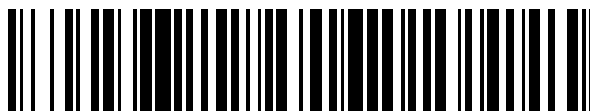


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 742 179**

51 Int. Cl.:

A61K 38/22 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.06.2015 PCT/EP2015/064028**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.12.2015 WO15197572**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.06.2015 E 15731560 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2019 EP 3169348**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden agonistas del receptor de orexina-1 OX1R para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino**

30 Prioridad:

24.06.2014 EP 14305990

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.02.2020

73 Titular/es:

**INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA
RECHERCHE MÉDICALE (INSERM) (33.3%)
101, rue de Tolbiac**

**75013 Paris, FR;
UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT (PARIS 7) (33.3%) y
ASSISTANCE PUBLIQUE-HÔPITAUX DE PARIS
(33.3%)**

72 Inventor/es:

**COUVINEAU, ALAIN;
VOISIN, THIERRY;
MESSAL, NASSIMA;
OGIER-DENIS, ERIC y
TRETON, XAVIER**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 742 179 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

Composiciones farmacéuticas que comprenden agonistas del receptor de orexina-1 OX1R para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino

Campo de la invención

- 5 Se describen en este documento métodos y composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino.

Antecedentes de la invención

- La enfermedad inflamatoria del intestino (EII), incluida la enfermedad de Crohn (EC) y la CU afecta a aproximadamente 1,5 millones de europeos, y su inicio máximo es en personas de 15 a 30 años de edad. La incidencia de EII sigue aumentando en los países en desarrollo. En Francia, se han estimado 64.399 pacientes con CU a partir de los registros de la agencia de seguridad sanitaria de 2008. La CU involucra al recto y puede afectar a parte del colon o todo el colon (pancolitis) en un patrón ininterrumpido. Los cambios en la dieta, el uso de antibióticos, los factores de riesgo ambiental y la microflora intestinal están involucrados en la patogénesis de la EII y han contribuido a la mayor prevalencia de la EII durante el siglo pasado.
- A pesar de los enormes avances en la comprensión por parte de los inventores de la patobiología de la EII, los tratamientos actuales no son eficientes para controlar la enfermedad a largo plazo. De hecho, del 15 al 25% de los pacientes con CU todavía son operados (colectomía total) y los tratamientos más potentes (anticuerpos anti-TNF) proporcionan una remisión completa al año de tratamiento en solo el 30% de los pacientes inscritos en ensayos clínicos. Además, la CU aumenta el riesgo de cáncer colorrectal (18% a los 30 años). Recientemente, los costos médicos directos anuales estimados por paciente de la CU oscilaron entre \$ 6217 y \$ 11 477 en los EE. UU. y entre € 8 949 y € 10 395 en Europa. Las hospitalizaciones representaron el 41-55% de los costos médicos directos. Los costos indirectos representaron aproximadamente un tercio de los costos totales en los Estados Unidos y 54-68% en Europa. La carga económica total de la UC se estimó en \$ 8,1-14,9 mil millones anuales en los EE. UU. y en € 12,5-29,1 mil millones en Europa. Los costos directos totales fueron de \$ 3,4-8,6 mil millones en los Estados Unidos y € 5,4-12,6 mil millones en Europa. Los costos directos, las hospitalizaciones y las cirugías aumentaron con el empeoramiento de la gravedad de la enfermedad. La CU es una enfermedad costosa y las hospitalizaciones contribuyen significativamente a los costos médicos directos, y los costos indirectos son considerables. Se requiere un mejor control médico de la enfermedad. Hasta ahora, los tratamientos actuales se utilizan empíricamente en la CU. Se dirigen principalmente al sistema inmunitario y la inflamación (aminosalicilatos, esteroides e inmunomoduladores), mientras que los nuevos tratamientos que se dirigen a las anomalías epiteliales (es decir, el estrés ER, el estrés oxidativo) probablemente serán más efectivos (y mejor tolerados), para mantener una remisión prolongada o incluso para curar la CU. Por lo tanto, los medicamentos que previenen los defectos epiteliales primarios son obligatorios para controlar mejor la CU, mejorar la calidad de vida del paciente, evitar complicaciones terminales y reducir considerablemente los costos de la atención de la CU.
- Las orexinas (orexina-A y orexina-B) son péptidos hipotalámicos involucrados en el control del sueño/vigilia que interactúan con dos subtipos de GPCR de clase A, OX1R y OX2R. La activación de estos receptores por orexinas induce normalmente agentes transitorios celulares de calcio a través de rutas dependientes e independientes de Gq. Recientemente se ha demostrado que OX1R se expresaba de forma altamente ectópica en líneas celulares de cáncer digestivo derivadas de cánceres de colon, páncreas e hígado en los que las orexinas: 1) inducen una fuerte apoptosis mitocondrial; 2) inducen una fuerte inhibición del crecimiento tumoral en ratones desnudos xenoinjertados con células cancerosas. Estos efectos fueron mediados por un mecanismo original que implica: i) la presencia de dos secuencias ITIM (motivo inhibidor del inmunoreceptor de tirosina) en OX1R que están fosforiladas en tirosina en presencia de orexinas; ii) el reclutamiento y la activación de la tirosina fosfatasa SHP-2, que es responsable de la apoptosis mitocondrial implicando la liberación de citocromo c desde las mitocondrias al citosol y la activación de caspasa-3 y caspasa-7. Sin embargo, la participación de las orexinas en el tratamiento de la EII nunca se ha investigado.

Sumario

- Como se define en las reivindicaciones, la presente invención se refiere a al menos un agonista de OX1R para usar en un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria intestinal en un sujeto que lo necesita, en el que el agonista de OX1R es un polipéptido que tiene al menos un 70% de identidad con la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3 o SEQ ID NO: 4.

Descripción detallada

- Los inventores han demostrado que OX1R se detectaba en epitelios humanos de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), incluida la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa (CU). En base a estas observaciones, se ha investigado el efecto de la Orexina A (OxA) en la inflamación aguda en ratones tratados con Dextrano Sulfato de Sodio (DSS) y se ha demostrado que el tratamiento con OxA de ratones tratados con DSS mejora el Índice de Actividad de la Enfermedad (DAI) y también el aspecto histológico del epitelio de colon. Además, el OxA reduce la

secreción de citocinas "proinflamatorias" como la TNF α , IL6, homólogo de IL8 e IL1B en extractos de colon de ratones con colitis inducida por DSS. El desarrollo reciente de un nuevo modelo de ratón espontáneo tipo UC (ratones EXCY2, documento WO/2012/140516) es ideal para estudiar el efecto de OxA en la colitis espontánea. Los inventores han demostrado que el tratamiento con OxA protegía de la colitis severa en ratones EXCY2 de 10 semanas de edad. De hecho, los ratones EXCY2 tratados con OxA exhibieron una mucosa colónica normal en comparación con los ratones EXCY2 tratados con vehículo. Además, el sistema OxA/OXIR indujo dos vías principales desreguladas involucradas en la aparición de colitis, es decir, estrés oxidativo y estrés ER, tanto en ratones EXCY2 como en células Caco2. Estos resultados indican que los agonistas OX1R son adecuados para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.

- 10 Por consiguiente se describe en este documento un método para tratar una enfermedad inflamatoria intestinal en un sujeto que lo necesita que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agonista de OX1R.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" denota un mamífero, tal como un roedor, un felino, un canino y un primate. Preferiblemente, un sujeto como se describe en este documento es un ser humano.

