Lys	Lys	Arg	Arg	Gln	Arg	Arg	Arg	Xaa	Xaa	Arg	Pro	Thr	Thr
1				5					10					15	

Leu	Xaa	Leu	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Gln	Asp	Xaa
			20					25				

<210> 11

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: Péptido D-TAT-IB1(s) (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(31)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<400> 11

Asp	Gln	Ser	Arg	Pro	Val	Gln	Pro	Phe	Leu	Asn	Leu	Thr	Thr	Pro	Arg
1				5					10					15	

Lys	Pro	Arg	Pro	Pro	Arg	Arg	Arg	Gln	Arg	Arg	Lys	Lys	Arg	Gly
			20					25					30	

<210> 12

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: Péptido: D-TAT (genérico) (s) (véase la tabla 1)

<220>

<221> misc_feature

<223> Fórmula general: NH₂-Xnb-DQXXXXXXXXLXLTPR-Xna-Xnb-RRRQRRKKR-Xnb-COOH,

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(19)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<220>

<221> VARIANTE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa es Xnb tal como se define en la fórmula general, en la que Xaa representa un residuo de aminoácido, preferiblemente seleccionado de cualquier residuo de aminoácido (nativo);

<220>

<221> REPETICIÓN

<222> (1)..(1)

<223> Xaa es Xnb tal como se define en la fórmula general, en la que n es 0-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30 o más para Xnb

<220>

<221> VARIANTE

<222> (4)..(10)

<223> Xaa representa un residuo de aminoácido, preferiblemente seleccionado de cualquier residuo de aminoácido (nativo);

<220>

<221> VARIANTE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa representa un residuo de aminoácido, preferiblemente seleccionado de cualquier residuo de aminoácido (nativo);

<220>

<221> VARIANTE

<222> (18)..(18)

<223> Xaa es Xna tal como se define en la fórmula general, en la que Xaa representa un residuo de aminoácido, preferiblemente seleccionado de cualquier residuo de aminoácido (nativo) excepto serina y treonina

<220>

<221> REPETICIÓN

<222> (18)..(18)

<223> Xaa es Xna tal como se define en la fórmula general, en la que n es 0 ó 1

<220>

<221> VARIANTE

<222> (19)..(19)

<223> Xaa es Xnb tal como se define en la fórmula general, en la que Xaa representa un residuo de aminoácido, preferiblemente seleccionado de cualquier residuo de aminoácido (nativo);

<220>

<221> REPETICIÓN

<222> (19)..(19)

<223> Xaa es Xnb tal como se define en la fórmula general, en la que n es 0-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30 o más para Xnb

<220>

<221> VARIANTE

<222> (29)..(29)

<223> Xaa es Xnb tal como se define en la fórmula general, en la que Xaa representa un residuo de aminoácido, preferiblemente seleccionado de cualquier residuo de aminoácido (nativo);

<220>

<221> REPETICIÓN

<222> (29)..(29)

<223> Xaa es Xnb tal como se define en la fórmula general, en la que n es 0-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30 o más para Xnb

<400> 12

Xaa	Asp	Gln	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Leu	Xaa	Leu	Thr	Thr	Pro
1			5						10					15	

Arg	Xaa	Xaa	Arg	Arg	Arg	Gln	Arg	Arg	Lys	Lys	Arg	Xaa
			20					25				

<210> 13

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: péptido IB1-largo (véase la tabla 1)

<400> 13

Pro	Gly	Thr	Gly	Cys	Gly	Asp	Thr	Tyr	Arg	Pro	Lys	Arg	Pro	Thr	Thr
1				5					10					15	

Leu	Asn	Leu	Phe	Pro	Gln	Val	Pro	Arg	Ser	Gln	Asp	Thr
			20					25				

<210> 14

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: Péptido IB2-largo (véase la tabla 1)

<400> 14

Ile Pro Ser Pro Ser Val Glu Glu Pro His Lys His Arg Pro Thr Thr
1 5 10 15

Leu Arg Leu Thr Thr Leu Gly Ala Gln Asp Ser
20 25

<210> 15

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: Péptido derivado de c-Jun (véase la tabla 1)

<400> 15

Gly Ala Tyr Gly Tyr Ser Asn Pro Lys Ile Leu Lys Gln Ser Met Thr
1 5 10 15

Leu Asn Leu Ala Asp Pro Val Gly Asn Leu Lys Pro His
20 25

<210> 16

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: Péptido derivado de ATF2 (véase la tabla 1)

<400> 16

Thr Asn Glu Asp His Leu Ala Val His Lys His Lys His Glu Met Thr
1 5 10 15

Leu Lys Phe Gly Pro Ala Arg Asn Asp Ser Val Ile Val
20 25

<210> 17

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: Péptido L-IB1 (véase la tabla 1)

<400> 17

Asp Thr Tyr Arg Pro Lys Arg Pro Thr Thr Leu Asn Leu Phe Pro Gln
1 5 10 15

Val Pro Arg Ser Gln Asp Thr
20

<210> 18

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: Péptido D-IB1 (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(23)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<400> 18

Thr	Asp	Gln	Ser	Arg	Pro	Val	Gln	Pro	Phe	Leu	Asn	Leu	Thr	Thr	Pro
1				5					10					15	
Arg	Lys	Pro	Arg	Tyr	Thr	Asp									
			20												

<210> 19

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: Péptido L-IB (genérico) (véase la tabla 1)

<220>

<221> VARIANTE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa se selecciona de cualquier residuo de aminoácido,

<220>

<221> VARIANTE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa se selecciona de cualquier residuo de aminoácido,

<220>

<221> VARIANTE

<222> (9)..(15)

<223> Xaa se selecciona de cualquier residuo de aminoácido,

<220>

<221> VARIANTE

<222> (18)..(18)

<223> Xaa se selecciona de serina o treonina,

<220>

<221> VARIANTE

<222> (19)..(19)

<223> Xaa se selecciona de cualquier residuo de aminoácido,

<400> 19

Xaa	Arg	Pro	Thr	Thr	Leu	Xaa	Leu	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Gln
1				5				10					15	

Asp Xaa Xaa

<210> 20

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: Péptido D-IB (genérico) (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(19)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<220>

<221> VARIANTE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa se selecciona de cualquier residuo de aminoácido

<220>

<221> VARIANTE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa se selecciona de serina o treonina

<220>

<221> VARIANTE

<222> (5)..(11)

<223> Xaa se selecciona de cualquier residuo de aminoácido

<220>

<221> VARIANTE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa se selecciona de cualquier residuo de aminoácido

<220>

<221> VARIANTE

<222> (19)..(19)

<223> Xaa se selecciona de cualquier residuo de aminoácido

<400> 20

Xaa	Xaa	Asp	Gln	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Leu	Xaa	Leu	Thr	Thr
1				5					10					15	

Pro Arg Xaa

<210> 21

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: Péptido L-genérico-TAT (véase la tabla 1)

<220>

<221> VARIANTE

<222> (1)..(17)

<223> Xaa se selecciona de cualquier residuo de aminoácido

<400> 21

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Arg	Lys	Lys	Arg	Arg	Gln	Arg	Arg	Arg	Xaa	Xaa	Xaa
1				5					10					15	

Xaa

<210> 22

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: Péptido D-genérico-TAT (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(17)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<220>

<221> VARIANTE

<222> (1)..(17)

<223> Xaa se selecciona de cualquier residuo de aminoácido

<400> 22

Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Arg Arg Gln Arg Arg Lys Lys Arg Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa

<210> 23

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: Péptido L-TAT-IB1 (véase la tabla 1)

<400> 23

Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Asp Thr Tyr Arg
1 5 10 15

Pro Lys Arg Pro Thr Thr Leu Asn Leu Phe Pro Gln Val Pro Arg Ser
20 25 30

Gln Asp Thr
35

<210> 24

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: Péptido L-TAT-IB (genérico) (véase la tabla 1)

<220>

<221> VARIANTE

<222> (1)..(40)

