(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 983 470**

(51) Int. Cl.:

A61K 38/18 (2006.01)
C07K 14/81 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2011 E 16195158 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2024 EP 3146977**

(54) Título: **Inhibidores del TFPI y métodos de uso**

(30) Prioridad:

19.03.2010 US 315758 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.10.2024

(73) Titular/es:

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (100.0%)
1-1, Doshomachi 4-chome,Chuo-ku,
Osaka-shi, Osaka, JP

(72) Inventor/es:

DOCKAL, MICHAEL;
HARTMANN, RUDOLF;
FRIES, MARKUS;
SCHEIFLINGER, FRIEDRICH;
EHRLICH, HARTMUT;
REINEKE, ULRICH;
OSTERKAMP, FRANK y
POLAKOWSKI, THOMAS

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

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 del TFPI y métodos de uso

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere generalmente a péptidos que se unen al inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) y sus usos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La hemostasia se basa en la compleja cascada de coagulación, en la que una serie de sucesos mediados por factores de coagulación sanguínea conducen a la conversión de protrombina en trombina. La activación del factor X (FX) es el suceso central de las vías tanto intrínseca como extrínseca de la cascada de la coagulación. La vía extrínseca ha sido propuesta como el principal activador de la cascada de la coagulación (Mackman et al., *Arterioscler. Thromb. Case. Biol.,* 27, 1687-1693 (2007)). El factor tisular (TF) y el factor VII activado (FVIIa) en la circulación interaccionan para formar el "complejo extrínseco", que media la activación del FX. La cascada de coagulación se amplifica por la vía intrínseca, durante la cual la activación sucesiva de los factores XII, XI, IX y VIII da como resultado la formación del complejo "intrínseco" FIXa-FVIIIa que también media la activación del FX. El FX activado promueve la formación de trombina, que es necesaria para que el cuerpo produzca fibrina y contenga eficazmente el sangrado.

Los trastornos hemorrágicos graves, tales como la hemofilia, resultan de la alteración de la cascada de coagulación sanguínea. La hemofilia A, el tipo más común de hemofilia, se debe a una deficiencia del factor VIII, mientras que la hemofilia 8 está asociada con deficiencias del factor IX (FIX). La hemofilia C es causada por una deficiencia en el factor XI (FX1) (Cawthern et al., *Blood*, 91(12), 4581-4592 (1998)). Actualmente no existe cura para la hemofilia y otras enfermedades de la coagulación. La terapia de reemplazo de factor es el tratamiento más común para los trastornos de la coagulación sanguínea. Sin embargo, los factores de coagulación sanguínea normalmente son eliminados del torrente sanguíneo poco después de la administración. Para que sea eficaz, un paciente debe recibir infusiones intravenosas frecuentes de concentrados de factor recombinante o derivados de plasma, lo cual es incómodo, requiere entornos clínicos, es costoso y requiere mucho tiempo. Además, la eficacia terapéutica de la terapia de reemplazo de factor puede disminuir drásticamente tras la formación de anticuerpos inhibidores. Aproximadamente el 30% de los pacientes con hemofilia A grave desarrollan anticuerpos inhibidores que neutralizan el factor VIII (FVIII) (Peerlinck y Hermans, *Haemophilia*, 12, 579-590 (2006)). Existen pocas opciones terapéuticas para pacientes con anticuerpos anti-Factor.

Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica de composiciones para tratar trastornos de la coagulación sanguínea. La invención proporciona dichas composiciones.

Erhardtsen *et al.* (1995) describen que el bloqueo de TFP1 acorta el tiempo de sangrado en conejos con hemofilia A inducida por anticuerpos. La publicación internacional WO 97/09063 A1 describe usos de la inhibición de la actividad del TFPI para el tratamiento del cáncer. El documento US 2003/073638 A1 describe una composición farmacéutica que comprende factor VIIa y anti-TFPI para usar en el tratamiento o profilaxis de episodios hemorrágicos o tratamiento coagulante. La publicación internacional WO 2007/014749 A2 describe métodos para identificar compuestos que modulan el efecto inhibidor del TFPI sobre la actividad del factor tisular y describe composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos identificados mediante dichos métodos.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La invención proporciona un péptido que se une al inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90% de identidad con la SEQ ID NO: 1334.

La invención también proporciona un péptido de unión al TFPI que comprende un homodímero, homomultímero, heterodímero o heteromultímero de dos o más péptidos de la invención.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende el péptido de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona una composición farmacéutica de la invención para usar en un método para tratar a un sujeto que padece un trastorno de la coagulación sanguínea o que corre el riesgo de padecer un trastorno de la coagulación sanguínea.

La invención también proporciona un método para purificar el TFPI, en donde el método comprende a) poner en contacto una muestra que contiene TFPI con el péptido de la invención en condiciones apropiadas para formar un complejo entre el TFPI y el péptido; b) separar el complejo de la muestra; y, opcionalmente, c) disociar el complejo para liberar el TFPI.

La invención también proporciona un polinucleótido que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica (i) un péptido que se une al TFPI que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 95% de identidad con la SEQ ID NO: 1334, o ii) un péptido de unión al TFPI que comprende un homodímero, homomultímero, heterodímero o heteromultímero de dos o más péptidos de la invención.

La invención también proporciona un vector de expresión que comprende el polinucleótido de la invención.

En el presente documento se describen péptidos que se unen al inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), incluidos péptidos antagonistas de TFPI que tienen la capacidad de modular la cascada de la coagulación sanguínea.

En el contexto de la descripción, cualquier péptido que se une al inhibidor de la vía tisular (TFPI) que comprende una secuenciación de aminoácidos que tiene al menos 90% de identidad con la SEQ ID NO: 1334 también se denomina "el péptido de la invención" y "un péptido como se describe en el presente documento".

En algunas realizaciones, el péptido de la invención se une a TFPI-1 (p. ej., TFPI-1α.) y, opcionalmente, mejora la generación de trombina regulada por el TFPI en ausencia de FVIII, FIX y/o FXI. También se proporciona una composición (p. ej., una composición farmacéutica) que comprende el péptido.

En algunas realizaciones, los péptidos de la invención pueden inhibir la actividad del TFPI. Los péptidos de la invención se pueden usar en un método para mejorar la formación de trombina en un sujeto con deficiencia de factor de coagulación, un método para aumentar la formación de coágulos sanguíneos en un sujeto y un método para tratar un trastorno de la coagulación sanguínea en un sujeto. Los métodos comprenden administrar al sujeto un péptido como se proporciona en el presente documento en una cantidad eficaz para mejorar la formación de trombina, una cantidad eficaz para mejorar la formación de coágulos sanguíneos o una cantidad eficaz para tratar el trastorno de la coagulación sanguínea en el sujeto. A menos que se indique explícitamente lo contrario, la descripción proporcionada en el presente documento con respecto a un péptido de la invención o método de la invención se aplica a todos y cada uno de los péptidos de la invención y método de la invención, respectivamente. Un aspecto adicional de la invención incluye un método de purificación de TFPI, en donde el método comprende a) poner en contacto una muestra que contiene TFPI con el péptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 -- 11 en condiciones apropiadas para formar un complejo entre el TFPI y el péptido; b) separar el complejo de la muestra; y, opcionalmente, c) disociar el complejo para liberar el TFPI. Los péptidos de la invención también se pueden usar en la fabricación de un medicamento, un método para dirigirse a una célula que presenta TFPI o un método para tratar o diagnosticar a un sujeto que padece una enfermedad o está en riesgo de padecer una enfermedad.

Los péptidos de la invención también se pueden usar en un método (que no forma parte de la invención) para identificar un compuesto de unión al TFPI, comprendiendo el método (a) poner en contacto un péptido que comprende el dominio de Kunitz 1 del TFPI (KD 1) con un compuesto de ensayo, y (b) detectar la unión del compuesto de ensayo a un sitio de unión del TFPI definido por los restos de aminoácidos de KDI correspondientes a los restos de TFPI humanos Phe28, Lys29, Ala30, Asp32, Ile46, Phe47 e Ile55. Los péptidos de la invención también se pueden usar en un método para inhibir el TFPI humano, comprendiendo el método poner en contacto el TFPI humano con un inhibidor que se une al TFPI humano en un sitio de unión definido por los restos de aminoácidos Phe28, Lys29, Ala30, Asp32, Ile46, Phe47 e I1e55. Se puede implementar un método para la modelización de la interacción entre puntos tridimensionales (3D) seleccionados en una proteína del dominio de Kunitz 1 (KD1) del TFPI y un compuesto de ensayo, así como un método para comparar un compuesto de ensayo con puntos tridimensionales seleccionados en un dominio de Kunitz 1 del TFPI (KD1) usando un medio de almacenamiento de ordenador con instrucciones ejecutables por el ordenador que se ejecutan en el procesador de un ordenador.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 es una ilustración de la cascada de la coagulación sanguínea.

La Figura 2 es una ilustración de la estructura secundaria del Inhibidor de la vía del factor tisular 1.

La Figura 3 es una ilustración de la formación de un complejo cuaternario que comprende factor tisular, factor Xa (FXa), factor VIIa (FVIIa) y TFPI.

La Figura 4 es una lista de secuencias de aminoácidos de diversos péptidos inhibidores del TFPI que indican sustituciones de aminoácidos (en negrita y subrayadas) con respecto al péptido JBT0293.

La Figura 5 es una ilustración de la selección de presentación de ARNm de péptidos inhibidores del TFPI.

La Figura 6A es una ilustración del ELISA de unión de EC_{50} y la Figura 6B es una ilustración del ELISA de IC_{50} descrito en el Ejemplo 1.

La Figura 7 es una curva ELISA de unión que compara el % de OD (eje y) y la concentración [nM] (eje x) para el

péptido biotinilado JBT0132_

Las Figuras 8A-8D son curvas de ELISA de competición que comparan el % de OD (eje y) y la concentración [nM] (eje x) para péptidos de ejemplo.

Las Figuras 9A y 9B son sensogramas que representan UR (eje y) frente al tiempo en segundos (eje x) para los péptidos JBT0120 y JBT0132.

Las Figuras 10A y 10B son sensogramas que representan UR (eje y) frente al tiempo en segundos (eje x) para la interacción del péptido JBT0120 con el inhibidor de la vía del factor tisular 1 y el inhibidor de la vía del factor tisular 2.

Las Figuras 11A y 11B son gráficos que comparan la cantidad de trombina generada (nM) (eje y) y el tiempo en minutos (eje x) para el péptido JBT0120 y el péptido JBT0132 en un ensayo basado en plasma.

Las Figuras 12-18 son tablas que incluyen las secuencias de aminoácidos de diversos péptidos inhibidores de TFPI; EC_{50} y porcentaje de inhibición de TFPI observados en el ensayo de inhibición de FXa; EC_{50} y porcentaje de inhibición de TFPI observados en el ensayo de inhibición de tenasa extrínseca; y ensayos basados en plasma de actividades equivalentes de FEIBA, factor VIII (FVIII) inmunado o factor IX (FIX) (mU/ml). "*" indica controles negativos.

Las Figuras 19-21 son tablas que incluyen los resultados del análisis BIAcore de varios péptidos de unión al TFPI. "*" indica controles negativos.

Las Figuras 22-30 son tablas que incluyen las secuencias de aminoácidos de diversos péptidos de unión al TFPI; EC_{S0} y porcentaje de inhibición de TFPI observados en el ensayo de inhibición de FXa; EC_{50} y porcentaje de inhibición de TFPI observados en el ensayo de inhibición de tenasa extrínseca; y ensayos basados en plasma de actividades equivalentes de FEIBA, FVIII inmunado o FIX (mU/ml). "*" indica controles negativos.

La Figura 31 es un gráfico que compara una característica farmacocinética (concentración de péptido (eje y) frente al tiempo después de la administración (eje x)) de un péptido de unión al TFPI PEGilado con la característica farmacocinética del mismo péptido que carece de PEG. Los péptidos se administraron por vía intravenosa a ratones C57B16 en una dosis de 10 mg/kg. Se analizaron tres muestras biológicas para determinar la presencia de péptido en cada punto de tiempo.

Las Figuras 32-39 son tablas que incluyen las secuencias de aminoácidos y los valores de ICso o ECso de diversos péptidos de ejemplo. "*" indica controles negativos.

La Figura 40 es un gráfico que ilustra una característica farmacocinética (concentración de péptido (nM) (eje y) frente al tiempo después de la administración (minutos) (eje x)) de un péptido de unión al TFPI PEGilado después de la administración subcutánea a ratones en una dosis de 10 mg/kg.

La Figura 41 es un gráfico que correlaciona la cantidad de trombina generada (nM) (eje y) con el tiempo (minutos) (eje x) para el péptido JBT1855 en un ensayo basado en plasma de plasma de paciente con hemofilia A.

La Figura 42 es un gráfico que ilustra la cantidad de pérdida de sangre (µ1; eje y) observada después de un clip de uña en ratones tratados con JBT-1855 (administración intravenosa o subcutánea), anticuerpo anti-TFPI (administración intravenosa) o vehículo (administración intravenosa) (eje x).

La Figura 43 es un gráfico que representa el resto de aminoácido de TFPI160 (eje x) frente a las diferencias de desplazamiento químico de señales de HSQC para TFPI 160 libre y TFPI160 unido a JBT0303 (eje y).

La Figura 44 es un modelo de cinta de la estructura secundaria de TFPI que ilustra regiones de cambios de desplazamiento químico de señales de HSQC cuando TFPI160 forma un complejo con JBT0303 en comparación con TFPI160 no complejado (libre).

La Figura 45 es un gráfico que representa el resto de aminoácido de TFPI160 (eje x) frente a las diferencias de desplazamiento químico de señales de HSQC para TFPI 160 libre y TFPI160 unido a JBT0122 (eje y).

La Figura 46 es un modelo de cinta de la estructura secundaria de TFPI que ilustra regiones de cambios de desplazamiento químico de señales de HSQC cuando TFPI160 forma complejo con JBT0122 en comparación con TFPI160 no complejado (libre).

La Figura 47 es una tabla que incluye las asignaciones para el carbono carbonílico (C), el carbono alfa (CA), el carbono beta (CB), el protón de amida (H) y el nitrógeno de amida (N) de JBT0788 basado en espectros de HSQC, HNCACB, HNCA, HNCO y HNN.

La Figura 48 es un modelo de cinta de la estructura secundaria de JBT0788 libre.

La Figura 49 es una tabla que incluye las asignaciones para el carbono carbonílico (C), el carbono alfa (CA), el carbono beta (CB), el protón de amida (H) y el nitrógeno de amida (N) de JBT0788 en complejo con TFPI160 basado en los espectros de HSQC, HNCACB, HNCA, HCCOCA y HNCO.,

La Figura 50 es un modelo de cinta de la estructura secundaria de JBT0788 cuando forma complejo con TFPI160.

La Figura 51 es una tabla que incluye las asignaciones para el carbono carbonílico (C), el carbono alfa (CA), el carbono beta (CB), el protón de amida (H) y el nitrógeno de amida (N) de JBT0616 basado en los espectros de HSQC, HNCACB y HNN.

La Figura 52 es un modelo de cinta de la estructura secundaria de JBT0616 libre.

La Figura 53 es una tabla que incluye las asignaciones para el carbono carbonílico (C), el carbono • alfa (CA), el carbono beta (CB), el protón de amida (H) y el nitrógeno de amida (N) de JBT0616 en complejo con TFPI basado en los espectros HSQC, HNCO, HNCA y HNCOCA.

La Figura 54 es un modelo de cinta de la estructura secundaria de JBT0616 cuando forma complejo con TFPI160.

La Figura 55 es una estructura de cinta del mejor modelo minimizado energéticamente de KD1 (restos 22-79) en complejo con JBT0303 con restos propuestos para promover la interacción proteína-proteína mostrados como barras. Los restos en cursiva y subrayados pertenecen a JBT0303; los restos restantes pertenecen a KD1 de TFPI.

La Figura 56 es un tromboelastograma rotacional que correlaciona la elasticidad de la muestra (mm) con el tiempo en segundos (s) para JBT2317.

La Figura 57 es un tromboelastograma rotacional que correlaciona la elasticidad de la muestra (mm) con el tiempo en segundos (s) para JBT2329.

La Figura 59 es una ilustración de un modelo tridimensional (3D) de una proteína KD1.

La Figura 60 es una ilustración de un modelo 3D de un péptido de unión al TFPI.

La Figura 61 es una ilustración de un método para modelar la interacción de proteínas y péptidos.

La Figura 62 es una tabla que incluye las secuencias de aminoácidos y los valores de IC_{50} o EC_{50} de diversos péptidos de ejemplo. La designación "n.a." es "no analizado". Los datos de la curva de progresión se obtuvieron usando el ensayo de inhibición de FXa descrito en el Ejemplo 3 con TFPI humano recombinante de longitud completa. La concentración de ensayo del ensayo de la curva de progresión era 0,0025% (se utilizó Tween80 al 0,1% en tampón de dilución de péptido).

La Figura 63 es un gráfico que correlaciona la concentración de los péptidos JBT2325-JBT2329 (nM) (eje y) con el tiempo después de la administración intravenosa (horas) (eje x). Los péptidos que comprenden grupos PEG de mayor peso presentaban una semivida *in vivo* prolongada en ratones. Cada punto de tiempo está representado por la media de tres muestras independientes cuantificadas por ELISA.

Las Figuras 64A-64C son gráficos que correlacionan la concentración de los péptidos JBT2401, JBT2404 y JBT2410 (nM) (eje y) con el tiempo después de la administración intravenosa (horas) (eje x). Cada punto de tiempo está representado por la media de tres muestras independientes cuantificadas por ELISA. Los círculos negros simbolizan datos intravenosos, los triángulos negros simbolizan datos subcutáneos.

La Figura 65 es una tabla que incluye las secuencias de aminoácidos del péptido de la invención y otros péptidos de ejemplo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La invención proporciona péptidos que se unen al inhibidor de la vía del factor tisular 1 y, en algunos casos, bloquean la actividad inhibidora del inhibidor de la vía del factor tisular 1 (denominado en el presente documento TFPI) dentro de la cascada de la coagulación sanguínea. Tras una lesión vascular, el factor tisular (TF) forma complejo con el factor VIIa para formar el "complejo extrínseco" o "complejo tenasa extrínseco", que activa los factores IX y X (Figura 1). El TFPI es el principal regulador natural de la actividad del complejo extrínseco TF/FVIIa y, por extensión, desempeña un papel en el control de la generación de trombina (Panteleev et al., Eur. J. Biochem., 249, 2016-2031 (2002)). El TFPI es un inhibidor de la serina proteasa de 43 kDa que comprende tres dominios inhibidores de tipo Kunitz (Figura 2). El dominio de Kunitz 1 del TFPI se une al FVIIa y el dominio de Kunitz 2 se une al FXa, lo que permite que el

inhibidor forme un complejo cuaternario FXa-TFPI-FVLIa-TF que bloquea la actividad del complejo extrínseco TF/FVIIa (Figura 3). La unión del TFPI al FXa también regula por disminución la vía común de la cascada de coagulación, durante la cual el FXa convierte la protrombina en trombina (Audu et al., Anesth. Analg., 103(4), 841-845 (2006)). La invención proporciona, p. ej., péptidos inhibidores del TFPI que bloquean la acción inhibidora del TFPI en la cascada de la coagulación sanguínea, mejorando así la formación de trombina.

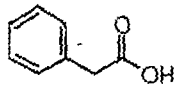
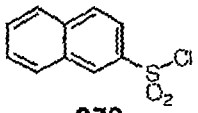
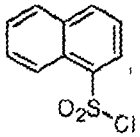
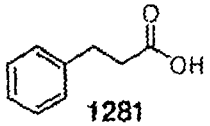
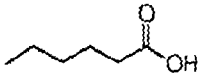
En el presente documento se proporcionan las secuencias de aminoácidos de varios péptidos de unión al TFPI. Los aminoácidos convencionales se identifican según sus códigos convencionales, de una o tres letras, como se expone en la Tabla 1.

Tabla 1

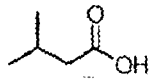
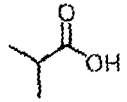
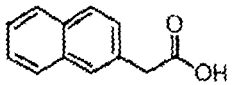
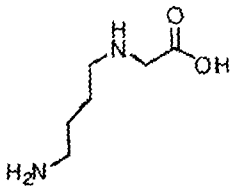
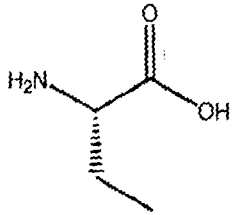
Códigos de 3 letras	Código de 1 letra	Aminoácidos	Códigos de 3 letras	Código de 1 letra	Aminoácidos
Ala	A	Alanina	Met	M	Metionina
Cys	C	Cisteína	Asn	N	Asparagina
Asp	D	Ácido aspártico	Pro	P	Prolina
Glu	E	Ácido glutámico	Gln	Q	Glutamina
Phe	F	Fenilalanina	Arg	R	Arginina
Gly	G	Glicina	Ser	S	Serina
His	H	Histidina	Thr	T	Treonina
Ile	I	Isoleucina	Val	V	Valina
Lys	K	Lisina	Trp	W	Triptófano
Leu	L	Leucina	Tyr	Y	Tirosina

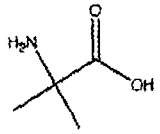
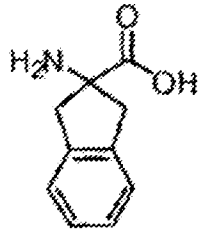
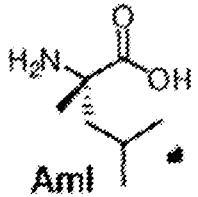
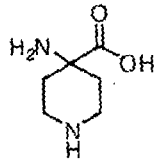
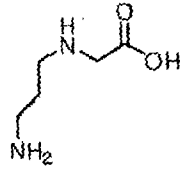
Los ejemplos de aminoácidos no convencionales y unidades estructurales de péptidos adicionales se identifican de acuerdo con un código de tres letras (con la excepción de Ttds y Dopa, que son abreviaturas comunes de cuatro letras) que se encuentra en la Tabla 2. Las unidades estructurales adicionales designadas mediante designaciones o abreviaturas de tres, cuatro o siete números/letras también se incluyen en la Tabla 2. Las estructuras de algunas unidades estructurales se representan con un reactivo de ejemplo para introducir la unidad estructural en un péptido (p. ej., la estructura proporcionada para 2-naftilsulfonilo comprende un cloruro).

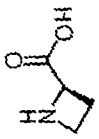
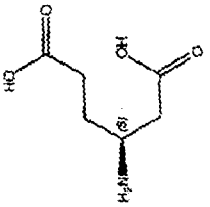
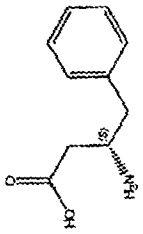
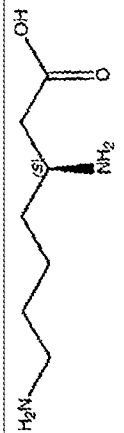
Tabla 2

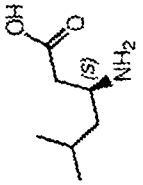
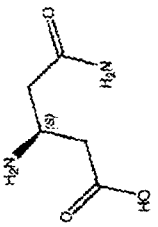
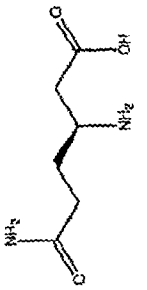
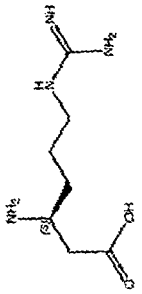
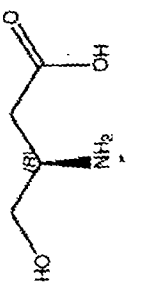
Nombre	Abreviatura	Estructura
Fenilacetilo	374	 374
2-Naftilsulfonilo	972	 972
1-Naftilsulfonilo	973	 973
3-Fenilpropionilo	1281	 1281
Hexanoilo	1525	 1525

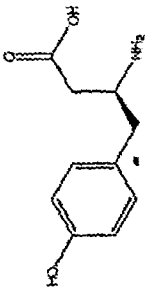
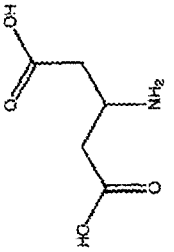
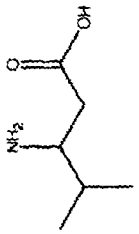
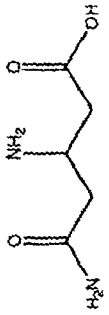
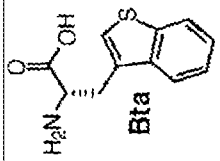
ES 2 983 470 T3

Nombre	Abreviatura	Estructura
3-Metilbutanoilo	3067	 **3067**
2-Metilpropionilo	4635	 **4635**
2-(Naft-2-il)acetilo	5963	 **5963**
N-(4-aminobutil)-glicina	Abg	
Ácido 2-aminobutírico	Abu	

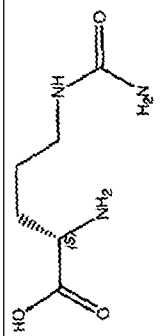
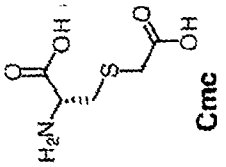
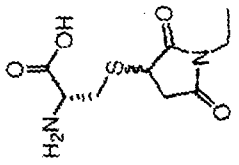
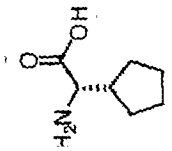
Nombre	Abreviatura	Estructura
Ácido 2-aminoisobutírico	Aib	
Ácido 2-aminoindano-2-carboxílico	Aic	 Aic
L-alfa-Metil-leucina	Aml	 Aml
Ácido 1-amino-(4-N-piperidinil)carboxílico	Apc	
N-(4-aminopropil)-glicina	Apg	

Nombre	Abreviatura	Estructura
Ácido D-azetidina-2-carboxílico	aze	
β-Alanina	Bal	
Ácido β-homoglutamático	Bhe	
β-Homofenilalanina	Bhf	
β-Homolisina	Bhk	

Nombre	Abreviatura	Estructura
β-Homoleucina	Bhl	
β-Homoasparagina	Bhn	
β-Homoglutamina	Bhq	
β-Homoarginina	Bhr	
β-Homoserina	Bhs	

Nombre	Abreviatura	Estructura
β-Homotirosina	Bhy	
Ácido p-homoaspártico	Bhd	
β-Homovalina	Bhv, Btl	
β-Homoasparagina	Bhn, Btq	
L-3-Benzotienilalanina	Bta	

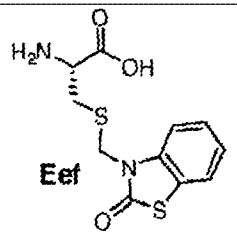
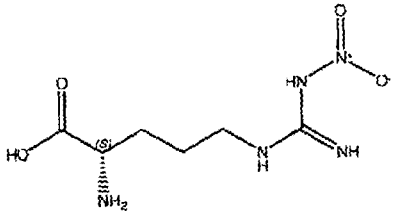
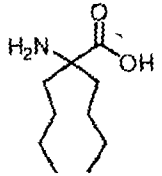
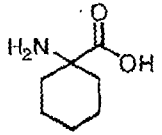
Nombre	Abreviatura	Estructura
Ácido 3-(acetilamino-metilsulfanil)-2-amino-propiónico	C(Acm)	
Aminoetiltiol	Cea	
(S)-Ciclohexilalanina	Cha	
L-Ciclohexilglicina	Chg	

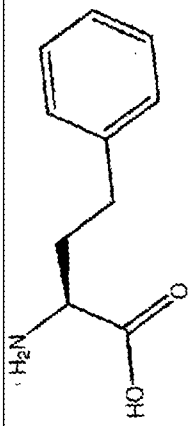
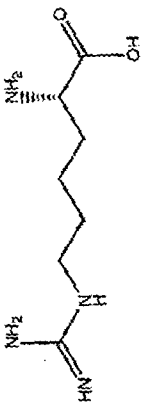
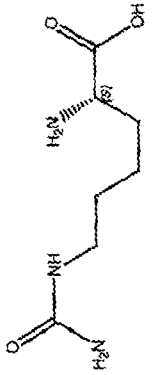
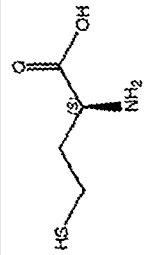
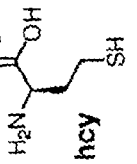
Nombre	Abreviatura	Estructura
(S)-Citrulina	Cit	
Carboximetilen-cisteína	Cmc	 Cmc
N-etilmaleimido-cisteína	C(NEM)	
L-Ciclopentilglicina	Cpg	

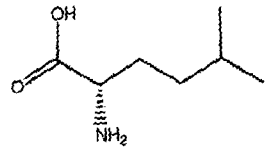
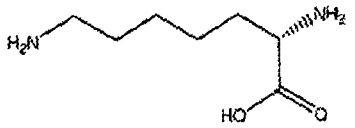
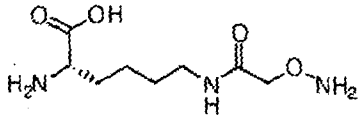
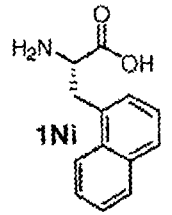
Nombre	Abreviatura	Estructura
Ácido (S)-2,4-diaminobutírico	Dab	
Ácido (S)-diaminopropiónico	Dap	
alfa,alfa-Dietilglicina	Deg	Deα
Ácido 5,5-dimetil-D-tiazolidina-4-carboxílico	dtc	
3,4-Dihidroxifenilalanina	Dopa	Dopa

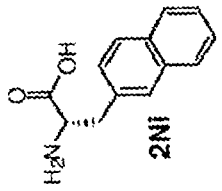
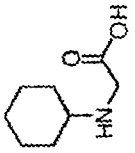
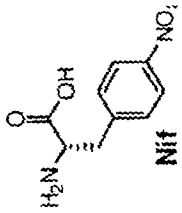
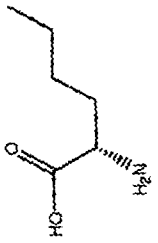
Nombre	Abreviatura	Estructura
(S)-2-Propargilglicina	Eag	
Ácido 1-amino-ciclopropano-1-carboxílico	Ebc	
Ácido 1-amino-ciclopentano-1-carboxílico	Eca	
Cys(amida del ácido 3-propiónico)	Ec1	

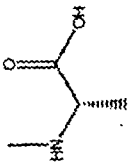
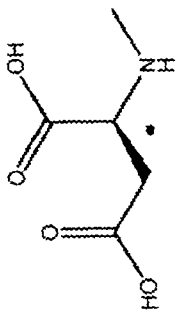
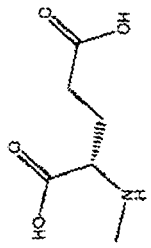
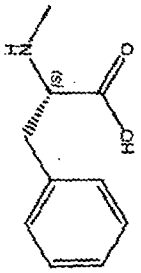
Nombre	Abreviatura	Estructura
Sulfóxido de carboxietilcisteína	Ede(O)	
Cys(5-metilen-2-oxazolidinona)	Eea	Eea
Cys(1-metilen-1H-benzotriazol)	Eec	Eec

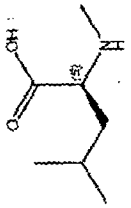
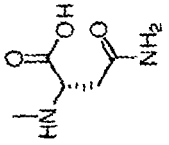
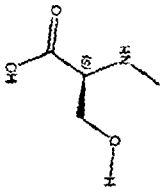
Nombre	Abreviatura	Estructura
Cys(3-metilen-2-benzotiazolinona)	Eef	
(S)-N(omega)-nitro-arginina	Eew	
alfa,alfa-Dibutilglicina	Egt	
Ácido 1-amino-ciclohexano-1-carboxílico	Egz	