- 15 Como se usa en el presente documento, la expresión "enfermedad inflamatoria intestinal" tiene su significado general en la técnica y se refiere a cualquier enfermedad inflamatoria que afecte al intestino. La expresión incluye, entre otras, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, especialmente la enfermedad de Crohn en un estado que afecta específicamente al colon con o sin ileitis, colitis microscópica (colitis linfocítica y colitis colágena), colitis infecciosa causada por bacterias o virus, colitis por radiación, colitis isquémica, colitis pediátrica, colitis indeterminada y trastornos intestinales funcionales (síntomas descritos sin anomalías anatómicas evidentes). En algunas realizaciones, el método descrito en este documento es particularmente adecuado para el tratamiento de la colitis ulcerosa.

- 25 Como se usa en el presente documento, "tratamiento" o "tratar" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen resultados clínicos. Para los fines de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, entre otros, uno o más de los siguientes: aliviar uno o más síntomas resultantes de la enfermedad, disminuir la extensión de la enfermedad, estabilizar la enfermedad (por ejemplo, prevenir o retrasar el empeoramiento de la enfermedad), prevenir o retrasar la propagación de la enfermedad, prevenir o retrasar la recurrencia de la enfermedad, retrasar o demorar la progresión de la enfermedad, mejorar el estado de la enfermedad, proporcionar una remisión (parcial o total) de la enfermedad, disminuyendo la dosis de uno o más medicamentos necesarios para tratar la enfermedad, retrasando la progresión de la enfermedad, aumentando la calidad de vida y/o prolongando la supervivencia. El término "tratamiento" abarca el tratamiento profiláctico. Como se usa en este documento, el término "prevenir" se refiere a la reducción del riesgo de adquirir o desarrollar una afección dada, o la reducción o inhibición de la recurrencia o dicha afección en un sujeto que no está enfermo, pero que ha estado o puede estar cerca de un sujeto con la enfermedad.

- 35 Como se usa en el presente documento, el término "OX1R" tiene su significado general en la técnica y se refiere al receptor OX1R que abarca 7 dominios transmembrana para orexinas. Una secuencia de aminoácidos ejemplar de OX1R se muestra como SEQ ID NO: 1.

SEQ ID NO: 1: receptor de orexina humana- 1 OX1R

1 mepsatpga q mgvppgsrep spvppdyede flrylwr dyl ypkqyewvli aayvavfvva

61 lvgntlvcla vwrnhhmrtv tnyfivnlsl advlvtaiel pasllvdite swlfghalck

121 vipylqavsv svavltlsfi aldrwyaich pllfkstart argsilgiwa vslaimvpqa

181 avmecssvlp elantrrlfs vderwaddl ypkiahscff ivtylaplgl mamayfqifr

241 klwgrqipgt tsalvnmwkr psdqlgdleq glsgepqprg raflaevkqm rarrktakml

301 mvvllvfalc ylpisvlnvl krvgfmfrqa sdreavyacf tfshwlvyan saanpiinyf

361 lsgkfreqfk aafscclpgl gpcgslkaps prssashksl slqsrcsisk ischvvltsv

421 ttvlp

- 40 Por consiguiente, como se usa en el presente documento, la expresión "agonista de OX1R" se refiere a cualquier compuesto natural o que no pueda unirse a OX1R y promueva la actividad de OXIR. En particular, un método fácil para determinar si un compuesto es un agonista de OX1R consiste en determinar si el candidato puede inducir una liberación transitoria de calcio en una célula que expresa OX1R. En algunos otros aspectos, un compuesto es un agonista de OX1R cuando induce la apoptosis de líneas celulares cancerosas que expresan OX1R (por ejemplo, líneas celulares de cáncer colorrectal). De hecho, OX1R promueve la apoptosis en las líneas celulares de cáncer a través de un mecanismo que no está relacionado con la activación de la fosfolipasa C mediada por Gq y los agentes

transitorios celulares de calcio. Las orexinas inducen de hecho la fosforilación de tirosina de 2 motivos basados en tirosina en OX1R, ITIM e ITSM, dando como resultado el reclutamiento de la fosfotirosina fosfatasa SHP-2, cuya activación es responsable de la apoptosis mitocondrial (Voisin T, El Firar A, Rouyer-Fessard C, Gratio V, Laburthe M. "A hallmark of immunoreceptor, the tyrosine-based inhibitory motif ITIM, is present in the G protein-coupled receptor OX1R for orexins and drives apoptosis: a novel mechanism". FASEB J. 2008 Jun;22(6):1993-2002; El Firar A, Voisin T, Rouyer-Fessard C, Ostuni MA, Couvineau A, Laburthe M. "Discovery of a functional immunoreceptor tyrosine-based switch motif in a 7-transmembrane-spanning receptor: role in the orexin receptor OX1R-driven apoptosis". FASEB J. 2009 Dic; 23 (12): 4069-80. doi: 10.1096/fj.09-131367. Epub 6 de agosto de 2009) de la activación de las rutas de transducción de señales que implican el reclutamiento de SHP-2 y la inducción de la apoptosis de la célula, independientemente de la liberación transitoria del calcio.

En una realización, el agonista OX1R es un polipéptido. En una realización particular, el polipéptido es un equivalente funcional de Orexin-A u Orexin-B.

Como se utiliza en este documento, el término "Orexin-A" tiene su significado general en la técnica y se refiere a la secuencia de aminoácidos como se muestra en SEQ ID NO:2.

Orexin-A: $\text{peplpdccrqk tcscriyell hgaghaagi ltlx}$ (SEQ ID NO:2)

pe significa ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico (Xaa: ácido pirrolidona-carboxílico).

Como se utiliza en este documento, el término "orexin-B" tiene su significado general en la técnica y se refiere a la secuencia de aminoácidos que se muestra en SEQ ID NO:3.

Orexin-B: $\text{fsgppglqgr lqrlqasgn haagiltm}$ (SEQ ID NO:3) o $\text{glqgr lqrlqasgn haagiltm}$ (SEQ ID NO:4).

Tal como se utiliza en el presente documento, un "equivalente funcional de orexin" es un polipéptido que es capaz de unirse a OX1R, promoviendo así una actividad OX1R de acuerdo con la invención. La expresión "equivalente funcional" incluye fragmentos, mutantes y muteínas de Orexin-A y Orexin-B. La expresión "funcionalmente equivalente" incluye así cualquier equivalente de orexinas (es decir, Orexin-A u Orexin-B) obtenidas mediante la alteración de la secuencia de aminoácidos, por ejemplo, mediante una o más deleciones de aminoácidos, sustituciones o adiciones de modo que el análogo proteico retenga la capacidad de unirse a OX1R y promueva una actividad de OX1R de acuerdo con la invención (por ejemplo, la apoptosis de la célula cancerosa). Las sustituciones de aminoácidos se pueden hacer, por ejemplo, por mutación puntual del ADN que codifica la secuencia de aminoácidos.

En algunas realizaciones, el equivalente funcional tiene al menos un 70% de identidad con respecto a la proteína correspondiente. Según la invención, una primera secuencia de aminoácidos que tenga al menos el 70% de identidad con una segunda secuencia de aminoácidos significa que la primera secuencia tiene 70; 71; 72; 73; 74; 75; 76; 77; 78; 79; 80; 81; 82; 83; 84; 85; 86; 87; 88; 89; 90; 91; 92; 93; 94; 95; 96; 97; 98; o 99% de identidad con la segunda secuencia de aminoácidos y que conserva las propiedades biológicas de dicha segunda secuencia de aminoácidos. La identidad de la secuencia de aminoácidos se determina preferentemente utilizando un algoritmo de alineación de secuencia adecuado y parámetros predeterminados, como BLAST P (Karlin y Altschul, 1990).

La expresión "un fragmento funcionalmente equivalente", tal como se utiliza en el presente documento, también puede significar cualquier fragmento o conjunto de fragmentos de Orexin que se una a OX1R y promueva la actividad de OX1R de acuerdo con la invención. En consecuencia, la presente invención proporciona un polipéptido que comprende aminoácidos consecutivos que tienen una secuencia que corresponde a la secuencia de al menos una parte de Orexin-A u Orexin-B, cuya parte se une a OX1R y promueve la actividad de OX1R de acuerdo con la invención.