<223> Xaa se selecciona de cualquier residuo de aminoácido

<220>

<221> VARIANTE

<222> (41)..(41)

<223> Xaa se selecciona de serina o treonina

<220>

<221> VARIANTE

<222> (42)..(42)

<223> Xaa se selecciona de cualquier residuo de aminoácido

<400> 24

ES 2 870 085 T3

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Pro Thr Thr Leu Xaa Leu Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Asp Xaa Xaa
35 40

<210> 25

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: Péptido D-TAT-IB1 (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(35)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<400> 25

Thr Asp Gln Ser Arg Pro Val Gln Pro Phe Leu Asn Leu Thr Thr Pro
1 5 10 15

Arg Lys Pro Arg Tyr Thr Asp Pro Pro Arg Arg Arg Gln Arg Arg Lys
20 25 30

Lys Arg Gly
35

<210> 26

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: Péptido D-TAT-IB (genérico) (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(42)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<220>

<221> VARIANTE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa se selecciona de cualquier residuo de aminoácido

<220>

<221> VARIANTE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa se selecciona de serina o treonina

<220>

<221> VARIANTE

<222> (3)..(42)

<223> Xaa se selecciona de cualquier residuo de aminoácido

<400> 26

Xaa	Xaa	Asp	Gln	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Leu	Xaa	Leu	Thr	Thr
1				5						10				15	

Pro	Arg	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Arg	Arg	Arg	Gln	Arg	Arg
			20					25					30		

Lys	Lys	Arg	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
		35						40		

<210> 27

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: secuencia de péptido quimérico L-TAT-IB1 (s1) (véase la tabla 1)

<400> 27

Arg	Lys	Lys	Arg	Arg	Gln	Arg	Arg	Arg	Pro	Pro	Arg	Pro	Lys	Arg	Pro
1				5					10					15	

Thr	Thr	Leu	Asn	Leu	Phe	Pro	Gln	Val	Pro	Arg	Ser	Gln	Asp
			20					25					30

<210> 28

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: secuencia de péptido quimérico L-TAT-IB1 (s2) (véase la tabla 1)

<220>

<221> VARIANTE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa se selecciona de glicina o prolina

<220>

<221> REPETICIÓN

<222> (11)..(11)

<223> Xaa es Xnc tal como se define en la fórmula general, en la que n es 0-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30 o más para Xnc

<400> 28

Gly	Arg	Lys	Lys	Arg	Arg	Gln	Arg	Arg	Arg	Xaa	Arg	Pro	Lys	Arg	Pro
1				5					10				15		

Thr	Thr	Leu	Asn	Leu	Phe	Pro	Gln	Val	Pro	Arg	Ser	Gln	Asp
			20					25					30

<210> 29

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: secuencia de péptido quimérico L-TAT-IB1 (s3) (véase la tabla 1)

<220>

<221> VARIANTE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa se selecciona de glicina o prolina

<220>

<221> REPETICIÓN

<222> (10)..(10)

<223> Xaa es Xnc tal como se define en la fórmula general, en la que n es 0-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30 o más para Xnc

<400> 29

Arg	Lys	Lys	Arg	Arg	Gln	Arg	Arg	Arg	Xaa	Arg	Pro	Lys	Arg	Pro	Thr
1				5					10				15		

Thr	Leu	Asn	Leu	Phe	Pro	Gln	Val	Pro	Arg	Ser	Gln	Asp
			20					25				

<210> 30

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: secuencia de péptido quimérico D-TAT-IB1 (s1) (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(30)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<400> 30

Asp	Gln	Ser	Arg	Pro	Val	Gln	Pro	Phe	Leu	Asn	Leu	Thr	Thr	Pro	Arg
1				5				10						15	

Lys	Pro	Arg	Pro	Pro	Arg	Arg	Arg	Gln	Arg	Arg	Lys	Lys	Arg
			20					25					30

<210> 31

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: secuencia de péptido quimérico D-TAT-IB1 (s2) (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(30)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<220>

<221> VARIANTE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa se selecciona de glicina o prolina

<220>

<221> REPETICIÓN

<222> (20)..(20)

<223> Xaa es Xnc tal como se define en la fórmula general, en la que n es 0-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30 o más para Xnc

<400> 31

Asp	Gln	Ser	Arg	Pro	Val	Gln	Pro	Phe	Leu	Asn	Leu	Thr	Thr	Pro	Arg
1				5				10						15	

Lys	Pro	Arg	Xaa	Arg	Arg	Arg	Gln	Arg	Arg	Lys	Lys	Arg	Gly
			20				25						30

<210> 32

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: secuencia de péptido quimérico D-TAT-IB1 (s3) (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(29)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<220>

<221> VARIANTE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa se selecciona de glicina o prolina

<220>

<221> REPETICIÓN

<222> (20)..(20)

<223> Xaa es Xnc tal como se define en la fórmula general, en la que n es 0-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-30 o más para Xnc

<400> 32

Asp	Gln	Ser	Arg	Pro	Val	Gln	Pro	Phe	Leu	Asn	Leu	Thr	Thr	Pro	Arg
1				5					10					15	

Lys	Pro	Arg	Xaa	Arg	Arg	Arg	Gln	Arg	Arg	Lys	Lys	Arg
			20				25					

<210> 33

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: L-IB1 (s1) (véase la tabla 1)

<400> 33

Thr	Leu	Asn	Leu	Phe	Pro	Gln	Val	Pro	Arg	Ser	Gln	Asp
1			5						10			

<210> 34

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: L-IB1 (s2) (véase la tabla 1)

<400> 34

Thr	Thr	Leu	Asn	Leu	Phe	Pro	Gln	Val	Pro	Arg	Ser	Gln
1			5						10			

<210> 35

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: L-IB1 (s3) (véase la tabla 1)

<400> 35

Pro	Thr	Thr	Leu	Asn	Leu	Phe	Pro	Gln	Val	Pro	Arg	Ser
1				5					10			

<210> 36

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: L-IB1 (s4) (véase la tabla 1)

<400> 36

Arg	Pro	Thr	Thr	Leu	Asn	Leu	Phe	Pro	Gln	Val	Pro	Arg
1				5					10			

<210> 37

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: L-IB1 (s5) (véase la tabla 1)

<400> 37

Lys	Arg	Pro	Thr	Thr	Leu	Asn	Leu	Phe	Pro	Gln	Val	Pro
1					5					10		

<210> 38

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: L-IB1 (s6) (véase la tabla 1)

<400> 38

Pro	Lys	Arg	Pro	Thr	Thr	Leu	Asn	Leu	Phe	Pro	Gln	Val
1					5					10		

<210> 39

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: L-IB1 (s7) (véase la tabla 1)

<400> 39

Arg	Pro	Lys	Arg	Pro	Thr	Thr	Leu	Asn	Leu	Phe	Pro	Gln
1				5					10			

<210> 40

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: L-IB1 (s8) (véase la tabla 1)

<400> 40

Leu	Asn	Leu	Phe	Pro	Gln	Val	Pro	Arg	Ser	Gln	Asp
1				5					10		

<210> 41

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: L-IB1 (s9) (véase la tabla 1)

<400> 41

Thr	Leu	Asn	Leu	Phe	Pro	Gln	Val	Pro	Arg	Ser	Gln
1				5					10		

<210> 42

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: L-IB1 (s10) (véase la tabla 1)

<400> 42

Thr	Thr	Leu	Asn	Leu	Phe	Pro	Gln	Val	Pro	Arg	Ser
1				5					10		

<210> 43

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: L-IB1 (s11) (véase la tabla 1)

<400> 43

Pro	Thr	Thr	Leu	Asn	Leu	Phe	Pro	Gln	Val	Pro	Arg
1				5					10		

<210> 44

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: L-IB1 (s12) (véase la tabla 1)

<400> 44

Arg	Pro	Thr	Thr	Leu	Asn	Leu	Phe	Pro	Gln	Val	Pro
1				5					10		

<210> 45

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: L-IB1 (s13) (véase la tabla 1)