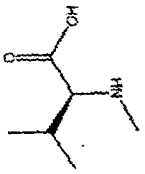
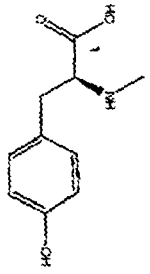
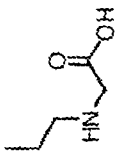
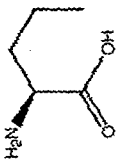
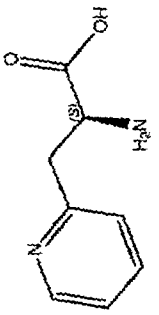
Nombre	Abreviatura	Estructura
L-homofenilalanina	Hfe	
(S)-Homo-arginina	Har	
(S)-Homo-citrulina	Hci	
(S)-Homo-cisteína	Hey	
D-Homo-cisteína	hey	

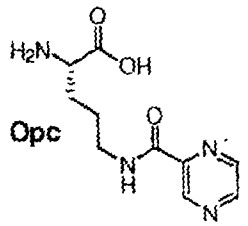
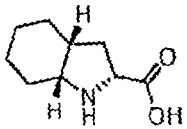
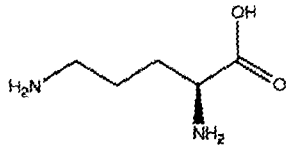
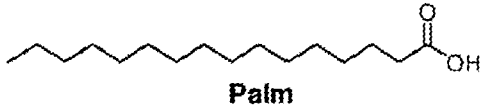
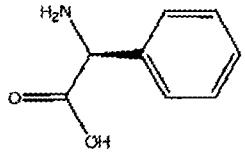
Nombre	Abreviatura	Estructura
Ácido (S)-2-amino-5-metil-hexanoico	Hle	
(S)-Homo-lisina	Hly	
Ácido 2-amino-6-(2-aminooxi-acetilamino)-hexanoico	K(AOA)	
1-Naftilalanina	1Ni	

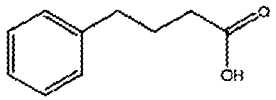
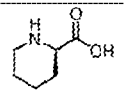
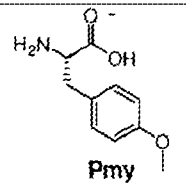
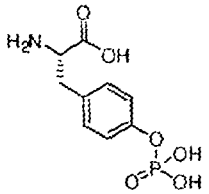
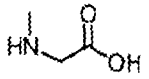
Nombre	Abreviatura	Estructura
2-Naftilalanina	2Ni	 2Ni
N-(ciclohexil)-glicina	Ncg	
4-Nitrofenil-alanina	Nif	 Nif
(S)-Norleucina	Nle	

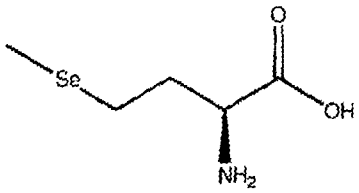
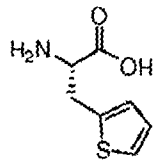
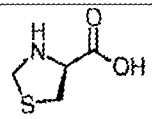
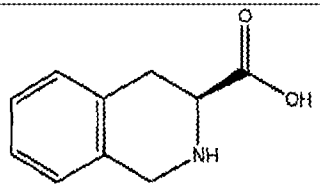
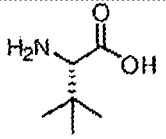
Nombre	Abreviatura	Estructura
(S)-*N*-Metilalanina	Nma	
Ácido (*S*)-*N*-metil-aspártico	Nmd	
Ácido (*S*)-*N*-metil-glutámico	Nme	
(S)-*N*-Metil-fenilalanina	Nmf	
N-Metil-glicina	Nmg	

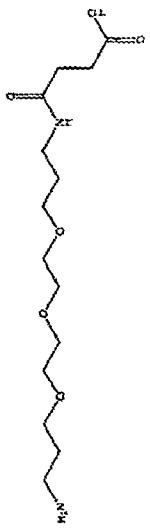
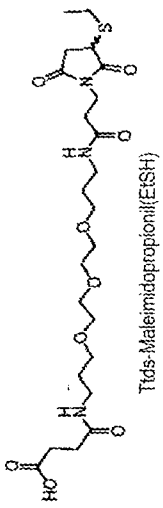
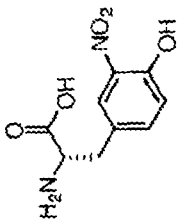
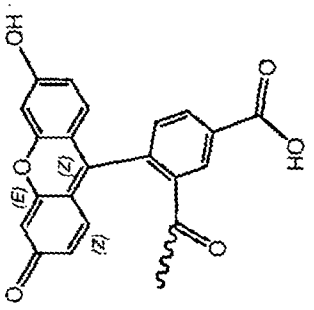
Nombre	Abreviatura	Estructura
(S)-*N*-Metil-lisina	Nmk	
(S)-*N*-Metil-leucina	Nml	
N-Metil-asparagina	Nmn	
(S)-*N*-Metil-arginina	Nmr	
(S)-*N*-Metil-serina	Nms l	

Nombre	Abreviatura	Estructura
(S)-*N*-Metil-valina	Nmv	
(S)-*N*-Metil-tirosina	Nmy	
N-propilglicina	NpropylG	
Ácido (S)-2-amino-pentanoico	Nva	
(S)-2-Piridilalanina	Opa	

Nombre	Abreviatura	Estructura
Ornitina-(pirazina-carboxilato)	Opc	
Ácido D-octahidroindol-2-carboxílico	oic	
(S)-Omitina	Orn	
Palmitoilo	Palm	
L-Fenilglicina	Phg	

Nombre	Abreviatura	Estructura
Ácido 4-fenilbutírico	PhPrCO	
Polietilenglicol	PEG	
Ácido D-pipecólico	pip	
L-Tirosina(O-metil)-OH	Pmy	 Pmy
L-Fosfotirosina	Pty	
N-Metil-glicina	Sar	

Nombre	Abreviatura	Estructura
Selenometionina	Sem	
L-2-Tienilalanina	Thi	
Ácido D-tiazolidina-4-carboxílico	thz	
Ácido 1,2,3,4-L-tetrahidroisoquinolinacarboxílico	Tic	
L-alfa-t-Butilglicina	Tie	 Tle

Nombre	Abreviatura	Estructura
Ácido (13-amino-4,7,10-trioxatridecail)-succinámico	Ttds	
Ttds-Maleimidopropionil(EtSH))		
3-Nitro-L-tirosina	Tym	
Carboxifluoresceína	FAM	

Nombre	Abreviatura	Estructura
Ácido [2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acético	FA03202	
Ácido 3-{2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxil-etoxil-propiónico	FA19203	
Ácido 3-(2-[2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxi)-propiónico	FA19204	
Ácido 3-[2-(2-{2-[2-(2-Amino-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxi)-etoxi]-propiónico	FA19205	

Las secuencias de aminoácidos de los péptidos proporcionados en el presente documento se representan en un formato de secuencia peptídica típico, como lo entendería el experto habitual en la técnica. Por ejemplo, el código de tres letras o el código de una letra de un aminoácido convencional, o las unidades estructurales adicionales del código de tres, cuatro o siete números/letras, indican la presencia del aminoácido o la unidad estructural en un posición especificada dentro de la secuencia peptídica. El código para cada aminoácido o unidad estructural no convencional está conectado al código para el siguiente y/o anterior aminoácido o unidad estructural en la secuencia mediante un guion. Los aminoácidos adyacentes están conectados por un enlace químico (normalmente un enlace amida). La formación del enlace químico elimina un grupo hidroxilo del grupo 1-carboxilo del aminoácido cuando está situado a la izquierda del aminoácido adyacente (p. ej., Hle-aminoácido adyacente) y elimina un hidrógeno del grupo amino del aminoácido cuando está situado a la derecha del aminoácido adyacente (p. ej., aminoácido adyacente-Hle). Se entiende que ambas modificaciones pueden aplicarse al mismo aminoácido y aplicarse a aminoácidos convencionales adyacentes presentes en secuencias de aminoácidos sin guiones explícitamente ilustrados. Cuando un aminoácido contiene más de un grupo amino y/o carboxi en la cadena lateral del aminoácido, el grupo 2 o 3-amino y/o el grupo 1-carboxi generalmente se usan para la formación de enlaces peptídicos. Para los aminoácidos no convencionales, se utilizó un código de 3 letras donde la primera letra indica la estereoquímica del átomo C-α. Por ejemplo, una primera letra mayúscula indica que está presente la forma L del aminoácido en la secuencia peptídica, mientras que una primera letra minúscula indica que está presente la forma D del aminoácido correspondiente en la secuencia peptídica. Cuando se utiliza un código de una letra, una letra minúscula representa un D-aminoácido, mientras que una letra mayúscula representa un L-aminoácido. A menos que se indique lo contrario, las secuencias de aminoácidos se presentan en el presente documento en la dirección del extremo N al C.

Los extremos C de varias secuencias peptídicas de unión a TFPI descritas en el presente documento se ilustran explícitamente mediante la inclusión de un OH. NH_2, o una abreviatura de una amina terminal específica unida al código del aminoácido C-terminal por un guion. Los extremos N de varios péptidos descritos en el presente documento se ilustran explícitamente mediante la inclusión de un hidrógeno (para un extremo N libre), o una abreviatura para un ácido carboxílico terminal específico u otro grupo químico unido al código de aminoácido N-terminal a través de un guion.

Un péptido de unión al TFPI puede comprender la estructura de fórmula (V): X2001-X2002-X2003-X2004-X2005-X2006-[X2007-X2008-X2009-X2010-X2011-X2012-X2013-X2014-X2015-X2016-X2017-X2018]-X2019-X2020-X2021-X2022-X2023 (V) (SEQ ID NO: 3118). en donde el péptido forma una estructura cíclica generada por un enlace, p. ej., un enlace disulfuro, entre X2007 y X2018 (indicados entre corchetes dentro de la fórmula (V). En la fórmula (V), X2001, X2002 y X2023 están presentes o ausentes de forma independiente. Cuando está presente, X2001 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, D, E, F, G, H, I, K, L, P, R, S, T, V y W; X2002 un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, R, S, T, V y W; y X2023 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, D, E, F, G, I, K, L, R, S, T, V, W e Y. Además,

X2003 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, F, I, K, L, R, S, T, V, W e Y;

X2004 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, D. E, F, G, I, K, L, R, S, T, V y W;

X2005 es W;

X2006 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en F, H, I, K, L, R, V y W;

X2007 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en C, Hey, Dap y K (p. ej., C o Hey);

X2008 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, G, R, S y T;

X2009 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en a, A, I, K, L, M, m, Nle, p, R, Sem y V;

X2010 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, G, I, K, L, P, R, S, T y V;

X2011 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en D, E, G, S y T;

X2012 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, a, D, d, E, e, F, f, G, I, K, k, L, l, M, m, Nle, nle, P, p, R, r, S, s, Sem, T, t, V, v, W y w;

X2013 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, D, d, E, e, F, G, I, K, L, R, S, s, T, V y W;

X2014 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, D, E, F, G, I, K, L,M, R, S, T, V y W;

X2015 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, D, E, F, G, I, K, L, M, Nle, R, S, T, V y W;

X2016 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, D, E, F, I, K, L, M, Nle, R, S, Sem, T, V, W e Y;

X2017 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, D, E, F, G, I, K, L, R, S, T, V, W, e Y,

X2018 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en C y D (p. ej., X20 18 es C);

X2019 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, F, 1, L, S, T, V y W:

X2020 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en F y W;

X2021 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en I, L y V; y

X2022 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, D, E, F, G, I, K, L.P, R, S, T, V y W.

Un péptido de unión al TFPI también puede comprender la estructura de fórmula (V),

X2001 es opcionalmente un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, D, F, G, H, K, L, P y S, tal como un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, D, F, G, H, K, L y S (cuando X2001 está presente).;

X2002 es opcionalmente un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, D, F, G, H, K, L, P, R y S, tal como un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, F, H, K, L, M, R y S (p. ej., H, F, M o R) (cuando X2002 está presente);

X2003 es opcionalmente un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, F, K, L, S e Y, tal como un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en F, S e Y (p. ej., para Y);

X2004 es opcionalmente un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, D, F, G, K, L y S (p. ej., K);

X2005 es opcionalmente W;

X2006 es opcionalmente un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en F, H, K y L (p. ej., F o H);

X2007 es opcionalmente un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en C y Hc.Y (p. ej., X2007 es C);

X2008 es opcionalmente un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, G y S;

X2009 es opcionalmente un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en a, A, K, L,V, M, m, Nle, Sem y p, tal como un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en M, Nle, p, y V (p. ej., M, Sem o V);

X2010 es opcionalmente un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, G, K, L, P, R y S, tal como un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, K, L, P, R y S (p. ej., K, P o R);

X2011 es opcionalmente un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en D, G y S (p. ej., D o S);

X2012 es opcionalmente un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, a, D, d, F, f, G, K, k, L, l, M, m, Nle, P, S y s, tal como un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en D, d, F, f, G, K, k, L, l, M, Nle, P. S y Sem (p. ej., un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en F, L, l, Sem y M);

X2013 es opcionalmente un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, D, d, F, G, K, L, S y s, tal como un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, D, F, G, K, L y S (p. ej., D, G, K o S);

X2014 es opcionalmente un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en D. F, G, K, L y S (p. ej., D o G);

X2015 es opcionalmente un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, D, F, G, I, K, L, M, Nle, S y T (p. ej., I o T);

X2016 es opcionalmente un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en D, F, K, L, M, Nle, S e Y, tal como un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en D, F, K, L, M, Nle, S, Sem e Y (p. ej., D, F, M, Sem o Y);

X2017 es opcionalmente un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, D, F, G, K, L, S, T e Y (p. ej., S o T);

X2018 es opcionalmente C;

X2019 es opcionalmente un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, F, L, S y V (p. ej., A o V);

X2020 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en F y W (p. ej., W);

X2021 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en L y V (p. ej., V);

X2022 es opcionalmente un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, D, F, G, K, L, P, R, S y W, tal como un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, F, G, K, L, P, R, S y W (p. ej., un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en F, L, K, R, P y W); y

X2023 es opcionalmente un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, D, F, G, K, L, M, S e Y, tal como un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A. D, F, G, LM, S e Y (p. ej., una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en A, D, F, M, S e Y) (cuando X2023 está presente).

Un péptido de unión al TFPI puede comprender la estructura de fórmula (VD: X2001-X2002-F/Y-K-W-F/H-[C-X2008-M/V-X2010-D-X2012-X2013-G-I/T-X2016-S/T-C]-A/V-W-V-X2022-X2023 (VI) (SEQ ID NO: 3119). En el péptido que comprende la estructura de fórmula (VI), X2001, X2002 y X2023 están cada uno independientemente presente o ausente. Si X2001, X2002 y/o X2023 están presentes, cualquiera de X2001, X2002 y X2023 se selecciona independientemente de cualquier aminoácido. Además, X2008, X2010, X2012, X2013, X2016 y X2022 se selecciona cada uno independientemente de cualquier aminoácido.

En algunos casos, en el péptido de fórmula (VI),

X2001 es opcionalmente un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, D, E, F, G, H, I, K, L, P, R, S, T, V y W, tal como un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, D, F, G, H, K, L, P. y S (p. ej., un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, D, F, G, H, K, L y S) (cuando X2001 está presente);

X2002 es opcionalmente un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, D, E, F, G, H, I, K, L, M, P, R, S, T, V y W, tal como un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, D, F, G, H, K, L, M, P, R y S (p. ej., un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, F, H, K, L, M, R y S, tal como H, F, M o R) (cuando X2002 está presente);

X2008 es opcionalmente un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, G, R, S y T, tal como un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, G y S;

X2010 es opcionalmente un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, G, I, K, L, P, R, S, T y V, tal como un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, G, K, L, P, R y S (p. ej., un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, K, L, P, R y S, tal como K, P o R);

X2012 es opcionalmente un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, a, D, d, E, e, F, f, G, I, i, K, k, L, l, M, m, Nle, nle, P, p, R, r, S, s, Sem, T, t, V, v, W y w, tal como un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, a, D, d, F, f, G, K, k, L, l, M, m, Nle, P, S, s y Sem (p. ej., un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en D, d, F, f, G, K, k, L, l, M, Nle, P, S y Sem, tales como F, L.1, Sem o M);

X2013 es opcionalmente un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, D, d, E, e, F, G, I, K, L, R, S, s, T, V y W, tal como un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, D, d, F, G, K. L, S y s (p. ej., un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, D, F, G, K, L y S, tal como D, G, K o S);

X2016 es opcionalmente un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, D, E, F, I, K, L, M, Nle, R, S, Sem, T, V, W e Y, tal como un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en D, F, K, L, M. Nle, S, Sem e Y (p. ej., un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en D, F, K, L, M, Nle, S, y Sem, tal como F, Sem o M);

X2022 es opcionalmente un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, D, E, F, G, I, K, L, P, R, S, T, V y W, tal como un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, D, F, G, K, L, P, R, S y W (p. ej., un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, F, G, K, L, P, R, S y W, tal como F, L, K, R, P o W); y/o

X2023 es opcionalmente un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, D, E, F, G, I, K, L, R, M, S, T, V, W e Y, tal como un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, D, F, G, K, L, M, S e Y (p. ej., un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en A, D, F, G, L M, S e Y, tal como A, D, F, M, S o Y) (cuando X2023 está presente).

El péptido de la invención comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1334, o una variante de la anterior. Por "variante" se entiende un péptido que comprende una o más sustituciones de aminoácidos, eliminaciones de aminoácidos o adiciones de aminoácidos a una secuencia de aminoácidos original. Las variantes incluyen, pero no se limitan a, péptidos que tienen una secuencia de aminoácidos que es al menos 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1334 a la vez que

conserva la capacidad de unirse a TFPI y/o inhibir la actividad de TFPI. En una realización, el péptido comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1334.

En un aspecto, el péptido de la invención consiste en 40 aminoácidos o menos, tal como 35 aminoácidos o menos. Opcionalmente, el péptido de la invención consiste en 25 aminoácidos o menos, o 10 aminoácidos o menos. En diversas realizaciones, el péptido comprende 15-35 restos de aminoácidos (p. ej., 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 o 35 restos de aminoácidos). Sin embargo, también se contempla que un péptido descrito en el presente documento que comprende una o más eliminaciones es adecuado en el contexto de la invención siempre que el péptido se una al TFPI y, opcionalmente, bloquee la inhibición de la cascada de coagulación por el TFPI. En algunos aspectos, los aminoácidos se eliminan de dentro de la secuencia de aminoácidos, en el extremo N y/o en el extremo C. Dichos fragmentos peptídicos pueden comprender 3-14 restos de aminoácidos (p. ej., 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 restos de aminoácidos).

Opcionalmente, el péptido de la invención comprende una o más sustituciones de aminoácidos (con referencia a la SEQ ID NO: 1334) que no destruyen la capacidad del péptido para unirse y/o inhibir el TFPI. Los péptidos que comprenden o consisten en la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en JBT0294, JBT0295, JBT0296, JBT0297, JBT0298, JBT0299, JBT0300, JBT0301, JBT0302, JBT0303, JBT0304, JBT0305, JBT0306, JBT0307, JBT0308, JBT0309, JBT0310 o JBT0311 son mutantes de sustitución de la secuencia de aminoácidos de JBT0293 (la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 unida directamente a un resto de fenilalanina en el extremo N y un resto de lisina en el extremo C) (véase la Figura 4).

Las sustituciones de aminoácidos incluyen, pero no se limitan a, aquellas que: (1) reducen la sensibilidad a la proteolisis, (2) reducen la sensibilidad a la oxidación, (3) alteran las afinidades de unión y/o (4) confieren o modifican otras propiedades fisicoquímicas o funcionales de un péptido. En un aspecto, la sustitución es una sustitución conservadora, en donde un resto de aminoácido se reemplaza por un resto de aminoácido que tiene una cadena lateral similar. En la técnica se han definido familias de restos de aminoácidos que tienen cadenas laterales similares, e incluyen aminoácidos con cadenas laterales básicas (p. ej., lisina, arginina e histidina), cadenas laterales ácidas (p. ej., ácido aspártico y ácido glutámico), cadenas laterales polares no cargadas (p. ej., glicina, asparagina, glutamina, serina, treonina, tirosina y cisteína), cadenas laterales no polares (p. ej., alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina y triptófano), cadenas laterales beta-ramificadas (p. ej., treonina, valina e isoleucina) y cadenas laterales aromáticas (p. ej., tirosina, fenilalanina, triptófano e histidina). Se apreciará, sin embargo, que un profesional no está limitado a crear sustituciones conservadoras siempre que el péptido resultante conserve la capacidad de regular por disminución, total o en parte, la actividad del TFPI. La invención también abarca péptidos inhibidores de TFPI que comprenden aminoácidos atípicos que no se producen de forma natural, que son bien conocidos en la técnica. Los aminoácidos no naturales de ejemplo incluyen ornitina, citrulina, hidroxiprolina, homoserina, fenilglicina, taurina, yodotirosina, ácido 2,4-diaminobutírico, ácido α-aminoisobutírico, ácido 4-aminobutírico, ácido 2-aminobutírico, ácido γ-aminobutírico, ácido 2-aminoisobutírico, ácido 3-aminopropiónico, norleucina, norvalina, sarcosina, homocitrulina, ácido cisteico, t-butilglicina, t-butilalanina, fenilglicina, ciclohexilalanina, β-alanina, un fluoroaminoácido, un 3-metil-aminoácido, α-C-metil-aminoácido, un N-metil-aminoácido, ácido 2-amino-isobutírico, ácido β-homoglutamático, β-homofenilalanina, p-homolisina, β-homoleucina, β-homoasparagina, β-homoglutamina, β-homoarginina, β-homoserina, β-homotirosina, ácido β-homoaspártico, β-homovalina, β-homoasparagina, (S)-ciclohexilalanina, (S)-citrulina, ácido (S)-2,4-diaminobutírico, ácido (S)-2,4-diaminobutírico, ácido (S)-diaminopropiónico, (S)-2-propargilglicina. (S)-N(omega)-nitro-arginina, L-homofenilalanina, (S)-homoarginina, (S)-homocitrulina, (S)-homocisteína, ácido (S)-2-amino-5-metil-hexanoico, (S)-homolisina, (S)-norleucina, (S)-*N*-metilalanina, ácido (*S*)-*N*-metil-aspártico, ácido (*S*)-*N*-metil-glutámico, (S)-*N*-metil-fenilalanina, *N*-metil-glicina, (S)-*N*-metil-lisina, (S)-*N*-metil-leucina, (S)-*N*-metil-arginina, (S)-*N*-metil-serina, (S)-*N*-metil-valina, (S)-*N*-metil-tirosina, ácido (S)-2-amino-pentanoico, (S)-2-piridilalanina, (S)-ornitina, L-fenilglicina, ácido 4-fenilbutírico y selenometionina. Los aminoácidos individuales pueden tener estereoquímica L o D cuando sea apropiado, aunque se emplea típicamente la estereoquímica L para todos los aminoácidos en el péptido.

La invención incluye además variantes de péptidos inhibidores de TFPI que comprenden uno o más aminoácidos insertados en la SEQ ID NO: 1334 y/o unidos al extremo N o al extremo C. En un aspecto, el péptido comprende además uno o más aminoácidos que facilitan la síntesis, manipulación o uso del péptido, incluyendo, pero no limitados a, una o dos lisinas en el extremo N y/o extremo C para aumentar la solubilidad del péptido. Las proteínas de fusión adecuadas incluyen, pero no se limitan a, proteínas que comprenden un péptido inhibidor del TFPI unido a uno o más polipéptidos, fragmentos de polipéptidos o aminoácidos que generalmente no se reconocen como parte de la secuencia de proteínas. En un aspecto, un péptido de fusión comprende las secuencias de aminoácidos completas de dos o más péptidos o, alternativamente, comprende partes (fragmentos) de dos o más péptidos. Además de todo o parte del péptido inhibidor del TFPI de la invención, una proteína de fusión incluye opcionalmente todo o parte de cualquier péptido adecuado que comprenda una actividad/función biológica deseada. De hecho, en algunos aspectos, un péptido inhibidor del TFPI está unido operativamente a, por ejemplo, uno o más de los siguientes: un péptido con una semivida larga en circulación, una proteína marcadora, un péptido que facilita la purificación del péptido inhibidor del TFPI, una secuencia peptídica que promueve la formación de proteínas multiméricas, o un fragmento de cualquiera de los anteriores. Las parejas de fusión adecuadas incluyen, pero no se limitan a, un marcador His, un marcador FLAG, un marcador strep y un marcador myc. Opcionalmente, el péptido inhibidor del TFPI se fusiona con una o más

entidades que mejoran la semivida del péptido. La semivida se puede aumentar, p. ej., aumentando el peso molecular del péptido de unión al TFPI para evitar el aclaramiento renal y/o incorporando un ligando para la ruta de reciclado mediada por el receptor nFc. En una realización, el péptido de unión al TFPI está fusionado o conjugado químicamente con (como se describe más adelante) un polipéptido de albúmina o un fragmento del mismo (p. ej., albúmina sérica humana (HSA) o albúmina sérica bovina (BSA)). El fragmento de albúmina comprende 10%, 25%, 50% o 75% de la proteína de albúmina de longitud completa. Alternativamente o además, el péptido de unión al TFPI comprende un dominio de unión a albúmina o ácido graso que se une a la albúmina cuando se administra *in vivo*. Otras parejas de fusión adecuadas incluyen, pero no se limitan a, un multímero de prolina-alanina-serina (PASilación) y un anticuerpo o fragmento del mismo (p. ej., una parte Fc de un anticuerpo).

En una realización, dos o más péptidos inhibidores del TFPI se fusionan entre sí. unidos por un dominio de multimerización, o unidos mediante un enlace químico para generar un complejo peptídico inhibidor del TFPI. Los péptidos inhibidores del TFPI pueden ser iguales o diferentes. Por tanto, la invención proporciona un homodímero (es decir, un dímero que comprende dos péptidos de unión al TFPI iguales), un homomultímero (es decir, un complejo que comprende tres o más péptidos de unión al TFPI iguales), un heterodímero (es decir, un dímero que comprende dos péptidos de unión al TFPI diferentes) y heteromultímero (es decir, un complejo que comprende tres o más péptidos de unión al TFPI, en donde al menos dos de los péptidos de unión al TFPI son diferentes) que comprenden o consisten en un péptido de la invención, opcionalmente unidos por uno o más conectores. Un dímero peptídico de unión al TFPI de ejemplo es JBT2496 (SEQ ID NO: 4211).

Los "derivados" están incluidos en la invención e incluyen péptidos inhibidores del TFPI que han sido modificados químicamente de alguna manera distinta de la adición, eliminación o sustitución de aminoácidos. En este sentido, un péptido de la invención proporcionado en el presente documento está unido químicamente con polímeros, lípidos, otros restos orgánicos y/o restos inorgánicos. Se dan ejemplos de modificaciones de péptidos y proteínas en Hermanson, Bioconjugate Techniques. Academic Press, (1996). Los péptidos de unión al TFPI de la invención comprenden opcionalmente un grupo funcional que facilita la conjugación con otro grupo (p. ej., un grupo peptídico). Los grupos funcionales de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, isotiocianato, isocianato, acilazida, éster de NHS, cloruro de sulfonilo, aldehído, epóxido, oxirano, carbonato, agente de arilación, imidoéster, carbodiimida, anhídrido, derivados de haluro de alquilo (p. ej., derivados de haloacetilo), maleimida, aziridina, derivados de acriloilo, agentes de arilación, reactivos de intercambio de tiol-disulfuro (p. ej., disulfuros de piridilo o tiol de TNB), diazoalcano, carboildiimadazol, carbonato de N,N'-disuccinilo, cloroformiato de N-hidroxisuccinimidilo y derivados de hidrazina. La maleimida es útil, por ejemplo, para generar un péptido de unión al TFPI que se une a la albúmina *in vivo*.

En algunas situaciones se preparan derivados para aumentar la solubilidad, estabilidad, absorción o semivida en circulación. Diversas modificaciones químicas eliminan o atenúan cualquier efecto secundario indeseable del agente. En un aspecto, la invención incluye péptidos de unión a TFPI modificados covalentemente para incluir una o más uniones de polímeros solubles en agua. Un polímero soluble en agua (u otro grupo químico) está unido a cualquier resto de aminoácido, aunque en algunas realizaciones se prefiere la unión al extremo N o C. Opcionalmente, se une un polímero al péptido mediante uno o más aminoácidos o unidades estructural que ofrecen grupos funcionales que facilitan la unión del polímero. Por ejemplo, JBT2315 comprende una cisteína C-terminal (posición X4021 con respecto a la fórmula (XI)), que facilita la adición de, p. ej., un maleimida-polietilenglicol (PEG). Los polímeros útiles incluyen, pero no se limitan a, PEG (p. ej., PEG de aproximadamente 40 kD, 30 kD, 20 kD, 10 kD, 5 kD o 1 kD de tamaño), polioxietilenglicol, polipropilenglicol, monometoxi-polietilenglicol, dextrano, hidroxietilalmidón, celulosa, poli-(N-vinilpirrolidona)-polietilenglicol, homopolímeros de propilenglicol, un copolímero de óxido de poli(óxido de propileno/óxido de etileno), poli(ácido siálico) (PSA), polioles polioxietilados (p. ej., glicerol) y poli(alcohol vinílico), así como mezclas de cualquiera de los anteriores. En un aspecto, el péptido de la invención es un péptido PEGilado. Los grupos PEG están disponibles en diferentes formas, p. ej., lineales o ramificadas. Para una discusión más detallada sobre las uniones de polímeros solubles en agua, véanse las patentes de EE. UU. N.º 4,640,835; 4,496,689; 4,301,144; 4,670,417; 4,791,192; y 4,179,337. En el presente documento se describen otros restos útiles para mejorar la semivida o la estabilidad del péptido e incluyen, por ejemplo, albúmina (opcionalmente modificada para permitir la conjugación con el péptido de la invención), cadenas de ácidos grasos (p. ej., ácido graso C12-C18, tal como un ácido graso C14), un anticuerpo o fragmento del mismo (p. ej., una parte Fc de un anticuerpo) y multímeros de prolina-alanina-serina.

En otro aspecto, un derivado peptídico incluye un grupo de direccionamiento específico para un tipo de célula, tejido y/u órgano particular. Alternativamente, el péptido está unido a uno o más restos químicos que facilitan la purificación, detección, multimerización, unión con una pareja de interacción y caracterización de la actividad peptídica. Un grupo químico de ejemplo es la biotina. Otros restos adecuados para la conjugación con el péptido de unión al TFPI de la invención incluyen, pero no se limitan a, un fotosensibilizador, un colorante, un colorante fluorescente, un radionucleido, un complejo que contiene radionucleido, una enzima, una toxina y un agente citotóxico. Los fotosensibilizadores incluyen, p. ej., Photofrin, Visudyne, Levulan, Foscan, Metvix, Hexvix®, Cysview™, Laserphyrin, Antrin, Photochlor, Photosens, Photrex, Lumacan, Cevira, Visonac, BF-200 ALA y Amphinex. Si se desea, se conjuga un marcador His, un marcador FLAG o un marcador strep. o un marcador myc con el péptido.

Además, en un aspecto, los péptidos de la invención están acilados en el aminoácido N-terminal del péptido. En otro aspecto, los péptidos de la invención están amidados en el aminoácido C-terminal del péptido. En otro aspecto más,

los péptidos de la invención están acilados en el aminoácido N-terminal del péptido y están amidados en el aminoácido C-terminal del péptido.