Los polipéptidos descritos en este documento pueden ser producidos por cualquier medio adecuado, como será evidente para los expertos en la técnica. Con el fin de producir cantidades suficientes de polipéptidos o equivalentes funcionales de los mismos para su uso de acuerdo con la presente invención, la expresión puede lograrse convenientemente mediante el cultivo en condiciones apropiadas de células huésped recombinantes que contengan el polipéptido descrito en este documento. En particular, el polipéptido se produce por medios recombinantes, por expresión de una molécula de ácido nucleico de codificación. Los sistemas de clonación y expresión de un polipéptido en una variedad de diferentes células huésped son habituales. Cuando se expresa en forma recombinante, el polipéptido se genera en particular por su expresión a partir de un ácido nucleico de codificación en una célula huésped. Se puede utilizar cualquier célula huésped, dependiendo de los requisitos individuales de un sistema en particular. Las células huésped adecuadas incluyen células bacterianas de mamíferos, células vegetales, levaduras y sistemas de baculovirus. Las líneas celulares de mamíferos disponibles en la técnica para la expresión de un polipéptido heterólogo incluyen células de ovario de hámster chino, células HeLa, células renales de hámster bebé y muchas otras. Las bacterias también son huéspedes preferidos para la producción de proteína recombinante, debido a la facilidad con la que las bacterias pueden ser manipuladas y cultivadas. Un huésped bacteriano común y preferido es *E. coli*.

En algunas realizaciones, el polipéptido descrito en este documento es una inmunoadhesina.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "inmunoadhesina" designa moléculas tipo anticuerpos que combinan la especificidad de unión de una proteína heteróloga (una "adhesina" que es capaz de unirse a OX1R) con las funciones efectoras de los dominios constantes de la inmunoglobulina. Estructuralmente, las inmunoadhesinas comprenden una fusión de una secuencia de aminoácidos con la especificidad de unión deseada a OX1R (es decir, es "heteróloga"), y una secuencia del dominio constante de inmunoglobulina. La parte de adhesina de una molécula de inmunoadhesina normalmente es una secuencia de aminoácidos contigua que comprende al menos el sitio de unión para OX1R. En una realización, la adhesina comprende los polipéptidos caracterizados por SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3 o SEQ ID NO:4. La secuencia del dominio constante de inmunoglobulina en la inmunoadhesina puede obtenerse a partir de cualquier inmunoglobulina, como los subtipos IgG-1, IgG-2, IgG-3 o IgG-4, IgA (incluidos IgA-1 e IgA-2), IgE, IgD o IgM.

La secuencia de inmunoglobulina, aunque no necesariamente, normalmente es un dominio constante de inmunoglobulina (región Fc). Las inmunoadhesinas pueden poseer muchas de las valiosas propiedades químicas y biológicas de los anticuerpos humanos. Dado que las inmunoadhesinas se pueden construir a partir de una secuencia de proteínas humanas con la especificidad deseada vinculada a una bisagra de inmunoglobulina humana adecuada y una secuencia de dominio constante (Fc), la especificidad de unión de interés se puede lograr utilizando componentes completamente humanos. Estas inmunoadhesinas son mínimamente inmunogénicas para el paciente y son seguras para un uso crónico o repetido.

En una realización, la región Fc es una región Fc de secuencia nativa. En una realización, la región Fc es una región Fc variante. En otra realización más, la región Fc es una región Fc funcional. Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "región Fc" se utiliza para definir una región C-terminal de una cadena pesada de inmunoglobulina, incluidas las regiones Fc de secuencia nativa y las regiones Fc variantes. Aunque los límites de la región Fc de una cadena pesada de inmunoglobulina pueden variar, la región de la cadena pesada Fc de IgG humana generalmente se define para extenderse desde un residuo de aminoácido en la posición Cys226, o desde Pro230, hasta el extremo carboxilo de la misma. La porción de adhesión y la parte de la secuencia de inmunoglobulina de la inmunoadhesina pueden estar unidas por un enlazante mínimo. La secuencia de inmunoglobulina típicamente, pero no necesariamente, es un dominio constante de inmunoglobulina. El resto de la inmunoglobulina en las quimeras descritas en este documento pueden obtenerse de los subtipos IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4, IgA, IgE, IgD o IgM, pero normalmente IgG1 o IgG3.

Los polipéptidos descritos en el presente documento, fragmentos de los mismos y proteínas de fusión (por ejemplo, la inmunoadhesina) según la invención pueden exhibir modificaciones post-traduccionales, incluyendo, pero no limitado a glicosilaciones, (por ejemplo, glicosilaciones unidas a N o O), miristilaciones, palmilaciones, acetilaciones y fosforilaciones (por ejemplo, serina/treonina o tirosina).

En realizaciones específicas, se contempla que los polipéptidos utilizados en los métodos terapéuticos en este documento descritos pueden ser modificados con el fin de mejorar su eficacia terapéutica. Dicha modificación de los compuestos terapéuticos puede utilizarse para disminuir la toxicidad, aumentar el tiempo circulatorio o modificar la biodistribución. Por ejemplo, la toxicidad de compuestos terapéuticos potencialmente importantes puede disminuir significativamente por su combinación con una variedad de vehículos portadores de fármacos que modifican la biodistribución. Por ejemplo, la adición de dipéptidos puede mejorar la penetración de un agente circulante en el ojo a través de la barrera sangre-retina mediante el uso de transportadores endógenos.

Una estrategia para mejorar la viabilidad de los medicamentos es la utilización de polímeros solubles en agua. Se ha demostrado que diversos polímeros solubles en agua modifican la biodistribución, mejoran el modo de absorción celular, cambian la permeabilidad a través de barreras fisiológicas; y modifican la velocidad de aclaramiento en el cuerpo. Para lograr un efecto de reconocimiento o liberación sostenida, se han sintetizado polímeros solubles en agua que contienen restos de fármacos como grupos terminales, como parte de la estructura o como grupos pendientes en la cadena de polímeros.

El polietilenglicol (PEG) ha sido ampliamente utilizado como un vehículo para fármacos, dado su alto grado de biocompatibilidad y facilidad de modificación. Se ha demostrado que la unión a varios medicamentos, proteínas y liposomas mejora el tiempo de residencia y disminuye la toxicidad. PEG se puede acoplar a agentes activos a través de los grupos hidroxilo en los extremos de la cadena y a través de otros métodos químicos; sin embargo, el PEG en sí mismo se limita a como máximo dos agentes activos por molécula. En un enfoque diferente, fueron explorados copolímeros de PEG y aminoácidos como nuevos biomateriales que conservarían las propiedades de biocompatibilidad de PEG, pero que tendrían la ventaja añadida de proporcionar numerosos puntos de unión por molécula (proveyendo una mayor carga farmacéutica), pudiendo diseñarse sintéticamente para adaptarse a una variedad de aplicaciones.

Los expertos en la técnica conocen las técnicas de PEGilación para la modificación efectiva de fármacos. Por ejemplo, han sido utilizados polímeros para la administración de medicamentos que consisten en polímeros alternativos de PEG y monómeros trifuncionales como la lisina por VectraMed (Plainsboro, N.J.). Las cadenas PEG (típicamente 2000 daltons o menos) están unidas a grupos α- y ε-amino de lisina a través de enlaces de uretano estables. Tales copolímeros conservan las propiedades deseables de PEG, al tiempo que proporcionan grupos dependientes reactivos (los grupos de ácido carboxílico de lisina) a intervalos estrictamente controlados y

predeterminados a lo largo de la cadena polimérica. Los grupos dependientes reactivos se pueden utilizar para derivación, reticulación o conjugación con otras moléculas. Estos polímeros son útiles para producir fármacos estables y de larga circulación variando el peso molecular del polímero, el peso molecular de los segmentos PEG y el vínculo de escisión entre el fármaco y el polímero. El peso molecular de los segmentos PEG afecta el espaciado del complejo del grupo enlace/fármaco y la cantidad de fármaco por peso molecular del conjugado (los segmentos PEG más pequeños proporcionan una mayor carga de fármacos). En general, el aumento del peso molecular global del conjugado de copolímero de bloque aumentará la vida media circulatoria del conjugado. Sin embargo, el conjugado debe ser fácilmente degradable o tener un peso molecular por debajo del umbral de filtración por limitación glomerular (por ejemplo, menos de 60 kDa).