<400> 45

Lys	Arg	Pro	Thr	Thr	Leu	Asn	Leu	Phe	Pro	Gln	Val
1					5					10	

<210> 46

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: L-IB1 (s14) (véase la tabla 1)

<400> 46

Pro	Lys	Arg	Pro	Thr	Thr	Leu	Asn	Leu	Phe	Pro	Gln
1					5				10		

<210> 47

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: L-IB1 (s15) (véase la tabla 1)

<400> 47

Arg Pro Lys Arg Pro Thr Thr Leu Asn Leu Phe Pro
1 5 10

<210> 48

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: L-IB1 (s16) (véase la tabla 1)

<400> 48

Asn Leu Phe Pro Gln Val Pro Arg Ser Gln Asp
1 5 10

<210> 49

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: L-IB1 (s17) (véase la tabla 1)

<400> 49

Leu Asn Leu Phe Pro Gln Val Pro Arg Ser Gln
1 5 10

<210> 50

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: L-IB1 (s18) (véase la tabla 1)

<400> 50

Thr Leu Asn Leu Phe Pro Gln Val Pro Arg Ser
1 5 10

<210> 51

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: L-IB1 (s19) (véase la tabla 1)

<400> 51

Thr Thr Leu Asn Leu Phe Pro Gln Val Pro Arg
1 5 10

<210> 52

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: L-IB1 (s20) (véase la tabla 1)

<400> 52

Pro	Thr	Thr	Leu	Asn	Leu	Phe	Pro	Gln	Val	Pro
1				5					10	

<210> 53

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: L-IB1 (s21) (véase la tabla 1)

<400> 53

Arg	Pro	Thr	Thr	Leu	Asn	Leu	Phe	Pro	Gln	Val
1				5					10	

<210> 54

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: L-IB1 (s22) (véase la tabla 1)

<400> 54

Lys	Arg	Pro	Thr	Thr	Leu	Asn	Leu	Phe	Pro	Gln
1				5					10	

<210> 55

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: L-IB1 (s23) (véase la tabla 1)

<400> 55

Pro	Lys	Arg	Pro	Thr	Thr	Leu	Asn	Leu	Phe	Pro
1				5					10	

<210> 56

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: L-IB1 (s24) (véase la tabla 1)

<400> 56

Arg	Pro	Lys	Arg	Pro	Thr	Thr	Leu	Asn	Leu	Phe
1				5					10	

<210> 57

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: L-IB1 (s25) (véase la tabla 1)

<400> 57

Leu	Phe	Pro	Gln	Val	Pro	Arg	Ser	Gln	Asp
1				5					10

<210> 58

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: L-IB1 (s26) (véase la tabla 1)

<400> 58

Asn	Leu	Phe	Pro	Gln	Val	Pro	Arg	Ser	Gln
1				5					10

<210> 59

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: L-IB1 (s27) (véase la tabla 1)

<400> 59

Leu	Asn	Leu	Phe	Pro	Gln	Val	Pro	Arg	Ser
1				5					10

<210> 60

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: L-IB1 (s28) (véase la tabla 1)

<400> 60

Thr	Leu	Asn	Leu	Phe	Pro	Gln	Val	Pro	Arg
1				5					10

<210> 61

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: L-IB1 (s29) (véase la tabla 1)

<400> 61

Thr	Thr	Leu	Asn	Leu	Phe	Pro	Gln	Val	Pro
1				5					10

<210> 62

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: L-IB1 (s30) (véase la tabla 1)

<400> 62

Pro	Thr	Thr	Leu	Asn	Leu	Phe	Pro	Gln	Val
1				5					10

<210> 63

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: L-IB1 (s31) (véase la tabla 1)

<400> 63

Arg	Pro	Thr	Thr	Leu	Asn	Leu	Phe	Pro	Gln
1				5					10

<210> 64

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: L-IB1 (s32) (véase la tabla 1)

<400> 64

Lys	Arg	Pro	Thr	Thr	Leu	Asn	Leu	Phe	Pro
1				5					10

<210> 65

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: L-IB1 (s33) (véase la tabla 1)

<400> 65

Pro	Lys	Arg	Pro	Thr	Thr	Leu	Asn	Leu	Phe
1				5					10

<210> 66

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: L-IB1 (s34) (véase la tabla 1)

<400> 66

Arg	Pro	Lys	Arg	Pro	Thr	Thr	Leu	Asn	Leu
1					5				10

<210> 67

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: D-IB1 (s1) (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(13)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<400> 67

Gln	Pro	Phe	Leu	Asn	Leu	Thr	Thr	Pro	Arg	Lys	Pro	Arg
1					5						10	

<210> 68

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: D-IB1 (s2) (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(13)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<400> 68

Val	Gln	Pro	Phe	Leu	Asn	Leu	Thr	Thr	Pro	Arg	Lys	Pro
1				5					10			

<210> 69

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: D-IB1 (s3) (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(13)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<400> 69

Pro	Val	Gln	Pro	Phe	Leu	Asn	Leu	Thr	Thr	Pro	Arg	Lys
1				5					10			

<210> 70

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: D-IB1 (s4) (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(13)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<400> 70

Arg	Pro	Val	Gln	Pro	Phe	Leu	Asn	Leu	Thr	Thr	Pro	Arg
1				5					10			

<210> 71

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: D-IB1 (s5) (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(13)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<400> 71

Ser	Arg	Pro	Val	Gln	Pro	Phe	Leu	Asn	Leu	Thr	Thr	Pro
1				5					10			

<210> 72

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: D-IB1 (s6) (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(13)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<400> 72

Gln	Ser	Arg	Pro	Val	Gln	Pro	Phe	Leu	Asn	Leu	Thr	Thr
1				5					10			

<210> 73

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: D-IB1 (s7) (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(13)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<400> 73

Asp	Gln	Ser	Arg	Pro	Val	Gln	Pro	Phe	Leu	Asn	Leu	Thr
1				5					10			

<210> 74

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: D-IB1 (s8) (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(12)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<400> 74

Pro	Phe	Leu	Asn	Leu	Thr	Thr	Pro	Arg	Lys	Pro	Arg
1				5					10		

<210> 75

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: D-IB1 (s9) (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(12)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<400> 75

Gln	Pro	Phe	Leu	Asn	Leu	Thr	Thr	Pro	Arg	Lys	Pro
1				5					10		

<210> 76

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: D-IB1 (s10) (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(12)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<400> 76

Val	Gln	Pro	Phe	Leu	Asn	Leu	Thr	Thr	Pro	Arg	Lys
1				5					10		

<210> 77

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: D-IB1 (s11) (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(12)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<400> 77

Pro	Val	Gln	Pro	Phe	Leu	Asn	Leu	Thr	Thr	Pro	Arg
1				5					10		

<210> 78

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: D-IB1 (s12) (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(12)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<400> 78

Arg	Pro	Val	Gln	Pro	Phe	Leu	Asn	Leu	Thr	Thr	Pro
1				5					10		

<210> 79

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: D-IB1 (s13) (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(12)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<400> 79

Ser	Arg	Pro	Val	Gln	Pro	Phe	Leu	Asn	Leu	Thr	Thr
1				5					10		

<210> 80

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: D-IB1 (s14) (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(12)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<400> 80

Gln	Ser	Arg	Pro	Val	Gln	Pro	Phe	Leu	Asn	Leu	Thr
1				5				10			

<210> 81

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: D-IB1 (s15) (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(12)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<400> 81

Asp	Gln	Ser	Arg	Pro	Val	Gln	Pro	Phe	Leu	Asn	Leu
1				5				10			

<210> 82

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: D-IB1 (s16) (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(11)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<400> 82

Phe Leu Asn Leu Thr Thr Pro Arg Lys Pro Arg
1 5 10

<210> 83

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: D-IB1 (s17) (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(11)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<400> 83