Los derivados también incluyen péptidos que comprenden aminoácidos modificados o no proteinogénicos o un grupo conector modificado (véase, p. ej., Grant, Synthetic Peptides: A User's Guide, Oxford University Press (1992)). Los aminoácidos modificados incluyen, por ejemplo, aminoácidos en donde el grupo amino y/o carboxilo se reemplaza por otro grupo. Los ejemplos no limitantes incluyen aminoácidos modificados que incorporan tioamidas, ureas, tioureas, acilhidrazidas, ésteres, olefinas, sulfonamidas, amidas de ácido fosfórico, cetonas, alcoholes, amidas de ácido borónico, benzodiazepinas y otros heterociclos aromáticos o no aromáticos (véase Estiarte et al. al., Burgers Medicinal Chemistry, 6ª edición, volumen 1, parte 4, John Wiley & Sons, Nueva York (2002)). Los aminoácidos modificados a menudo están conectados al péptido con al menos uno de los grupos funcionales mencionados anteriormente en lugar de un enlace amida. Los aminoácidos no proteinogénicos incluyen, pero no se limitan a, β-alanina (Bal), norvalina (Nva), norleucina (Nle), ácido 4-aminobutírico (γ-Abu), ácido 2-aminoisobutírico (Aib), ácido 6-aminohexanoico (ε-Ahx), ornitina (Om), hidroxiprolina (Hyp), taurina, sarcosina, citrulina (Cit), ácido cisteico (Coh), ciclohexilalanina (Cha), metioninasulfóxido (Meo), metioninasulfona (Moo), éster metílico de homoserina (Hsm), propargilglicina (Eag), 5-fluorotriptófano (5Fw), 6-fluorotriptófano (6Fw), 3',4'-dimetoxifenil-alanina (Ear), 3',4'-difluorofenilalanina (Dff), 4'-fluorofenilalanina (Pff), 1-naftilalanina (1Ni), 1-metiltriptófano (1Mw), penicilamina (Pen), homoserina (Hse), t-butilglicina, t-butilalanina, fenilglicina (Phg), benzotienilalanina (Bta), L-homo-cisteína (Hcy), N-metil-fenilalanina (Nmf), 2-tienilalanina (Thi), 3,3-difenilalanina (Ebw), homofenilalanina (Hfe) y S-bencil-L-cisteína (Ece). Las estructuras de muchos de los aminoácidos no proteinógenos se proporcionan en la Tabla 2. Estos y otros aminoácidos no proteinogénicos pueden existir como isómeros D o L. Los ejemplos de conectores modificados incluyen, pero no se limitan a, el conector flexible 4,7,10-trioxa-1,13-tridecanodiamina (Ttds), glicina, ácido 6-aminohexanoico, beta-alanina (Bal), ácido pentinoico (Pyn) y combinaciones de Ttds, glicina, ácido 6-aminohexanoico y Bal.

Los homólogos de los aminoácidos que constituyen los péptidos de la invención pueden ser como se exponen en la Tabla 3. En cualquier realización, uno o más aminoácidos del péptido de unión al TFPI se sustituyen por un homólogo.

Tabla 3

Aminoácido	Homólogos de ejemplo
A	Aib, Bal, Eag, Nma, Abu, G, M, Nva, Nle
C	S, A, Hcy, M, L, I, V, Nmc, β-cisteína
D	E, ácido homoglutámico, ácido γ-hidroxi-glutámico, ácido γ-carboxi-glutámico, Nmd, ácido β-aspártico, N, Q, ácido cisteico
E	D, Glu, ácido homoglutámico, ácido γ-hidroxi-glutámico, ácido γ-carboxi-glutámico, ácido α-aminoadípico, Nme, ácido β-glutámico, Q, N, ácido cisteico
F	Hfe, Nmf, β-fenilalanina, Phg, Bhf, tienilalanina, benzotienilalanina, bromofenilalanina, yodofenilalaniona, clorofenilalanina, metilfenilalanina, nitrofenilalanina, Y, W, naftilalanina, Tic
G	A, Nmg
H	Nmh, 1-metilhistidina, 3-metilhistidina, tienilalanina
I	L, V, Hle, Nva, Nle, β-isoleucina, Nml, M, Nmi
K	Nmk, R, Nmr, β-lisina, Dab, Dap, β-(1-piperazinil)-alanina, ácido 2,6-diamino-4-hexinoico, delta-hidroxi-lisina, Har, omega-hidroxi-norarginina, omega-aminoarginina, omega-metil-arginina, β-(2-piridil)-alanina, β-(3-piridil)-alanina, 3-amino-tirosina, 4-amino-fenilalanina, Hci, Cit
L	I, V, Hle, Nle, Nva, β-isoleucina, Nml, M
M	I, V, Hle, Nva, R, Har, Nmm, metioninasulfona
N	Nmn, β-asparagina, Q, Nmq, β-glutamina, Cys(amida del ácido 3-propiónico)-OH, Cys(amida del ácido O2-3-propiónico)-OH
P	Ácido azetidina-2-carboxílico, Hyp, α-metil-metionina, ácido 4-hidroxi-piperidina-2-carboxílico, Pip, α-metil-Pro
Q	N, Nmn, Nmq, β-glutamina, Cys(amida del ácido 3-propiónico)-OH, Cys(amida del ácido O2-3-propiónico)-OH
R	Nmk, K, Nmr, β-lisina, Dab, Dap, Orn, β-(1-piperazinil)-alanina, ácido 2,6-diamino-4-hexinoico, delta-hidroxi-lisina, Har, omega-hidroxi-norarginina, omega-amino-arginina, omega-metil-arginina, β-(2-piridil)-alanina, β-(3-piridil)-alanina, 3-amino-tirosina, 4-amino-fenilalanina, Hci, Cit, Hle, L, Nle, M
S	T, Hse, β-serina, C, β-ciano-alanina, alo-treonina
T	S, homotreonina, β-treonina, alo-treonina
V	L, I, Hle, Nva, Nle, β-Valina, Nmv, M, Nmi, Nml
W	Nmw, β-triptófano, F, Hfe, Nmf, β-fenilalanina, Phg, Bhf, tienilalanina, benzotienilalanina, bromofenilalanina, yodofenilalanina, clorofenilalanina, metilfenilalanina, nitrofenilalanina, Y, naftilalanina, Tic
Y	Nmy, β-tirosina, F, Hfe, Nmf, β-fenilalanina, Phg, Bhf, tienilalanina, benzotienilalanina, bromofenilalanina, yodofenilalanina, clorofenilalanina, metilfenilalanina, nitrofenilalanina, W, naftilalanina, Tic

Los derivados también incluyen péptidos que comprenden aminoácidos que tienen sustituyentes modificados, tales como aminoácidos modificados mediante halogenación con, p. ej., flúor, cloro, yodo o bromo. En algunas realizaciones, el péptido de unión al TFPI comprende un aminoácido aromático halogenado, tal como fenilalanina.

En algunas realizaciones, los enlaces peptídicos (CO-NH) que unen aminoácidos dentro del péptido de la invención se invierten para crear un péptido "retromodificado", es decir, un péptido que comprende restos de aminoácidos ensamblados en la dirección opuesta (enlaces NH-CO) en comparación con el péptido de referencia. El péptido retromodificado comprende la misma quiralidad de los aminoácidos que el péptido de referencia. Un péptido "modificado inverso" es un péptido de la invención que comprende restos de aminoácidos ensamblados en la misma dirección que un péptido de referencia, pero la quiralidad de los aminoácidos está invertida. Por lo tanto, cuando el péptido de referencia comprende L-aminoácidos, el péptido "modificado inverso" comprende D-aminoácidos, y viceversa. Los péptidos modificados inversos comprenden enlaces peptídicos CO-NH. Un péptido "modificado retro-inverso" se refiere a un péptido que comprende restos de aminoácidos ensamblados en la dirección opuesta y que tienen quiralidad invertida. Un análogo retro-inverso tiene extremos invertidos y dirección invertida de los enlaces peptídicos (es decir, NH-CO), mientras mantiene aproximadamente la topología de la cadena lateral que se encuentra en el péptido de referencia. Los peptidomiméticos retro-inversos se preparan utilizando métodos convencionales, incluidos los métodos descritos en Meziere et al, *J. Immunol.*, 159, 3230-3237 (1997). Los péptidos retro-inversos parciales son péptidos en los que sólo una parte de la secuencia de aminoácidos está invertida y reemplazada con restos de aminoácidos enantiómeros.

Los péptidos de unión al TFPI de la invención (incluidos los péptidos inhibidores del TFPI) se preparan de diversas maneras. En un aspecto, los péptidos se sintetizan mediante técnicas de síntesis en fase sólida que incluyen las descritas en Merrifield, J. Am. Chem. Soc., 85, 2149 (1963); Davis et al*., Biochem. IntL*, 10, 394-414 (1985); Larsen et al., *J. Am. Chem. Soc.,* 115, 6247 (1993); Smith et al., *J. Peptide Protein Res.*, 44, 183 (1994); O'Donnell et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 118. 6070 (1996); Stewart y Young, *Solid Phase Peptide Synthesis*, Freeman (1969); Finn et al., The Proteins, 3ª ed., vol. 2, pp. 105-253 (1976); y Erickson et al., The Proteins, 3ª ed., vol. 2, pp. 257-527 (1976). Alternativamente, el péptido de unión al TFPI (p. ej., el péptido inhibidor del TFPI) se expresa de forma recombinante introduciendo un ácido nucleico que codifica un péptido de unión al TFPI (p. ej., un péptido inhibidor del TFPI) en células hospedantes, que se cultivan para expresar el péptido. Dichos péptidos se purifican del cultivo celular utilizando técnicas de purificación de proteínas convencionales.

La invención también abarca un ácido nucleico que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica un péptido inhibidor del TFPI de la invención. Los métodos para preparar moléculas de ADN y/o ARN son bien conocidos en la técnica. En un aspecto, una molécula de ADN/ARN que codifica un péptido proporcionado en el presente documento se genera usando técnicas de síntesis química y/o usando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Si se desea, se incorpora una secuencia codificante del péptido inhibidor del TFPI en un vector de expresión. Un experto en la técnica apreciará que cualesquiera de varios vectores de expresión conocidos en la técnica son adecuados en el contexto de la invención, tales como, pero no limitados a. plásmidos, complejos plásmido-liposoma y vectores virales. Cualquiera de estos vectores de expresión se prepara usando técnicas de ADN recombinante estándar descritas en, p. ej., Sambrook et al., Molecular Cloning, a Laboratory Manual, 2ª edición, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989), y Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates and John Wiley & Sons, New York, N.Y.

- (1994). Opcionalmente, el ácido nucleico está unido operativamente a una o más secuencias reguladoras, tales como un promotor, activador, potenciador, señal cap, señal de poliadenilación u otra señal implicada en el control de la transcripción o traducción.

Cualesquiera de los péptidos inhibidores del TFPI de la invención o ácidos nucleicos que codifican los péptidos también se pueden formular en una composición, p. ej., una composición farmacéutica). En este sentido, el péptido se formula con un vehículo, tampón, excipiente o diluyente fisiológicamente aceptable (es decir, farmacológicamente aceptable), como se describe más detalladamente en el presente documento. Opcionalmente, el péptido está en forma de una sal fisiológicamente aceptable, que está abarcada por la invención. "Sales fisiológicamente aceptables" significa cualquier sal que sea farmacéuticamente aceptable. Algunos ejemplos de sales apropiadas incluyen acetato, hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, citrato, tartrato, glicolato y oxalato. Si se desea, la composición se compone de uno o más

- agentes farmacéuticamente eficaces adicionales.

El péptido proporcionado en el presente documento inhibe opcionalmente al menos una actividad de TFPI-1 (p. ej., TFPI-1α o TFPI-1β) tal como, pero no limitadas a, una actividad que regula por disminución la cascada de la coagulación sanguínea. Sin estar sujeto a ningún mecanismo de acción específico, un mecanismo de inhibición propuesto puede implicar prevenir la formación del complejo cuaternario TF-FVIIA-FXA-TFPI. El péptido puede inhibir la unión (de forma competitiva o alostérica) del TFPI al FXa (p. ej., inhibir la unión del dominio de Kunitz 2 del TFPI al Factor Xa o interrumpir la unión del dominio de Kunitz 1 del TFPI a un exositio del Factor Xa), al complejo TF/FVIIa (p. ej. , inhibir la unión del dominio de Kunitz 1 del TFPI al complejo TF/FVIIa), TF solo y/o FVIIa solo. Con la actividad del TFPI disminuida, el TF y el FVIIa quedan libres para activar el FX, lo que, a su vez, mejora la conversión de protrombina en trombina. Sorprendentemente, en una realización, el péptido de la invención que se une al dominio de Kunitz 1 interfiere con la inhibición de FXa mediada por TFPI. Por lo tanto, el péptido de la invención se puede usar en un método para, p. ej., inhibir la regulación por disminución mediada por TFPI de la vía extrínseca y/o común de la cascada de coagulación y/o mejorar la conversión de protrombina en trombina mediada por FXa, administrando a un

sujeto un péptido descrito en el presente documento que se une al dominio de Kunitz 1.

En un aspecto, el péptido de la invención presenta actividad antagonista de TFPI en sistemas modelo y/o plasmáticos. Un sistema modelo de ejemplo para determinar la actividad inhibidora de TFPI es el ensayo de tenasa extrínseca, que ensaya la capacidad de péptidos candidatos para restablecer la activación de FX mediada por complejos extrínsecos en presencia de TFPI (que es un inhibidor natural de la reacción de activación de FX) (véase, p. ej., Lindhout et al., *Thromb. Haemost.*, 74, 910-915 (1995)). Otro sistema modelo para caracterizar la actividad inhibidora del TFPI es el ensayo de inhibición de FXa, en donde la actividad de FXa se mide en presencia de TFPI (véase Sprecher et al., *PNAS*. 91, 3353-3357 (1994)). El ensayo de tenasa extrínseca y el ensayo de inhibición de FXa se describen con más detalle en el Ejemplo 3. Opcionalmente, el péptido de la invención mejora la activación de FX en presencia de TFPI con una concentración efectiva semimáxima (EC_{50}) menor o igual a 1 x 10^{-4} M, menor o igual a 1 x 10^{-5} M, menor o igual a 1 x 10^{-6} M, o menor o igual a 1 x 10^{-7} M.

En un aspecto, la actividad antagonista de TFPI se caracteriza en un ensayo basado en plasma. La formación de trombina se desencadena en plasma que carece sustancialmente de actividad de FVIII o FIX (p. ej., la actividad del factor de coagulación residual es inferior a 1%) en presencia de un péptido candidato. La formación de trombina se puede detectar usando un sustrato fluorogénico o cromogénico, como se describe en el Ejemplo 4. Thrombinoscope BV (Maastricht, Países Bajos) proporciona un sistema para medir la actividad de trombina. La conversión de protrombina se mide usando, p. ej., un Thrombograph™ (Thermo Scientific, Waltham, MA), y los datos resultantes se compilan en un trombograma automático calibrado generado por el software Thrombinoscope™ disponible en Thrombinoscope BV. En determinadas realizaciones, el péptido inhibidor del TFPI aumenta la cantidad de trombina máxima generada durante el ensayo y/o disminuye el tiempo necesario para alcanzar la formación de trombina máxima. Por ejemplo, el péptido mejora la generación de trombina regulada por TFPI en ausencia de FVIII (p. ej., en plasma empobrecido en FVIII) hasta al menos 1% del nivel de generación de trombina dependiente de TFPI en plasma normal. Generalmente, el plasma normal (no afectado) contiene de aproximadamente 0,5 U/ml a aproximadamente 2 U/ml de factor VIII. Por consiguiente, en algunos casos, un péptido inhibidor del TFPI mejorará la formación de trombina en ausencia de FVIII hasta al menos aproximadamente 1% de la observada en presencia de 0,5 U/ml a 2 U/ml de FVIII. En realizaciones adicionales, el péptido potencia la formación de trombina en ausencia de factor VIII hasta al menos aproximadamente 2%, al menos aproximadamente 3%, al menos aproximadamente 5%, al menos aproximadamente 7% o al menos aproximadamente 10% del nivel de formación de trombina en plasma normal, es decir, en presencia de niveles fisiológicos de Factor VIII. En diversos aspectos, el péptido se administra a un modelo animal de deficiencia de trombina o hemofilia para caracterizar la actividad inhibidora de TFPI *in vivo*. Dichos modelos *in vivo* son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, ratones a los que se les administran anticuerpos anti-FVIII para inducir hemofilia A (Tranholrn et al., *Blood*, 102, 3615-3620 (2003)); modelos de inactivación génica del factor de coagulación tales como, pero no limitados a, ratones con inactivación génica de FVIII (Bi et al., *Nat. Genet.,* 10(1), 119-121 (1995)) y ratones con inactivación génica de FIX (Wang et al., *PNAS*, 94(21), 11563-66 (1997)); hemofilila A inducida en conejos (Shen et al., *Blood*, 42(4), 509-521. (1973)); y perros Chapel Hill HA (Lozier et al., *PNAS*, 99, 12991-12996 (2002)).

Varios péptidos se unen al TFPI de cualquier fuente, incluidos, pero no limitados a, ratón, rata, conejo, perro, gato, vaca, caballo, cerdo, cobaya y primate. En una realización, el péptido se une al TFPI humano. Opcionalmente, el péptido inhibidor del TFPI se une al TFPI de más de una especie (es decir, el péptido tiene reactividad cruzada entre múltiples especies). En ciertos aspectos, el péptido se une al TFPI con una constante de disociación (K_D) menor o igual a 1 x 10^{-4} M, menor o igual a 1 x 10^{-5} M, menor o igual a 1 x 10^{-6} M, o menor o igual a 1 x 10^{-7} M. La afinidad se puede determinar usando, por ejemplo y sin limitación, una, dos o más de una variedad de técnicas, tales como ensayo ELISA de afinidad, un ensayo ELISA competitivo y/o ensayo de resonancia de plasmón superficial (BIAcore™). Cuando se caracteriza usando un ensayo ELISA competitivo (IC_{50}), el péptido de la invención opcionalmente demuestra una IC_{50} menor o igual a aproximadamente 50.000 nM. Por ejemplo, el péptido demuestra una IC_{50} menor o igual a aproximadamente 10.000 nM, tal como una IC_{50} menor o igual a aproximadamente 5.000 nM, menor o igual a aproximadamente 1.000 nM, o menor o igual a aproximadamente 500 nM. En un aspecto, el péptido demuestra una IC_{50} menor o igual a aproximadamente 250 nM, menor o igual a aproximadamente 100 nM, menor o igual a aproximadamente 50 nM, o menor o igual a aproximadamente 10 nM, se proporcionan péptidos de ejemplo y sus valores de IC_{50} en las Figuras 32-39; en algunos casos, los péptidos se clasifican en los Grupos A, B, C, D, E, F y G (véase la Tabla 4 en el Ejemplo 1) basándose en sus valores de IC_{50}. En diversos aspectos, la invención proporciona péptidos que pertenecen a los Grupos A, B, C, D, E, F y/o G como se definen en la Tabla 4. La afinidad también puede determinarse mediante un método cinético o un método de equilibrio/solución. Dichos métodos se describen con más detalle en el presente documento o se conocen en la técnica.

Otro ensayo adecuado para caracterizar los péptidos de la invención es un ensayo de k_{off}, que examina la liberación de un péptido del TFPI. El resultado del ensayo de k_{off} no es la constante de velocidad de disociación, sino un porcentaje de péptido competidor bloqueado de la unión de TFPI por un péptido de ensayo después de un período de incubación con TFPI. Un ensayo de k_{off} de ejemplo incluye las siguientes etapas: 1) incubación de una placa de microtitulación recubierta con TFPI con una cantidad de péptido de ensayo que da como resultado aproximadamente 90% de ocupación del TFPI; 2) eliminación del péptido de ensayo no unido; 3) adición de un péptido trazador biotinilado (es decir, competidor) que compite con el péptido de ensayo por la unión a TFPI; 4) incubación durante un período de

tiempo durante el cual el trazador ocupa los sitios de unión liberados por el péptido de ensayo; 5) eliminación del trazador y péptido de ensayo no unidos;, y 6) detección del trazador unido mediante una reacción cromogénica utilizando un conjugado de estreptavidina-peroxidasa de rábano picante. La señal resultante es indicativa de los sitios de unión liberados por el péptido de ensayo. Un péptido de ensayo que no se disocia del TFPI durante el período de incubación produce una señal más débil en comparación con un analito que se disocia por completo.

Como ocurre con todos los agentes de unión y ensayos de unión, un experto en la técnica reconoce que indicar los diversos grupos a los que un agente de unión no debería unirse de forma detectable con el fin de ser biológicamente (p. ej., terapéuticamente) eficaz sería exhaustivo y poco práctico. Por lo tanto, la expresión "se une específicamente" se refiere a la capacidad de un péptido para unirse al TFPI con mayor afinidad que con la que se une a una proteína de control no relacionada que no es TFPI. Por ejemplo, el péptido puede unirse al TFPI con una afinidad que es al menos 5, 10, 15, 25, 50, 100, 250, 500, 1000 o 10.000 veces mayor que la afinidad por una proteína de control. En algunas realizaciones, el péptido se une al TFPI con mayor afinidad que con la que se une a una "antidiana", una proteína u otra sustancia natural en seres humanos cuya unión al péptido podría producir efectos adversos. Varias clases de péptidos o proteínas son posibles antidianas. Debido a que los péptidos inhibidores de TFPI ejercen su actividad en el torrente sanguíneo y/o en el endotelio, las proteínas plasmáticas representan posibles antidianas. Las proteínas que contienen dominios de Kunitz (KD) son posibles antidianas porque los KD de diferentes proteínas comparten una similitud significativa. El inhibidor de la vía del factor tisular 2 (TFPI-2) es muy similar al TFPI-1α. y, al igual que TFPI-1α, contiene KD (Sprecher et al., *PNAS*, 91, 3353-3357 (1994)). Por lo tanto, en un aspecto, el péptido de la invención se une al TFPI con una afinidad que es al menos 5, 10, 15, 25 o 50 veces mayor que la afinidad por una antidiana, tal como TFPI-2.

Opcionalmente, el péptido de unión al TFPI demuestra una o más características deseadas descritas en el presente documento, y la secuencia de aminoácidos de un péptido puede modificarse para optimizar la unión, estabilidad y/o actividad, si se desea. Un péptido de unión al TFPI de ejemplo se une al TFPI con una K_D menor o igual a 20 nM y/o presenta una afinidad de unión por el TFPI que es al menos 100 veces mayor que la afinidad de unión por una antidiana.

Alternativamente o además, el péptido de unión al TFPI mejora la activación del FX en presencia del TFPI con una EC_{50} (medida utilizando cualquier ensayo adecuado, tal como los ensayos descritos aquí) menor o igual a 50 nM y/o mejora la formación de trombina en ausencia de Factor VIII hasta al menos aproximadamente 20% (p. ej., 40%) del nivel de formación de trombina en plasma que contiene niveles fisiológicos de Factor VIII. Alternativamente o además, el péptido de unión al TFPI alcanza un nivel deseado de estabilidad plasmática (p. ej., 50% o más de una dosis permanece en el plasma después de 12 horas) y/o demuestra una semivida deseada *in vivo* (p. ej., al menos dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez horas). Alternativamente o además, el péptido de unión al TFPI presenta un nivel deseado de biodisponibilidad, tal como un nivel deseado de biodisponibilidad después de administración subcutánea (p. ej., mayor o igual a 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%. o 50%) y/o demuestra un nivel deseado de actividad inhibidora del TFPI con una dosis determinada *in vivo.*

Opcionalmente, el péptido de la invención puede inhibir la actividad del TFPI. Se contempla cualquier grado de inhibición de la actividad del TFPI. Por ejemplo, un péptido inhibidor del TFPI reduce la inhibición del TFPI de la vía extrínseca al menos aproximadamente 5% (p. ej., al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 25% o al menos aproximadamente 30%). En algunas realizaciones, el péptido inhibidor del TFPI reduce la actividad del TFPI dentro de la vía extrínseca al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 75% o al menos aproximadamente 90% en comparación con la actividad del TFPI en ausencia del péptido.

Los péptidos de unión al TFPI de la invención se pueden usar adicionalmente para detectar y/o cuantificar el TFPI *in vivo* o *in vitro.* Un método de ejemplo para detectar y/o cuantificar el TFPI en una muestra comprende (a) poner en contacto una muestra con un péptido de unión al TFPI de la invención, y (b) detectar la unión al TFPI del péptido de unión al TFPI.

Los péptidos de unión al TFPI de la invención también se pueden usar en un método para dirigirse a estructuras biológicas (incluyendo, pero no limitadas a, superficies celulares y revestimiento endotelial) donde se encuentra el TFPI. El método comprende poner en contacto la estructura biológica (p. ej., incluyendo, sin limitación, una célula que presenta TFPI en la superficie celular) con un péptido de unión al TFPI descrito en el presente documento, opcionalmente conjugado con un grupo que añade funcionalidad adicional al péptido. El grupo puede ser un colorante (tal como un colorante fluorescente), un radionucleido o un complejo que contiene radionucleido, una proteína (p. ej., una enzima, una toxina o un anticuerpo) o un agente citotóxico. Por ejemplo, el péptido está unido o conjugado con un grupo efector que facilita la detección y/o purificación del péptido y/o comprende propiedades terapéuticas. El péptido de unión al TFPI o el conjugado peptídico se administra a un mamífero para dirigirse a una célula que presenta TFPI dentro del mamífero. Opcionalmente, el método comprende además detectar la unión al TFPI del péptido de unión al TFPI. El método es útil para la terapia y el diagnóstico de enfermedades donde el TFPI es un marcador de diagnóstico adecuado o las células que expresan TFPI son una diana para un enfoque terapéutico.

Los complejos péptido-TFPI se detectan directa o indirectamente. Los restos de detección se usan ampliamente en la

técnica para identificar sustancias biológicas e incluyen, por ejemplo, colorantes (p. ej., colorantes fluorescentes), radionucleidos y complejos que contienen radionucleidos, y enzimas. En algunos aspectos, la unión péptido-TFPI se detecta indirectamente. En este sentido, el péptido se pone en contacto opcionalmente con una pareja de interacción que se une al péptido de la invención sin interferir significativamente con la unión péptido-TFPI, y se detecta la pareja de interacción. Las parejas de interacción de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos, fragmentos de anticuerpos de unión a antígeno, anticalinas y miméticos de anticuerpos, aptámeros, estreptavidina, avidina, neutravidina y Spiegelmers. Opcionalmente, la pareja de interacción comprende un grupo de detección para facilitar la detección de un complejo de pareja de interacción-péptido. En algunas realizaciones, el péptido de unión al TFPI se modifica para facilitar la unión de una pareja de interacción. Por ejemplo, en un aspecto, el péptido de unión al TFPI se conjuga con biotina, que está unida por una pareja de interacción que comprende estreptavidina. Una pareja de interacción de ejemplo comprende estreptavidina fusionada con peroxidasa de rábano picante, que se detecta, p. ej., en un ensayo similar a ELISA. Alternativamente, el péptido de unión al TFPI se modifica para incluir un epítopo de anticuerpo y se detecta la unión del anticuerpo correspondiente al complejo péptido-TFPI. Los métodos de detección, p. ej. de anticuerpos y fragmentos de los mismos, se conocen bien en la técnica.

Los complejos péptido-TFPI y los complejos pareja de interacción-péptido se identifican usando cualquiera de una serie de métodos, tales como, pero no limitados a, ensayos bioquímicos (p. ej., ensayos enzimáticos), espectroscopia (p. ej. detección basada en densidad óptica, fluorescencia, FRET, BRET, TR-FRET, polarización de fluorescencia, electroquimioluminiscencia o RMN), tomografía por emisión de positrones (PET) y tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT). Los restos detectables que facilitan la detección de fluorescencia de complejos péptido-TFPI o complejos de pareja de interacción-péptido incluyen, pero no se limitan a, fluoresceína, Alexa Fluor® 350, azul Marina™, amarillo Cascade™, Alexa Fluor® 405, azul Pacific™, naranja Pacific™, Alexa Fluor® 430, Alexa Fluor® 488, Oregon Green® 488, Alexa Fluor® 500, verde Oregon® 514, Alexa Fluor® 514, Alexa Fluor® 532, Alexa Fluor® 555, Tetrametilrodamina, Alexa Fluor® 546, Rodamina B, Rodamina Red™-X, Alexa Fluor® 568, Alexa Fluor® 594, rojo Texas®, rojo Texas®-X, Alexa Fluor® 610, Alexa Fluor® 633, Alexa Fluor® 635, Alexa FluorO 647, Alexa Fluor® 660, Alexa Fluor® 680, Alexa Fluor® 700, Alexa FluorO 750, B-ficoeritrina, R-ficoeritrina, aloficocianina, BODIPY®, Cy3, Cy5, TAMRA, y proteínas fluorescentes (GFP y derivados de las mismas). Un ejemplo de un péptido de unión al TFPI que comprende un grupo de detección fluorescente es JBT2454 (FAM-Ttds-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 4171)), que está marcado con 5,6-carboxifluorescema.

También se usan marcadores radiactivos para detectar materiales biológicos (p. ej., TFPI, péptidos de unión al TFPI o complejos de péptido de unión al TFPI-TFPI) y, en algunos casos, se unen a péptidos o parejas de interacción usando un quelante, tal como como (pero no limitado a) EDTA (ácido etilendiaminotetraacético), DTPA (ácido dietilentriaminopentaacético), CDTA (ácido ciclohexil-1,2-diaminotetraacético), EGTA (etilenglicol-O,O'-bis(2-aminoetil)-N,N,N',N'-tetraacético), HBED (ácido N,N-bis(hidroxibencil)-etilendiamino-N,N'-diacético), TTHA (ácido trietilentetramino-hexaacético), DOTA (ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-N,N',N'',N'''-tetraacético), HEDTA (ácido hidroxietildiamino-triacético) o TETA (ácido 1,4,8,11-tetraazaciclododecano-N,N',N'',N'''-tetraacético). Ejemplos de marcadores radiactivos incluyen ^{99m}Tc, ^{203}Pb, ^{66}Ga, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{72}As, ^{111}In, ^{113m}In, ^{114m}In, ^{97}Ru, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{52}Fe, ^{52m}Mn, ^{51}Cr, ^{186}Re. ^{188}Re, ^{77}As, ^{90}Y, ^{67}Cu, ^{169}Er, ^{117m}Sn, ^{121}Sn, ^{127}Te, ^{142}Pr, ^{143}Pr, ^{198}Au, ^{199}Au, ^{149}Tb, ^{161}Tb, ^{109}Pd, ^{165}Dy, ^{149}Pm, ^{151}Pm, ^{153}Sm, ^{157}Gd, ^{166}Ho, ^{172}Tm, ^{169}Yb, ^{175}Yb, ^{177}Lu, ^{105}Rh y ^{111}Ag. Los metales paramagnéticos también son restos detectables que son adecuados para unirse a péptidos de unión al TFPI o parejas de interacción, opcionalmente mediante un complejo quelante. Ejemplos de metales paramagnéticos incluyen, por ejemplo, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Pr, Nd, Sm, Yb, Gd, Tb, Dy, Ho y Er.

Los propios péptidos de unión al TFPI se modifican, en algunos aspectos, para incluir uno o más aminoácidos con sustituyentes o nucleidos detectables. En este sentido, en una realización, el péptido de unión al TFPI comprende al menos un aminoácido que comprende un isótopo detectable (p. ej., 13C, 14C, 35S, 3H, 18O o 15N), y/o un aminoácido que está halogenado con, p. ej., ^{123}I, ^{1l4}I, ^{125}I, ^{131}I,^{15}Br, ^{76}Br, ^{77}Br o ^{82}Br. Los aminoácidos adecuados para la halogenación incluyen, pero no se limitan a, tirosina y triptófano.