Además, siendo importante para la estructura polimérica mantener la vida media circulatoria y la biodistribución, los enlaces pueden utilizarse para mantener el agente terapéutico en forma de pro-fármaco hasta que se libere de la estructura polimérica por un desencadenante específico, por lo general, la actividad enzimática en el tejido objetivo. Por ejemplo, este tipo de administración de fármacos activados en tejido es particularmente útil cuando se requiere el suministro a un sitio específico de biodistribución y el agente terapéutico se libera en el sitio de la patología o cerca de éste. Las bibliotecas de grupos enlazantes para su uso en la administración de fármacos activados son conocidas por los expertos en la técnica y pueden basarse en la cinética enzimática, la prevalencia de la enzima activa y la especificidad de la escisión de las enzimas específicas de la enfermedad seleccionadas. Dichos enlazantes pueden utilizarse en la modificación de la proteína o fragmento de la proteína descrita en el presente documento para la administración terapéutica.

Los términos "administrar" o "administración" se refieren al acto de inyectar o administrar físicamente una sustancia tal como existe fuera del cuerpo (por ejemplo, un agonista OX1R descrito en el presente documento) en el sujeto, como, por ejemplo, por la administración mucosa, intradérmica, intravenosa, subcutáneo, intramuscular y/o cualquier otro método de administración física descrito en el presente documento o conocido en la técnica. Cuando se está tratando una enfermedad o un síntoma de la misma, la administración de la sustancia suele producirse después de la aparición de la enfermedad o sus síntomas. Cuando se previene una enfermedad o síntomas de la misma, la administración de la sustancia suele ocurrir antes de la aparición de la enfermedad o sus síntomas.

En algunas realizaciones, el agonista OX1R descrito en este documento se administra al sujeto con una cantidad terapéuticamente eficaz.

Por una "cantidad terapéuticamente eficaz" se entiende una cantidad suficiente de OX1R para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal en una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Se entenderá que el uso diario total de los compuestos y composiciones descritos en este documento será decidido por el médico asistente dentro del alcance de un juicio médico sólido. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier sujeto en particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto; el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los medicamentos utilizados en combinación o coincidentes con el polipéptido específico empleado; y como factores habituales en las artes médicas. Por ejemplo, es correcto dentro de la habilidad técnica iniciar la administración del compuesto a niveles más bajos que los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosis hasta que se logre el efecto deseado. Sin embargo, la dosis diaria de los productos puede variar en una amplia gama de 0,01 a 1.000 mg por adulto por día. En particular, las composiciones contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 250 y 500 mg del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis en el sujeto a tratar. Un medicamento contiene típicamente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo, en particular de 1 mg a aproximadamente 100 mg del ingrediente activo. Una cantidad efectiva de fármaco se suministra normalmente a un nivel de dosificación de 0,0002 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día, especialmente de aproximadamente 0,001 mg/kg a 7 mg/kg de peso corporal por día.

En algunas realizaciones, el agonista OX1R descrito en este documento se administra al sujeto en combinación con un tratamiento estándar. Típicamente, el tratamiento estándar se selecciona del grupo que consiste en corticosteroides, medicamentos inmunosupresores, aminosalicatos sulfasalazina, como Mesalazina (también conocida como ácido 5-aminosalicílico, mesalamina, o 5-ASA. Las formulaciones de marca incluyen Apriso, Asacol, Pentasa, Mezavant, Lialda, Fivasa, Rovasa y Salofalk), Sulfasalazina (también conocida como Azulfidina), Balsalazida (también conocida como Colazal o Colazida (Reino Unido)), Olsalazina (también conocida como Dipentum), inmunosupresores (azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato, rapamicina, ciclosporina y tacrolimus) o tratamientos biológicos como Infliximab, Vedolizumab, Adalimumab, o Vedolizumab, golimumab, tofacitinib.

El agonista OX1R descrito en este documento se combina típicamente con excipientes farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente matrices de liberación sostenida, tales como polímeros biodegradables, que se administrarán en forma de composición farmacéutica. "Farmacéuticamente" o "farmacéuticamente aceptable" se refieren a entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica u otra cuando se administran a un mamífero, especialmente a un ser humano, según corresponda. Un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable se refiere a un relleno sólido, semisólido o líquido no tóxico, diluyente, material

encapsulador o formulación auxiliar de cualquier tipo. En las composiciones farmacéuticas descritas en este documento para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, local o rectal, el principio activo, solo o en combinación con otro principio activo, puede ser administrado en forma de administración unitaria, como una mezcla con soportes farmacéuticos convencionales, a animales y seres humanos.

5 Las formas adecuadas de administración en unidades comprenden formas por vía oral tales como comprimidos, cápsulas de gel, polvos, gránulos y suspensiones o soluciones orales, formas de administración sublingual y bucal, aerosoles, implantes, formas de administración subcutáneas, transdérmicas, tópicas, intraperitoneales, intramusculares, intravenosas, subdérmicas, transdérmicas, intratecales e intranasales y formas de administración rectales. Típicamente, las composiciones farmacéuticas contienen vehículos que son farmacéuticamente aceptables

10 para una formulación capaz de ser inyectable. Pueden ser, en particular, soluciones isotónicas, estériles y salinas (fosfato monosódico o disódico, cloruro de sodio, potasio, calcio o magnesio y similares o mezclas de dichas sales), o composiciones secas, especialmente liofilizadas, que además, dependiendo del caso, de agua esterilizada o solución salina fisiológica, permiten su constitución como soluciones inyectables. Las formas farmacéuticas adecuadas para un uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles o dispersiones; formulaciones incluyendo

15 aceite de sésamo, aceite de cacahuete o propilenglicol acuoso; y polvos estériles para una preparación extemporánea de soluciones inyectables estériles o dispersiones. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista una fácil capacidad de inyección. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe preservarse contra la acción contaminante de microorganismos, como bacterias y hongos. Las soluciones que comprenden los compuestos descritos en este documento como bases

20 libres o sales farmacológicamente aceptables se pueden preparar en agua adecuadamente mezclada con un tensioactivo, como la hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicol líquido, y mezclas de los mismos y en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos. El anticuerpo se puede formular en una composición en forma neutra o salina. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales

25 de adición ácidas (formadas con los grupos amino libres de la proteína) y que se forman con ácidos inorgánicos como, por ejemplo, ácidos clorhídricos o fosfóricos, o ácidos orgánicos como ácidos acético, oxálico, tartárico, mandélico, y similares. Las sales formadas con los grupos carboxilo libre también pueden derivarse de bases inorgánicas como, por ejemplo, hidróxidos de sodio, potasio, amonio, calcio o férricos, y bases orgánicas como isopropilamina, trimetilamina, histidina, procaína y similares. El vehículo también puede ser un disolvente o medio

30 de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, como la lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos puede ser provocada por varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo,

35 parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede ser provocada por el uso en las composiciones de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina. Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando el anticuerpo activo en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con varios de los demás ingredientes enumerados

40 anteriormente, según sea necesario, seguido de la esterilización filtrada. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los demás ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son las técnicas de secado al vacío y liofilización que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente

45 adicional deseado de una solución estéril previamente filtrada del mismo. Tras la formulación, las soluciones se administrarán de una manera compatible con la formulación de dosificación y en una cantidad que sea terapéuticamente eficaz. Las formulaciones se administran fácilmente en una variedad de formas de dosificación, como el tipo de soluciones inyectables descritas anteriormente, pero también se pueden emplear cápsulas de liberación de fármacos y similares. Para la administración parenteral en una solución acuosa, por ejemplo, la solución debe almacenarse adecuadamente en un tampón adecuado si fuera necesario y el diluyente líquido primero

50 vuelto isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas particulares son especialmente adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. En este sentido, los medios acuosos estériles que pueden ser empleados serán conocidos por los expertos en la técnica a la luz de la presente descripción. Por ejemplo, una dosis podría disolverse en 1 ml de solución isotónica de NaCl y añadirse a

55 1000 ml de líquido de hipodermoclisis o inyectarse en el lugar de perfusión propuesto. Alguna variación en la dosis ocurrirá necesariamente dependiendo de la condición del sujeto que está siendo tratado. El responsable de la administración determinará, en cualquier caso, la dosis adecuada para el sujeto individual.