Pro Phe Leu Asn Leu Thr Thr Pro Arg Lys Pro
1 5 10

<210> 84

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: D-IB1 (s18) (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(11)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<400> 84

Gln Pro Phe Leu Asn Leu Thr Thr Pro Arg Lys
1 5 10

<210> 85

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: D-IB1 (s19) (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(11)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<400> 85

Val	Gln	Pro	Phe	Leu	Asn	Leu	Thr	Thr	Pro	Arg
1				5					10	

<210> 86

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: D-IB1 (s20) (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(11)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<400> 86

Pro	Val	Gln	Pro	Phe	Leu	Asn	Leu	Thr	Thr	Pro
1				5					10	

<210> 87

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: D-IB1 (s21) (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(11)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<400> 87

Arg	Pro	Val	Gln	Pro	Phe	Leu	Asn	Leu	Thr	Thr
1				5					10	

<210> 88

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: D-IB1 (s22) (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(11)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<400> 88

Ser	Arg	Pro	Val	Gln	Pro	Phe	Leu	Asn	Leu	Thr
1				5					10	

<210> 89

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: D-IB1 (s23) (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(11)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<400> 89

Gln	Ser	Arg	Pro	Val	Gln	Pro	Phe	Leu	Asn	Leu
1				5					10	

<210> 90

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: D-IB1 (s24) (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(11)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<400> 90

Asp	Gln	Ser	Arg	Pro	Val	Gln	Pro	Phe	Leu	Asn
1				5					10	

<210> 91

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: D-IB1 (s25) (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(10)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<400> 91

Asp	Gln	Ser	Arg	Pro	Val	Gln	Pro	Phe	Leu
1				5					10

<210> 92

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: D-IB1 (s26) (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(10)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<400> 92

Gln	Ser	Arg	Pro	Val	Gln	Pro	Phe	Leu	Asn
1				5					10

<210> 93

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: D-IB1 (s27) (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(10)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<400> 93

Ser	Arg	Pro	Val	Gln	Pro	Phe	Leu	Asn	Leu
1				5					10

<210> 94

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: D-IB1 (s28) (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(10)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<400> 94

Arg	Pro	Val	Gln	Pro	Phe	Leu	Asn	Leu	Thr
1				5					10

<210> 95

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: D-IB1 (s29) (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(10)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<400> 95

Pro	Val	Gln	Pro	Phe	Leu	Asn	Leu	Thr	Thr
1				5					10

<210> 96

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: D-IB1 (s30) (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(10)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<400> 96

Val	Gln	Pro	Phe	Leu	Asn	Leu	Thr	Thr	Pro
1				5					10

<210> 97

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: D-IB1 (s31) (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(10)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<400> 97

Gln	Pro	Phe	Leu	Asn	Leu	Thr	Thr	Pro	Arg
1				5					10

<210> 98

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: D-IB1 (s32) (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(10)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<400> 98

Pro	Phe	Leu	Asn	Leu	Thr	Thr	Pro	Arg	Lys
1				5					10

<210> 99

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: D-IB1 (s33) (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(10)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<400> 99

Phe	Leu	Asn	Leu	Thr	Thr	Pro	Arg	Lys	Pro
1				5					10

<210> 100

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: D-IB1 (s34) (véase la tabla 1)

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (1)..(10)

<223> todos los aminoácidos son D-aminoácidos

<400> 100

Leu	Asn	Leu	Thr	Thr	Pro	Arg	Lys	Pro	Arg
1				5					10

<210> 101

<211> 21

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia: sonda doblemente marcada con ap-1 (véase, p. 66)

<400> 101

cgcttgatga gtcagccgga a

21

<210> 102

<211> 2953

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> descripción de la secuencia: secuencia de ADNc de IB1 de rata y su secuencia de aminoácidos predicha (véase la figura 1)

<220>

<221> CDS

<222> (108)..(2252)

<400> 102

ES 2 870 085 T3

ccgccccagc tcagtccgaa ccccgcgggcg gcggcggcct cctccacacg cctccacctc	60
cgccgccgcc gccgccgccg ccgcctcccg cgccgctctc cgcccg atg gcc agg	116
	Met Ala Arg
	1
ctg agc ccg gga atg gcg gag cga gag agc ggc ctg agc ggg ggt gcc	164
Leu Ser Pro Gly Met Ala Glu Arg Glu Ser Gly Leu Ser Gly Gly Ala	
5 10 15	
gcg tcc cca ccg gcc gct tcc cca ttc ctg gga ctg cac atc gcg tcg	212
Ala Ser Pro Pro Ala Ala Ser Pro Phe Leu Gly Leu His Ile Ala Ser	
20 25 30 35	
cct ccc aat ttc agg ctc acc cat gat atc agc ctg gag gag ttt gag	260
Pro Pro Asn Phe Arg Leu Thr His Asp Ile Ser Leu Glu Glu Phe Glu	
40 45 50	
gat gaa gac ctt tcg gag atc act gat gag tgt ggc atc agc ctg cag	308
Asp Glu Asp Leu Ser Glu Ile Thr Asp Glu Cys Gly Ile Ser Leu Gln	
55 60 65	

ES 2 870 085 T3

tgc aaa gac acc ttg tct ctc cgg ccc ccg cgc gcc ggg cta ctg tct Cys Lys Asp Thr Leu Ser Leu Arg Pro Pro Arg Ala Gly Leu Leu Ser 70 75 80	356
gcg ggt agc agc ggt agc gcg ggg agc cgg ctg cag gcg gag atg ctg Ala Gly Ser Ser Gly Ser Ala Gly Ser Arg Leu Gln Ala Glu Met Leu 85 90 95	404
cag atg gac ctg atc gac gcg gca agt gac act ccg ggc gcc gag gac Gln Met Asp Leu Ile Asp Ala Ala Ser Asp Thr Pro Gly Ala Glu Asp 100 105 110 115	452
gac gaa gag gac gac gac gag ctc gct gcc caa cgg cca gga gtg ggg Asp Glu Glu Asp Asp Asp Glu Leu Ala Ala Gln Arg Pro Gly Val Gly 120 125 130	500
cct tcc aaa gcc gag tct ggc cag gag ccg cgc tct cgc agc cag ggt Pro Ser Lys Ala Glu Ser Gly Gln Glu Pro Ala Ser Arg Ser Gln Gly 135 140 145	548
cag ggc cag ggc ccc ggc aca ggc tgc gga gac acc tac cgg ccc aag Gln Gly Gln Gly Pro Gly Thr Gly Cys Gly Asp Thr Tyr Arg Pro Lys 150 155 160	596
agg cct acc acg ctc aac ctt ttc ccg cag gtg ccg cgg tct cag gac Arg Pro Thr Thr Leu Asn Leu Phe Pro Gln Val Pro Arg Ser Gln Asp 165 170 175	644
acg ctg aat aat aac tct tta ggc aaa aag cac agt tgg cag gac cgt Thr Leu Asn Asn Asn Ser Leu Gly Lys Lys His Ser Trp Gln Asp Arg 180 185 190 195	692
gtg tct cga tca tcc tcc cct ctg aag aca ggg gag cag acg cct cca Val Ser Arg Ser Ser Ser Pro Leu Lys Thr Gly Glu Gln Thr Pro Pro 200 205 210	740
cat gaa cat atc tgc ctg agt gat gag ctg ccg ccc cag ggc agt cct His Glu His Ile Cys Leu Ser Asp Glu Leu Pro Pro Gln Gly Ser Pro 215 220 225	788
gtt ccc acc cag gat cgt ggc act tcc acc gac agc cct tgt cgc cgt Val Pro Thr Gln Asp Arg Gly Thr Ser Thr Asp Ser Pro Cys Arg Arg 230 235 240	836
act gca gcc acc cag atg gca cct cca agt ggt ccc cct gcc act gca Thr Ala Ala Thr Gln Met Ala Pro Pro Ser Gly Pro Pro Ala Thr Ala 245 250 255	884
cct ggt ggc cgg ggc cac tcc cat cga gat cgg tcc ata tca gca gat Pro Gly Gly Arg Gly His Ser His Arg Asp Arg Ser Ile Ser Ala Asp 260 265 270 275	932