Los péptidos de la invención también se pueden usar en un método para diagnosticar a un sujeto que padece una enfermedad o trastorno, o que está en riesgo de padecer una enfermedad o trastorno, en donde la enfermedad o trastorno está asociado con o causado por una actividad aberrante del TFPI. El método comprende administrar al sujeto el péptido de unión al TFPI y detectar el complejo TFPI-péptido. En algunos casos, el péptido se conjuga con un grupo detectable y el método comprende detectar el grupo detectable. En el presente documento se describen restos detectables de ejemplo. En otros casos, el método comprende administrar al sujeto una pareja de interacción del péptido de unión al TFPI que se une al péptido de unión al TFPI, y detectar la pareja de interacción. Si se desea, la pareja de interacción comprende o está conjugada con un grupo detectable, y se detecta el grupo detectable. La presencia del grupo detectable indica la presencia de TFPI, permitiendo así el diagnóstico de una enfermedad o trastorno asociado con el TFPI (p. ej., una enfermedad o trastorno que (i) puede tratarse inhibiendo el TFPI o (ii) comprende síntomas que pueden mejorarse o prevenirse mediante la inhibición del TFPI). Si no se desea la administración del péptido al sujeto, se obtiene una muestra biológica del sujeto, se pone en contacto con el péptido de unión al TFPI como se describe en el presente documento y se detectan los complejos de TFPI-péptido.

Los péptidos de la invención se unen al TFPI y, por lo tanto, son útiles para purificar el TFPI o TFPI recombinante de

una muestra biológica (p. ej., un fluido biológico, tal como suero), extracto de fermentación, preparaciones de tejido, medio de cultivo, y similares. Los péptidos de unión al TFPI de la invención también se pueden usar en métodos de producción comercial de TFPI o en un método para caracterizar moléculas de TFPI. Por ejemplo, la invención incluye un método de purificación del TFPI. El método comprende poner en contacto una muestra que contiene TFPI con un péptido como se define en el presente documento en condiciones apropiadas para formar un complejo entre el TFPI y el péptido; separar el complejo de la muestra; y, opcionalmente, disociar el complejo para liberar el TFPI. En los ejemplos se describen condiciones de ejemplo apropiadas para formar un complejo entre el TFPI y el péptido, y dichas condiciones pueden modificarse fácilmente para disociar el complejo TFPI-péptido. En algunas realizaciones, el péptido se inmoviliza en un soporte, p. ej., un soporte sólido, para facilitar la recuperación del TFPI. Por ejemplo, en una realización, el péptido se inmoviliza en la fase estacionaria de la cromatografía (p. ej., sílice, perlas de cromatografía de afinidad o resinas de cromatografía), se aplica una muestra que comprende TFPI a la fase estacionaria de manera que se formen complejos TFPI-péptido, el resto de la muestra se separa de la fase estacionaria y el TFPI se eluye de la fase estacionaria. En este sentido, los péptidos de la invención son, en un aspecto, adecuados para su uso en técnicas de cromatografía de afinidad.

Los péptidos descritos en el presente documento también se pueden usar en un método para mejorar la formación de trombina en un sujeto con deficiencia de factor de coagulación. El método comprende administrar al sujeto un péptido proporcionado en el presente documento en condiciones eficaces para inhibir el TFPI. En este sentido, el péptido inhibidor del TFPI se administra en una cantidad y en condiciones eficaces para mejorar la formación de trombina en el sujeto. Por "deficiente en factor de coagulación" se entiende que el sujeto padece una deficiencia de uno o más factores sanguíneos necesarios para la formación de trombina, tales como FVIII, FIX o FXI. De hecho, el sujeto puede tener una deficiencia de FVIII. Alternativamente o además, el sujeto puede tener una deficiencia del Factor IX. Las deficiencias de factores de coagulación se identifican examinando la cantidad de factor en una muestra clínica. Los médicos clasifican la hemofilia según la magnitud de la deficiencia del factor de coagulación. Los sujetos que padecen hemofilia leve tienen aproximadamente de 5% a 30% de la cantidad normal (1 U/ml) de factor VIII o factor IX. La hemofilia moderada se caracteriza por aproximadamente de 1% a 5% de los niveles normales de factor VIII, factor IX o factor XI, mientras que los sujetos que padecen hemofilia grave tienen menos de 1% de la cantidad normal de factor VIII. Factor IX o factor XI. Las deficiencias se pueden identificar indirectamente mediante el ensayo del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA). El ensayo de TTPA mide el tiempo necesario para que se forme un coágulo de sangre, que es más prolongado en pacientes con deficiencia de factor VIII (hemofilia A), deficiencia de factor IX (hemofilia B) y deficiencia de factor XI (hemofilia C) en comparación con pacientes con niveles normales de factores de coagulación. Casi el 100% de los pacientes con deficiencia grave y moderada de factor VIII pueden ser diagnosticados con un TTPA. Los péptidos descritos en el presente documento pueden usarse para mejorar la formación de trombina en un sujeto que no padece una deficiencia de factores de coagulación. El método comprende administrar a un sujeto (p. ej., un sujeto que comprende niveles fisiológicos normales de factores de coagulación) un péptido proporcionado en el presente documento en condiciones eficaces para mejorar la formación de trombina.

Los péptidos inhibidores de TFPI también se pueden usar para aumentar la formación de coágulos sanguíneos en un sujeto. El método para aumentar la formación de coágulos sanguíneos comprende administrar al sujeto un péptido descrito en el presente documento en una cantidad y en condiciones eficaces para aumentar la formación de coágulos sanguíneos. Se apreciará que el método no necesita restablecer completamente la cascada de la coagulación para lograr un efecto beneficioso (p. ej., terapéutico). Está contemplada cualquier mejora o aumento en la trombina o la formación de coágulos sanguíneos que reduzca la aparición o gravedad de los síntomas asociados con las deficiencias de factores de coagulación. Los métodos para determinar la eficacia de la administración de péptido para promover la formación de trombina y la coagulación sanguínea son conocidos en la técnica y se describen en el presente documento.

La invención incluye además una composición para usar en el tratamiento de un trastorno de la coagulación sanguínea en un sujeto. La composición, que comprende uno cualquiera o más de los péptidos inhibidores del TFPI de la invención, se puede administrar al sujeto en una cantidad y en condiciones eficaces para tratar el trastorno de la coagulación sanguínea en el sujeto. En un aspecto, el péptido es un péptido recombinante o sintético que inhibe la actividad del TFPI. Los "trastornos de la coagulación" incluyen trastornos hemorrágicos causados por una actividad deficiente del factor de coagulación sanguínea y una actividad plaquetaria deficiente. Los factores de coagulación sanguínea incluyen, pero no se limitan a, el factor V (FV), FVII, FVIII, FIX, FX, FXI, FXIII, FII (responsable de la hipoprotrombinemia) y el factor de von Willebrand. Las deficiencias de factores son causadas, por ejemplo, por una semivida *in vivo* más corta del factor, propiedades de unión alteradas del factor, defectos genéticos del factor y una concentración plasmática reducida del factor. Los trastornos de la coagulación pueden ser congénitos o adquiridos. Los defectos genéticos potenciales incluyen eliminaciones, adiciones y/o sustitución dentro de una secuencia de nucleótidos que codifica un factor de coagulación cuya ausencia, presencia y/o sustitución, respectivamente, tiene un impacto negativo en la actividad del factor de coagulación. Los trastornos de la coagulación también se deben al desarrollo de inhibidores o autoinmunidad (p. ej., anticuerpos) contra factores de coagulación. En un ejemplo, el trastorno de la coagulación es hemofilia A. Alternativamente, el trastorno de la coagulación es hemofilia B o hemofilia C.

Los trastornos plaquetarios son causados por una función plaquetaria deficiente o un número anormalmente bajo de

plaquetas en la circulación. El recuento bajo de plaquetas puede deberse, por ejemplo, a una producción insuficiente, secuestro de plaquetas o a la destrucción incontrolada de plaquetas. La trombocitopenia (deficiencia de plaquetas) puede estar presente por varias razones, incluyendo quimioterapia y otras terapias con fármacos, radioterapia, cirugía, pérdida accidental de sangre y otras enfermedades. Enfermedades de ejemplo que implican trombocitopenia son: anemia aplásica; trombocitopenia idiopática o inmunitaria (ITP), incluida púrpura trombocitopénica idiopática asociada con cáncer de mama; ITP asociada al HIV y púrpura trombocitopénica trombótica relacionada con el HIV; tumores metastásicos que dan lugar a trombocitopenia; lupus eritematoso sistémico, incluido el síndrome de lupus neonatal esplenomegalia; síndrome de Fanconi; deficiencia de vitamina B12; deficiencia de ácido fólico; anomalía de May-Hegglin; síndrome de Wiskott-Aldrich; enfermedad crónica del hígado; síndrome mielodisplásico asociado con trombocitopenia; hemoglobinuria paroxística nocturna; trombocitopenia aguda profunda después del tratamiento con C7E3 Fab (Abciximab); trombocitopenia aloinmunitaria, incluyendo trombocitopenia aloinmunitaria materna; trombocitopenia asociada con anticuerpos antifosfolípidos y trombosis; trombocitopenia autoinmunitaria; trombocitopenia inmunitaria inducida por fármacos, incluyendo trombocitopenia inducida por carboplatino y trombocitopenia inducida por heparina; trombocitopenia fetal; trombocitopenia gestacional; síndrome de Hughes; trombocitopenia lupoide; pérdida de sangre accidental y/o masiva; trastornos mieloproliferativos; trombocitopenia en pacientes con neoplasias malignas; púrpura trombocitopénica trombótica, incluyendo microangiopatía trombótica que se manifiesta como púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome urémico hemolítico en pacientes con cáncer; púrpura post-transfusión (PTP); anemia hemolítica autoinmunitaria; perforación oculta del divertículo yeyunal; aplasia pura de glóbulos rojos; trombocitopenia autoinmunitaria; nefropatía epidémica; insuficiencia renal aguda asociada a rifampicina; trombocitopenia de Paris-Trousseau; trombocitopenia aloinmunitaria neonatal; hemoglobinuria paroxística nocturna; cambios hematológicos en el cáncer de estómago; síndromes urémicos hemolíticos (p. ej., afecciones urémicas en la infancia); y manifestaciones hematológicas relacionadas con infección viral, incluido el virus de la hepatitis A y la trombocitopenia asociada al CMV. Los trastornos plaquetarios también incluyen, pero no se limitan a, la enfermedad de Von Willebrand, disfunción plaquetaria paraneoplásica, trombastenia de Glanzman y enfermedad de Bernard-Soulier. Los trastornos hemorrágicos adicionales susceptibles de tratamiento con un péptido inhibidor del TFPI incluyen, pero no se limitan a, afecciones hemorrágicas inducidas por traumatismos; una deficiencia en uno o más factores de contacto, tales como FXI, FXII, precalicreína y cininógeno de alto peso molecular (HMWK); deficiencia de vitamina K; un trastorno de fibrinógeno, que incluye afibrinogenemia, hipofibrinogenemia y disfibrinogenemia; y deficiencia de alfa2-antiplasmina. Los péptidos inhibidores de TFPI también se pueden usar para tratar el sangrado excesivo, tal como el sangrado excesivo causado por cirugía, traumatismo, hemorragia intracerebral, enfermedad hepática, enfermedad renal, trombocitopenia, disfunción plaquetaria, hematomas, hemorragia interna, hemartrosis, hipotermia, menstruación, embarazo y Fiebre hemorrágica del dengue. Todos los anteriores se consideran "trastornos de la coagulación sanguínea" en el contexto de la descripción.

El péptido inhibidor del TFPI de la invención también se puede usar para revertir los efectos (en su totalidad o en parte) de uno o más anticoagulantes en un sujeto. Se conocen numerosos anticoagulantes en la técnica e incluyen, por ejemplo, heparina; derivados de cumarina, tales como warfarina o dicumarol; TFPI; AT III; lupus anticoagulante; péptido anticoagulante de nematodos (NAPc2); inhibidores de FVIIa; FVIIa bloqueado en el sitio activo (FVIIai); FIXa bloqueado en el sitio activo (FIXai); inhibidores de FIXa, incluidos fondaparinux, idraparinux. DX-9065a y razaxaban (DPC906); FXa bloqueado en el sitio activo (FXai); inhibidores de FVa o FVIIIa, incluida la proteína C activada (APC) y la trombomodulina soluble; inhibidores de trombina, incluidos hirudina, bivalirudina, argatroban y xirnelagatran; y anticuerpos o fragmentos de anticuerpos que se unen a un factor de coagulación (p. ej., FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXIII, FII, FXI, FXII, factor von Willebrand, precalicreína o cininógeno de alto peso molecular (HMWK)).

Como se usa en el presente documento, "tratar" y "tratamiento" se refieren a cualquier reducción en la gravedad y/o aparición de los síntomas asociados con un trastorno de la coagulación sanguínea. Por consiguiente, "tratar" y "tratamiento" incluyen medidas terapéuticas y profilácticas. Un experto en la técnica apreciará que cualquier grado de protección o mejora de un trastorno de la coagulación sanguínea o síntoma asociado con el mismo es beneficioso para un sujeto, tal como un paciente humano. La calidad de vida de un paciente mejora reduciendo en cualquier grado la gravedad de los síntomas en un sujeto y/o retrasando la aparición de los síntomas. Por consiguiente, los péptidos de la invención se pueden administrar tan pronto como sea posible después de haber determinado que un sujeto tiene riesgo de desarrollar un trastorno de la coagulación sanguínea (p. ej., se detecta una deficiencia en un factor de coagulación (p. ej., FVIII, FIX o FXI)) o tan pronto como sea posible después de detectar un trastorno de la coagulación sanguínea (p. ej., hemofilia A, hemofilia B o hemofilia C). Además, se pueden administrar péptidos de la invención para proteger, total o parcialmente, contra la pérdida excesiva de sangre durante una lesión o cirugía.

En vista de lo anterior, los péptidos de la invención se pueden usar en un método para el tratamiento de un sujeto, tal como un método para el tratamiento de una enfermedad donde la inhibición del TFPI es beneficiosa. En un aspecto, la enfermedad o trastorno es un trastorno de la coagulación sanguínea. El sujeto padece una enfermedad o trastorno o está en riesgo de padecer una enfermedad o trastorno (o un acontecimiento biológico adverso, tal como una pérdida excesiva de sangre). El método comprende administrar al sujeto el péptido de la invención en una cantidad y en condiciones eficaces para tratar o prevenir, total o parcialmente, la enfermedad o trastorno. El péptido de la invención también puede usarse en la fabricación de un medicamento. Por ejemplo, el péptido se puede utilizar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno de la coagulación sanguínea, como se describe en detalle en el presente documento.

En algunas realizaciones, es ventajoso administrar a un sujeto un ácido nucleico que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica un péptido de unión al TFPI (p. ej., péptido inhibidor del TFPI) de la invención. Dicho ácido nucleico, en un aspecto, se proporciona en lugar de, o además de, un péptido inhibidor del TFPI. Los vectores de expresión, las secuencias reguladoras de ácidos nucleicos, los métodos de administración y similares se describen con más detalle en el presente documento y en la publicación de patente de EE. UU. N.º 20030045498.

Una pauta de administración particular para un sujeto particular dependerá, en parte, del péptido inhibidor del TFPI de la invención utilizado, la cantidad de péptido de unión al TFPI (p. ej., péptido inhibidor del TFPI) administrado, la vía de administración, la dolencia particular que se está tratando, consideraciones relevantes para el receptor y la causa y el alcance de cualquier efecto secundario. La cantidad de péptido administrada a un sujeto (p. ej., un mamífero, tal como un ser humano) y las condiciones de administración (p. ej., momento de administración, vía de administración, pauta posológica) son suficientes para afectar a la respuesta biológica deseada a lo largo de un marco de tiempo razonable. La dosificación normalmente depende de una variedad de factores, incluido el péptido inhibidor del TFPI particular empleado, la edad y el peso corporal del sujeto, así como la existencia y gravedad de cualquier enfermedad o trastorno en el sujeto. El tamaño de la dosis también estará determinado por la vía, el momento y la frecuencia de administración. Por consiguiente, el médico puede valorar la dosis y modificar la vía de administración para obtener el efecto terapéutico óptimo. y las técnicas convencionales de determinación de intervalos son conocidas por los expertos en la técnica. Puramente a modo de ilustración, en un aspecto, p. ej., se pueden administrar de aproximadamente 0,1 µg/kg a aproximadamente 100 mg/kg o más del péptido de la invención, dependiendo de los factores mencionados anteriormente. En otras realizaciones, la dosis puede variar de 1 µg/kg a aproximadamente 75 mg/kg; o de 5 µg/kg a aproximadamente 50 mg/kg; o de 10 µg/kg a aproximadamente 20 mg/kg. En determinadas realizaciones, la dosis comprende de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg (p. ej., aproximadamente 1 mg/kg, 1,5 mg/kg, 2 mg/kg, 2,3 mg/kg, 2,5 mg/kg, 3 mg/kg, 3,5 mg/kg, 4 mg/kg, 4,5 mg/kg, 5 mg/kg, 5,5 mg/kg, 6 mg/kg, 6,5 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/ kg o 10 mg/kg) de péptido. Dada la naturaleza crónica de muchos trastornos de la coagulación sanguínea, se prevé que un sujeto reciba el péptido inhibidor del TFPI durante un ciclo de tratamiento que dure semanas, meses o años, y puede requerir una o más dosis diarias o semanales., El péptido inhibidor del TFPI se puede administrar para el tratamiento de una afección aguda (p. ej., hemorragia causada por cirugía o traumatismo, o inhibidores de factores/episodios autoinmunitarios en sujetos que reciben terapia de reemplazo de la coagulación) durante un período de tratamiento relativamente corto, p. ej., de uno a 14 días.

Los métodos adecuados para administrar una composición fisiológicamente aceptable, tal como una composición farmacéutica que comprende un péptido descrito en el presente documento, son bien conocidos en la técnica. Aunque se puede utilizar más de una vía para administrar un péptido, una vía concreta puede proporcionar una reacción más inmediata y más eficaz que otra vía. Dependiendo de las circunstancias, una composición farmacéutica se aplica o instila en cavidades corporales, es absorbida a través de la piel o membranas mucosas, se ingiere, se inhala y/o se introduce en la circulación. En un aspecto, una composición que comprende un péptido inhibidor del TFPI se administra por vía intravenosa, intraarterial o intraperitoneal para introducir el péptido de la invención en la circulación. La administración no intravenosa también es apropiada, particularmente con respecto a productos terapéuticos de bajo peso molecular, En ciertas circunstancias, es deseable administrar una composición farmacéutica que comprende el péptido inhibidor del TFPI por vía oral, tópica, sublingual, vaginal, rectal, pulmonar; mediante inyección por medio intracerebral (intraparenquimatoso), intracerebroventricular, intramuscular, intraocular, intraportal, intralesional, intramedular, intratecal, intraventricular, transdérmico, subcutáneo, intranasal, uretral o enteral; por sistemas de liberación sostenida; o mediante dispositivos de implantación. Si se desea, el péptido inhibidor del TFPI se administra regionalmente mediante administración intraarterial o intravenosa alimentando una región de interés, p. ej., a través de la arteria femoral para su administración a la pierna. En una realización, el péptido se incorpora en una micropartícula como se describe, por ejemplo, en las patentes de EE. UU. 5,439,686 and 5,498,421, y publicaciones de patentes de EE. UU. 2003/0059474, 2003/0064033, 2004/0043077, 2005/0048127, 2005/0170005, 2005/0142205, 2005/142201, 2005/0233945, 2005/0147689. 2005/0142206, 2006/0024379, 2006/0260777, 2007/0207210, 2007/0092452, 2007/0281031 y 2008/0026068. Alternativamente, la composición se administra mediante la implantación de una membrana, esponja u otro material apropiado en el que se haya absorbido o encapsulado la molécula deseada. Cuando se usa un dispositivo de implantación, el dispositivo en un aspecto se implanta en cualquier tejido adecuado, y la administración de la molécula deseada se realiza en varios aspectos mediante difusión, bolo de liberación programada o administración continua. En otros aspectos, el péptido inhibidor del TFPI se administra directamente al tejido expuesto durante procedimientos quirúrgicos o de tratamiento de lesiones, o se administra mediante procedimientos de transfusión de sangre. Los enfoques de administración terapéutica son bien conocidos por el experto en la técnica, algunos de los cuales se describen con más detalle, por ejemplo, en la patente de EE.UU. N.º 5,399,363.

Para facilitar la administración, el péptido de unión al TFPI (p. ej., péptido inhibidor del TFPI) en una realización se formula en una composición fisiológicamente aceptable que comprende un vehículo (es decir, vehículo, adyuvante, tampón o diluyente). El vehículo particular empleado está limitado únicamente por consideraciones fisicoquímicas, tales como solubilidad y falta de reactividad con el péptido, y por la vía de administración. Los vehículos fisiológicamente aceptables son bien conocidos en la técnica. Las formas farmacéuticas ilustrativas adecuadas para uso inyectable incluyen, sin limitación, soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles (p. ej., véase la patente de EE.UU. N.º

5,466,468). Las formulaciones inyectables se describen con más detalle, por ejemplo, en Pharmaceutics and Pharmacy Practice, J. B. Lippincott Co., Philadelphia, Pa., Banker and Chalmers. eds.. páginas 238-250 (1982), y ASHP Handbook on Injectable Drugs, Toissel, 4ª ed., páginas 622-630 (1986)). Una composición farmacéutica que comprende un péptido proporcionado en el presente documento se pone opcionalmente dentro de recipientes, junto con material de envasado que proporciona instrucciones sobre el uso de dichas composiciones farmacéuticas. Generalmente, dichas instrucciones incluyen una expresión tangible que describe la concentración del reactivo, así como, en ciertas realizaciones, cantidades relativas de ingredientes excipientes o diluyentes que pueden ser necesarios para reconstituir la composición farmacéutica.

Cuando sea apropiado, el péptido de unión al TFPI (p. ej., péptido inhibidor del TFPI) de la invención se administra en combinación con otras sustancias y/u otras modalidades terapéuticas para lograr un efecto biológico adicional o aumentado. Los cotratamientos incluyen, pero no se limitan a, factores de coagulación recombinantes o derivados del plasma, tratamientos de profilaxis para la hemofilia, inmunosupresores, antagonistas de anticuerpos inhibidores del factor plasmático (es decir, antiinhibidores), antifibrinolíticos, antibióticos, terapia hormonal, agentes antiinflamatorios. (p. ej., fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o sustancias antiinflamatorias esteroideas), procoagulantes y analgésicos. El péptido se puede administrar como una terapia complementaria a regímenes de tratamiento con factor de reemplazo tradicionales que implican la administración de, p. ej., FXIII, FXII, FXI (p. ej., HEMOLEVEN® (Laboratoire francais du Fractionnement et des Biotechnologies, Les Ulis, Francia) y concentrado de FXI (BioProducts Laboratory, Elstree, Hertfordshire, Reino Unido)), FX, FIX (p. ej., Factor de coagulación IX BENEFIX® (Wyeth, Madison, NJ); ALPHANINE® SD (Grifols, Los Ángeles, CA); MONONINE® (CSL Behring, King of Prussia, PA); BEBULIN-VH™ (Baxter, Deerfield, IL); PROF1LNINE® SD (Grifols, Los Ángeles, CA); o PROPLEX T™ (Baxter, Deerfield, IL)), FVIII (p. ej., ADVATE™ (Baxter, Deerfield, IL); HELIXATE® FS (CSL Behring, King of Prussia, PA); REFACTO® (Wyeth,. Madison, Nueva Jersey), XYNTHA™ (Wyeth, Madison. NJ), KOGENATE® y KOGENATE® FS (Bayer, Pittsburgh, PA); ALPHANATE® (Grifols, Los Ángeles, CA); HEMOPHIL M™ (Baxter, Deerfield, IL); KOATE®-DV1 (Talecris Biotherapeutics-USA. Research Triangle Park, NC); o MONARC-M™ (Baxter, Deerfield, (L)), FVIIa (p. ej., NOVOSEVEN® FVIIa (Novo Nordisk, Princeton, NJ) y concentrado de FVII (Baxter Bioscience, Viena, Austria, o BioProducts Laboratory, Elstree, Hertfordshire, Reino Unido)), FV, FVa, FII y/o FIII, a un sujeto, En algunos casos, el sujeto también recibe FEIBA VH Immuno™ (Baxter BioScience, Viena, Austria), que es una fracción de plasma humano estéril liofilizado con actividad de derivación del inhibidor del factor VIII. FEIBA VH Immuno™ contiene unidades aproximadamente iguales de actividad de derivación del inhibidor del factor VIII y factores del complejo de protrombina (factores II, VII, IX y X y proteína C). Otros cotratamientos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, precalicreína, cininógeno de alto peso molecular (HMWK), factor de von Willebrand, factor tisular y trombina. Alternativamente o además, el péptido inhibidor del TFPI se coformula con uno o más péptidos inhibidores del TFPI diferentes. Opcionalmente, la administración del péptido de unión al TFPI permite una reducción en la dosis del producto coterapéutico requerida para lograr una respuesta biológica deseada.

Un péptido de unión al TFPI (p. ej., péptido inhibidor del TFPI) de la invención (o múltiples péptidos inhibidores del TFPI) se puede administrar a un sujeto en combinación con una o más sustancias adicionales adecuadas, administrándose cada una de ellas según un régimen adecuado para ese medicamento. Las estrategias de administración incluyen administración concurrente (es decir, administración sustancialmente simultánea) y administración no concurrente (es decir, administración en diferentes momentos, en cualquier orden, se solapen o no) del péptido inhibidor del TFPI y uno o más agentes adicionales adecuados. Se apreciará que opcionalmente se administran diferentes componentes en la misma o en composiciones separadas, y por las mismas o diferentes vías de administración.

En algunas realizaciones, el péptido de la invención se conjuga con un grupo, p. ej., un resto terapéutico o de diagnóstico, tal como los grupos de detección y los cotratamientos descritos anteriormente. Alternativamente o además, el péptido se administra en combinación con una pareja de interacción (p. ej., un anticuerpo, fragmento de anticuerpo, anticalina, aptámero o Spiegelmer) que (a) se une al péptido y (b) es terapéuticamente activo y/o está unido a un grupo que proporciona funcionalidad adicional a la pareja de interacción (p. ej., un agente terapéutico, de diagnóstico o de detección). Los restos adecuados incluyen, pero no se limitan a, fotosensibilizadores, colorantes, radionucleidos, complejos que contienen radionucleidos, enzimas, toxinas, anticuerpos, fragmentos de anticuerpos y agentes citotóxicos y, en algunos casos, el grupo posee actividad terapéutica (es decir, logra una efecto biológico ventajoso o deseado). Los conjugados peptídicos o par péptido-pareja de interacción son adecuados para su uso en cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, tales como métodos para tratar a un sujeto que padece una enfermedad o trastorno o que está en riesgo de padecer una enfermedad o trastorno.

Los péptidos de la invención se pueden usar además en un método para identificar un compuesto de unión al TFPI, tal como un péptido de unión al TFPI. Opcionalmente, el método comprende (a) poner en contacto un péptido que comprende el dominio de Kunitz 1 (KD1) del TFPI con un péptido de unión al TFPI descrito en el presente documento y un compuesto de ensayo en condiciones que permitan la formación de complejos KD1-péptido de unión al TFPI. El método comprende además (b) medir los complejos KD1-péptido de unión al TFPI formados en la etapa (a), y (c) comparar el número de complejos KD1-péptido de unión al TFPI formados en presencia del compuesto de ensayo con el número de complejos KD1-péptido de unión al TFPI formados en ausencia del compuesto de ensayo. Una reducción en el número de complejos KD1-péptido de unión al TFPI formados en presencia del compuesto de ensayo en

comparación con el número de complejos KD1-péptido de unión al TFPI formados en ausencia del compuesto de ensayo indica que el compuesto de ensayo es un compuesto de unión al TFPI. Opcionalmente, el método comprende además formar complejos KD1-unión a TFPI en ausencia del compuesto de ensayo para comparar en la etapa (c), aunque esto no es necesario en la medida en que la información se puede obtener por separado (p. ej., de patrones de referencia previamente preparados).

KD1, el péptido de unión al TFPI y el compuesto de ensayo se combinan simultánea o secuencialmente, opcionalmente con etapas de lavado antes y/o después de la adición del péptido de unión al TFPI y/o el compuesto de ensayo. Opcionalmente, el péptido que comprende el KD1 se pone en contacto con un péptido de unión al TFPI descrito en el presente documento en condiciones que permiten la formación de complejos KD1-péptido de unión al TFPI, se elimina el péptido de unión al TFPI no unido y los complejos KO-péptido restantes se ponen en contacto con un compuesto de ensayo. Si se detecta el desplazamiento del péptido de unión al TFPI de los complejos de TFPI-péptido, indica que el compuesto de ensayo es un compuesto de unión a TFPI. El desplazamiento se detecta, por ejemplo, midiendo el número de complejos KD1-péptido de unión al TFPI antes y después de la exposición al compuesto de ensayo.

Los complejos KD1-péptido de unión al TFPI se detectan y/o miden (cuantifican) usando cualquier medio de detección adecuado, incluidos medios de detección conocidos en la técnica para detectar péptidos en una muestra. Por ejemplo, en una realización de la invención, el péptido de unión al TFPI comprende un marcador que genera una señal. En el presente documento se describen marcadores de ejemplo que incluyen, p. ej., radionucleidos, colorantes fluorescentes, isótopos, sustratos enzimáticos y enzimas. El método comprende medir la señal generada por los complejos KD1-péptido de unión al TFPI y comparar la señal generada por los complejos KD1-péptido de unión al TFPI formados en presencia del compuesto de ensayo con la señal generada por los complejos KD1-péptido de unión al TFPI formados en ausencia del compuesto de ensayo. Una reducción en la señal de una muestra que comprende complejos KD1-* péptido de unión al TFPI expuestos al compuesto de ensayo (en comparación con la señal generada por una muestra similar de complejos KD1-péptido de unión al TFPI no expuestos al compuesto de ensayo) indica que se ha inhibido o alterado la formación de complejos, y que el compuesto de ensayo es un compuesto de unión al TFPI.

El péptido de la invención se puede utilizar además en un método para identificar un compuesto de unión al TFPI que interfiere con las interacciones TFPI-FXa. El método se basa, al menos en parte, en el sorprendente descubrimiento de que TFPI KD1 se une a un exositio de FXa y contribuye a la inhibición de la actividad de FXa por el TFPI. Opcionalmente, el método comprende poner en contacto un péptido que consiste esencialmente en KD1 (es decir, un péptido que comprende KD1 en ausencia de KD2) con FXa en presencia de un compuesto de ensayo en condiciones que permitan la unión de KD1 a FXa. El método comprende además comparar la unión KD1-FXa en presencia del compuesto de ensayo con la unión KD1-FXa en ausencia del compuesto de ensayo. Una disminución en la unión KD 1-FXa en presencia del compuesto de ensayo en comparación con la unión KD1-FXa en ausencia del compuesto de ensayo indica que el compuesto de ensayo es un compuesto de unión al TFPI. La unión KD1-FXa se puede detectar y/o cuantificar usando cualquier método, tal como los métodos descritos en el presente documento. Por ejemplo, se marca KD1 o FXa y la señal generada por los complejos KD1-FXa expuestos al compuesto de ensayo se compara con la señal generada por los complejos KD1-FXa no expuestos al compuesto de ensayo.