La invención se ilustrará aún más con las siguientes figuras y ejemplos. Sin embargo, estos ejemplos y figuras no deben interpretarse en modo alguno en el sentido de que limitan el alcance de la presente invención.

Figuras

Figura 1: OX1R se expresa altamente en áreas inflamatorias de pacientes con EII, pero no en la mucosa colónica de los controles.

Figura 2: OXA mejora la DAI (puntuación en peso y colitis) de ratones con colitis inducida por DSS. Los ratones fueron tratados por vía oral con DSS al 5% durante 7 días.

Figura 3: Efectos de OXA sobre la secreción de citocinas en ratones con colitis inducida por DSS

Figura 4: Aspecto histológico de la mucosa del colon en ratones tratados con OxA (derecha) y ratones no tratados (izquierda)

Figura 5: OXA mejora la DAI (puntuación en peso y colitis) de ratones con colitis inducida por DSS. Los ratones fueron tratados por vía oral con DSS al 5% durante 7 días en presencia o en ausencia de inyección intraperitoneal diaria de OxA (0,22 μ moles/kg). La puntuación DAI, incluida la pérdida en peso, la gravedad de la diarrea, la presencia de sangre en las heces, la inflamación y el edema se estimaron utilizando una escala que iba de 0 (sin síntomas) a 4 (colitis severa). DSS, sulfato sódico de dextrano; WT, ratones naturales.

Figura 6: Efectos de OXA sobre la secreción de citocinas en ratones EXCY2. Colones de ratones EXCY2 en ratones no tratados (blanco) y tratados con tratamiento de OxA (0,22 μ moles/kg) (negro) se reseccionaron después del sacrificio de los animales. Luego, la extracción de proteínas se realizó por disrupción tisular. Las citocinas se determinaron usando kits de citocinas CBA (véase Materiales y Métodos).

Figura 7: OXA mejora aún más la DAI (puntuación en peso y colitis) de ratones EXCY2 que el tratamiento estándar de ácido 5-aminosalicílico en oro (5-ASA). Los ratones fueron inyectados por vía intraperitoneal o no con OxA (0,22 μ mol/kg) o tratados oralmente con 5-ASA (0,053 g/kg). Se calculó la puntuación DAI que incluye la pérdida de peso, la gravedad de la diarrea, la presencia de sangre en las heces, la inflamación y el edema utilizando una escala que iba de 0 (sin síntomas) a 4 (colitis grave).

Ejemplos

Ejemplo 1

Los inventores han demostrado que OX1R se expresaba en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) humana, incluida la enfermedad de Crohn y la CU. De hecho, el uso de anticuerpos específicos dirigidos contra OX1R en el experimento de inmunohistoquímica (IHC) de aproximadamente 40 muestras de colon inflamadas reveló la presencia ectópica de OX1R tanto en las células epiteliales como en las inmunes (Figura 1). En contraste, OX1R no se expresó en la mucosa colónica normal (Figura 1).

En base a estas observaciones, se ha investigado el efecto de Orexin A (OxA) en la inflamación aguda en ratones tratados con Dextrano Sulfato de Sodio (DSS). OxA fue elegido preferentemente en estos experimentos ya que la presencia de dos puentes disulfuro le confería más estabilidad. El DSS induce una colitis aguda caracterizada por la pérdida de peso, diarrea sanguinolenta, ulceraciones intestinales e infiltraciones con granulocitos. Los resultados de los inventores indican que el tratamiento con OxA en ratones tratados con DSS por vía oral mejora el índice de actividad de la enfermedad (DAI) evaluado midiendo el peso, la longitud del colon, la diarrea y la presencia de sangre en las heces (Figura 2).

Estas observaciones se confirman por el aspecto histológico del epitelio del colon (puntuación histológica por un patólogo gastrointestinal). Por lo tanto, OxA tiene probablemente un efecto antiinflamatorio sobre la colitis inducida por DSS. Para confirmar esta hipótesis, se ha investigado el efecto antiinflamatorio del tratamiento con OxA sobre la secreción de citocinas en extractos de colon de ratones tratados con DSS. El análisis del perfil citoquínico reveló que OxA reduce la secreción de citocinas "proinflamatorias" como homólogos de TNF α , IL6, IL8 e IL1B en extractos de colon de ratones con colitis inducida por DSS (Figura 3). Por el contrario, OxA no tiene ningún efecto sobre la secreción de citocinas INF γ , IL10 e IL12 en extractos de colon (Figura 3).

El modelo de ratón DSS se ha utilizado ampliamente para descifrar la inflamación de la mucosa en la EII, la patogénesis de la CU y los estudios preclínicos. Sin embargo, los ratones muestran susceptibilidades diferenciales y capacidad de respuesta frente a la colitis inducida por DSS dependiendo de su origen genético, género. El modelo DSS es un modelo fiel de inflamación, pero parte de la colitis ulcerosa, en parte por la falta del gradiente de inflamación desde el recto hasta el colon proximal que generalmente se observa en la CU, cualquier desregulación del estrés ER en las células caliciformes se sabe que es un factor etiológico temprano de la CU, y sin complicaciones digestivas o extradigestivas de CU como colangitis y cáncer colorrectal, respectivamente. El uso del modelo de ratones genéticamente modificados representa una buena alternativa al modelo de ratones con colitis inducida químicamente. El desarrollo reciente de un nuevo modelo de ratón espontáneo tipo UC (ratones EXCY2, documento WO/2012/140516) que consta de un doble KO de IL10 y Nox1 (IL10 $^{-/-}$; Nox1 $^{-/-}$) es ideal para estudiar el efecto de OxA sobre la colitis espontánea. De hecho, los ratones EXCY2 1) desarrollan una colitis espontánea a las 6/7 semanas de edad con un gradiente ascendente desde el recto y reproducen todas las características moleculares observadas en la CU incluyendo pérdida de células caliciformes, desregulación del estrés ER, efecto protector del tabaco; 2) cáncer de colon espontáneo a los 8 meses de edad (35-40% de los ratones); 3) desarrollo de colangitis leve.

Los resultados de los inventores indican que el tratamiento con OxA (1 μ M OxA, 2 IP/semana durante 3 semanas) alivió la colitis severa en ratones EXCY2 de 10 semanas de edad, los ratones EXCY2 tratados con OxA exhibieron una mucosa colónica normal (aspecto general de las criptas, tamaño de la cripta, presencia de células caliciformes, ausencia de infiltración de células inmunes) en comparación con ratones EXCY2 tratados con vehículo (Figura 4).

5 Curiosamente, se demostró que OxA/OXIR inducía dos vías principales desreguladas involucradas en la aparición de la colitis (estrés oxidativo y estrés ER) tanto en ratones EXCY2 como en células Caco2.