ES 2 870 085 T3

gtg cgg ctc gag gcg act gag gag atc tac ctg acc cca gtg cag agg Val Arg Leu Glu Ala Thr Glu Glu Ile Tyr Leu Thr Pro Val Gln Arg 280 285 290	980
ccc cca gac cct gca gaa ccc acc tcc acc ttc ttg cca ccc act gag Pro Pro Asp Pro Ala Glu Pro Thr Ser Thr Phe Leu Pro Pro Thr Glu 295 300 305	1028
agc cgg atg tct gtc agc tcg gat cct gac cct gcc gct tac tct gta Ser Arg Met Ser Val Ser Ser Asp Pro Asp Pro Ala Ala Tyr Ser Val 310 315 320	1076
act gca ggg cga ccg cac cct tcc atc agt gaa gag gat gag ggc ttc Thr Ala Gly Arg Pro His Pro Ser Ile Ser Glu Glu Asp Glu Gly Phe 325 330 335	1124
gac tgt ctg tca tcc cca gag caa gct gag cca cca ggt gga ggg tgg Asp Cys Leu Ser Ser Pro Glu Gln Ala Glu Pro Pro Gly Gly Gly Trp 340 345 350 355	1172
cgg gga agc ctc ggg gag cca cca ccg cct cca cgg gcc tca ctg agc Arg Gly Ser Leu Gly Glu Pro Pro Pro Pro Pro Arg Ala Ser Leu Ser 360 365 370	1220
tcg gac acc agc gca ctg tcc tac gac tct gtc aag tac aca ctg gtg Ser Asp Thr Ser Ala Leu Ser Tyr Asp Ser Val Lys Tyr Thr Leu Val 375 380 385	1268
gtg gat gag cat gcc cag ctt gag ttg gtg agc ctg cgg cca tgt ttt Val Asp Glu His Ala Gln Leu Glu Leu Val Ser Leu Arg Pro Cys Phe 390 395 400	1316
gga gat tac agt gac gaa agc gac tct gcc act gtc tat gac aac tgt Gly Asp Tyr Ser Asp Glu Ser Asp Ser Ala Thr Val Tyr Asp Asn Cys 405 410 415	1364
gcc tct gcc tcc tcg ccc tac gag tca gcc att ggt gag gaa tat gag Ala Ser Ala Ser Ser Pro Tyr Glu Ser Ala Ile Gly Glu Glu Tyr Glu 420 425 430 435	1412
gag gcc cct caa ccc cgg cct ccc acc tgc ctg tca gag gac tcc aca Glu Ala Pro Gln Pro Arg Pro Pro Thr Cys Leu Ser Glu Asp Ser Thr 440 445 450	1460
ccg gat gag cct gac gtc cac ttc tct aag aag ttt ctg aat gtc ttc Pro Asp Glu Pro Asp Val His Phe Ser Lys Lys Phe Leu Asn Val Phe 455 460 465	1508
atg agt ggc cgc tct cgt tcc tcc agt gcc gag tcc ttt ggg ctg ttc Met Ser Gly Arg Ser Arg Ser Ser Ser Ala Glu Ser Phe Gly Leu Phe 470 475 480	1556

tcc tgt gtc atc aat ggg gag gag cat gag caa acc cat cgg gct ata Ser Cys Val Ile Asn Gly Glu Glu His Glu Gln Thr His Arg Ala Ile 485 490 495	1604
ttc agg ttt gtg cct cgg cat gaa gat gaa ctt gag ctg gaa gtg gac Phe Arg Phe Val Pro Arg His Glu Asp Glu Leu Glu Leu Glu Val Asp 500 505 510 515	1652
gac cct ctg ctg gtg gag ctg cag gca gaa gac tat tgg tat gag gcc Asp Pro Leu Leu Val Glu Leu Gln Ala Glu Asp Tyr Trp Tyr Glu Ala 520 525 530	1700
tat aac atg cgc act gga gcc cgt ggt gtc ttt cct gcc tac tat gcc Tyr Asn Met Arg Thr Gly Ala Arg Gly Val Phe Pro Ala Tyr Tyr Ala 535 540 545	1748
att gag gtc acc aag gag cct gag cac atg gca gcc ctt gcc aaa aac Ile Glu Val Thr Lys Glu Pro Glu His Met Ala Ala Leu Ala Lys Asn 550 555 560	1796
agc gac tgg att gac cag ttc cgg gtg aag ttc ctg ggc tct gtc cag Ser Asp Trp Ile Asp Gln Phe Arg Val Lys Phe Leu Gly Ser Val Gln 565 570 575	1844
gtt cct tat cac aag ggc aat gat gtc ctc tgt gct gct atg caa aag Val Pro Tyr His Lys Gly Asn Asp Val Leu Cys Ala Ala Met Gln Lys 580 585 590 595	1892
atc gcc acc acc cgc cgg ctc acc gtg cac ttt aac ccg ccc tcc agc Ile Ala Thr Thr Arg Arg Leu Thr Val His Phe Asn Pro Pro Ser Ser 600 605 610	1940
tgt gtc ctt gaa atc agc gtt agg ggt gtc aag ata ggt gtc aaa gct Cys Val Leu Glu Ile Ser Val Arg Gly Val Lys Ile Gly Val Lys Ala 615 620 625	1988
gat gaa gct cag gag gcc aag gga aat aaa tgt agc cac ttt ttc cag Asp Glu Ala Gln Glu Ala Lys Gly Asn Lys Cys Ser His Phe Phe Gln 630 635 640	2036
cta aaa aac atc tct ttc tgt ggg tac cat cca aag aac aac aag tac Leu Lys Asn Ile Ser Phe Cys Gly Tyr His Pro Lys Asn Asn Lys Tyr 645 650 655	2084
ttt ggg ttt atc act aag cac cct gct gac cac cgg ttt gcc tgc cat Phe Gly Phe Ile Thr Lys His Pro Ala Asp His Arg Phe Ala Cys His 660 665 670 675	2132
gtc ttt gtg tct gaa gat tcc acc aaa gcc ctg gca gag tct gtg ggg Val Phe Val Ser Glu Asp Ser Thr Lys Ala Leu Ala Glu Ser Val Gly 680 685 690	2180

ES 2 870 085 T3

cgt gca ttt cag cag ttc tac aag caa ttt gtg gaa tat acc tgt cct 2228
Arg Ala Phe Gln Gln Phe Tyr Lys Gln Phe Val Glu Tyr Thr Cys Pro
695 700 705

aca gaa gat atc tac ttg gag tag cagcaacccc cctctctgca gcccctcagc 2282
Thr Glu Asp Ile Tyr Leu Glu
710

cccaggccag tactaggaca gctgactgct gacaggatgt tgtactgcca cgagagaatg 2342

ggggagttag ggctgttggg gtcggggggc aggggttttg ggagaggcag atgcagttta 2402

ttgtaataata tgggggttaga ttaatctatg gaggacagta caggctctct cggggctggg 2462

gaagggcagg gctgggggtg gggtcaggca tctggccaca aagggggtccc ctagggacag 2522

aggcgctgca ccatcctggg cttgtttcat actagaggcc ctggctttct ggctcttggg 2582

tcctgccttg aaaaagccca gccacctgga agtgtcacct tcccttgccc acctcaccca 2642

gtgccctgag ctcatgctga gccaagcac ctccgaagga ctttccagta aggaaatggc 2702

aacatgtgac agtgagaccc tgttctcatc tgtggggctc cggcagctcc gacccccagc 2762

ctggccagca cgctgaccct ggcaagcttg tgtgttcaaa gaaggagagg gccacagcaa 2822

gccctgcctg ccaggaagg ttccctctca gctggcccca gccactggt cactgtcttg 2882

tcacctggct actactatta aagtgccatt tcttgtctga aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2942

aaaaactcga g 2953

<210> 103

<211> 714

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> descripción de la secuencia: proteína codificada por el límite exón-intrón del gen rIB1 - donante de corte y empalme