Los métodos para identificar compuestos de unión al TFPI son particularmente susceptibles a las diversas técnicas de cribado de alto rendimiento conocidas en la técnica. Cualquier "compuesto de ensayo" (p. ej., molécula pequeña, péptido, proteína (tal como un anticuerpo o fragmento del mismo), peptidomimético o polinucleótido (ADN o ARN)) es adecuado para el cribado utilizando los métodos descritos en el presente documento. Si se desea, se criba en una colección, población o biblioteca de compuestos de ensayo la unión de TFPI (y, opcionalmente, la actividad anti-TFPI) usando los métodos descritos en el presente documento. Hay varias bibliotecas diferentes utilizadas para la identificación de inhibidores de TFPI, que incluyen, pero no se limitan a, bibliotecas químicas, bibliotecas de productos naturales y bibliotecas combinatorias que comprenden péptidos y/o moléculas orgánicas. Una biblioteca química, en algunos aspectos, consiste en análogos estructurales de compuestos conocidos o compuestos que se identifican como "aciertos" o "candidatos" mediante otros métodos de cribado. Las bibliotecas de productos naturales son colecciones de sustancias aisladas o producidas por microorganismos, animales, plantas u organismos marinos. Las bibliotecas combinatorias están compuestas por una gran cantidad de péptidos o compuestos orgánicos, normalmente como una mezcla. Los métodos descritos en el presente documento también son útiles para cribar una biblioteca de presentación o de ácido nucleico, tal como una biblioteca de presentación en levaduras, una biblioteca de presentación en bacterias, una biblioteca de presentación en fagos, una biblioteca de presentación en ribosomas, una biblioteca de presentación en ARNm, una biblioteca de ARN o una biblioteca de presentación en ADN. Un método de cribado de una biblioteca de presentación se ilustra en el Ejemplo 1. Los métodos de cribado de alto rendimiento abarcados por la invención incluyen procedimientos automatizados que permiten el cribado de decenas a cientos de miles de compuestos de ensayo.

Otro método para identificar un compuesto de unión al TFPI comprende poner en contacto un péptido que comprende (o que consiste en) KD1 con un compuesto de ensayo, y detectar la unión del compuesto de ensayo a un sitio de unión del TFPI definido por los restos de aminoácidos de KD1 correspondiente a los restos de TFPI humanos Phe28, Lys29, Ala30, Asp32, Ile46, Phe47 y He55, tal como un sitio de unión definido por los restos de TFPI humanos Ala27, Phe28, Lys29, Ala30, Asp31, Asp32, Lys36, Ile38, Ile46, Phe47 e Ile55. El sitio de unión puede definirse por restos de

aminoácidos correspondientes a restos de TFPI humano Ala27, Phe28, Lys29, Ala30, Asp3l, Asp32, Lys36, Ala37, Ile38, Phe44, Ile46, Phe47 e Ile55. El sitio de unión corresponde al sitio de unión del TFPI de 857, un péptido de unión al TFPI que inhibe la actividad del TFPI en varios ensayos funcionales.

Los restos de aminoácidos del sitio de unión del TFPI descritos en el presente documento son con respecto a la secuencia de aminoácidos del TFPI humano, y la numeración se refiere a la posición del aminoácido citado respecto al extremo N del TFPI humano. Simplemente con el fin de ilustrar la posición del sitio de unión del TFPI, la secuencia de aminoácidos de un fragmento de TFPI humano que comprende KD1 se proporciona como SEQ ID NO: 4234 (DSEEDEEHTIITDTELPPLKLMHSF**CAFKADDGPCKAIMKRFFFMFTRQCEEFIGG CEGNQNRFESLEECKKM**CTRDNA (los aminoácidos 26-75 que codifican KD1 se indican en negrilla)). Los aminoácidos correspondientes de otros polipéptidos TFPI (tales como polipéptidos TFPI de diferentes organismos o fragmentos de polipéptido de TFPI) se identifican, por ejemplo, alineando la secuencia de aminoácidos de un polipéptido con la SEQ ID NO: 4234. Mientras que, en un caso. el péptido que comprende TFPI KD1 no comprende otras regiones de la proteína TFPI responsable de la actividad de TFPI, otros casos pueden implicar el uso de un péptido que comprende los aminoácidos 1-160 de TFPI humano (que comprende KD1 y KD2) o que comprende TFPI humano de longitud completa (que contiene KD1-KD3).

La unión de un compuesto de ensayo al sitio de unión del TFPI definido en el presente documento se detecta usando cualquiera de varios métodos, incluidos los métodos de detección descritos en el presente documento. Un método de ejemplo para detectar la unión emplea resonancia magnética nuclear (RMN) para reconocer desplazamientos químicos en los restos de aminoácidos dentro del sitio de unión del TFPI. Los desplazamientos químicos en las posiciones de aminoácidos 28-30, 32, 46, 47 y 55 del TFPI, y opcionalmente en las posiciones 27, 31, 36-38 y 44, indican la interacción del compuesto de ensayo con estos puntos de contacto de aminoácidos en el TFPI. Para determinar la presencia o ausencia de desplazamientos químicos en aminoácidos particulares resultantes de la unión del compuesto de ensayo, los datos de RMN obtenidos del complejo KD1-compuesto de ensayo se comparan con los datos de RMN obtenidos del péptido KD1 libre. El uso de RMN para detectar la unión entre un compuesto de ensayo y TFPI KD1 se describe con más detalle en los Ejemplos.

Alternativamente, la unión de un compuesto de ensayo al sitio de unión del TFPI definido en el presente documento se determina indirectamente detectando alteraciones en la capacidad de TFPI KD1 para interaccionar con sus parejas de unión naturales, p. ej., FVIIa o FXa. En este sentido, el método comprende poner en contacto el péptido que comprende TFPI KD1 con FVIIa en presencia del compuesto de ensayo en condiciones que permitan la unión de KD1 al FVIIa, y la unión KDI-FVIIa se compara con la unión KD1-FVIIa en ausencia de compuesto. Alternativamente o además, el método comprende poner en contacto el péptido que comprende TFPI KD1 con FXa en presencia del compuesto de ensayo en condiciones que permitan la unión de KD1 al FXa, y comparar la unión de KD1-FXa en presencia del compuesto de ensayo con la unión KD1-FXa en ausencia del compuesto de ensayo. Opcionalmente, el péptido que comprende KD1 también comprende KD2, y el método comprende poner en contacto el péptido con el FXa en presencia de un compuesto de ensayo en condiciones que permitan la unión de KD2 al FXa, y la unión KD2-FXa se compara con la unión KD2-FXa en ausencia del compuesto de ensayo. Una disminución de la unión KD1-FVIIa, unión KD1-FXa o unión KD2-FXa en presencia del compuesto de ensayo (en comparación con la unión KD1-FVIIa, unión KD1-FXa o unión KD2-FXa en ausencia del compuesto de ensayo) indica que el compuesto de ensayo es un compuesto de unión al TFPI. El método comprende opcionalmente poner en contacto KD1 y/o KD2 con el FVIIa y/o FXa en ausencia del compuesto de ensayo como referencia para comparar la unión en presencia del compuesto de ensayo.

La unión de KD al FVIIa o FXa se determina y/o cuantifica usando cualquier método adecuado para detectar interacciones proteína-proteína, tales como los métodos descritos en el presente documento usando marcadores detectables. Alternativamente, la unión del compuesto de ensayo al sitio de unión del TFPI se detecta usando un ensayo enzimático. La actividad enzimática del FVIIa o FXa es un sustituto adecuado para evaluar la unión de las proteínas al TFPI KD1 o KD2; los compuestos de ensayo que se unen al sitio de unión del TFPI definido en el presente documento inhiben la actividad del TFPI, lo que da como resultado una mayor actividad del FVIIa y FXa. En el presente documento se describen en detalle ensayos enzimáticos para evaluar la actividad del FVIIa o FXa.

Los métodos para aislar o purificar un compuesto, tal como un compuesto de unión al TFPI (p. ej., un péptido de unión al TFPI) identificado como se describe en el presente documento, se conocen en la técnica y se describen anteriormente. En algunos aspectos, los compuestos de unión al TFPI identificados como se describe en el presente documento son inhibidores del TFPI que regulan por disminución o anulan una o más actividades del TFPI. Un método para purificar un compuesto que inhibe la actividad del FXa comprende poner en contacto un péptido que comprende TFPI KD1 con un compuesto en condiciones que permitan la formación de complejos compuesto-KD1, separar el compuesto no unido y disociar los complejos compuesto-KD1 para liberar el compuesto, el cual se une al TFPI. Los inhibidores del TFPI identificados y/o purificados como se describe en el presente documento se pueden usar para la fabricación de un medicamento o para el tratamiento de un sujeto que padece una enfermedad o que está en riesgo de padecer la enfermedad, en donde el inhibidor del TFPI se administra al sujeto, como se describe en el presente documento.

Además, los péptidos de la invención se pueden usar en un método para inhibir el TFPI humano, en donde el método comprende poner en contacto el TFPI humano con un inhibidor que se une al TFPI humano en un sitio de unión definido por los restos de aminoácidos Phe28, Lys29, Ala30, Asp32, Ile46, Phe47 e Ite55. Los péptidos de la invención se pueden usar además en un método para tratar a un sujeto que padece una enfermedad o que está en riesgo de padecer una enfermedad. El método comprende administrar al sujeto un inhibidor que se une al TFPI humano en un sitio de unión definido por los restos de aminoácidos Phe28, Lys29, Ala30, Asp32, Ile46, Phe47 e Ile55. El sitio de unión del TFPI humano puede estar definido por los restos de aminoácidos Ala27, Phe28, Lys29, Ala30, Asp31, Asp32, Lys36, Ile38, Ile46, Phe47 e Ile55, tal como un sitio de unión definido por los restos de aminoácidos Ala27, Phe28, Lys29, Ala30, Asp31, Asp32, Lys36, Ala37, Ile38, Phe44, Ile46, Phe47 e Ile55, Cualquier inhibidor que entre en contacto con el sitio de unión del TFPI definido en el presente documento e inhiba (regule por disminución o anule) una o más actividades del TFPI es adecuado para usar en el contexto del método. El inhibidor del TFPI es, opcionalmente, un péptido de unión al TFPI, tal como un péptido de unión al TFPI que tiene las características descritas en el presente documento.

La modelización tridimensional (3D) de proteínas se puede utilizar junto con modelos 3D de diversos compuestos de unión al TFPI de ensayo (p. ej., péptidos o moléculas pequeñas) para determinar el ajuste entre los compuestos y los aminoácidos a los que se dirige en el TFPI. Debido a que la eficacia de un compuesto de ensayo para inhibir el TFPI puede estar limitada si el compuesto no permanece unido al TFPI durante un período de tiempo suficiente para efectuar una respuesta biológica, se puede predecir la tendencia de los dos a permanecer acoplados para desarrollar una clasificación de afinidad.

Al analizar la superficie 3D de la proteína TFPI y el ajuste del compuesto correspondiente a la superficie en vista de la clasificación de afinidad, se pueden desarrollar modificaciones en el compuesto (p. ej., péptido) para mejorar tanto el número de los puntos de contacto entre la superficie y el compuesto como la fuerza de los enlaces en los puntos de contacto. La eficacia de los candidatos basados en química y de los inhibidores de TFPI basados en péptidos se puede modelizar de manera similar utilizando esta técnica, que facilita el diseño racional de compuestos que se unen al TFPI. Un modelo por ordenador de la superficie tridimensional (3D) de KD1 permite ensayar la capacidad de varios péptidos o productos químicas para unirse a un subconjunto identificado de aminoácidos que definen un sitio de unión del TFPI e inhiben KD1. Se modeliza una superficie de la proteína KD1 en un espacio 3D en un ordenador, particularmente una superficie limitada por los aminoácidos que son diana en KD1, Los modelos 3D de varios péptidos, por ejemplo, se pueden hacer coincidir con la superficie para determinar cuántos de los aminoácidos del TFPI diana entran en contacto con el péptido y también para desarrollar una clasificación de afinidad que prediga cuánto tiempo permanecerá unido el péptido a la superficie diana.

Al cambiar el modelo de péptido y repetir la modelización por ordenador, se pueden generar rápidamente clasificaciones de afinidad para una familia de péptidos. Las variantes de péptidos más prometedoras (p. ej., un segundo péptido que comprende una o más sustituciones dentro de la secuencia de aminoácidos de un péptido original) pueden seleccionarse para ensayos físicos adicionales, si se desea.

Un medio de almacenamiento informático puede tener instrucciones ejecutables por ordenador que, cuando se ejecutan en el procesador de un ordenador, implementan un método de modelización de interacción entre puntos tridimensionales (3D) seleccionados en una proteína TFPI KD1 y un compuesto de ensayo. El método comprende obtener un modelo 3D de estructura de proteína para la proteína TFPI KD1; determinar una relación 3D entre un subconjunto seleccionado de aminoácidos en la estructura de la proteína, en donde el subconjunto seleccionado de aminoácidos comprende Phe28, Lys29, Ala30, Asp32, He46, Phe47 e Ile55; modelizar una superficie limitada por el subconjunto seleccionado de aminoácidos; obtener un modelo 3D de compuesto de ensayo de un compuesto de ensayo; hacer coincidir el modelo 3D del compuesto de ensayo con la superficie delimitada por el subconjunto seleccionado de aminoácidos; e identificar puntos de contacto entre el subconjunto seleccionado de aminoácidos de la superficie y el modelo 3D del compuesto de ensayo. Opcionalmente, el método comprende además determinar una serie de puntos de contacto entre la superficie y el modelo 3D del compuesto de ensayo; y registrar una clasificación de afinidad para el modelo 3D del compuesto de ensayo correspondiente al número de puntos de contacto. El subconjunto seleccionado de aminoácidos puede comprender (o consistir en) Ala27, Phe28, Lys29, Ala30, Asp31, Asp32, Lys36, Ala37, Ile38, Phe44, Ile46, Phe47 e Ile55. El método comprende además opcionalmente obtener un modelo 3D del compuesto de ensayo actualizado basado en un segundo compuesto de ensayo; hacer coincidir el modelo 3D del compuesto de ensayo actualizado con la superficie delimitada por el subconjunto seleccionado de aminoácidos; e identificar los puntos de contacto identificados entre el subconjunto seleccionado de aminoácidos de la superficie y el modelo 3D del compuesto de ensayo actualizado en una pantalla del ordenador. El método puede comprender además determinar una serie de puntos de contacto entre la superficie y el modelo 3D del compuesto de ensayo actualizado; determinar un tipo de unión para cada punto de contacto entre la superficie y el modelo 3D del compuesto de ensayo actualizado; y registrar una nueva clasificación de afinidad basada en el número de puntos de contacto y un agregado de los tipos de unión para cada punto de contacto entre la superficie y el modelo 3D del compuesto de ensayo actualizado. Luego, la clasificación de afinidad actualizada se compara con la nueva clasificación de afinidad para determinar si el compuesto de ensayo o el segundo compuesto de ensayo tiene una clasificación de afinidad más alta, si se desea. Los puntos de contacto se pueden mostrar en el ordenador, lo que facilita la optimización o el diseño de compuestos de unión al TFPI.

Un medio de almacenamiento informático también puede tener instrucciones ejecutables por ordenador que, cuando se ejecutan en el procesador de un ordenador, implementan un método para comparar un péptido con puntos tridimensionales (3D) seleccionados en una proteína del dominio de Kunitz 1 de TFPI (KD1), comprendiendo el método crear una estructura de proteína para la proteína KD1; determinar un modelo tridimensional de un subconjunto seleccionado de aminoácidos en la proteína KD1, en donde el subconjunto de aminoácidos comprende Phe28, Lys29, Ala30, Asp32, Ile46, Phe47 e Ile55; determinar un modelo tridimensional de un péptido; ajustar el modelo 3D del péptido al modelo 3D del subconjunto seleccionado de aminoácidos; y generar una afinidad del péptido por el subconjunto seleccionado de aminoácidos, en donde la afinidad se basa en una serie de aminoácidos en el subconjunto en contacto con el péptido y una fuerza de unión en cada punto de contacto.

Se proporcionan métodos que se pueden utilizar para comparar un compuesto de ensayo con puntos tridimensionales seleccionados en una proteína TFPI KD1. El método comprende crear una estructura de proteína para la proteína KD1 en una memoria de un ordenador; determinar un modelo tridimensional de un subconjunto seleccionado de aminoácidos en la proteína KD1 en un procesador del ordenador, en donde el subconjunto seleccionado de aminoácidos comprende Phe28, Lys29, Ala30, Asp32, Ile46, Phe47 e Ile55; determinar un modelo tridimensional de un compuesto de ensayo en el procesador del ordenador; ajustar el modelo 3D del compuesto de ensayo al modelo 3D del subconjunto seleccionado de aminoácidos en el procesador del ordenador; y generar una afinidad del compuesto de ensayo por el subconjunto seleccionado de aminoácidos en el procesador del ordenador, en donde la afinidad se basa en una serie de aminoácidos en el subconjunto en contacto con el compuesto de ensayo y una fuerza de unión en cada punto de contacto. El método comprende además, en algunos casos, mostrar una representación 3D del ajuste entre el compuesto de ensayo y el modelo 3D del subconjunto seleccionado de aminoácidos y, opcionalmente, repetir las etapas descritas en el presente documento para una pluralidad de compuestos de ensayo y guardar las respectivas afinidades para cada uno de la pluralidad de compuestos de ensayo.

La Figura 59 ilustra un modelo 3D de una proteína TFPI 200 que muestra los aminoácidos representativos 202, 204, 206 que la proteína TFPI comprende. Una región específica de interés de la proteína TFPI es KD1, que no se ilustra específicamente. La superficie que se muestra está formada por la colocación de los aminoácidos que componen la proteína. La superficie formada por aminoácidos específicos en la región KD1 es de interés a la hora de estudiar o crear un inhibidor del TFPI. Como se comenta con más detalle en el presente documento, los efectos biológicos de KD1 se inhiben mediante la unión de ciertos aminoácidos dentro de la región KD1. Específicamente, estos aminoácidos diana incluyen Ala27, Phe28, Lys29, Ala30, Asp3l, Asp32, Lys36, Ala37, Ile38, Phe44, Ile46, Phe47 e Ile55.

La Figura 60 ilustra un péptido 300 que se une a al menos una parte de los aminoácidos diana indicados anteriormente.

La Figura 61 es una ilustración de un método para realizar la modelización de interacción de KD1 y péptido.

Este documento completo está destinado a ser relacionado como una descripción unificada, y debe entenderse que todas las combinaciones de características descritas en el presente documento están contempladas, incluso si la combinación de características no se encuentran juntas en la misma oración, o párrafo o sección de este documento. La invención incluye todas las realizaciones de la invención de alcance más limitado que las variaciones específicamente mencionadas anteriormente. Con respecto a los aspectos de la invención descritos como género, todas las especies individuales se consideran individualmente aspectos separados de la invención. Con respecto a los aspectos de la invención descritos o reivindicados con "un" o "una", debe entenderse que estos términos significan "uno o más" a menos que el contexto requiera inequívocamente un significado más restringido. Con respecto a los elementos descritos como uno o más dentro de un conjunto, debe entenderse que se contemplan todas las combinaciones dentro del conjunto.

Ejemplos

La invención, así descrita en general, se entenderá más fácilmente con referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan a modo de ilustración y no pretenden limitar la invención.

El siguiente ejemplo describe la producción, identificación y cribado de péptidos para la unión al TFPI.

Los péptidos candidatos se obtuvieron de proveedores comerciales (p. ej., PolyPeptide Laboratories SAS (Estrasburgo, Francia) y JPT Peptide Technologies GmbH (Berlín, Alemania)). Los métodos para sintetizar péptidos candidatos se proporcionan anteriormente. Los péptidos candidatos se sintetizaron como sales de trifluoroacetato (TFA) con una pureza >90% o >60%. Todos los péptidos se disolvieron en DMSO a una concentración madre de 10 mM. Las secuencias de péptidos de unión al TFPI se identificaron utilizando una biblioteca de presentación en ARNm. La tecnología de presentación en ARNm es superior a otras técnicas de cribado de bibliotecas porque permite una diversidad de 10^{14} secuencias diferentes dentro de un conjunto inicial y evita, p. ej., las etapas *in vivo* necesarias para la presentación en fagos. En resumen, la tecnología implica unir directamente el ARNm a su péptido candidato codificado a través de una molécula de puromicina (Figura 5). El método de presentación en ARNm se describe con más detalle en la publicación de patente internacional N.º WO 2005/051985 y Liu et al., *Methods in Enzymology*, 318,

268-293 (2000). Se inmovilizó TFPI en un soporte sólido mediante biotina y se expuso a complejos de péptido candidato-ARN. Se aislaron complejos de ARN-péptido candidato unido a TFPI y se transcribió de forma inversa el ARN para obtener ADN codificante. Se obtuvieron ligantes de alta afinidad después de seis a diez rondas de selección utilizando una estrategia de elusión competitiva. Muchos de los péptidos candidatos tenían 31 aminoácidos de longitud (27 aminoácidos aleatorizados y 2 aminoácidos que flanqueaban ambos extremos).

Se sintetizaron péptidos seleccionados y se sometieron a optimización de péptidos utilizando un análisis de barrido basado en micromatrices para identificar fragmentos de péptidos que conservan la afinidad de unión al TFPI. Por ejemplo, se realizó una exploración basada en micromatrices de JBT0047 utilizando una serie de fragmentos de 20 aminoácidos del péptido, cuyas secuencias solapaban en 19 aminoácidos. Brevemente, se imprimieron péptidos modificados con aminooxiacetato N-terminal en portaobjetos de vidrio con epóxido Corning. Después de lavar y secar, los portaobjetos se trataron en una estación de incubación TECAN HS400™. Los portaobjetos se lavaron durante dos minutos en solución salina tamponada con Tris con TWEEN 20® (TBST) al 0,1% y se bloquearon durante 30 minutos en tampón T-20 SuperBlock™ basado en Tris ($CaCl_2$ 5 mM) (Pierce). Después del bloqueo, los portaobjetos se lavaron durante 2,5 minutos en TBST. Los portaobjetos se incubaron posteriormente con TFPI marcado con DYLTGHT™ 649 (1 µg/ml en tampón T-20 SuperBlock™ basado en Tris ($CaCl_2$ 5 mM)) durante 45 minutos, y se lavaron dos veces con TBST de flujo continuo durante diez minutos. Los portaobjetos se sometieron a un lavado final con tampón salino-citrato de sodio durante dos minutos y se secaron al aire durante cuatro minutos. Se hizo el barrido de los portaobjetos en un escáner Axon GenePix® 4000B y los barridos se analizaron utilizando el software GenePix® Pro. El análisis de truncado de los extremos N y C complementó el análisis de barrido. Los resultados de barridos con micromatrices demostraron que el péptido JBT0293 se unía al TFPI con la afinidad más alta. Se generó una serie de mutantes de sustitución basados en la secuencia de aminoácidos de JBT0293 y se ensayaron sus propiedades de unión al TFPI.

La afinidad de un subconjunto de péptidos por TFPI se demostró mediante un ensayo similar a un ensayo de inmunoabsorción con enzimas ligadas (ELISA) (unión por ELISA (EC_{50})) realizado con péptidos biotinilados. Se recubrieron placas MaxiSorp de noventa y seis pocillos (Nunc) con TFPI 3 µg/ml en tampón de recubrimiento (Na_2CO_3 15 mM, $NaHCO_3$ 35 mM, pH 9,6) durante la noche. Las placas se lavaron tres veces con 350 µl de tampón de lavado (HNaT: NaCl 175 mM, HEPES 25 mM, $CaCl_2$ 5 mM, Tween 80 al 0,1%, pH 7,35) y posteriormente se bloquearon con 200 µl de extracto de levadura al 2% en HNaT durante 2 horas. Luego las placas se lavaron tres veces con 350 µl de HNaT. Los péptidos candidatos biotinilados se diluyeron a partir de una solución madre de DMSO 1/200 en HNaT. La concentración inicial de péptido era 50 µM si no aparecía ningún precipitado durante la dilución 1/200 de la solución madre de péptido 10 mM. Se realizaron diluciones previas de la solución madre de péptido en DMSO si se formaban precipitados. Los péptidos diluidos se aplicaron a las placas Maxisorp, se generaron diluciones en serie (1/3) y las diluciones se incubaron durante 1,5 horas a temperatura ambiente. A la incubación le siguieron tres etapas de lavado (350 µl de HNaT). El péptido unido se detectó mediante incubación con estreptavidina conjugada con peroxidasa de rábano picante (1 hora), seguido de tres etapas de lavado con HNaT y una conversión cromogénica posterior de TMB añadido (3,3'5,5'-tetrametilbencidina). El ensayo se ilustra en la Figura 6A.

Generalmente, la unión del péptido al TFPI inmovilizado estaba significativamente por encima del fondo. Los valores de EC_{50} para péptidos biotinilados se dan en las Figuras 32-39. La curva de unión de un péptido de unión al TFPI, JBT0132, se representa en la Figura 7. Se calculó que la EC_{50} de JBT0132 era aproximadamente 2,2 nM.

Además, se realizó un ELISA competitivo (IC_{50}) usando péptidos de unión al TFPI biotinilados como "trazadores" para competir por la unión al TFPI con péptidos candidatos no biotinilados. El principio del ensayo se representa en la Figura 6B. Se recubrieron placas MaxiSorp de noventa y seis pocillos (Nunc) con TFPI 3 µg/ml en tampón de recubrimiento (Na_2CO_3 15 mM, $NaHCO_3$ 35 mM, pH 9,6) durante la noche. La concentración de TFPI puede alterarse dependiendo de las condiciones particulares del ensayo; en otros ensayos ELISA de IC_{50} a los que se hace referencia en el presente documento, el tampón de recubrimiento contenía TFPI 0,05 µg/ml. Las placas se lavaron tres veces con 350 µl de tampón de lavado (HNaT: NaCl 175 mM, HEPES 25 mM, $CaCl_2$ 5 mM, Tween 80 al 0,1%, pH 7,35) y se bloquearon con 200 µl de extracto de levadura al 2% en HNaT durante 2 horas. Luego, las placas se lavaron tres veces con 350 µl de HNaT, se aplicaron péptidos trazadores biotinilados en una concentración correspondiente a sus respectivos valores de EC_{90} determinados en el ELISA de unión (mediana si n > 2). Se diluyó una solución madre de péptido competidor (10 mM) 1/33,3 en HNaT sin HSA, y se preparó una dilución en serie 1/3 con HNaT con DMSO al 3%. La estrategia de dilución empleada en un ensayo particular dependerá de la afinidad de los péptidos. La dilución se diluyó adicionalmente con el péptido trazador biotinilado en una relación 1:6 (20 µl de dilución de competidor y 100 µl de péptido trazador). La mezcla de péptido competidor y trazador se aplicó a la placa de microtitulación recubierta con TFPI y se incubó durante 1,5 horas. Las placas se lavaron tres veces con 350 µl de HNaT. La unión péptido-TFPI se detectó aplicando estreptavidina conjugada con HRP a la placa de microtitulación, incubando la mezcla durante una hora, lavando la placa tres veces con 350 µl de HNaT, aplicando TMB (3,3'5,5'-tetrametilbencidina) y detectando la posterior conversión cromogénica de TMB por HRP. En las Figuras 8A-8D se proporcionan gráficos de IC_{50} para péptidos no biotinilados representativos. Las mediciones de IC_{50} de los péptidos JBT0303, JBT0120 y JBT0224 se exponen en la Tabla 3.

Tabla 3

Péptido	IC_{50} [µM]	n	SD	Péptido trazador	Concentración (µM)
JBT0303	0,119	2	0,064	JBT0131	0,0409
JBT0120	0,0189	3	0,0044	JBT0124	0,0718
JBT0224	n.a.	1		JBT0126	0,240

Además del ensayo ELISA competitivo (IC_{50}), se empleó un ensayo de cribado para medir números mayores de péptidos en paralelo. El ELISA de cribado es similar al ELISA competitivo de IC_{50} con la excepción de que solo se emplearon tres concentraciones diferentes del competidor (300 nM, 100 nM y 33,3 nM para la clase JBT0047, y 50000 nM, 16667 nM y 5556 nM para la clase JBT0122). En algunos casos, los resultados del cribado se expresaron como porcentaje de inhibición de la señal de trazador en relación con un péptido competitivo (péptido competitivo JBT0477 para la familia JBT0047 y péptido competitivo JBT1697 para la familia JBT0122). Los resultados del ensayo competitivo de IC_{50} y los resultados del ensayo de cribado de péptidos preparados y cribados de acuerdo con los métodos expuestos en el presente documento se proporcionan en las Figuras 32-39. Los valores medios de IC_{50} presentados en las Figuras 32-39 se basan en un mayor número de ensayos que los valores presentados en la Tabla 3 y, por lo tanto, los valores pueden diferir ligeramente. Los resultados del ELISA de cribado se presentan como porcentaje de inhibición de la unión del péptido trazador JBT0131. Varios péptidos que se analizaron utilizando el ELISA de IC_{50} se clasifican en las Figuras 32-39 según su afinidad de unión como se expone en la Tabla 4.

Tabla 4

ELISA competitivo de TFPI IC_{50} [nM]	Grupo
< 50 nM	A
50 ≤ x ≤ 100 nM	B
100 ≤ x < 250 nM	G
250 ≤ x < 1000 nM	D
1000 ≤ x < 5000 nM	C
5000 ≤ x < 10.000 nM	F
10.000 ≤ x < 50.000 nM	G

En la Tabla 5 se presentan ejemplos de péptidos de unión al TFPI identificados utilizando los métodos descritos en el presente documento. Algunos péptidos se biotinilaron y muchos comprenden lisinas N- y C-terminales para promover la solubilidad. Varios péptidos presentaban actividad inhibidora del TFPI en sistemas de ensayo modelo y/o plasmáticos, como se describe a continuación.