En conclusión, estos datos indican que 1) OxA podría mostrar propiedades antiinflamatorias originales en el modelo de ratón tratado con DSS; 2) OxA protege fuertemente contra la colitis espontánea desarrollada en el modelo de ratones EXCY2 y desencadena la curación de la mucosa, ciertamente, al controlar las diferentes vías involucradas en el inicio de la CU. Teniendo en cuenta esta prueba de concepto, el sistema orexinas/OXIR representa un objetivo innovador y efectivo en el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino, en particular, en la colitis ulcerosa.

10

Ejemplo 2

OXA mejora la DAI (puntuación en peso y colitis) de los ratones con colitis inducida por DSS.

15 Como se muestra en la figura 5, cuando los ratones con colitis inducida por DSS se trataron con OxA, la puntuación DAI mejoró (aproximadamente en 1,5).

Efectos de OXA sobre la secreción de citocinas en ratones EXCY2. Los datos de los inventores indican que el tratamiento con OxA (0,22 μ moles/kg OxA, 2 IP/semana durante 3 semanas) alivió la colitis severa en ratones EXCY2 de 10 semanas de edad. El patrón citoquínico de los ratones EXCY2 tratados con OxA mostró una fuerte reducción en la secreción de citocinas proinflamatorias que incluyen TNF α , IL6, IFN γ , MCP1 e IL12 (Figura 6). Por el contrario, la secreción de citocinas antiinflamatorias IL10 no cambió (Figura 6). Estos resultados indicaron que OxA tiene un fuerte efecto sobre la respuesta inflamatoria.

20

OXA mejora mejor el DAI (puntuación en peso y colitis) de los ratones EXCY2 que el tratamiento estándar en oro de ácido 5-aminosalicílico (5-ASA). Como se muestra en la Figura 7, el tratamiento con OxA de ratones EXCY2 mostró una puntuación DAI de 1,5 en comparación con los ratones EXCY2 no tratados que tenían una puntuación DAI de 4 correspondiente a colitis severa. El tratamiento de ratones EXCY2 con 5-ASA redujo la puntuación DAI en comparación con los ratones no tratados, es decir, 3 frente a 4, respectivamente. Estos datos demostraron claramente que OxA era más eficiente que el tratamiento estándar en oro de 5-ASA en los síntomas desarrollados en ratones EXCY2.

25

30 Referencias

A lo largo de esta solicitud, diversas referencias describen el estado de la técnica a la que pertenece esta invención.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> INSERM

5 <120> MÉTODOS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES
INFLAMATORIAS DEL INTESTINO

<130> BIO14095 COUVINEAU / MC

10 <160> 4

<170> PatentIn versión 3.3

<210> 1

<211> 425

15 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Glu Pro Ser Ala Thr Pro Gly Ala Gln Met Gly Val Pro Pro Gly
1 5 10 15

Ser Arg Glu Pro Ser Pro Val Pro Pro Asp Tyr Glu Asp Glu Phe Leu
20 25 30

Arg Tyr Leu Trp Arg Asp Tyr Leu Tyr Pro Lys Gln Tyr Glu Trp Val
35 40 45

Leu Ile Ala Ala Tyr Val Ala Val Phe Val Val Ala Leu Val Gly Asn
50 55 60

Thr Leu Val Cys Leu Ala Val Trp Arg Asn His His Met Arg Thr Val
65 70 75 80

Thr Asn Tyr Phe Ile Val Asn Leu Ser Leu Ala Asp Val Leu Val Thr
85 90 95

Ala Ile Cys Leu Pro Ala Ser Leu Leu Val Asp Ile Thr Glu Ser Trp
100 105 110

Leu Phe Gly His Ala Leu Cys Lys Val Ile Pro Tyr Leu Gln Ala Val
115 120 125

Ser Val Ser Val Ala Val Leu Thr Leu Ser Phe Ile Ala Leu Asp Arg
130 135 140

Trp Tyr Ala Ile Cys His Pro Leu Leu Phe Lys Ser Thr Ala Arg Arg
145 150 155 160

Ala Arg Gly Ser Ile Leu Gly Ile Trp Ala Val Ser Leu Ala Ile Met
165 170 175

20

ES 2 742 179 T3

Val Pro Gln Ala Ala Val Met Glu Cys Ser Ser Val Leu Pro Glu Leu
180 185 190

Ala Asn Arg Thr Arg Leu Phe Ser Val Cys Asp Glu Arg Trp Ala Asp
195 200 205

Asp Leu Tyr Pro Lys Ile Tyr His Ser Cys Phe Phe Ile Val Thr Tyr
210 215 220

Leu Ala Pro Leu Gly Leu Met Ala Met Ala Tyr Phe Gln Ile Phe Arg
225 230 235 240

Lys Leu Trp Gly Arg Gln Ile Pro Gly Thr Thr Ser Ala Leu Val Arg
245 250 255

Asn Trp Lys Arg Pro Ser Asp Gln Leu Gly Asp Leu Glu Gln Gly Leu
260 265 270

Ser Gly Glu Pro Gln Pro Arg Gly Arg Ala Phe Leu Ala Glu Val Lys
275 280 285

Gln Met Arg Ala Arg Arg Lys Thr Ala Lys Met Leu Met Val Val Leu
290 295 300

Leu Val Phe Ala Leu Cys Tyr Leu Pro Ile Ser Val Leu Asn Val Leu
305 310 315 320

Lys Arg Val Phe Gly Met Phe Arg Gln Ala Ser Asp Arg Glu Ala Val
325 330 335

Tyr Ala Cys Phe Thr Phe Ser His Trp Leu Val Tyr Ala Asn Ser Ala
340 345 350

Ala Asn Pro Ile Ile Tyr Asn Phe Leu Ser Gly Lys Phe Arg Glu Gln
355 360 365

Phe Lys Ala Ala Phe Ser Cys Cys Leu Pro Gly Leu Gly Pro Cys Gly
370 375 380

Ser Leu Lys Ala Pro Ser Pro Arg Ser Ser Ala Ser His Lys Ser Leu
385 390 395 400

Ser Leu Gln Ser Arg Cys Ser Ile Ser Lys Ile Ser Glu His Val Val
405 410 415

Leu Thr Ser Val Thr Thr Val Leu Pro
420 425

<210> 2
<211> 34
5 <212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
10 <221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ÁCIDO PIRROLIDONA CARBOXÍLICO

<220>
 <221> característica miscelánea
 <222> (34)..(34)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural
 5
 <400> 2
 Xaa Pro Leu Pro Asp Cys Cys Arg Gln Lys Thr Cys Ser Cys Arg Leu
 1 5 10 15
 Tyr Glu Leu Leu His Gly Ala Gly Asn His Ala Ala Gly Ile Leu Thr
 20 25 30
 Leu Xaa
 10
 <210> 3
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 3
 Phe Ser Gly Pro Pro Gly Leu Gln Gly Arg Leu Gln Arg Leu Leu Gln
 1 5 10 15
 15
 Ala Ser Gly Asn His Ala Ala Gly Ile Leu Thr Met
 20 25
 <210> 4
 <211> 23
 <212> PRT
 20
 <213> Homo sapiens
 <400> 4
 Gly Leu Gln Gly Arg Leu Gln Arg Leu Leu Gln Ala Ser Gly Asn His
 1 5 10 15
 Ala Ala Gly Ile Leu Thr Met
 20
 25

REIVINDICACIONES

1. Al menos un agonista de OX1R para usar en un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria intestinal en un sujeto que lo necesite, en el que el agonista de OX1R es un polipéptido que tiene al menos un 70% de identidad con la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3 o SEQ ID NO: 4.
- 5 2. Al menos un agonista de OX1R para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la enfermedad inflamatoria intestinal es colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, especialmente la enfermedad de Crohn en un estado que afecta específicamente al colon con o sin ileitis, colitis microscópica, colitis infecciosa causada por bacterias o por virus, colitis por radiación, colitis isquémica, colitis pediátrica, colitis indeterminada y trastornos intestinales funcionales sin anomalías anatómicas evidentes.
- 10 3. Al menos un agonista de OX1R para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agonista de OX1R es un polipéptido seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3 y SEQ ID NO: 4.
4. Al menos un agonista de OX1R para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agonista de OX1R es una inmunoadhesina que comprende un polipéptido caracterizado por SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3 o SEQ ID NO: 4 fusionados a un dominio Fc.
- 15 5. Al menos un agonista de OX1R para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agonista de OX1R se administra al sujeto en combinación con un tratamiento estándar seleccionado del grupo que consiste en corticosteroides, fármacos inmunosupresores, aminosalicilatos sulfasalazina, tales como Mesalazina, Sulfasalazina, Balsalazida, Olsalazina, inmunosupresores como azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato, rapamicina, ciclosporina y tacrolimus o tratamientos biológicos como Infliximab, Visilizumab, Adalimumab o Vedolizumab,
- 20 golimumab, tofacitinib.