<400> 103

Met Ala Arg Leu Ser Pro Gly Met Ala Glu Arg Glu Ser Gly Leu Ser
1 5 10 15

Gly Gly Ala Ala Ser Pro Pro Ala Ala Ser Pro Phe Leu Gly Leu His
20 25 30

ES 2 870 085 T3

Ile Ala Ser Pro Pro Asn Phe Arg Leu Thr His Asp Ile Ser Leu Glu
35 40 45

Glu Phe Glu Asp Glu Asp Leu Ser Glu Ile Thr Asp Glu Cys Gly Ile
50 55 60

Ser Leu Gln Cys Lys Asp Thr Leu Ser Leu Arg Pro Pro Arg Ala Gly
65 70 75 80

Leu Leu Ser Ala Gly Ser Ser Gly Ser Ala Gly Ser Arg Leu Gln Ala
85 90 95

Glu Met Leu Gln Met Asp Leu Ile Asp Ala Ala Ser Asp Thr Pro Gly
100 105 110

Ala Glu Asp Asp Glu Glu Asp Asp Asp Glu Leu Ala Ala Gln Arg Pro
115 120 125

Gly Val Gly Pro Ser Lys Ala Glu Ser Gly Gln Glu Pro Ala Ser Arg
130 135 140

Ser Gln Gly Gln Gly Gln Gly Pro Gly Thr Gly Cys Gly Asp Thr Tyr
145 150 155 160

Arg Pro Lys Arg Pro Thr Thr Leu Asn Leu Phe Pro Gln Val Pro Arg
165 170 175

Ser Gln Asp Thr Leu Asn Asn Asn Ser Leu Gly Lys Lys His Ser Trp
180 185 190

Gln Asp Arg Val Ser Arg Ser Ser Ser Pro Leu Lys Thr Gly Glu Gln
195 200 205

Thr Pro Pro His Glu His Ile Cys Leu Ser Asp Glu Leu Pro Pro Gln
210 215 220

Gly Ser Pro Val Pro Thr Gln Asp Arg Gly Thr Ser Thr Asp Ser Pro
225 230 235 240

ES 2 870 085 T3

Cys Arg Arg Thr Ala Ala Thr Gln Met Ala Pro Pro Ser Gly Pro Pro
245 250 255

Ala Thr Ala Pro Gly Gly Arg Gly His Ser His Arg Asp Arg Ser Ile
260 265 270

Ser Ala Asp Val Arg Leu Glu Ala Thr Glu Glu Ile Tyr Leu Thr Pro
275 280 285

Val Gln Arg Pro Pro Asp Pro Ala Glu Pro Thr Ser Thr Phe Leu Pro
290 295 300

Pro Thr Glu Ser Arg Met Ser Val Ser Ser Asp Pro Asp Pro Ala Ala
305 310 315 320

Tyr Ser Val Thr Ala Gly Arg Pro His Pro Ser Ile Ser Glu Glu Asp
325 330 335

Glu Gly Phe Asp Cys Leu Ser Ser Pro Glu Gln Ala Glu Pro Pro Gly
340 345 350

Gly Gly Trp Arg Gly Ser Leu Gly Glu Pro Pro Pro Pro Pro Arg Ala
355 360 365

Ser Leu Ser Ser Asp Thr Ser Ala Leu Ser Tyr Asp Ser Val Lys Tyr
370 375 380

Thr Leu Val Val Asp Glu His Ala Gln Leu Glu Leu Val Ser Leu Arg
385 390 395 400

Pro Cys Phe Gly Asp Tyr Ser Asp Glu Ser Asp Ser Ala Thr Val Tyr
405 410 415

Asp Asn Cys Ala Ser Ala Ser Ser Pro Tyr Glu Ser Ala Ile Gly Glu
420 425 430

Glu Tyr Glu Glu Ala Pro Gln Pro Arg Pro Pro Thr Cys Leu Ser Glu
435 440 445

ES 2 870 085 T3

Asp Ser Thr Pro Asp Glu Pro Asp Val His Phe Ser Lys Lys Phe Leu
450 455 460

Asn Val Phe Met Ser Gly Arg Ser Arg Ser Ser Ser Ala Glu Ser Phe
465 470 475 480

Gly Leu Phe Ser Cys Val Ile Asn Gly Glu Glu His Glu Gln Thr His
485 490 495

Arg Ala Ile Phe Arg Phe Val Pro Arg His Glu Asp Glu Leu Glu Leu
500 505 510

Glu Val Asp Asp Pro Leu Leu Val Glu Leu Gln Ala Glu Asp Tyr Trp
515 520 525

Tyr Glu Ala Tyr Asn Met Arg Thr Gly Ala Arg Gly Val Phe Pro Ala
530 535 540

Tyr Tyr Ala Ile Glu Val Thr Lys Glu Pro Glu His Met Ala Ala Leu
545 550 555 560

Ala Lys Asn Ser Asp Trp Ile Asp Gln Phe Arg Val Lys Phe Leu Gly
565 570 575

Ser Val Gln Val Pro Tyr His Lys Gly Asn Asp Val Leu Cys Ala Ala
580 585 590

Met Gln Lys Ile Ala Thr Thr Arg Arg Leu Thr Val His Phe Asn Pro
595 600 605

Pro Ser Ser Cys Val Leu Glu Ile Ser Val Arg Gly Val Lys Ile Gly
610 615 620

Val Lys Ala Asp Glu Ala Gln Glu Ala Lys Gly Asn Lys Cys Ser His
625 630 635 640

Phe Phe Gln Leu Lys Asn Ile Ser Phe Cys Gly Tyr His Pro Lys Asn
645 650 655

ES 2 870 085 T3

Asn Lys Tyr Phe Gly Phe Ile Thr Lys His Pro Ala Asp His Arg Phe
660 665 670

Ala Cys His Val Phe Val Ser Glu Asp Ser Thr Lys Ala Leu Ala Glu
675 680 685

Ser Val Gly Arg Ala Phe Gln Gln Phe Tyr Lys Gln Phe Val Glu Tyr
690 695 700

Thr Cys Pro Thr Glu Asp Ile Tyr Leu Glu
705 710

<210> 104

<211> 711

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> descripción de la secuencia: secuencia de la proteína IB1 humana