Tabla 5

Péptido	Original	Secuencia	SEQ ID
	JBT0047	QSKKNVFVFGYFERLRAK	1
JBT0047	JBT0047	Ac-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTS-NI12	253
JBT0051	JBT0047	Biotinil-Ttds-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTS-NH2	962
JBT0055	JBT0047	Ac-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTS-Ttds-Lys(Biotinil)-NH2	963
JBT0131	JBT0047	Biotinil-Ttds-AFQSKKNVFVFGYFERLRAK-NH2	964
JBT0132	JBT0047	Biotinil-Ttds-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	965
JBT0133	JBT0047	Biotinil-Ttds-QSKKNVFVFGYFERLRAKLT-NH2	966
JBT0155	JBT0047	Ac-KKSGVGRLQVATQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2	8
JBT0158	JBT0047	Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKKK-NH2	9
JBT0162	JBT0047	Ac-KKGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2	10
JBT0163	JBT0047	Ac-KKQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2	11
JBT01G4	JBT0047	Ac-KKFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2	12
JBT0166	JBT0047	Biotinil-Ttds-KKFQSKKNVFVFGYFΣRLRAKI.KK-NH2.	968

(continuación)

JBT0169	JBT0047	Ac-KKAFQSKKNVFVFGYFERLRAKKK-NH2	254
JBT0170	JBT0047	Ac-KKFQSKKNVFVFGYFERLRAKLKK-NH2	13
JBT0171	JBT0047	Ac-KKQSKKNVFVFGYFERLRAKITKK-N112	255
JBT0174	JBT0047	Ac-KKAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLKK-NH2	14
JBT0115	JBT0047	Ac-KKAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTKK-NH2	182
JBT0293	JBT0047	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	256
		$X_3X_4X_5KX_7NVFX_{11}X_{12}GYX_{15}X_{16}RLRAKX_{23}$	2
JBT0294	JBT0047	Ac-YQSKKNVFVFCYTFERLRAKL-NH2	257
JBT0295	JBT0047	AC-FSSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	713
JBT0296	JBT0047	Ac-FQNKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	407
JBT0297	JBT0047	Ac-FQSKNNVFVFGYFERLRAKL-NH2	183
JBT0298	JBT0047	Ac-FQSKQNV1VFGYFERLRAKL-NH2	747
JBT0299	JBT0047	Ac-FQSKKNVFAFGYFERLRAKL-NH2	408
JBT0300	JBT0047	Ac-FQSKKNVFSFGYFERLRAKL-NH2	409
JBT0301	JBT0047	Ac-FQSKKNVFTFGYFERLRAKL-NH2	470
JBT0302	JBT0047	Ac-FQSKKNVFVAGYFERLRAKL-NH2	258
JBT0303	JBT0047	Ac-FQSKKNVFVDGYFERLRAKL-NH2	184
JBT0304	JBT0047	Ac-FQSKKNVFVLGYFERLRAKL-NH2	259
JBT0305	JBT0047	Ac-FQSKKNVFVQGYFERLRAKL-NH2	260
JBT0306	JBT0047	Ac-FQSKKNVFVSGYFERLRAKL-NH2	185
JBT0307	JBT0047	Ac-FOSKKNVFVYGYFERLRAKL-XH2	261
JBT0308	JBT0047	Ac-FQSKKNVFVFGYKERLRAKL-NH2	411
JPT0309	JBT0047	Ac-FQSKKNVFVFGYYERLRAKL-NH2	412
JBT0310	JBT0047	Ac-FQSKKNVFVFGYFDRLRAKL-NH2	262
JBT0311	JBT0047	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKN-NH2	748
		TFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKF	3
JBT0049	JBT0049	AC-SGNTFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKFRTS-NH2	3025
JBT0053	JBT0049	Biotinil-Ttds-SGNTFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKFRTS-NH2	3006
JBT0057	JBT0049	Ac-SGNTFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKFRTS-Ttds-Lisina(biotina)-NH2	3018
JBT0190	JBT0049	Ac-KKSGNTFYDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKFRTSKK-NH2	3031
JBT0193	JBT0049	Ac-KKSGNTFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKFKK-NH2	3073
JBT0197	JBT0049	Ac-KKTFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKFRTSKK-NH2	3076
		VIVFTFRHNKLIGYERRY	4
JBT0050	JBT0050	Ac-SGRGCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTS-NH2	3047
JBT0054	JBT0050	Biotinil-Ttds-SGRGCTKVIVFTFRIINKIJGYERRYNCTS-NH2	3002
JBT0058	JBT0050	Ac-SGRGCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTS-Ttds-Lisina(biotina)-NH2	3003
JBT0129	JBT0050	Ac-SGRG[CTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNC]TS-NH2	3026
JBT0130	JBT0050	Biotinil-Ttds-SGRG[CTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNC]TS-NH2	3001
JBT0205	JB10050	Ac-KKSGRGCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTSKK-XH2	3029
JBT0208	JBT0050	Ac-KKSGRGCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNKK-NH2	3027
JBT0211	JBT0050	Ac-KKGCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTSKK-NH2	3032
JBT0212	JB10050	Ac-KKKVIVIFIRHNKJLIGYERRYNCTSKK-NH2	3033
JBT0217	JBT0050	Ac-KKTKVIVFTFRHNKLIGYERRYKK-NH2	3062
JBT0218	JBT0050	Ac-KKKVJVFTFRHNKLIGYERRYNKK-NH2	3063
JBT0219	JBT0050	Ac-KKV1VFTFRHNKLIGYERRYNCKK-NH2	3030
		GVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGT	5
JBT0101	JBT0101	Ac-KKSGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTSKK-NH2	3036

(continuación)

JBT0052	JBT011	Biotinil-Ttds-KKSGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLIGTSKK-NH2	3004
JBT0103	JB10101	Ac-KKSGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTS-Ttds-KK-Lisina(biotinil)-NH2	3005
JBT0178	JBT0101	Ac-KKSOVWQTHPRYRWTMWPDIKGEVIVLFCTKK-NH2	3028
JBT0182	JBT0101	Ac-KKGVWQTHPRYFWrMWPDTKGEVTVLFGTSKK-NH2	3037
		KWPCGMRDMKGTMSCVWVKF	6
JBT0120	JBT0120	Ac-SGASRYTCWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2	1047
JBT0124		Biotinil-Ttds-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC)VWVKFRYDTS-NH2	1290
JBT0247	JBT0120	Ac-SGASRYKWFCGMRDMKGTMSCVWVKFRYOTS-NH2	1213
JBT0248	JBT0120	Ac-KKSGASRYKWFICGMRDMKGTMSCIVWVKFRYDTSKK-NH2	1001
JBT0251	JBT0120	Ac-KKWFCGMRDMKGTMSCVWVKFKK-NH2	1202
JBT0252	JBT0120	Ac-KKCGMRDMKGTMSCVWVKFRYDKK-NH2	1215
		ASFPLAVQLHVSKRSKEMA	7
JBT0122	JBT0122	Ac-SGYASFPIAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2	2002
JBT0126	JBT0122	Biotinil-Ttds-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2	2498
JBT0121	JBT0122	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2	2003
JBT0224	JBT0122	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKK-NH2	2298
JBT0225	JBT0122	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARKK-NH2	2128
JBT0226	JBT0122	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMAKK-NH2	2299
JBT0228	JBT0122	Ac-KKASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2	2016
JBT0232	JBT0122	Ac-KKGYASFPLAVQLHVSKRSKEMKK-NH2	2303
JBT0233	JBT0122	Ac-KKYASFPLAVQLHVSKRSKEMAKK-N112	2304

Este ejemplo proporciona métodos de ejemplo para generar y caracterizar péptidos inhibidores de TFPI. Se encontró que todos los péptidos de la Tabla 5 se unen al TFPI-1α humano, El análisis de mutaciones demostró que puede sustituirse al menos un aminoácido en un péptido de unión al TFPI manteniendo la afinidad por el TFPI. Los péptidos de la Tabla 5 ensayados en ensayos ELISA se unieron al TFPI-1α con una EC_{50} inferior a 10 µM (1 x 10^{-5} M) y una IC_{50} inferior a 50 µM.

Ejemplo 2

Los péptidos de unión al TFPI seleccionados se caracterizaron además en términos de unión a "anti-diana". Este ejemplo demuestra que los péptidos inhibidores del TFPI presentan una afinidad reducida por proteínas distintas del TFPI-1.

Se seleccionó TFPI-2 como anti-diana debido a su similitud con TFPI-1, La cinética de unión de los péptidos de unión al TFPI al TFPI-1 humano (restos 29-282 fusionados en el extremo C a un marcador de 10 His; MW 41 kDa (R&D Systems, Minneapolis, MN; número de catálogo 2974-PI)), TFPI-1 murino (restos 29-289 fusionados en el extremo C a una marcador de 10 His; MW 41 kDa (R&D Systems; número de catálogo 2975-PI)), y TFPI-2 (R&D Systems, Minneapolis, MN) se estudiaron utilizando un ensayo de resonancia de plasmón de superficie BIAcore 3000™ (GE Healthcare, Chalfont St. Giles, Reino Unido). Las proteínas TFPI se inmovilizaron en un chip C1 (GE Healthcare, código de pedido: BR-1005-40) mediante química de acoplamiento de aminas con el objetivo de 500 UR. Se emplearon varios péptidos de unión al TFPI como analitos para interaccionar con las proteínas TFPI inmovilizadas. Se utilizó un caudal de 30 µl/min. Después de 180 segundos, se inyectaron 180 µl de solución de péptido en seis concentraciones diferentes que variaban de 3,84 nM a 656,25 nM, seguido de un tiempo de disociación de 480 segundos. El chip se regeneró con 45 µl de NaOH 10 mM. Cada experimento de unión era precedido y seguido por cuatro mediciones con tampón HBS-P (HEPES 10 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, P20 al 0,005%) más DMSO al 1% y P80 al 0,8%. Se empleó el software BIAevaluación® Versión 4.1 (GE Healthcare) para analizar los datos. Los sensorgramas se ajustaron a una curva de unión de Langmuir 1:1 para determinar k_{on} y k_{off} y calcular K_D,

Ciertos péptidos ensayados, p. ej., JBT0050, JBT0121, JBT0205 y JBT0211, se unieron a la celda del blanco y no se pudieron determinar las constantes de unión de esos sensogramas. JBT0133 mostró una unión débil al TFPI-1. Los sensorgramas de otros péptidos dieron constantes de unión fiables. Los resultados del análisis BIAcore de varios péptidos inhibidores de TFPI se proporcionan en la Tabla 6 y en las Figuras 19-21. Cada uno de los péptidos indicados

en la Tabla 6 presentó una K_D inferior a 10 µM. Además de los péptidos indicados a continuación, JBT0375 y JBT0477, los mutantes de sustitución de JBT0293 en la posición de aminoácido 5 (JBT0375) o en las posiciones de aminoácidos 5 y 10 (JBT0477), también presentaron una K_D de menos de 10 µM. Los sensorgramas de dos de los péptidos se proporcionan en las Figuras 9A y 9B.

Tabla 6

Péptido	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)	K_D (M)
JBT0047	$4,0 \times 10^{5}$	$1,9 \times 10^{-2}$	$4,7 \times 10^{-8}$
JBT0120	$1,17 \times 10^{6}$	$4,78 \times 10^{-2}$	$4,08 \times 10^{-8}$
JBT0131	$1,4 \times 10^{5}$	$6,0 \times 10^{-2}$	$4,31 \times 10^{-7}$
JBT0132	$3,55 \times 10^{4}$	$3,26 \times 10^{-2}$	$9,17 \times 10^{-2}$
JBT0224	$6,39 \times 10^{4}$	$1,95 \times 10^{-2}$	$3,05 \times 10^{-7}$
JBT0293	$6,0 \times 10^{5}$	$5,6 \times 10^{-2}$	$9,5 \times 10^{-8}$
JBT0297	$5,0 \times 10^{5}$	$1,4 \times 10^{-2}$	$2,9 \times 10^{-8}$
JBT0303	$8,13 \times 10^{5}$	$2,75 \times 10^{-2}$	$3,4 \times 10^{-8}$
JBT0305	$7,5 \times 10^{5}$	$3,1 \times 10^{-2}$	$6,1 \times 10^{-8}$

También se examinó la interacción con la anti-diana TFPI-2. La señal máxima generada a partir de la interacción del péptido candidato con TFPI-2 humano era mucho menor que las señales obtenidas con TFPI-1 como pareja de interacción. El análisis cinético de las señales de unión bajas de TFPI-2 era propensa a errores; por lo tanto, se utilizó la comparación visual de sensogramas para estimar la afinidad de unión. En las Figuras 10A y 10B se proporciona un sensorgrama que ilustra la unión de JBT0120 a TFPI-1 y TFPI-2. JBT0120 se une a TFPI-2 con una afinidad 10 veces menor en comparación con su afinidad de unión por TFPI-1. También se encontró que JBT0132 presenta una afinidad al menos 10 veces mayor por TFPI-1 que por TFPI-2.

Los datos proporcionados por este ejemplo confirman que los péptidos inhibidores del TFPI se unen específicamente a TFPI-1.

Ejemplo 3

El siguiente ejemplo describe la caracterización de la actividad inhibidora del TFPI de péptidos seleccionados identificados en el Ejemplo 1 usando ensayos de inhibición de FXa y de inhibición de tenasa extrínseca. Ambos ensayos predicen la actividad en los sistemas plasmáticos. El ensayo de tenasa extrínseca proporciona información sobre la influencia de los péptidos en (a) la interacción de FXa y TFPI y (b) la interacción del complejo FXa-TFPI con el complejo TF-FVIIa. El ensayo de inhibición de FXa mide la influencia de un péptido en la interacción de FXa y TFPI únicamente.

El complejo de tenasa extrínseco es responsable de la activación del FX y FIX tras el inicio del proceso de coagulación. El complejo extrínseco está compuesto por FVIIa, factor tisular (TF) y sustrato FX. Para determinar la influencia de los péptidos en la inhibición mediada por el TFPI del complejo de tenasa extrínseco, se estableció un ensayo de enzima acoplada. Los péptidos se diluyeron 1/6,25 a partir de soluciones madre 10 mM (en DMSO) y se diluyeron adicionalmente mediante diluciones seriadas 1/4 en tampón o DMSO para evitar la precipitación no deseada. El TFPI se diluyó en HNaCa-HSA o BSA (HEPES 25 mM; NaCl 175 mM; $CaCl_2$ 5 mM; HSA o BSA al 0,1%; pH 7,35). El FVIIa, TF lipidado, vesículas de fosfolípidos (DOPC/POPS 80/20) y sustrato cromogénico. específico para FXa (S-2222 (disponible en DiaPharma, West Chester, OH)), todos diluidos en HNaCa-HSA, se añadieron a placas de 96 pocillos. Después de un período de incubación, se añadieron TFPI y diluciones de péptidos, lo que dio como resultado una concentración final de DMSO de 2,5% (si está presente en la solución madre de péptido). La activación del FX se inició añadiendo FX a los pocillos. La conversión del sustrato cromogénico mediada por el FXa se determinó observando un aumento en la absorbancia utilizando un lector de microplacas. La cantidad de FXa generada en determinados puntos de tiempo se calculó a partir de las lecturas de OD. Se consideró el FXa generado 20 minutos después del inicio de la reacción para el cálculo de la EC_{50} a partir de gráficos de concentración de péptido frente a la inhibición de TFPI (%).

También se examinó la inhibición funcional del TFPI usando un ensayo de inhibición de FXa. Se añadieron a placas de 96 pocillos un sustrato cromogénico específico de FXa (S-2222) y TFPI, ambos diluidos en HNaCa-HSA. Los péptidos se diluyeron 1/6,25 a partir de soluciones madre 10 mM (en DMSO o Aqua-Dest) y se diluyeron adicionalmente mediante diluciones seriadas 1/4 en tampón o DMSO para evitar la precipitación no deseada. Las diluciones de péptidos (2,5 µl) se añadieron a las placas de 96 pocillos, dando como resultado una concentración final

de DMSO al 2,5% (si está presente en la solución madre de péptido). La conversión del sustrato cromogénico se desencadenó mediante la adición de FXa y la cinética de la conversión se midió en un lector de microplacas. Porque el TFPI inhibe el FXa lentamente. Se consideraron las lecturas de OD después de 115 minutos para el cálculo de la CE_{50} a partir de gráficos de concentración de péptido frente a la inhibición del TFPI (%).

Los resultados del ensayo de tenasa extrínseca y del ensayo de inhibición de FXa se proporcionan en la Tabla 7 y las Figuras 22-27.

Tabla 7

	Ensayo de inhibición de FXa		Ensayo de tenasa extrínseca	
	EC_{50} [μM]	% de inhibición a 2,5 μM	EC_{50} [μM]	% de inhibición a 2,5 μM
JBT0120	0,9	45	0,9	45
JBT0132	1,2	36	0,1	10
JBT0224	n.a.	26	3,5	18
JBT0303	1,2	61	a.a.	8

Con referencia a la Tabla 7, JBT0120, JBT0132 y JBT0224 restablecía la activación del FX mediada por complejos extrínsecos en presencia de TFPI-1 con una EC_{50} de < 2 μM, dando como resultado una inhibición de la actividad del TFPI de entre aproximadamente 20% a aproximadamente 60%. JBT0047 (EC_{50}= 1,4 μM), JBT0131 (EC_{50}= 2,2 μM) y JBT0293 (EC_{50}= 2,9 pM) también restablecían la actividad del complejo extrínseco en presencia de TFPI-1. Además, JBT0120, JBT0J32, JBT0224 y JBT0303 restablecían la actividad de FXa en presencia de TFPI-1 con una EC_{50} de < 5 μM, dando como resultado una inhibición de entre aproximadamente 5% a aproximadamente 50% de la actividad del TFPI, en el ensayo de inhibición del FXa. JBT0047 (EC_{50}=0,7 μM), JBT0131 (EC_{50}=8,2 μM), JBT0293 (EC_{50}=1,3 μM), JBT0297 (EC_{50}=0,6 μM) y JBT0305 (EC_{50}=2,3 μM) también restablecían la actividad del FXa en presencia del TFPI-1 en el ensayo de inhibición del FXa. Este ejemplo confirma que los péptidos de ejemplo son antagonistas del TFPI.

Ejemplo 4

En este ejemplo, la actividad inhibidora del TFPI de los péptidos se establece utilizando un ensayo basado en plasma.

La influencia de los péptidos en la generación de trombina se midió por duplicado mediante trombografía automatizada calibrada en un lector Fluoroskan Ascent® (Thermo Labsystems, Helsinki, Finlandia; filtros de excitación a 390 nm y emisión a 460 nm) después de la escisión lenta del sustrato fluorogénico específico de trombina Z-Gly-Gly-Arg-AMC (Hemker, *Pathophysiol. Haemost. Thromb.*, 33, 4-15 (2003)). Se obtuvo plasma de pacientes con deficiencia de FVIII o FIX (George King Bio-Medical Inc., Overland Park, KN) para realizar ensayos.

La actividad del factor de coagulación residual para cada uno de los plasmas era inferior al 1%. Como modelo para la deficiencia de FVIII mediada por anticuerpo, se incubó plasma normal combinado congelado (George King Bio-Medical Inc., Overland Park, KN) con plasma anti-FVIII humano generado en cabra, de título alto, inactivado por calor (4490 BU/ml; Baxter BioScience, Viena, Austria) dando lugar a 50 BU/ml. Los plasmas se mezclaron con inhibidor de tripsina de maíz (CTI) (Hematologic Technologies, Inc., Essex Junction, VT) para inhibir la contaminación del factor XIIa, dando como resultado una concentración final de 40 μg/ml.

Se añadió plasma precalentado (37°C) (80 μl) a cada pocillo de una microplaca de 96 pocillos (Immulon 2HB, fondo en U transparente; Thermo Electron, Waltham, MA). Para desencadenar la generación de trombina por el factor tisular, se añadieron 10 μl de reactivo bajo en PPP que contenía cantidades bajas (12 pM) de factor tisular humano recombinante y vesículas de fosfolípidos compuestas de fosfatidilserina, fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina (48 μM) (Thrombinoscope BV, Maastricht, Países Bajos). Los péptidos se diluyeron 1/7,5 a partir de soluciones madre 10 mM con DMSO y se diluyeron adicionalmente 1/8,33 con Aqua-Dest dando como resultado una concentración de DMSO de 12%, proporcionando una concentración de DMSO de 0,5% en la mezcla de ensayo final. Justo antes de colocar la placa en el lector precalentado (37°C), se añadieron 5 μl de solución salina tamponada HEPES con albúmina sérica humana 5 mg/ml (Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, Missouri, EE. UU.) o DMSO al 12% en Aqua-Dest, seguido de la adición de las diluciones de péptidos o proteínas de referencia (patrón de referencia FVIII Immunate (Baxter BioScience, Viena, Austria); patrón de referencia de actividad de derivación del inhibidor del factor VIII (FEIBA) (Baxter BioScience, Viena, Austria); NovoSeven (Novo Nordisk, Dinamarca) y plasma humano purificado FIX (Enzyme Research Laboratories, South Bend, IL)). La generación de trombina se inició dispensando en cada pocillo 20 μl de reactivo FluCa (Thrombinoscope BV, Maastricht, Países Bajos) que contenía un sustrato fluorogénico y $CaCl_2$ tamponado con HEPES (100 mM). La intensidad de la fluorescencia se registró a 37°C.

Los parámetros de las curvas de generación de trombina resultantes se calcularon usando el software Thrombinoscope™ (Thrombinoscope BV, Maastricht, Países Bajos) y un calibrador de trombina para corregir los efectos del consumo de sustrato y filtro interno (Hemker, *Pathophysiol. Haemost. Thromb.*, 33, 4-15 (2003)). Para calcular la actividad generadora de trombina de ciertas concentraciones de péptidos equivalentes a las proteínas de referencia (p. ej., patrón de referencia FVIII Immunate®, patrón de referencia FEIBA), las cantidades de trombina en el máximo de cada curva de generación de trombina (concentración máxima de trombina, nM) se representaron frente a la concentraciones de referencia y se ajustaron mediante un algoritmo no lineal. Basándose en esta calibración, se calcularon las actividades equivalentes de FVIII Immunate, FIX, FEIBA o NovoSeven, Los resultados para diversos péptidos se proporcionan en las Figuras 12-18 y 28-30. Los resultados representativos se proporcionan en la Tabla 8. (* indica que el plasma deficiente en FVIII se obtuvo de un donante diferente).

Tabla 8

	% de actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 10 µM	Actividad equivalente a ΓEIBA-εη en plasma con FVIII inhibido con péptido 10 µM (mU/ml]
JBT0120	37,4*	298
JBT0132	5,3	41
JBT0224	16,2	191
JBT0303	20,8	253

Con referencia a la Tabla 8, JBT0120, JBT0132, JBT0224 y JBT0303 mejoraron la generación de trombina dependiente de TFPI en plasma empobrecido en FVIII a niveles que superaban el 1% del nivel de generación de trombina en plasma que contiene FVIII (% actividad equivalente a FVIII). Los péptidos analizados presentaban aproximadamente 5%-40% de actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII. JBT0120 y JBT0132 mejoraron la concentración máxima de trombina y el tiempo de concentración máxima, de forma dependiente de la dosis, como se ilustra en las Figuras 11A y 11B.

También se ensayaron mutantes de sustitución basados en la secuencia de aminoácidos de JBT0293 en un ensayo basado en plasma, así como el ensayo de inhibición de FXa y de inhibición de tenasa extrínseca descrito en el Ejemplo 3. Los resultados representativos se proporcionan en la Tabla 9.

Tabla 9

	Biacore K_D (nM)	Inhibición de FXa EC_{50} (µM)	Inhibición de Tenasa extrínseca EC_{50} (µM)	Actividad equivalente a FVIII (mU/ml) en plasma Hem A con péptido 1 µM
JBT0047	47	0,7	1,4	45
JBT0293	97	1,3	2,9	48
JBT0303	34	1,2	NA	125
JBT0500	8,2	0,12	-	372
JBT0740	2,4	0,07	-	333
JBT1584	0,3	0,01	-	489

Además, JBT0477, que comprende la secuencia de aminoácidos de JBT0293 salvo por las sustituciones en las posiciones de aminoácidos 5 y 10 de la secuencia de JBT0293, mejora la generación de trombina equivalente a 413 mU/ml de FVIII (con péptido 1 µM) en plasma deficiente en FVIII. La mutación por sustitución de JBT0293 daba como resultado péptidos altamente optimizados con respecto a la afinidad por TFP1 y actividad mejorada en la inhibición del FXa, inhibición de tenasa extrínseca y ensayos basados en plasma.

Ejemplo 5

El siguiente ejemplo demuestra que los péptidos de ejemplo pueden modificarse mediante la adición de restos que mejoran las propiedades fisicoquímicas o farmacocinéticas de los péptidos. Como se ilustra a continuación, la adición de PEG de 40 kDa a los péptidos descritos en el presente documento mejoró drásticamente el comportamiento

farmacocinético de los péptidos. El ejemplo también describe la optimización de un péptido de unión al TFPI, JBT1857, para reducir la susceptibilidad a la proteólisis.

Se conocen en la técnica métodos para conjugar restos químicos o biológicos con péptidos. Para añadir PEG (polietilenglicol) a los péptidos descritos en el presente documento, se añadió un grupo funcional (AOA = aminooxi-acetato) al extremo N-terminal de los péptidos para el acoplamiento con aldehídos y cetonas. Alternativamente, se añadió una cisteína a la parte C-terminal del péptido para el acoplamiento con maleimida (Hermanson, Bioconjugate Techniques, Academic Press (1996)). Los péptidos (JBT1586) AOA-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 166) y (JBT1587) Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKLC-NH2 (SEQ ID NO: 167) se usaron para modificación N-terminal y C-terminal con PEG, respectivamente. Se incubaron AOA-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 166) y Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKLC-NH2 (SEQ ID NO: 167) con exceso de mPEG-propionaldehído de 40 kDa (SUNBRIGHT ME-400AL2, NOF, Japón) y mPEG-maleimida de 40 kDa (SUNBRIGHT ME-400MA, NOF, Japón), respectivamente. Los péptidos PEGilados resultantes, JBT1852 y JBT1855, muestran afinidades similares en comparación con la estructura inicial Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2 (JBT0740) (SEQ ID NO: 66).

Los péptidos PEGilados resultantes demostraron estabilidad en plasma significativamente mayor y semivida en plasma prolongada en ratones. La Figura 31 ilustra los resultados de un análisis farmacocinético del péptido libre JBT0740 (Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2) (SEQ ID NO: 66) en comparación con el péptido PEGilado de forma C-terminal JBT1855 (Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKLC(PEG(40kD))-NH2) (SEQ ID NO: 252) después de la administración intravenosa a ratones. A diferencia del péptido no PEGilado, el péptido PEGilado está presente en altas concentraciones en el plasma de ratón 100 minutos después de la administración. El péptido no PEGilado es eliminado rápidamente del plasma. La Figura 40 ilustra los resultados de un análisis farmacocinético de JBT1855 después de inyección subcutánea. JBT1855 también mejoró fuertemente la generación de trombina en el ensayo descrito en el Ejemplo 4 (Figura 41).

Los péptidos JBT1852 y JBT1855 también se caracterizaron en los ensayos descritos en los Ejemplos 1-4 y se compararon con JBT0740 y otros péptidos de la familia JBT0047. Los resultados representativos se proporcionan en la Tabla 10 que se expone a continuación.

Tabla 10

	Afinidad TFPI-1α (nM) Biacore K_D	Inhibición de FXa IC_{50} (μM)	Actividad equivalente a FVIII (mU/ml) en plasma deficiente en FVIII con péptido 1 μM	Solubilidad (mg/ml; PBS sin Ca^{2+} y Mg^{2+})	Estabilidad en el plasma (semivida en minutos)	
					ratón	humano
JBT0717	1,1	0,05	421	0,97	24	>120
JBT0740	2,4	0,06	333	0,92	50	>120
JBT1584	0,3	0,02	486	2,66	40	>120
JBT1852	11,1	0,17	>1000	>1,00*	>120	>120
JBT1855	10,5	0,07	>1000	>1,00*	>120	>120
*formulado en HEPES 25 mm, pH 7,35, NaCl 175 mM						

También se analizó en los péptidos indicados en la Tabla 10 la interacción con la antidiana TFPI-2 y generaron señales demasiado bajas para una medición de afinidad fiable. Los datos sugieren que la PEGilación no anula la actividad inhibidora de los péptidos de la invención ni afecta negativamente a la selectividad por TFPI-1.

Ensayo de tenasa extrínseca basado en células

La capacidad de los péptidos de unión al TFPI descritos anteriormente para restablecer la conversión de FX a FXa mediada por el complejo de tenasa extrínseca también se determinó usando un ensayo de tenasa extrínseca basado en células. El ensayo de tenasa extrínseca basado en células también se empleó para explorar la influencia de la PEGilación en un péptido de unión al TFPI de ejemplo de la invención, JBT0740. Se contaron las células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC) y se sembraron en medio de crecimiento completo en una placa de 96 pocillos (plana negra con fondo transparente) a una densidad de 1,5 x 10^4 células por pocillo. Las células se cultivaron durante la noche (durante aproximadamente 16 a 18 horas), se lavaron dos veces con medio basal precalentado, se estimularon con 1 ng/ml de TNFα recombinante (Sigma Aldrich (N.º Cat. T6674)) en 200 μl de medio basal durante cuatro horas a 37°C y se lavaron dos veces con 200 μl de tampón de cultivo celular precalentado. Tampón (50 μl) que contiene FVIIa (Enzyme Research Laboratories). Se aplicaron a las células péptidos de unión al TFPI (disueltos en DMSO o solución salina tamponada con Hepes con o sin Tween-80 al 0,1%) o anticuerpos αTFPI y se incubaron

durante 20 minutos a 37°C, permitiendo la formación del complejo FVIIa/TF y la unión de antagonistas de TFPI al TFPI. Después del período de incubación, se aplicaron 50 µl de tampón de cultivo celular que contenía FX y un sustrato específico del FXa (Fluophen FXa (HYPHEN BioMed)), dando como resultado un volumen final de 100 µl de mezcla de tampón de cultivo celular sobre las células. Las concentraciones finales eran: FVIIa 39 pM; FX 170 nM; Fluophen FXa 250 µM y DMSO al 2,5% (cuando los péptidos se disolvieron en DMSO).

La placa de 96 pocillos se transfirió a un lector de fluorescencia precalentado (37°C) para detectar la conversión de sustrato fluorogénico específico de FXa por el FXa, que se genera por el complejo TF/FVIIa en la superficie de HUVEC estimuladas. Se utilizaron lecturas tomadas después de nueve minutos de incubación para calcular el efecto inhibidor del TFPI de los péptidos de unión al TFPI o anticuerpos. El porcentaje de inhibición aproximado del TFPI observado en diversas concentraciones de los siguientes péptidos (que pertenecen a la familia JBT0047) se expone en la Tabla 11: JBT0717 (Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFERLRAKL-NH_2) (SEQ ID NO: 61), JBT0740 (Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH_2) (SEQ ID NO: 66), JBT1584 (Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH_2) (SEQ ID NO: 164), y JBT1857 (Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2) (SEQ ID NO: 178).

Tabla 11

	% Inhibición de TFPI				
	40 µM	8 µM	1,6 µM	0,32 µM	64 nM
JBT0717	60%	50%	- 32%	28%	20%
JBT0740	70%	39%	28%	14%	3%
JBT1584	73%	62%	51%	40%	29%
JBT1857	80%	57%	41%	35%	15%

Los péptidos PEGilados también se ensayaron usando el ensayo de tenasa extrínseca basado en células. JBT0740 (SEQ ID NO: 66) se conjugó con un grupo PEG de 1 kD en el extremo N para producir JBT1853 o en el extremo C para producir JBT1854. JBT1853 y JBT1854 inhibían el TFPI en 20% o menos dependiendo de la cantidad de péptido utilizada en el ensayo. JBT1855, que comprende un grupo PEG de 40 kD en el extremo C (péptido original, JBT0740) tenía mejor rendimiento en el ensayo basado en células que JBT1852, que comprende un grupo PEG de 40 kD en el extremo N. JBT1855 mediaba la inhibición del TFPI en 20-30%, mientras que JBT1852 inhibía la actividad del TFPI en 10% o menos.

Los péptidos de la familia JBT0120, el JBT0120, JBT0415, JBT0444, JBT1426 y JBT1837, también se ensayaron en el ensayo de tenasa extrínseca basado en células y se encontró que inhiben el TFPI en menor grado en comparación con los péptidos de la familia JBT0047. En algunas realizaciones de la invención puede desearse una actividad inhibidora reducida o parcial. De manera similar a los péptidos de la familia JBT0047, la optimización de péptidos aumentó la actividad inhibidora del TFPI de los péptidos de la familia JBT0120.

Durante el examen de la estabilidad y actividad inhibidora de JBT1857, se determinó que la secuencia de aminoácidos del péptido contenía un sitio de escisión de proteasa entre Val9 y Asp10. La sustitución de Tie en la posición 9 (generando JBT2431) y la sustitución de Pro en la posición 10 (generando JBT2432) bloquearon la escisión del péptido y mejoraron la estabilidad en el plasma del péptido en aproximadamente tres veces, de 27% (JBT1857) a 82% (JBT2431) y 76% (JBT2432). Se identificó un supuesto sitio de escisión adicional entre Gly11 y Tyr12. Una sustitución de G11a (que genera JBT2414) mejoró aún más la estabilidad del péptido al 100%. Todas las estabilidades se determinaron mediante ELISA cuantitativo después de 24 horas de incubación en plasma humano.

Los resultados descritos anteriormente demuestran que la optimización de los péptidos de unión al TFPI descritos en el presente documento utilizando aminoácidos no convencionales mejoró la inhibición del TFPI y la estabilidad en el plasma. Además, los péptidos PEGilados de la invención inhiben la actividad del TFPI en un ensayo de tenasa extrínseca basado en células, funcionando mejor los péptidos PEGilados C-terminales que los péptidos PEGilados N-terminales. Los péptidos de unión al TFPI de ejemplo inhiben la actividad tanto del TFPI libre como del TFPI unido a células.

Ejemplo 6

El siguiente ejemplo ilustra la capacidad de los péptidos descritos en el presente documento para reducir la hemorragia en un modelo animal.