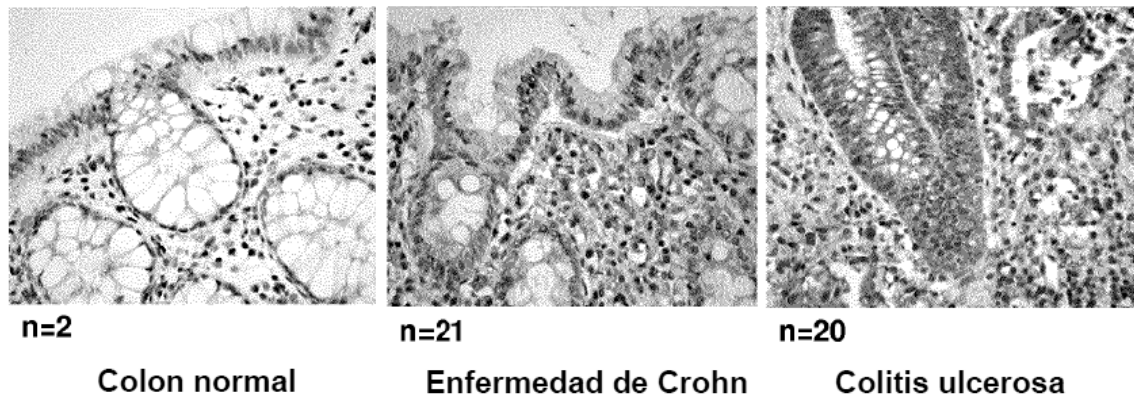


Figura 1

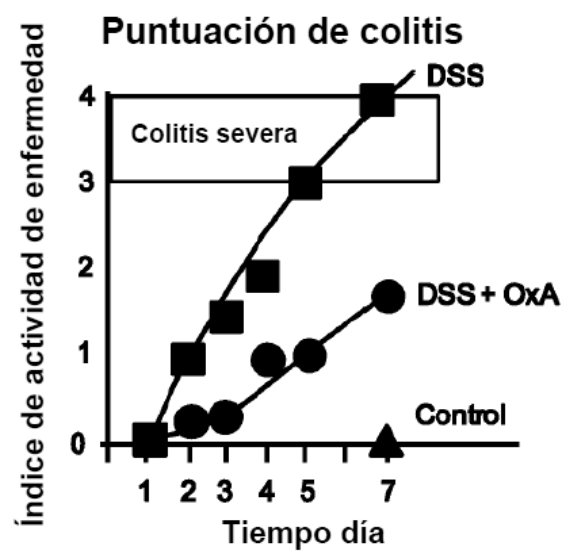
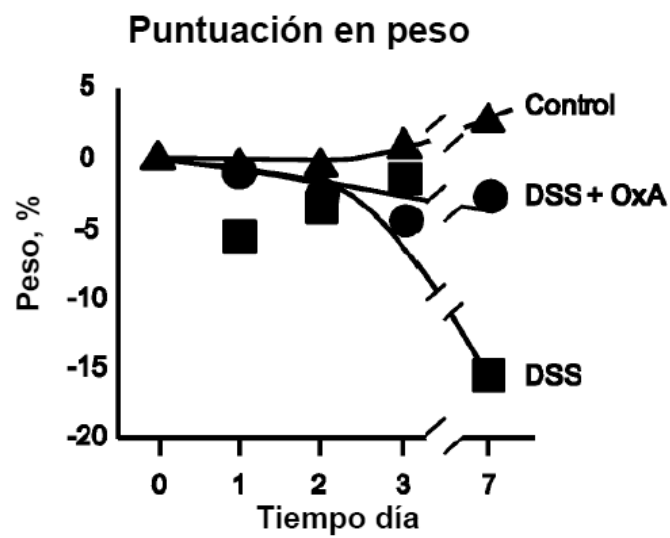


Figura 2

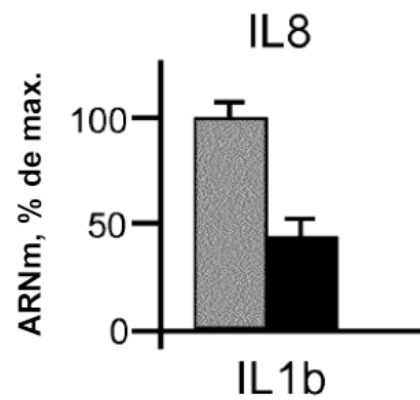
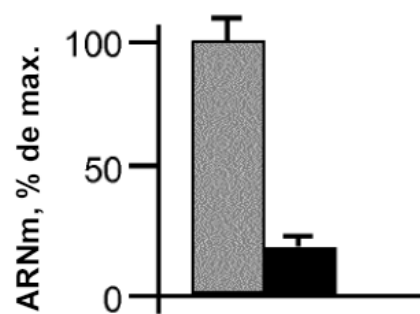
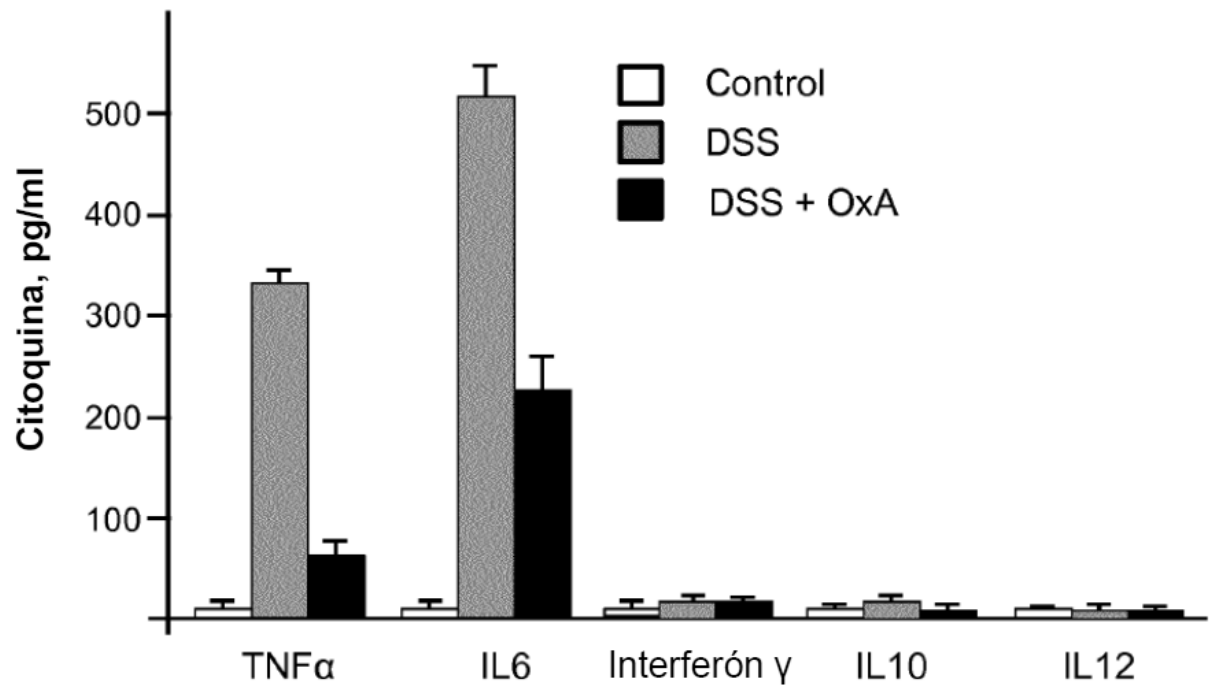