<400> 104

Met Ala Glu Arg Glu Ser Gly Gly Leu Gly Gly Gly Ala Ala Ser Pro
1 5 10 15

Pro Ala Ala Ser Pro Phe Leu Gly Leu His Ile Ala Ser Pro Pro Asn
20 25 30

Phe Arg Leu Thr His Asp Ile Ser Leu Glu Glu Phe Glu Asp Glu Asp
35 40 45

Leu Ser Glu Ile Thr Asp Glu Cys Gly Ile Ser Leu Gln Cys Lys Asp
50 55 60

Thr Leu Ser Leu Arg Pro Pro Arg Ala Gly Leu Leu Ser Ala Gly Gly
65 70 75 80

Gly Gly Ala Gly Ser Arg Leu Gln Ala Glu Met Leu Gln Met Asp Leu
85 90 95

ES 2 870 085 T3

Ile Asp Ala Thr Gly Asp Thr Pro Gly Ala Glu Asp Asp Glu Glu Asp
 100 105 110

Asp Asp Glu Glu Arg Ala Ala Arg Arg Pro Gly Ala Gly Pro Pro Lys
 115 120 125

Ala Glu Ser Gly Gln Glu Pro Ala Ser Arg Gly Gln Gly Gln Ser Gln
 130 135 140

Gly Gln Ser Gln Gly Pro Gly Ser Gly Asp Thr Tyr Arg Pro Lys Arg
 145 150 155 160

Pro Thr Thr Leu Asn Leu Phe Pro Gln Val Pro Arg Ser Gln Asp Thr
 165 170 175

Leu Asn Asn Asn Ser Leu Gly Lys Lys His Ser Trp Gln Asp Arg Val
 180 185 190

Ser Arg Ser Ser Ser Pro Leu Lys Thr Gly Glu Gln Thr Pro Pro His
 195 200 205

Glu His Ile Cys Leu Ser Asp Glu Leu Pro Pro Gln Ser Gly Pro Ala
 210 215 220

Pro Thr Thr Asp Arg Gly Thr Ser Thr Asp Ser Pro Cys Arg Arg Ser
 225 230 235 240

Thr Ala Thr Gln Met Ala Pro Pro Gly Gly Pro Pro Ala Ala Pro Pro
 245 250 255

Gly Gly Arg Gly His Ser His Arg Asp Arg Ile His Tyr Gln Ala Asp
 260 265 270

Val Arg Leu Glu Ala Thr Glu Glu Ile Tyr Leu Thr Pro Val Gln Arg
 275 280 285

Pro Pro Asp Ala Ala Glu Pro Thr Ser Ala Phe Leu Pro Pro Thr Glu
 290 295 300

ES 2 870 085 T3

Ser Arg Met Ser Val Ser Ser Asp Pro Asp Pro Ala Ala Tyr Pro Ser
305 310 315 320

Thr Ala Gly Arg Pro His Pro Ser Ile Ser Glu Glu Glu Glu Gly Phe
325 330 335

Asp Cys Leu Ser Ser Pro Glu Arg Ala Glu Pro Pro Gly Gly Gly Trp
340 345 350

Arg Gly Ser Leu Gly Glu Pro Pro Pro Pro Arg Ala Ser Leu Ser
355 360 365

Ser Asp Thr Ser Ala Leu Ser Tyr Asp Ser Val Lys Tyr Thr Leu Val
370 375 380

Val Asp Glu His Ala Gln Leu Glu Leu Val Ser Leu Arg Pro Cys Phe
385 390 395 400

Gly Asp Tyr Ser Asp Glu Ser Asp Ser Ala Thr Val Tyr Asp Asn Cys
405 410 415

Ala Ser Val Ser Ser Pro Tyr Glu Ser Ala Ile Gly Glu Glu Tyr Glu
420 425 430

Glu Ala Pro Arg Pro Gln Pro Pro Ala Cys Leu Ser Glu Asp Ser Thr
435 440 445

Pro Asp Glu Pro Asp Val His Phe Ser Lys Lys Phe Leu Asn Val Phe
450 455 460

Met Ser Gly Arg Ser Arg Ser Ser Ser Ala Glu Ser Phe Gly Leu Phe
465 470 475 480

Ser Cys Ile Ile Asn Gly Glu Glu Gln Glu Gln Thr His Arg Ala Ile
485 490 495

Phe Arg Phe Val Pro Arg His Glu Asp Glu Leu Glu Leu Glu Val Asp
500 505 510

ES 2 870 085 T3

Asp Pro Leu Leu Val Glu Leu Gln Ala Glu Asp Tyr Trp Tyr Glu Ala
515 520 525

Tyr Asn Met Arg Thr Gly Ala Arg Gly Val Phe Pro Ala Tyr Tyr Ala
530 535 540

Ile Glu Val Thr Lys Glu Pro Glu His Met Ala Ala Leu Ala Lys Asn
545 550 555 560

Ser Asp Trp Val Asp Gln Phe Arg Val Lys Phe Leu Gly Ser Val Gln
565 570 575

Val Pro Tyr His Lys Gly Asn Asp Val Leu Cys Ala Ala Met Gln Lys
580 585 590

Ile Ala Thr Thr Arg Arg Leu Thr Val His Phe Asn Pro Pro Ser Ser
595 600 605

Cys Val Leu Glu Ile Ser Val Arg Gly Val Lys Ile Gly Val Lys Ala
610 615 620

Asp Asp Ser Gln Glu Ala Lys Gly Asn Lys Cys Ser His Phe Phe Gln
625 630 635 640

Leu Lys Asn Ile Ser Phe Cys Gly Tyr His Pro Lys Asn Asn Lys Tyr
645 650 655

Phe Gly Phe Ile Thr Lys His Pro Ala Asp His Arg Phe Ala Cys His
660 665 670

Val Phe Val Ser Glu Asp Ser Thr Lys Ala Leu Ala Glu Ser Val Gly
675 680 685

Arg Ala Phe Gln Gln Phe Tyr Lys Gln Phe Val Glu Tyr Thr Cys Pro
690 695 700

Thr Glu Asp Ile Tyr Leu Glu
705 710

<210> 105

<211> 2136

<212> ADN

<213> *Homo sapiens*

<220>

<223> descripción de la secuencia: secuencia de ácido nucleico que codifica para la proteína IB1 humana

<400> 105

ES 2 870 085 T3

atggcggagc gagaaagcgg cggcctggga gggggggccg cgtccccgcc cgccgcctcc	60
ccgttccttg ggctgcacat cgcttcgcct cccaatttca ggctcaccca tgacatcagc	120
ctggaggagt ttgaggatga agacctctcg gagatcactg atgagtgtgg catcagctta	180
cagtgcaaag acaccctgtc cttacggccc ccgcgcgccg ggctgctctc tgcgggcggc	240
ggcggcgcgg ggagccggtt gcaggccgag atgctgcaga tggacctgat cgacgcgacg	300
ggggacactc ccggggccga ggacgacgag gaggacgacg acgaggagcg cgcgcccggg	360
cggccgggag cggggccgcc caaggccgag tccggccagg agccggcgtc ccgcgccag	420
ggccagagcc aaggccagag ccaggggccc ggccagcgggg acacgtaccg gcccaagcgg	480
cccaccacgc tcaacctctt tccgcaggtg ccgcggtctc aggacacact gaataataat	540
tctctgggca aaaagcacag ttggcaggat cgggtgtctc gatcatcctc acccctgaag	600
acaggggagc agacaccacc gcatgaacac atctgcctga gcgatgagct gccccccag	660
agcggccccg cccccaccac agatcgaggc acctccaccg acagcccttg ccgccgcagc	720
acagccaccc agatggcacc tccgggtggt cccctgctg ccccgcttg gggtcggggc	780
cactcgcacg gagaccgaat ccactaccag gccgatgtgc gactagaggc cactgaggag	840
atctacctga cccagtgca gaggcccca gacgtgcag agcccacctc cgccttcctg	900
ccgcccactg agagccggat gtcagtcagc tccgatccag accctgccgc ctacccctcc	960
acggcagggc ggccgcaccc ctccatcagt gaagaggaag agggcttcga ctgcctgtcg	1020
tccccagagc gggtgagcc cccaggcgga gggtagcggg ggagcctggg ggagccgccg	1080
ccacctccac gggcctctct gagctcggac accagcgccc tgtcctatga ctctgtcaag	1140
tacacgctgg tggtagatga gcatgcacag ctggagctgg tgagcctgcg gccgtgcttc	1200

ES 2 870 085 T3

ggagactaca gtgacgagag tgactctgcc accgtctatg acaactgtgc ctccgtctcc	1260
tcgccctatg agtcggccat cggagaggaa tatgaggagg ccccgcggcc ccagccccct	1320
gcctgcctct cggaggactc cacgcctgat gaacccgacg tccattttctc caagaaattc	1380
ctgaacgtct tcatgagtgg ccgctccgc tcctccagtg ctgagtcctt cgggctgttc	1440
tcctgcatca tcaacgggga ggagcaggag cagaccacc gggccatatt caggtttgtg	1500
cctcgacacg aagacgaact tgagctggaa gtggatgacc ctctgctagt ggagctccag	1560
gctgaagact actggtacga ggctacaac atgcgcactg gtgcccgggg tgtctttcct	1620
gcctattacg ccatcgaggt caccaaggag cccgagcaca tggcagccct ggccaaaaac	1680
agtgactggg tggaccagtt ccgggtgaag ttcctgggct cagtccaggt tccctatcac	1740
aaggccaatg acgtcctctg tgctgctatg caaaagattg ccaccacccg ccggctcacc	1800
gtgcacttta acccgccctc cagctgtgtc ctggagatca gcgtgcgggg tgtgaagata	1860
ggcgtcaagg ccgatgactc ccaggaggcc aaggggaata aatgtagcca ctttttccag	1920
ttaaaaaaca tctctttctg cgatatcat ccaaagaaca acaagtactt tgggttcac	1980
accaagcacc ccgccacca ccggtttgcc tgccacgtct ttgtgtctga agactccacc	2040
aaagccctgg cagagtccgt ggggagagca ttccagcagt tctacaagca gtttgtggag	2100
tacacctgcc ccacagaaga tatctacctg gagtag	2136