Ratones C57B1/6NGr1 de diez semanas de edad se alojaron durante dos semanas antes del estudio. Treinta minutos antes del corte de uña, se administró a los animales (a) JBT1855 (10 mg/kg) por vía intravenosa (i.v.) a través de la vena de la cola o por vía subcutánea (s.c.) en la región del cuello, (b) anticuerpo anti-TFPI (18 mg/kg; i.v.), o (c) vehículo (NaCl 175 mM, HEPES 25 mM, pH 7,35; 10 ml/kg; i.v.). Los animales se anestesiaron con 80 mg/kg de pentobarbital diez minutos antes del corte de uña. Para lograr el sangrado, se extrajo la uña del dedo pequeño de la

pata trasera derecha. La pata se sumergió en una solución de NaCl al 0,9% para recoger la sangre durante un período de 60 minutos. La pérdida de sangre se cuantificó después de la lisis mediante espectrofotometría. La temperatura se mantuvo constante a 37°C durante el transcurso del experimento. Los resultados del estudio se ilustran en la Figura 42 y se resumen en la Tabla 11.

Tabla 11

	JBT1855 i.v.	JBT1855 s.c.	α-TFPI i.v.	Vehículo i.v.
Media (en µl) (SD)	29,9 (71,4)	31,7 (31,5)	1,9 (1,4)	74,9 (74,6)
N.º de ratones	12	12	12	12
valor de p	0,07	0,04	0,001	

La administración intravenosa o subcutánea de JBT1855, un péptido PEGilado de ejemplo, redujo la pérdida de sangre en ratones en comparación con el tratamiento con vehículo solo.

Ejemplo 7

El siguiente ejemplo describe la caracterización de las interacciones TFPI-péptido mediante resonancia magnética nuclear y cristalografía de rayos X. En particular, se investigó a nivel molecular el sitio de unión al TFPI de los péptidos antagonistas JBT0303, JBT0122 y JBT0415; los restos de JBT0303, JBT0122 y JBT0415 que interaccionan con TFPI160; y la estructura secundaria de JBT0303, JBT0122 y JBT0415 libres y en complejo utilizando espectros de coherencia cuántica única (HSQC) 2D ^{15}N-hetemnuclear. La interacción de JBT1857 y el KDI de TFPI se examinó mediante cristalografía de rayos X y se mapearon los restos de TFPI KD1 que median la unión de JBT1857.

Identificación del sitio de unión de JBT0303 en TFPI160

Se usó una preparación de TFPI160 marcada con ^{15}N para experimentos de valoración de TFPI160 con JBT0303. Los espectros HSQC de una muestra de ^{15}N-TFPI160 ~500 µM sin y con cantidades crecientes de péptido se registraron a 30°C en un espectrómetro Varian de 600 MHz. La interacción péptido-proteína mostró un comportamiento de intercambio lento ($k_{ex} << \Delta\omega$), lo que significa que cada resto del TFPI da como resultado una señal definida para la proteína libre y el complejo proteína-péptido. A diferencia del comportamiento de intercambio rápido ($k_{ex} >> \Delta\omega$), donde una mezcla da como resultado un solo pico con una posición promedio según la población de las especies, el comportamiento de intercambio lento no permite el seguimiento de las señales tras la unión del péptido. Por lo tanto, para localizar el sitio de unión, era necesario asignar los picos desplazados del complejo TFPI160-JBT0303. Esto requirió la preparación de una muestra de ^{13}C/^{15}N-TFPI160 y JBT0303.

Inicialmente, se preparó una muestra con ^{13}C/^{15}N-TFPI160 992 µM y JBT0303 1190 µM. Sin embargo, la muestra de RMN dio como resultado espectros de mala calidad que no permitieron la asignación del complejo. La muestra gelificó, probablemente debido a la formación de agregados de alto peso molecular. Por lo tanto, los datos de RMN adquiridos mostraron predominantemente señales que surgen de las partes más flexibles del TFPI160 marcado con isótopos. Por lo tanto, se volvieron a investigar las condiciones de la muestra para experimentos adicionales. A partir de una serie de experimentos de ^{15}N-HSQC realizados en el complejo TFPI160-JBT0303, se concluyó que la formación de gel podría evitarse mediante la dilución de la muestra y la adquisición de datos a temperatura elevada. La concentración final de ^{13}C/^{15}N-TFPI160 era 331 µM y la de JBT0303 era 397 µM. Mejoró la calidad de los espectros. Debido a la menor concentración y a la reducida relación señal-ruido, la asignación tuvo que realizarse basándose en experimentos HNCA, HNCO y HNCOCA.

Excepto cuatro restos previamente asignados, todos los restos que podían asignarse en el apα-TFPI160 podían asignarse en el complejo TFPI160-JBT0303. La asignación de algunos restos era ambigua debido a la falta de picos en los espectros 3D. Además, los picos de tres restos sólo eran visibles en el espectro HSQC del experimento de valoración original. Sin embargo, todos los picos cercanos se asignaron de manera inequívoca y, por lo tanto, es probable que la asignación de estos restos sea correcta.

En la Figura 43 se ilustran los cambios de desplazamiento químico de las señales de HSQC de ^{15}N-TFPI160 unido a JBT0303 en comparación con TFPI160 libre. Los restos que experimentaron el desplazamiento químico más fuerte se produjeron exclusivamente en el dominio 1 de Kunitz. Los desplazamientos químicos de los restos F25, F28, D32, A37, T48 e Y56 fueron los que más se desplazaron (> 2 ppm). Los restos I38, I46, F47 y F54 también se desplazaron más de 1,5 ppm. No está claro si los restos N-terminales de F25 están implicados en la interacción con JBT0303 porque los restos 20-24 no están asignados. L19 muestra un cambio de desplazamiento químico i que equivale a ~0,6 ppm. Por lo tanto, en contraste con las creencias anteriores de que los aminoácidos dentro de los restos 1-18 del TFPI están implicados en la unión de péptidos, los datos actuales sugieren que hay poca o ninguna unión de péptidos a la

cola N-terminal del TFPI. En la Figura 44 se expone un modelo de cinta de la estructura secundaria de la proteína TFPI que ilustra regiones de cambios de desplazamiento químico de señales de HSQC de TFPI160 unido a JBT0303 en comparación con TFPI160 libre.

Para identificar más particularmente el sitio de unión de JBT0303 en TFPI160, se determinaron las velocidades de intercambio de amida de ^{15}N-TFPI160 y ^{15}N-TFPI160+JBT0303. El experimento de intercambio de amida detecta principalmente cambios en el entorno de la cadena principal del péptido midiendo el intercambio de H de los grupos amida. La frecuencia del H_2O se irradia con una potencia lo suficientemente alta como para que no se disipe por relajación, lo que da como resultado una saturación y supresión completa de la señal del H_2O. Un efecto secundario de este método de supresión de la señal del H_2O es que la supresión se transfiere a los NH de amidas intercambiables que se intercambian con el disolvente (intercambio H/H). La transferencia de saturación depende de la velocidad de intercambio H/H, que es semicuantitativa. El efecto se reduce para grupos NH más protegidos (es decir, los NH no protegidos se atenúan más que los NH protegidos). Si un NH protegido se encuentra cerca de H-alfa de un ligando, se observa una velocidad de intercambio más alta en comparación con la forma apo. De manera similar, los intercambios de H pueden estar mediados por los grupos OH de Ser, Thr o Tyr,

Se registraron espectros de HSQC de L003M sin y con supresión de agua de apo ^{15}N-TFPI160 y el complejo ^{15}N-TFPI160-JBT0303. La velocidad de intercambio relativa de cada resto de TFPI160 se determinó calculando la relación de las intensidades de los picos en los espectros de HSQC con y sin supresión de agua. Una comparación de los conjuntos de datos de ^{15}N-TFPI160 y ^{15}N-TFPTI160+JBT0303 puso de manifiesto que los restos 25, 26, 36, 62, 63, 127, 132 y 152 del TFPI presentaban una velocidad de intercambio de amida reducida en más de 10% en el complejo, mientras que los restos 29, 30, 42, 45, 49, 50, 56, 66 y 98 presentaban una velocidad de intercambio aumentada en más de 10%.

Se incluyeron restricciones derivadas del experimento de intercambio de amida para el cálculo de modelos HADDOCK refinados: (a) los ángulos de torsión se toman de los cálculos de TALOS para K4, K5, V7, F8, Y12-A18 de JBT0303 (experimentos de desplazamiento químico); (b) los restos de KD1 con cambios de desplazamiento químico de más de 1,5 ppm están implicados en la unión de JBT0303: F25, F28, D32, A37, I38, I46, F47, T48, F54 e Y56 (experimentos de desplazamiento químico); (c) el lado hidrófobo de la hélice anfipática de JBT0303 está unido a KD1: Y12 o L16 o L20 de JBT0303 se unen a D32 o A37 o I38 o F54 o Y56 de KD1 (experimentos de desplazamiento químico); (d) R15 o K19 de JBT0303 se unen a D31 o D32 o E60 de KD1 (experimentos de desplazamiento químico); (e) F8 o V9 de JBT0303 se unen a F25 o F28 de KD1 (experimentos de desplazamiento químico); (f) Y12 o F13 de JBT0303 se unen a I46 o F47 o T48 de KD1 (experimentos de desplazamiento químico); (g) Q2 de JBT0303 se une a Y56 de KD1 (experimentos de desplazamiento químico); (h) F1 de JBT0303 se une a M39 o F66 de KD1 (experimentos de intercambio de amida); (i) S3 o K4 o K5 de JBT0303 se unen a F66 (experimentos de intercambio de amida); (j) V7 o F8 o V9 de JBT0303 se unen a F25 o C26 o N62 o Q63 de KD1 (experimentos de intercambio de amida); (k) V9 o D10 o G11 o R15 de JBT0303 se unen a F28 o K29 o A30 de KD1 (experimentos de intercambio de amida); (l) Y12 o F13 de JBT0303 se unen a N45 de KD1 (experimentos de intercambio de amida); (m) Y12 o F13 o E14 o R15 se unen a R49 o Q50 de KD1 (experimentos de intercambio de amida); y (n) L20 de JBT0303 se une a K36 de KD1 (experimentos de intercambio de amida), Los datos convergieron esencialmente en un modelo del complejo KDI+JBT0303.

Identificación del sitio de unión de JBT0122 en TFPI160

Al igual que con el complejo ^{13}C/^{15}N-TFPI160 + JBT0303, la muestra de RMN de ^{13}C/^{15}N-TFPI160 + JBT0122 dio como resultado espectros de mala calidad debido a la formación de un gel. La concentración de ^{13}C/^{15}N-TFPI160 + JBT0122 723 µM conduce a la formación de agregados de orden superior. La muestra se diluyó a 361,5 µM y los espectros se registraron a 37°C, dando como resultado una calidad de espectro mejorada. Se adquirieron los espectros de HNCO, HNCA y HNCOCA. Excepto cinco restos, todos los picos de apo-TFPI160 previamente asignados podían asignarse en el complejo TFPI160-JBT0122. Los restos que experimentaron los cambios de desplazamiento químico más fuertes y que probablemente interaccionan con el péptido a menudo no daban como resultado picos en los espectros 3D. Sin embargo, los picos en la región conectora entre el dominio de Kunitz 1 (KD1) y el dominio de Kunitz 2 (KD2) también presentaron intensidades bajas. Por lo tanto, la asignación de estos picos es ambigua. Algunos picos sólo eran visibles en el HSQC del experimento de valoración original. En la mayoría de los casos, su asignación era segura, ya que los picos se solapan en los espectros de TFPI160 y de TFPI160 + JBT0122 HSCQ.

En la Figura 45 se ilustran los cambios de desplazamiento químico de las señales de HSQC de ^{15}N-TFPI160 unido a JBT0122 en comparación con TFPI160 libre. Se encontraron cambios de desplazamiento químico significativos exclusivamente para los restos de KD2. En general, la extensión de los cambios de desplazamiento químico producidos por la unión de JBT0122 a TFPI160 era menos pronunciada que la de JBT0303. Los restos con la mayor perturbación del desplazamiento químico eran F96, G128, G129, G132, N133 y N136. C97, E101, Till, F114, N135 y F137 estaban perturbados, presentando cambios de desplazamiento químico de más de 0,5 ppm. En la Figura 46 se expone un modelo de cinta de la estructura secundaria de la proteína TFPI que ilustra regiones de cambios de desplazamiento químico de señales de HSQC de TFPI 160 unido a JBT0122 en comparación con TFPI160 libre.

Identificación de restos de JBT0122 que interaccionan con TFPI160.

Para la asignación secuencial de señales de la cadena principal de JBT0122, se produjo de forma recombinante el péptido marcado con $^{13}C/^{15}N$. Brevemente, el péptido se expresó como una proteína de fusión con tiorredoxina en *E. coli.* El péptido marcado con $^{13}C/^{15}N$ se preparó usando medio M9 que contenía 3,0 g/l de ^{13}C-glucosa y 1,0 g/l de $^{15}NH_4Cl$. La proteína de fusión se purificó por afinidad utilizando una columna quelante de Ni y un marcador de polihistidina. El péptido fue escindido por trombina. La tiorredoxina/marcador de his y la trombina se eliminaron usando una columna quelante de Ni y una columna de benzamidina, respectivamente. Después el péptido se purificó por cromatografía de fase inversa. La pureza, la integridad y la identidad se verificaron mediante SDS-PAGE, RP-HPLC y espectrometría de masas. El JBT0122 recombinante se denominó JBT0788 y tenía dos restos adicionales en su extremo N, glicina y serina, que representan los restos del sitio de escisión de la trombina.

La asignación de JBT0788 se realizó basándose en los espectros de HSQC, HNCACB, HNCA, HNCO y HNN registrados a 10°C en un espectrómetro Varian de 600 MHz y asignados utilizando el software SPARKY. La temperatura se redujo en comparación con los experimentos de RMN con TFPI160 para mejorar la calidad de los espectros. A partir de los espectros registrados, se asignaron el carbono carbonílico (C), el carbono alfa (CA), el carbono beta (CB), el protón de amida (H) y el nitrógeno de amida (N) de la mayoría de los restos. La asignación de los restos H13 y R17 era ambigua. Un HNCOCA lleva a una asignación inequívoca para estos restos.

En la Figura 47 se proporciona una tabla de asignaciones para JBT0788. Se observaron dos conjuntos de señales para los restos 4-12 en los espectros de JBT0788. Teniendo en cuenta que la estructura primaria de JBT0788 no está comprometida, los dos conjuntos de señales probablemente resulten de una isomerización cis/trans del enlace peptídico entre F6 y P7. Se determinó una relación de 76:24 para la conformación mayoritaria:minoritaria en función de las intensidades de las señales correspondientes en el espectro de HSQC. De acuerdo con el desplazamiento del Cα de la prolina, la conformación mayoritaria probablemente es trans, ya que su valor de Cα de 63,16 ppm es mayor que el de la conformación minoritaria (62,49 ppm).

Un propósito de la asignación era extraer la estructura secundaria del péptido a partir de los desplazamientos químicos de los Cα. Los desplazamientos químicos de Cα están influenciados por los ángulos φ y ψ y, por lo tanto, por la estructura secundaria del péptido. En las cadenas β, los Cα generalmente se desplazan a ppm más bajas; en las hélices α, los Cα generalmente se desplazan a ppm más altas. Al restar el valor de Cα medido de un valor de enrollamiento aleatorio tabulado, se calculan valores negativos para los restos en las cadenas β y valores positivos para los restos en las hélices α. Por lo tanto, un lote de valores negativos consecutivos indica una cadena β mientras que un lote de valores positivos consecutivos indica una hélice α.

JBT0788 presentaba un amplio parche de valores de Cα aumentados ($\Delta\delta(C\alpha) = C\alpha_{medido} - C\alpha_{enrollamiento\ aleatorio}$) que indica una hélice α que comprende los restos 8 a 26. Los valores de Δδ(Ca) para hélices α estables dentro de estructuras terciarias de proteínas nativas típicamente están entre 3-4 ppm. Los valores de Δδ(Cα) de la hélice α de JBT0788 aumentan hasta aproximadamente 1,7 ppm, lo que indica más flexibilidad que una hélice promedio dentro de una proteína. Otra característica de JBT0788 es la prolina en la posición 7, directamente N-terminal a la hélice α, que se adapta bien ya que las hélices α en las proteínas frecuentemente terminan con una prolina en el extremo N. El resto 6 tiene un fuerte valor negativo, que es producido por la prolina vecina que se sabe que fuerza a su vecino N-terminal a adoptar una conformación similar a una cadena β. El fuerte valor positivo del resto C-terminal 31 también es típico de restos sin un vecino C-terminal. El enlace peptídico entre F6 y P7 en JBT0788 adopta dos conformaciones, una conformación trans (76%) y una cis (24%). La conformación en esta posición repercute en la conformación de los restos consecutivos. En la isoforma trans, la hélice α comienza inmediatamente después de P7; la hélice α de la isoforma cis no comienza hasta el resto L12. En la Figura 48 se expone un modelo de cinta que ilustra la estructura secundaria de JBT0788 libre.

Los desplazamientos químicos dentro de JBT0788 también se pueden emplear para calcular los ángulos de torsión utilizando el software TALOS. TALOS es un sistema de base de datos para la predicción empírica de los ángulos de torsión de la cadena principal φ y ψ utilizando una combinación de cinco tipos (HA, CA, CB, CO, N) de asignaciones de desplazamientos químicos para una secuencia de proteína o péptido determinada. El enfoque TALOS es una extensión de la observación de que muchos tipos de desplazamientos químicos secundarios (es decir, diferencias entre los desplazamientos químicos y sus correspondientes valores de enrollamiento aleatorio) están correlacionados con aspectos de la estructura secundaria de las proteínas. El objetivo de TALOS es utilizar información de secuencia y desplazamiento secundario con el fin de hacer predicciones cuantitativas para los ángulos φ y ψ de la cadena principal de la proteína y proporcionar una medida de las incertidumbres en estas predicciones. TALOS utiliza los desplazamientos secundarios de un resto dado para predecir los ángulos φ y ψ para ese resto. TALOS también incluye la información de los restos siguientes y previos cuando hace predicciones para un resto determinado. La idea detrás de TALOS es que si se puede encontrar un triplete de restos en una proteína de estructura conocida con secuencia y desplazamientos secundarios similares a un triplete en una proteína objetivo, entonces los ángulos φ y ψ en la estructura conocida serán predictores útiles para la ángulos en el objetivo. En la práctica, TALOS busca en una base de datos las 10 mejores coincidencias con un triplete dado en la proteína objetivo.

Con el fin de asignar el espectro de HSQC de JBT0788 en complejo con TFPI160, se preparó una muestra que consistía en $^{13}C/^{15}N$-JBT0788 400 µM y TFPI160 400 µM. Al igual que con muestras de RMN anteriores de péptido y TFPI 160, la muestra gelificó. La muestra se diluyó y el sedimento se disolvió en DMSO deuterado, dando como resultado una concentración final de $^{13}C/^{15}N$-JBT0788 + TFPI160 -300 µM y DMSO al 5%. Las mediciones se realizaron a 40°C. Esto mejoró la calidad de los espectros adquiridos. Los experimentos se adquirieron en el modo TROSY para tener en cuenta las propiedades de relajación de una muestra parcialmente agregada. Se empleó la tecnología de criosonda en el espectrómetro Varian de 600 MHz debido a la baja concentración del complejo proteína-péptido en la muestra. La calidad de los datos resultantes era suficiente para obtener los desplazamientos de la cadena principal de JBT0788 cuando se usa la tecnología de criosonda y adquirir los experimentos de triple resonancia por duplicado. La asignación de JBT0788 en complejo con TFPI160 se realizó basándose en los espectros de HNCA, HNCOCA y HNCO. A partir de los espectros registrados, se asignaron el carbono carbonílico (CO), el carbono alfa (CA), el protón de amida (H) y el nitrógeno de amida (N) de la mayoría de los restos. En la Figura 49 se proporciona una tabla de asignaciones para JBT0788 complejado con TFPI160.

Una característica de apo-JBT0788 era la presencia de dos conjuntos de señales para los restos de aminoácidos 4-12, que resultan probablemente de una isomerización cis/trans del enlace peptídico entre F6 y P7. En el complejo JBT0788-TFPI160, sólo se observa un conjunto de picos, lo que implica que sólo una de las conformaciones se une a TFPI160. Apo-JBT0788 también presentaba un amplio parche de valores aumentados de Cα ($\Delta\delta(C\alpha) = C\alpha_{medido} - C\alpha_{enrollamiento\ aleatorio}$ = positivo), que indicaban una hélice α que se extiende desde el resto 8 hasta el resto 26. Como se ha mencionado antes, los valores de Δδ(Cα) para hélices α estables dentro de estructuras terciarias de proteínas nativas típicamente están entre 3-4 ppm. Los valores de Δδ(Cα) de la hélice α de apo-JBT0788 aumentan a aproximadamente 1,7 ppm, lo que indica más flexibilidad que una hélice promedio dentro de una proteína. Cuando formaron complejos con TFPI, los restos 8 a 26 presentaron valores de entre 3-5 ppm, lo que indica la formación de una hélice o hélices α estables. En la Figura 50 se muestra un modelo de cinta que ilustra la estructura secundaria de JBT0788 cuando forma complejo con TFPI160. Los grandes cambios de desplazamiento químico dentro de JBT0788 producidos por la unión con TFPI160 se distribuyen uniformemente a lo largo del péptido. Los restos que experimentaron la perturbación más fuerte del desplazamiento químico eran los restos S5, A9, Q11, Y28 y K29 con más de 4 ppm. Los restos Y3, A4, V10, L12, S15, M21, A22, L23 y A24 fueron perturbados en más de 3 ppm.

Identificación de restos de JBT0303 que interaccionan con TFPI160.

JBT0303 se produjo de forma recombinante usando el mismo procedimiento descrito anteriormente para JBT0122 y se marcó con isótopos con ^{13}C y ^{15}N. El JBT0303 recombinante se denominó JBT0616 y tenía una glicina y serina adicionales en su extremo N. La asignación de JBT0616 se realizó basándose en los espectros de HSQC, HNCACB y HNN, que se registraron a 10°C en un espectrómetro Varian de 500 MHz y se asignaron utilizando el software SPARKY. La calidad de los espectros de JBT0616 era mejor que la de JBT0788, aunque las condiciones experimentales con respecto al tampón, la temperatura, el tubo de RMN y los parámetros de RMN fueron idénticas. Se asignaron el carbono alfa (CA), el carbono beta (CB), el protón de amida (H) y el nitrógeno de amida (N) de la mayoría de los restos. La asignación se basó principalmente en el HNCACB, menos sensible pero más informativo, en lugar del HNCA. En combinación con el espectro de HNN, esto dio como resultado una asignación inequívoca de todos los restos derivados de JBT0303.

En la Figura 51 se proporciona una tabla de asignaciones para JBT0616. La estructura secundaria se extrajo de los desplazamientos químicos de Cα y se determinó mediante TALOS utilizando las asignaciones de H, CA, CB, CO y N. Al igual que JBT0788, JBT0616 presentaba un parche de valores Δδ(Cα) positivos indicativos de conformación α-helicoidal. La hélice estaba situada en la parte C-terminal del péptido y comprendía los restos 10-18. En cuanto a JBT0788, se calcularon los valores de Δδ(Cα) hasta aproximadamente 1,8 ppm, calificando esta hélice como relativamente estable para un péptido tan corto. En la Figura 52 se expone un modelo de cinta que ilustra la estructura secundaria de JBT0616. El fuerte valor positivo del resto 20 C-terminal es, al igual que el resto 31 en JBT0788, típico de restos sin un vecino C-terminal. Los restos N-terminales 1-9 de JBT0616 presentaban valores de Δγ(Cα) ligeramente positivos, lo que sugiere una preferencia por una estructura α-helicoidal.

La asignación de JBT0616 en complejo con TFPI160 se realizó usando una muestra de péptido marcado con $^{13}C/^{15}N$ con un exceso de TFPI160 sin marcar. Los espectros de HSQC, HNCA, HNCOCA y HNCO se registraron en un espectrómetro Varian de 800 MHz y se asignaron utilizando el software SPARKY. Los espectros se registraron a 30°C. Usando estos espectros, se asignaron el carbono alfa (CA), el carbono beta (CO), el protón de amida (H) y el nitrógeno de amida (N) de la mayoría de los restos, como se expone en la tabla de la Figura 53. La estructura secundaria de JBT0616 en complejo con TFPI160 se extrajo de los desplazamientos químicos de Cα y se calculó mediante TALOS. Al igual que el péptido libre, JBT0616 en complejo con TFPI160 presentaba un parche C-terminal de valores de Δδ(Cα) positivos indicativos de conformación de hélice α. La estabilidad de la hélice α aumenta tras la formación de complejos. Este hallazgo sugiere que la región C-terminal de JBT0616 es el motivo de unión central. Los valores de Δδ(Cα) para los restos N-terminales también cambiaron, pero en menor medida. La estructura secundaria de JBT0616 cuando forma complejo con TFPI se ilustra en el modelo de cinta de la Figura 54.

Los cambios más significativos de desplazamientos químicos tras la formación de complejos se observaron para los

restos Q2, K5, F8, V9 y A18 de JBT0616 con más de 7 ppm. Los restos F13, R17, K19 y L20 también fueron perturbados y demostraron cambios de desplazamiento químico de más de 4 ppm. Los fuertes cambios de desplazamientos químicos de los restos en el extremo N indicaron que no es solo la hélice α C-terminal anfipática la que promueve la unión del péptido a TFPI160.

Se usaron los resultados de los experimentos de RMN en combinación con el análisis de las sustituciones de JBT0477 para crear un modelo de KD1 en complejo con JBT0303 utilizando el software HADDOCK (acoplamiento proteína-proteína promovido por alta ambigüedad). HADDOCK es un enfoque de acoplamiento flexible basado en información para la modelización de complejos biomoleculares. HADDOCK se distingue de los métodos de acoplamiento *ab initio* en el hecho de que codifica información de interfaces de proteínas identificadas o predichas en restricciones de interacciones ambiguas (AIR) para promover el proceso de acoplamiento. La identificación del sitio de unión en TFPI160 y los péptidos según se pone de manifiesto por los datos de desplazamiento químico, los ángulos de torsión de los péptidos determinados por el software TALOS y el análisis de sustitución de JBT0477 proporcionan las restricciones para el cálculo de los modelos.

Para el cálculo de los modelos HADDOCK de KD1-JBT0303, se emplearon las siguientes restricciones: (a) los ángulos de torsión se tomaron de los cálculos de TALOS para K4, K5, V7, F8, Y12-A18 de JBT0303: (b) los restos de KD1 con cambios de desplazamiento químico de más de 1,5 ppm están implicados en la unión a JBT0303: F25, F28, D32, A37, I38, I46, F47, T48, F54 e Y56; (c) el lado hidrófobo de la hélice anfipática de JBT0303 está unido a KD1: Y12 o L16 o L20 de JBT0303 se unen a D32 o A37 o I38 o F54 o Y56 de KD 1; (d) R15 o K19 de JBT0303 se unen a D31 o D32 o E60 de KD1; (e) F8 o V9 de JBT0303 se unen a F25 o F28 de KD1; (f) Y12 o F13 de JBT0303 se unen a I46 o F47 o T48 de KD1; y (g) Q2 de JBT0303 se une a Y56 de KD1. La interacción Q2 JBT0303 - Y56 KD1 también se tomó como restricción para el cálculo del modelo.

Se observaron fuertes cambios de desplazamiento químico para K5 de JBT0303 tras la formación del complejo. Para los restos restantes de JBT0303 que se considera que promueven la interacción péptido-proteína, los modelos concuerdan bien con los datos. El modelo de KD1-JBT0303 con la energía más baja coloca a F8 de JBT0303 cerca de F25 y F28 de TFPI, lo que explica los cambios de desplazamiento químico observados y los datos del análisis de sustitución. V9 de JBT0303 interacciona con el parche hidrofóbico del KD1 que incluye F54. Y12, F13, L16 y L20 de JBT0303 también se enfrentan al parche hidrofóbico del KD1. La proximidad de Y12 a F28, I46, T48 de F13 a F47, T48, de L16 a F54 y de L20 a A37, I38 produce las perturbaciones observadas del desplazamiento químico de RMN de esos restos en el complejo; la conservación de Y12 y L16 puede deberse a las extensas interacciones de estos restos con la proteína. K19 de JBT0303 está en una posición que permite la interacción con D32 de KD1. El papel de R15 de JBT0303 parece ser una interacción con el parche hidrofóbico de KD1 así como con D32. Además, el modelo explica por qué se prefiere un aspartato cargado negativamente en la posición 10 de JBT0303; puede interaccionar con el K29 cargado positivamente de KD1. Hay una glicina en la posición 11 de JBT0303 debido a las restricciones estéricas y conformacionales en esta posición. En la Figura 55 se proporciona un modelo HADDOCK de KD1 (restos de TFPI 22-79 que comprenden KD1) en complejo con JBT0303.

Modelos de JBT0740 y JBT1857 unidos a KD1

Los péptidos JBT0740 y JBT1857 (FQSK-dP-NBHBDGYFERL-Aib-AKL (SEQ ID NO: 178), ambos derivados de JBT0303, demuestran valores de EC_{50} significativamente mejorados en el ensayo de inhibición de FXa-TFPI (0,11 µM y 0,0023 µM, respectivamente) y K_d más bajas determinado por Biacore. Se calcularon mediante HADDOCK los modelos de JBT0740 y JBT1857 en complejo con TFPI KD1 (restos 22-79 de TFPI160) utilizando restricciones similares a las de JBT0303: (a) las restricciones para los ángulos de torsión de los restos 4 y 5 de JBT0740 y JBT1857 se modificaron con el fin de tener en cuenta las sustituciones en la posición 5 de los derivados de JBT0303; (b) los ángulos de torsión se tomaron de los cálculos de TALOS para V7, F8, Y12-A18 de JBT0303 y, a diferencia de JBT0303, no se dieron valores fijos para Phi y Psi para K4 y para NmetG5/dP5; (c) NmetG5 y dP5 están en la conformación cis; (d) los restos de KD1 con cambios de desplazamiento químico de más de 1,5 ppm están implicados en la unión a JBT0303: F25, F28, D32, A37, I38, I46, F47, T48, F54 e Y56; (e) el lado hidrofóbico de la hélice anfipática de JBT0303 está unido a KD1; (f) Y12 o L16 o L20 de JBT0303 se unen a D32 o A37 o I38 o F54 o Y56 de KD1; (g) los restos R15 o K19 de JBT0303 se unen a D31 o D32 o E60 de KD1; (h) los restos F8 o V9 de JBT0303 se unen a F25 o F28 de KD1; (i) los restos Y12 o F13 de JBT0303 se unen a I46 o F47 o T48 de KD1; y (j) el resto Q2 de JBT0303 se une a Y56 de KD1.