Figura 3

Ratones EXCY2 de 10
semanas (colitis)



Ratones EXCY2 de 10 semanas
Tratamiento con OxA 1 μ M
2 IP/semana durante 3 semanas

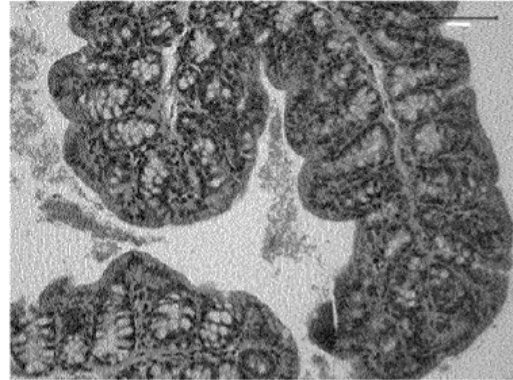


Figura 4



Figura 5

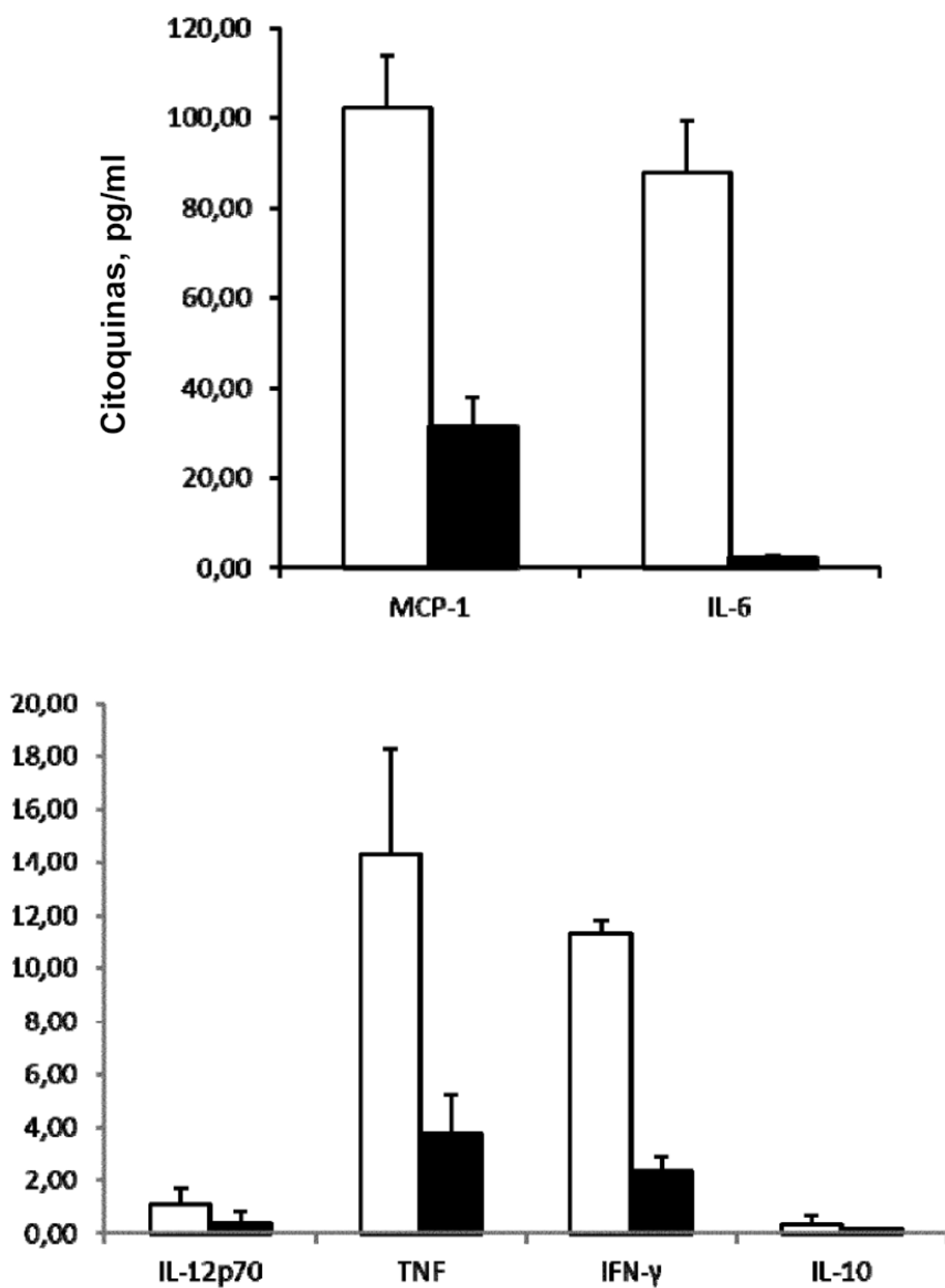


Figura 6

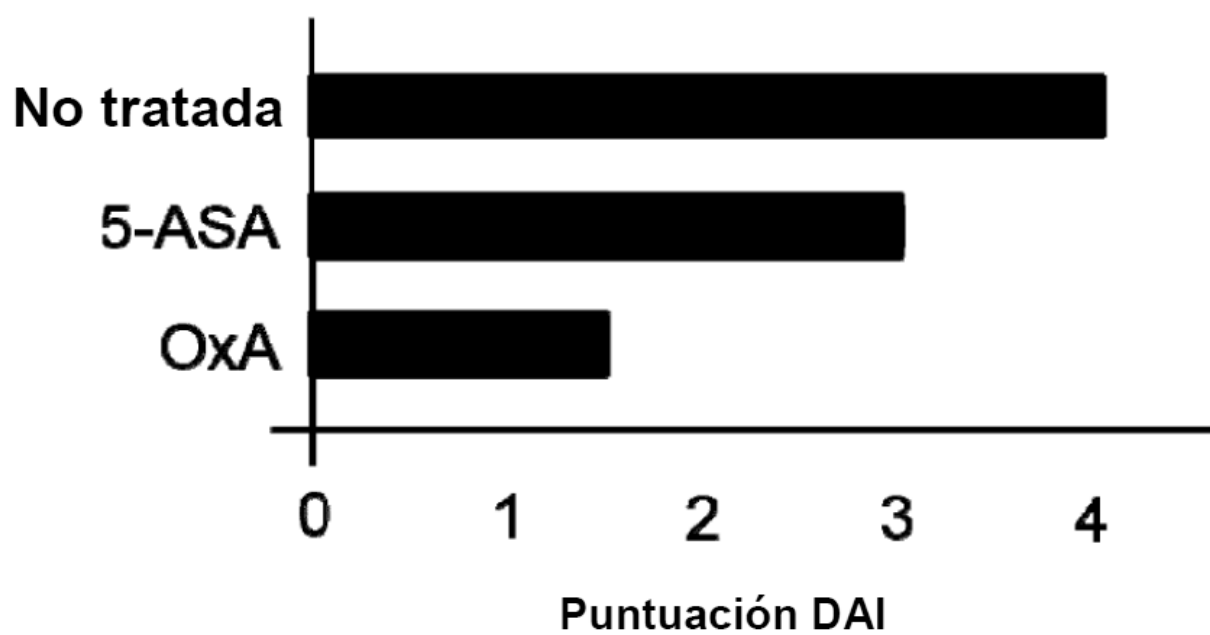


Figura 7