REIVINDICACIONES

1. Péptido inhibidor de JNK que comprende o consiste en la secuencia de D-aminoácidos de SEQ ID NO: 11, para su uso en el tratamiento de la cistitis, en particular la cistitis intersticial.
2. Ácido nucleico aislado que codifica para el péptido inhibidor de JNK según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de la cistitis, en particular la cistitis intersticial.
3. Vector que comprende el ácido nucleico según la reivindicación 2, para su uso en el tratamiento de la cistitis, en particular la cistitis intersticial.
4. Célula que comprende el vector según la reivindicación 3, para su uso en el tratamiento de la cistitis, en particular la cistitis intersticial.

10

Secuencias peptídicas, ser humano, ratón y rata

		::: **:	
	IB2	:	IPSPVEEPHKHRPTTLRL--TTLGAQDS
A	IB1	:	PGTGCGDTYRPKRPTTLNLFPPQVPRSQDT
	c-Jun	:	GAYGSNPKILKQSMTLNLADPVGNLKPH
	ATF2	:	TNEDHLAVHKKHHEMTLKFGPARNDSVIV
		:	: . . ***** * **: :
B	L-IB1(s)	:	---RPKRPTTLNLFPPQVPRSQD
	L-IB1	:	DTYRPKRPTTLNLFPPQVPRSQDT
			° ° °
	L-TAT:	:	NH ₂ -GRKKRRQRRR-COOH
	L-TAT-IB1(s)	:	NH ₂ -GRKKRRQRRRPP---RPKRPTTLNLFPPQVPRSQD-COOH
	L-TAT-IB1	:	NH ₂ -GRKKRRQRRRPPDTYRPKRPTTLNLFPPQVPRSQDT-COOH
C			
	D-TAT	:	NH ₂ -RRRQRRKKRG-COOH
	D-TAT-IB1(s)	:	NH ₂ --DQSRPVQPFNLNLTTPRKPR---PPRRRQRRKKRG-COOH
	D-TAT-IB1	:	NH ₂ -TDQSRPVQPFNLNLTTPRKPRYTDPRRRQRRKKRG-COOH

Fig. 1

Secuencias genéricas, ser humano, ratón y rata

L-genérico-TAT(s) :	NH ₂ -X _n ^b -RKKRRQRRR-X _n ^b -COOH
L-TAT-IB (genérico)(s):	NH ₂ -X _n ^b -RKKRRQRRR-X _n ^b -X _n ^a -RPTTLXLXXXXXXXXQD-X _n ^b -COOH
L-TAT-IB (genérico) :	NH ₂ -XXXXXXXXRKKRRQRRRXXXXXXXXXXRPTTLXXXXXXXXQDS/TX-COOH
D-genérico-TAT(s) :	NH ₂ -X _n ^b -RRRQRRKKR-X _n ^b -COOH
D-TAT-IB (genérico)(s):	NH ₂ -X _n ^b -DQXXXXXXXXLTLTPR-X _n ^a -X _n ^b -RRRQRRKKR-X _n ^b -COOH
D-TAT-IB (genérico) :	NH ₂ -XT/SDQXXXXXXXXLTLTPRXXXXXXXXXXRRRQRRKKRXXXXXXXXX-COOH

Fig. 2

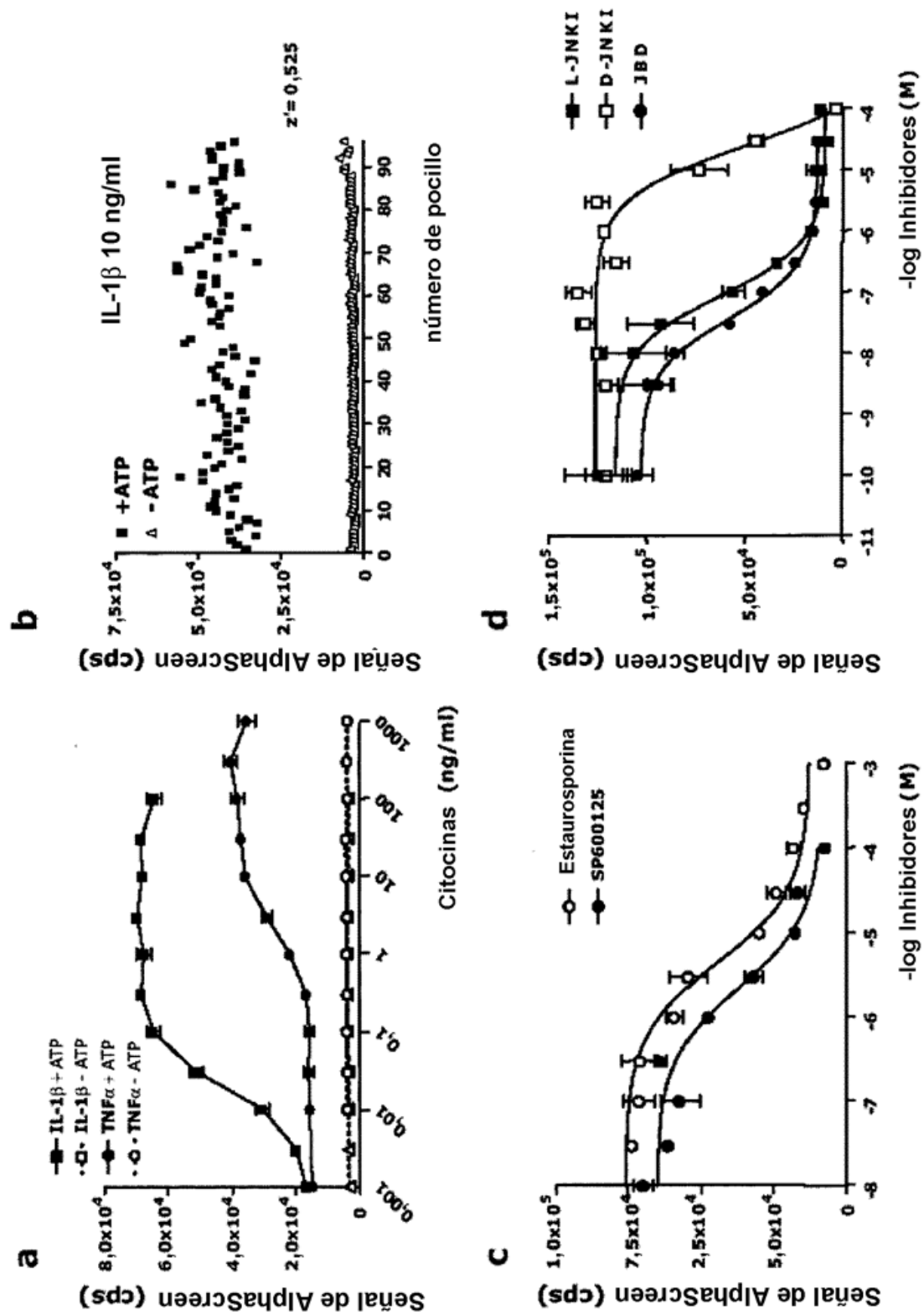


Fig. 3