Los modelos HADDOCK energéticamente más favorables de JBT0740 y JBT1857 ilustraron un modo de unión diferente en comparación con JBT0303. Las diferencias más obvias estaban en la región de los restos 5 a 11. Se observaron desviaciones menos espectaculares en el extremo N y el extremo C de los péptidos. Sin embargo, la unión diferente de los extremos también podría contribuir a la unión optimizada de los derivados de JBT0303 a TFPL

Estructura cristalina de rayos X de JBT1857 unido a KD1

Se determinó la estructura cristalina de KD1 en complejo con un péptido de unión a KD1, JBT1857. TFPI se expresó de forma recombinante en *E. coli* y se replegó oxidativamente a partir de cuerpos de inclusión. Los aminoácidos 1-150

de TFPI que comprenden un sitio de escisión de trombina dentro de la secuencia del conector de TFPI que une KD1 y KD2 (TFPI1-150-trombina (MADSEEDEEHTIITDTELPPLKLMHSF**CAFKADDGPCKALMKRFFFNIFTRQCEEFI YGGCEGNQNRFESLEECKKMC**TRDNANR*LVPRGS*QQEKPDF**CFLEEDPGICRGYI TRYFYNNQTKQCERFKYGGCLGNMNNFETLEECKNIC**EDG (SEQ ID NO: 4235)) se clonaron en un vector de expresión de *E. coli* (pET19b). La secuencia de TFPI 1-150-trombina comprende dos aminoácidos en el extremo N que son artefactos de expresión recombinante y no forman parte de la secuencia de aminoácidos del TFPI de tipo natural. Las secuencias que codifican los dominios de Kunitz 1 y 2 están en negrita. Se cultivó *E. coli* (BL21(DE3) pLysS) en MagicMedia™ y TFPI 1-150-trombina se expresó como cuerpos de inclusión insolubles. Los cuerpos de inclusión se recolectaron mediante lisis de *E. coli* mediante incubación con BugBuster Master Mix y se purificaron tras lavado con Tris/HCl 50 mM, pH 8, Tween 20 al 0,1%. Los cuerpos de inclusión se disolvieron en urea 8 M, Tris/HCl 50 mM, pH 8,0 y TFPI 1-150-trombina se redujo tras la adición de DTT 20 mM. El replegado oxidativo se realizó mediante dilución 1/10 rápida en un tampón que contenía Tris/HCl 50 mM, pH 10 y glutatión oxidado 1,1 mM, seguido de diálisis excesiva frente a Tris/HCl 20 mM, pH 7. La TFPJ1-150-trombina replegada se purificó mediante un protocolo de purificación secuencial utilizando un medio de intercambio aniónico Q Sepharose FF y de afinidad peptídica (JBT131). TFPI1-150-TFPI purificado se digirió proteolíticamente mediante incubación con trombina < (1 U de trombina/mg de TFPI1-150-trombina, sitio de escisión, LVPR/GS), lo que dio como resultado la generación de Nterm KD I-trombina (MADSEEDEEHTIITDTELPPLKLMHSF**CAFKADDGPCKAIMKRFFFNIFTRQCEEFI GGCEGNQNRFESLEECKKMC**TRDNANR*LVPR* (SEQ ID NO: 4236)) y KD2-trombina (GSQQEKPDF**CFLEEDPGICRGYITRYFYNNQTKQCERFKYGGCLGNMNNFETLE** ECKNICEDG (SEQ ID NO: 4237)). KD1-trombina Nterm se purificó a partir de la mezcla de digestión usando benzamidina sefarosa para eliminar la trombina, seguido de una columna de afinidad peptídica JBT131. Se usó KDI-trombina Nterm purificada para la formación de complejos con JBT1857 y cristalización adicional.

El péptido antagonista, JBT1857, se preparó por síntesis en fase sólida. La cocristalización exitosa de complejos equimolares se obtuvo en MES 100 mM, pH 6,5, PEG 4000 al 20%, NaCl 600 mM. Los cristales se difractaron con una resolución superior a 2,5 Å, aunque con cierta maclado no meroédrico. Los datos de difracción se procesaron con iMosflm y SCALA del paquete de programas CCP4, poniendo de manifiesto una forma de cristal monoclínico con dimensiones de celdas unitarias de a= 113,67 Å, b= 69,32 Å, c= 42,37 Å, α= 90,0°, β= 92,97°, γ = 90,0°, grupo espacial C2 (Leslie, *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*, 62(Pt 1), 48-57 (2006); Evans, *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*, 62(Pt 1), 72-82 (2006)). Los cálculos de autorrotación indicaron una simetría no cristalográfica de aproximadamente dos veces. De acuerdo con esto, se localizaron dos moléculas en la unidad asimétrica relacionadas por una rotación de 170°. La búsqueda de Patterson se llevó a cabo utilizando el programa PHASER y un conjunto de estructuras de las estructuras cristalinas del dominio de Kunitz 2 disponibles como modelo de búsqueda (McCoy et al*., J Appl Crystallogr*, 40(Pt 4), 658-674 (2007)). La celda unitaria contenía aproximadamente 64% de disolvente. El promedio de densidad de electrones no cristalográficos y la construcción de modelo y refinamiento de modelo se llevaron a cabo con los programas Coot, Refmac, MAIN y CNS. El modelo actual se definió completamente para ambas copias del péptido JBT1857 y la interacción con la proteína con R actual = 0,257, R libre = 0,298, desviación de la geometría ideal rms(enlace) = 0,008 Å, rms(ángulo) = 1,8°,

Estructura de JBT1857: La estructura de JBT1857 se puede segmentar en (i) el anclaje N-terminal que consiste en $Phe1_{AP}$-$Gln2_{AP}$ acetilado; (ii) un bucle en forma de Ω que comprende $Ser3_{AP}$-$Asn6_{AP}$; (iii) un segmento intermedio construido a partir de $Val7_{AP}$ e $His8_{AP}$; (iv) un bucle de glicina apretado que contiene $Val9_{AP}$-$Gly11_{AP}$; y (v) la hélice α C-terminal que comprende $Tyr12_{AP}$-$Leu20_{AP}$. Como se utiliza en el presente documento, el subíndice $_{AP}$ indica la numeración de secuencia en el "péptido antagonista" JBT1857. La conformación de la hélice α está estabilizada por una α-metil-alanina no natural situada en el centro de la hélice (posición 17_{AP}); una amida C-terminal que completa el patrón de enlaces de hidrógeno 1-4 de la hélice α; y un grupo apilado por las cadenas laterales aromáticas de $His8_{AP}$, $Tyr12_{AP}$ y $Phe13_{AP}$. Estos efectos cooperan para estabilizar la hélice α C-terminal de forma espontánea en solución, consistente con los datos de dicroísmo circular del péptido. El apilamiento de cadenas laterales aromáticas observado ($His8_{AP}$, $Tyr12_{AP}$. $Phe13_{AP}$) impone un giro cerrado que sólo puede lograrse con glicina en la posición 11_{AP}. Esta limitación estructural se refleja en pérdidas notables en la afinidad de unión tras la sustitución de $Gly11_{AP}$ por cualquier otro aminoácido. La conformación del segmento de bucle N-terminal está parcialmente estabilizada por una D-prolina, conocida por inducir una conformación de giro cerrado, y un enlace de hidrógeno 1-4 por el oxígeno carbonílico de $Ser3_{AP}$ con el nitrógeno de amida de $Asn6_{AP}$, Todas las cadenas laterales de los anillos ($Tyr1_{AP}$, $Pro5_{AP}$, $His8_{AP}$, $Tyr12_{AP}$, $Phe13_{AP}$) apuntan hacia la misma dirección, lo que les permite interaccionar con el dominio KD1 de TFPI.

Interacción de JBT1857 y KD1: Se determinaron las interacciones entre JBT1857 y KD1. Los contactos hidrófobos son interacciones que tienen una distancia intermolecular de <4 Å, mientras que los enlaces de hidrógeno tienen una distancia entre 2,5 y 3,2 Å. La $Phe1_{AP}$ interacciona de forma no específica con TFPI haciendo contactos con la Phe2 y Ala27. Por el contrario, la $Gln2_{AP}$ entra en contacto con un bolsillo de TFPI profundamente enterrado y hace interacciones hidrófobas con la Phe28, Lys29, Ile46 y Phe47. Además, el grupo amida de $Gln2_{AP}$ forma tres enlaces de H con Phe28-CO, Phe44-CO e Ile46-NH. El bucle Ω de JBT1857, que comprende $Ser3_{AP}$-$Asn6_{AP}$, media interacciones hidrófobas bastante limitadas con la proteína; la $Ser3_{AP}$, $Pro5_{AP}$ y $Asn6_{AP}$ interaccionan con Lys29 y Phe47. $Val7_{AP}$ del segmento intermedio de JST1857 también se une a la Lys29 y Phe47. La $His8_{AP}$ contribuye principalmente con interacciones de apilamiento aromático intramolecular con la $Tyr12_{AP}$ y en parte con la $Phe13_{AP}$, y presenta una interacción hidrófoba con la Ala30 de TFPI. De manera similar, el bucle de glicina $Val9_{AP}$-$Gly11_{AP}$ aporta

pocos contactos con el dominio de Kunitz. La $Val9_{AP}$ interacciona directamente con KD1 formando un enlace de hidrógeno con el grupo carbonilo de Ala30 y una interacción hidrófoba con la Asp32. La $Tyr12_{AP}$ media un enlace de hidrógeno a través de su grupo hidroxilo con el nitrógeno de amida de la Ile55 y una interacción hidrófoba con la Asp30. La $Leu16_{AP}$ forma parte de un contacto hidrofóbico con Ile55. Además de las interacciones en gran medida hidrofóbicas de la hélice C-terminal del péptido con la proteína, existen interacciones electrostáticas entre $Arg15_{AP}$ y Asp32. Además, la $Lys19_{AP}$ contribuye a la unión con TFPI formando un enlace de hidrógeno con el grupo carbonilo de Ala37 y entra en contacto con Lys36 e Ile38. La superficie de contacto de TFPI tiene un carácter hidrofóbico general con algunos puntos calientes trazados, y una fuerza impulsora de la formación de complejos con JBT1857 es la complementariedad de la superficie estérica.

Este ejemplo describe la caracterización de la estructura secundaria de péptidos de ejemplo y correlaciona la estructura con la función inhibidora de los péptidos. El ejemplo también identifica los restos de aminoácidos de TFPI que interaccionan con JBT1857, un péptido de unión al TFPI que inhibe la actividad de TFPI.

Ejemplo 8

El siguiente ejemplo describe péptidos de unión al TFPI adicionales modificados por la adición de restos que mejoran las propiedades fisicoquímicas o farmacocinéticas de los péptidos. El ejemplo describe además un método para evaluar la formación de coágulos en sangre completa usando tromboelastografía de rotación.

JBT1857 (familia de péptidos JBT0047) se conjugó con diferentes grupos PEG y se examinaron la afinidad de unión y la actividad inhibidora del TFPI de los péptidos PEGilados. JBT1857 se modificó por adición de una cisteína C-terminal para producir JBT2315 (Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKLC-NH2 (SEQ ID NO: 4077)), que se conjugó en el extremo C con grupos PEG de maleimida lineal de tamaño creciente; 5 kD, 12 kD, 20 kD, 30 kD y 40 kD, usando los métodos descritos en el Ejemplo 5. Los péptidos PEGilados resultantes se denominaron de la siguiente manera:

Tabla 12

Péptido	PEG (kD)	Secuencia	SEQ ID NO
JBT1857	---	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	4020
JBT2317	---	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKLC(NEM)-NH2	4078
JBT2325	5,3	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKLC(PEG)-NH2	4086
JBT2326	12,1	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKLC(PEG)-NH2	4087
JBT2327	21,0	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKLC(PEG)-NH2	4088
JBT2328	29,1	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKLC(PEG)-NH2	4089
JBT2329	41,5	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKLC(PEG)-NH2	4090

Estabilidad, afinidad de unión y actividad inhibidora del TFPI de péptidos PEGilados

Los péptidos PEGilados demostraron estabilidad en plasma significativamente mayor en plasma humano y de ratón. Los péptidos se añadieron a muestras de plasma de ratón o humano, y el porcentaje de la cantidad inicial de péptido que quedaba en el plasma 24 horas después de la adición se midió mediante IC_{50} por ELISA en placas Maxisorp recubiertas con TFPI 0,05 mg/ml (péptido trazador JBT2271 2,26 nM). Menos de aproximadamente el 10% de la cantidad inicial de JBT1857 y JBT2317 permanecía en plasma, mientras que el 40% o más de la cantidad inicial de los péptidos de unión al TFPI PEGilados permanecía después de 24 horas. Se detectó aproximadamente el 60% o más de JBT2327 y JBT2329. Los péptidos pegilados también son significativamente más estables en el plasma humano en comparación con los péptidos no modificados. Aproximadamente 60% o más del péptido PEGilado permanecía después de 24 horas. Los péptidos no modificados eran más estables en plasma humano que en plasma de ratón; aproximadamente el 20% o más de la cantidad inicial permanecía después de 24 horas de incubación.

Los péptidos PEGilados también se caracterizaron en los ensayos descritos en los Ejemplos 1-4 y se compararon con JBT1857. Los resultados representativos se proporcionan en la Tabla 13 que se expone a continuación. El ensayo de generación de trombina se realizó como se describe en el Ejemplo 4, y los resultados se proporcionan como EC_{50}, correspondiente a la concentración de péptido que mejoraba el semimáximo de la trombina máxima (nM).

Tabla 13

	PEG (kD)	Biacorc K_D (nM)	ELISA competitivo IC_{50} (nM)	Inhibición de FXa EC_{50} (nM)	Inhibición de Tenasa extrínseca EC_{50} (nM)	Generación de trombina en plasma humano FVIII-inhibido EC_{50} (nM)
JBT1857		0,061	3,0	3,7	6,9	
JBT2317		0,054	2,9	3,8	7,8	88
JBT2325	5,3	0,71	6,6	10,7	10,7	35
JBT2326	12,1	1,1	9,3	9,3	9,3	34
JBT2327	21,0	1,3	10,9	7,2	7,2	24
JBT2328	29,1	1,6	12,3	6,0	6,0	19
JBT2329	41,5	1,1	12,6	6,0	12,8	19
*ELISA competitivo realizado con el trazador JBT2271 (1 nM) y TFPI 0,05 µg/ml en el tampón de recubrimiento.						

La adición de la cisteína C-terminal bloqueada con NEM no influyó significativamente en la afinidad de unión de JBT2317 o la actividad del péptido en la inhibición del FXa, el ensayo de tenasa extrínseca o el ensayo de generación de trombina en comparación con JBT1857, el tamaño de PEG no influyó significativamente en la capacidad de los péptidos de unión al TFPI para restablecer la actividad del FXa en presencia del TFPI-1. En el ensayo de tenasa extrínseca del Ejemplo 3, la actividad inhibidora aumentó con grupos PEG de mayor peso molecular hasta PEG de 20 kD. La actividad no mejoró más para los grupos PEG de 30 kD o 40 kD. En el ensayo de generación de trombina del Ejemplo 4 usando plasma humano, la EC_{50} disminuyó con el tamaño de PEG, y la inhibición máxima del TFPI (medida por el máximo de FIIa (nM)) aumentó con el tamaño de PEG. En plasma de ratón, la unión de PEG de 40 kD a un péptido de unión al TFPI aumentó la inhibición máxima del TFPI.

La capacidad de los péptidos de unión al TFPI PEGilados para restablecer la actividad del complejo de tenasa extrínseca para convertir FX en FXa también se determinó usando un ensayo de tenasa extrínseca basado en células usando el método del Ejemplo 5. La adición de cisteína C-terminal bloqueada con NEM no influyó significativamente en la actividad de JBT2317 en el ensayo de tenasa extrínseca basado en células en comparación con JBT1857. La conjugación de grupos PEG (5 kD, 20 kD, 30 kD o 40 kD) con JBT2317 aumentó la actividad inhibidora del TFPI en 5-20%.

Tromboelastografía rotacional

La evaluación viscoelástica continua de la formación y firmeza de coágulos de sangre completa humana se realizó mediante tromboelastografía de rotación con preparaciones de sangre completa en presencia o ausencia de péptidos. Se extrajeron muestras de sangre de un individuo sano en Sarstedt Mono S citrado (citrato de Na 0,106 M o al 3,2% (p/v)) (5 ml), mezclando una parte de citrato con nueve partes de sangre, usando una aguja de mariposa de calibre 21. Una parte de las muestras de sangre se incubó con antisuero anti-FVHI humano inactivado por calor y de título alto generado en cabra (3876 BU/ml; Baxter BioScience, Viena, Austria), dando como resultado 51 BU/ml. Las muestras de ensayo se prepararon disolviendo cantidades de péptidos en solución salina tamponada con DMSO o HEPES (con o sin Tween 80 al 0,1%).

Los registros se hicieron utilizando un analizador de coagulación por tromboelastografía ROTEM (Pentapharm, Munich, Alemania) a 37°C. Brevemente, se añade sangre a una cubeta desechable en un soporte para cubetas calentado. Se fija un pin desechable (sensor) en la punta de un eje giratorio. El eje está guiado por un sistema de rodamientos de bolas de alta precisión y gira hacia adelante y hacia atrás. El eje está conectado con un resorte para medir la elasticidad. La posición exacta del eje se detecta mediante el reflejo de la luz en un pequeño espejo sobre el eje. La pérdida de elasticidad cuando la muestra coagula lleva a un cambio en la rotación del eje. Los datos obtenidos se analizan por ordenador y se visualizan en un tromboelastograma. El tromboelastograma muestra elasticidad (mm) frente a tiempo (s). Se observa una elasticidad de aproximadamente cero antes de que comience la formación del coágulo. Las señales de imagen especular por encima y por debajo de la línea cero indican el efecto de la formación de coágulos en la rotación del eje.

Antes de comenzar cada experimento, la sangre completa citratada se mezcló con inhibidor de tripsina de maíz (CTI) (Hematologic Technologies, Inc., Essex Junction, VT, EE. UU.) proporcionando una concentración final de 62 µg/ml para la inhibición específica del FXIIa, con el fin de inhibir la activación de contacto mediada por el FXIIa. La configuración analítica era la siguiente: a 20 µl de muestra de ensayo o control, se añadieron 300 µl de sangre completa citratada tratada con CT1 precalentada (37°C), seguido de 20 µl de una dilución 1:15 de reactivo TF PRP que contiene factor tisular humano recombinante (rTF, 3 pM) (TS40, Thrombinoscope BV, Maastricht, Países Bajos), la coagulación se inició mediante la adición de 20 µl de $CaCl_2$ 200 mM (star-TEM®, Pentapharm, Munich, Alemania) y se permitió que los registros continuaran durante al menos 120 minutos. La concentración final de rTF en el ensayo fue 11 o 44 fM.

Los parámetros tromboelastográficos de tiempo de coagulación (CT), tiempo de formación de coágulo (CFT) y firmeza máxima del coágulo (MCF) se registraron de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El CT se define como el tiempo desde el inicio de la medición hasta el inicio de la formación del coágulo. El CFT se define como el tiempo desde el inicio de la formación del coágulo hasta que se alcanza una amplitud de 20 mm. La MCF es la diferencia máxima de amplitud entre las dos señales durante el ensayo. Se representa gráficamente la primera derivada de los datos del tromboelastograma para obtener una gráfica de velocidad (mm/s) frente al tiempo (s). A partir de este gráfico, se determina la velocidad máxima (máxV). También se determina el tiempo en el que se obtiene la velocidad máxima (máxV-t).

Los resultados de ejemplo se ilustran en las Figuras 56 y 57. JBT1857 y JBT2317 restablecían los parámetros de coagulación en la sangre Hem A. El péptido JBT2329 de unión al TFPI PEGilado (40 kD) también restablecía los parámetros de coagulación prolongados en sangre Hem A, como se ilustra en la Figura 57. La PEGilación de JBT2317 reduce el tiempo de coagulación y el tiempo de formación de coágulo.

Estudio de corte de uña

También se estudió el efecto de JBT2329 en la pérdida de sangre en ratones sin tratamiento previo. A los ratones C57BL6 se les administró vehículo, JBT2329 1 mg/kg o JBT2329 0,1 mg/kg (N = 19 o 20 para cada grupo) por vía intravenosa 30 minutos antes del corte de uña a 10 ml/kg. Los animales se anestesiaron 10 minutos antes del corte de uña con pentobarbital 80 mg/kg (i.p.). En el tiempo --0 minutos, se cortó la uña del dedo pequeño de la pata trasera derecha justo antes del lecho ungueal. La pata se transfirió a un vial precargado con solución de NaCl al 0,9%. Se recogieron muestras de sangre para análisis durante los primeros 30 minutos después del corte de la uña y los siguientes 30 minutos, y se calculó y comparó el volumen medio recogido para los grupos. La pérdida de sangre media en ratones tratados con vehículo fue de aproximadamente 30,5 µl en los primeros 30 minutos, 52,1 µl en el segundo período de 30 minutos, dando como resultado aproximadamente 82,6 µl de pérdida de sangre a lo largo de 60 minutos. Por el contrario, la administración de JBT2329 0,1 mg/kg redujo la pérdida de sangre en aproximadamente 50% en los primeros 30 minutos (16,0 µl) y aproximadamente 64% en el segundo período de 30 minutos (18,7 µl), dando como resultado aproximadamente una reducción de 60% de la pérdida total de sangre a lo largo de 60 minutos (34,7 µl) en comparación con los ratones tratados con vehículo. El aumento de la dosis de JBT2329 a 1,0 mg/kg redujo aún más la pérdida de sangre en al menos aproximadamente 10%; se recogieron 12,2 µl en los primeros 30 minutos, se recogieron 10,6 µl en el segundo período de 30 minutos, dando como resultado 22,8 µl recogidos a lo largo de todo el período de recolección de 60 minutos. JBT2329 también redujo eficazmente el sangrado cuando se administró por vía subcutánea en comparación con ratones sin tratamiento previo tratados con vehículo; la inyección subcutánea de JBT2329 10 mg/kg redujo la pérdida de sangre durante los 60 minutos posteriores al corte de uña en aproximadamente 58% en comparación con los sujetos tratados con vehículo.

Los resultados descritos anteriormente se generaron usando un derivado de JBT1857 que comprende un grupo PEG lineal unido al extremo C del péptido y un derivado de JBT1586 que comprende un grupo PEG en el extremo N. También se generaron péptidos que comprenden un sitio de conjugación alternativo o un grupo químico alternativo. Se conjugó un grupo PEG lineal de 40 kD al resto 14 de JBT1857 para generar JBT2404. El grupo PEG lineal de 40 kD de JBT2329 se reemplazó con un grupo PEG ramificado de 40 kD para generar JBT2401. JBT1857 también se modificó para comprender K(Ttds-Maleimidopropionilo) (JBT2374) en el extremo C. Se utilizó JBT2374 para generar JBT2410, un conjugado de HSA de JBT2374. Se usó JBT2375, un derivado de JBT1857 que comprende K(AOA), para acoplar el aldehído PSA al péptido JBT1857, dando como resultado JBT2430. JBT2401, JBT2404, JBT2410 y JBT2430 se caracterizaron usando los ensayos descritos anteriormente. Los resultados representativos se resumen en la tabla 14:

Tabla 14

	Biacore K_D (nM)	Afinidad ELISA EC_{50} (nM)	Inhibición de FXa EC_{50} (nM)	Estabilidad en plasma humano, 24 horas (%)	Generación de trombina en plasma humano FVIII-inhibido EC_{50} (nM)
JBT2329	<1	12,6	6	67,3	1,4
JBT2401	<1	22,4	7,7	85,1	1,4
JBT2404	<1	18,2	13,4	96,7	1,7
JBT2410	n.d.	5,1	4,7	65,7	1,8
JBT2430	n.d.	5,6	9,0	135,6	

Este ejemplo demuestra que un péptido de unión al TFPI de ejemplo, JBT1857, es un potente inhibidor del TFPI y se puede funcionalizar y conjugar con PEG sin pérdida de actividad. La PEGilación aumentó la actividad inhibidora de TFPI en varios ensayos funcionales. Sorprendentemente, los péptidos conjugados con grupos PEG de mayor peso demostraron una actividad inhibidora de TFPI mejorada. JBT2329, que comprende un grupo PEG lineal de 40 kD, redujo significativamente la pérdida de sangre en un modelo animal clínicamente relevante. La conjugación de PEG

dentro de la secuencia de aminoácidos de JBT1857, el uso de un grupo PEG ramificado y la unión de HSA y PSA no destruyeron la actividad del péptido.

Ejemplo 9

El siguiente ejemplo describe la caracterización de dos péptidos de unión al TFPI de ejemplo, JBT1837 y JBT1857. JBT1837 (Ac SYYKWH[CAMRDMKGTMTC]VWVKF-NH) (SEQ ID NO: 1044) es un péptido cíclico de la familia JBT0120 que se une al KD1 y KD2 del TFPI. JBT1857 (Ac FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2) (SEQ ID NO: 178) es un péptido lineal de la familia JBT0047 que se une al KD1 del TFPI. La afinidad y la actividad inhibidora del TFPI de JBT1837 y JBT1857 se examinaron utilizando los ensayos descritos en los Ejemplos 1-4, cuyos resultados < se resumen en la Tabla 15.

Tabla 15

	Biacore K_D (nM)	Afinidad ELISA EC_{50} (nM)	Inhibición del FXa; TFPI de R&D/flTFPI EC_{50} (nM)	Inhibición de tenasa extrínseca TFPI de R&D/flTFPI EC_{50} (nM)	Generación de trombina en plasma humano FVIII-inhibido EC_{50} (nM)	Generación de trombina en plasma humano deficiente en FIX EC_{50} (nM)
JBT1837	<1	4,8	3,2/5,9	0,5/0,9	10	16
JBT1857	<1	3,0	3,7/21,9	6,9/13,6	69	51

La afinidad de los péptidos por el TFPI humano medida mediante BiaCore era inferior a 1 nM. La afinidad medida por ELISA (IC_{50}) era 4,8 nM para JBT1837 y 2,5 nM para JBT1857. JBTl837 se disociaba del TFPI humano más lentamente que JBT1857 (es decir, JBT1837 permanecía unido al TFPI humano durante un período de tiempo más largo en comparación con JBT1857). Se realizó un ensayo de inhibición del FXa utilizando tanto TFPI humano de longitud completa ("flTFPI") como TFPI humano truncado (254 aminoácidos "TFPI R&D") (FXa 0,1 nM, TFPI 0,5 nM, DMSO al 0,25%). La actividad del TFPI truncado era inhibida completamente tanto por JBT1837 como JBT1857 con TFPI 0,5 nM, mientras que JBT1857 y JBT1837 inhibieron el TFPI de longitud completa en un 85% y 95%, respectivamente. A concentraciones más altas de flTFPI (p. ej., flTFPI 10 nM), JBT1837 inhibía completamente la actividad de TFPI, mientras que JBT1857 inhibía parcialmente la actividad de TFPI. Las EC_{50} también eran mayores cuando se utilizaba flTFPI en el estudio de inhibición del FXa.

En el ensayo de tenasa extrínseca, ambos péptidos inhibieron aproximadamente el 85% del TFPI truncado. La actividad del TFPI de longitud completa era inhibida aproximadamente en 56% y 48% por JBT1837 y JBT1857, respectivamente. Sorprendentemente, en el ensayo de tenasa extrínseca basado en células, JBT1837 inhibía la actividad del TFPI asociado a las células en aproximadamente 50%, mientras que JBT1857 inhibía casi por completo la actividad del TFPI unido a células. En el ensayo funcional basado en plasma, JBT1837 inhibía el TFPI de manera más eficiente que JBT1857 en plasma humano inhibido por FVIII y plasma deficiente en FIX. JBT1837 corrigió los parámetros de coagulación sanguínea en sangre inhibida por FVIII en el ensayo ROTEM descrito en el Ejemplo 8. JBT1857 también afectaba positivamente a los parámetros de coagulación sanguínea, pero tenía un rendimiento menos eficiente que JBT1837 en el ensayo.

Este ejemplo comparó la afinidad y la actividad inhibidora del TFPI de péptidos de unión al TFPI cíclicos y lineales que se dirigen a diferentes regiones de la proteína TFPI. JBT1837 (un péptido cíclico que pertenece a la familia JBT0120) y JBT1857 (un péptido lineal que pertenece a la familia JBT0047) se unen eficazmente al TFPI humano con afinidades inferiores a 1 nM y son inhibidores potentes. La interacción FXa-TFPI es bloqueada completamente a concentraciones bajas de TFPI por ambos péptidos, mientras que la inhibición del TFPI por JBT1857 se reduce en presencia de concentraciones más altas de TFPI. Ambos péptidos inhiben parcialmente la actividad del TFPI de longitud completa en el ensayo de tenasa extrínseca, y JBT1 857 inhibe la actividad del TFPI en mayor grado en el ensayo de tenasa extrínseca basado en células en comparación con JBT1837. En comparación con JBT1857, JBT1837 inhibe más eficientemente el TFPI en plasma deficiente en FVI11. Ambos péptidos mejoran los parámetros de coagulación de la sangre completa humana inhibida por el FVIII al reducir el tiempo de coagulación, mientras que JBT1857 mejora la velocidad de formación de coágulos en menor grado en comparación con JBT1837.

Ejemplo 10

Este ejemplo ilustra la actividad *in vivo* de péptidos de unión al TFPI de ejemplo en un modelo animal clínicamente relevante. Como se describe a continuación, un péptido de unión al TFPI de ejemplo redujo significativamente la pérdida de sangre en un animal cuando se administró con dosis subóptimas de FVIII y FIX.

JBT2329, un péptido de unión al TFPI PEGilado (40 kD) (familia JBT0047) que reacciona de forma cruzada con el

TFPI humano y murino, se ensayó en un modelo de hemorragia de la punta de la cola en ratones con inactivación génica para FVIII y ratones con inactivación génica para FIX. Los ratones con inactivación génica para FV111 reflejan fielmente la afección de los pacientes con hemofilia A, y el modelo de hemorragia de la punta de la cola se usa ampliamente en la investigación para evaluar la eficacia de los fármacos midiendo, p. ej., el tiempo de sangrado, la pérdida de sangre o la supervivencia. ADVATE, un rFVIII disponible comercialmente, sirvió como referencia, y los animales tratados con tampón ADVATE sirvieron como controles negativos. Cada grupo contenía 16 ratones con inactivación génica para FVIII (8 hembras + 8 machos). Se administró JBT2329 (1 mg/kg o 0,1 mg/kg) o anticuerpo anti-TFPI (maTFPI; 18 mg/kg) 30 minutos antes de cortar la punta de la cola. Se administró ADVATE (10 UI/kg o 50 UI mg/kg) o tampón ADVATE cinco minutos antes de cortar la cola. Las sustancias de ensayo y de control se administraron en forma de bolo intravenoso mediante inyección en la vena lateral de la cola. Los animales se anestesiaron mediante una inyección intraperitoneal de 100 mg/kg de ketamina y 10 mg/kg de xilazina. Aproximadamente 10 minutos más tarde, se cortaron 2 mm de la punta de la cola. Las puntas de colas se colocaron en solución salina tibia (aproximadamente 37 °C) y se recogió sangre durante un período de observación de 60 minutos. La cantidad de sangre se determinó gravimétricamente. Al final del período de observación de 60 minutos, los animales se sacrificaron compasivamente por dislocación cervical antes de recuperarse de la anestesia.

La pérdida de sangre total mediana en los animales tratados con tampón era de 930 mg. La pérdida de sangre total mediana en sujetos tratados con anticuerpo murino anti-TFPI (maTFPI) era de 724 mg. La reducción de la pérdida de sangre total mediana fue más pronunciada cuando a los sujetos se les administró maTFPI con ADVATE. Una combinación de maTFPI + ADVATE 10 UI/kg condujo a una pérdida de sangre total mediana de 136 mg, los animales tratados con maTFPI + ADVATE 50 UI/kg experimentaron una pérdida de sangre total mediana de 13 mg. Las pérdidas de sangre medianas de los animales tratados con ADVATE 10 o 50 UI/kg solo experimentaron una pérdida de sangre mediana de 798 y 364 mg, respectivamente. La superioridad del tratamiento combinado de maTFPI + ADVATE sobre ADVATE solo se mostró estadísticamente para maTFPI + ADVATE 50 UI/kg frente a ADVATE 50 UI/kg ($p = 0,0010$). Aunque no era estadísticamente significativamente superior, la pérdida de sangre en los animales tratados con maTFPI + ADVATE 10 UI/kg era claramente menor que en los animales tratados con ADVATE 10 UI/kg solo.

La eficacia, definida como superioridad estadísticamente significativa frente al tampón a un nivel de 2,5% se mostró para JBT2329 en dosis de 1 mg/kg en combinación con ADVATE 10 y 50 UI/kg y en dosis de 0,1 mg/kg en combinación con ADVATE 50 UI/kg ($p < 0,0004$). Los animales tratados con JBT2329 en combinación con ADVATE mostraron una reducción clínicamente relevante en la pérdida de sangre, aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos ($p \geq 0,0506$). La administración de JBT2329 1 mg/kg sin ADVATE no redujo la pérdida de sangre total mediana respecto a la observada en los animales tratados con tampón (930 mg).

JBT2329 también se ensayó en un modelo de ratón con sangrado de la punta de la cola con inactivación génica para FIX, que es un modelo clínicamente relevante para pacientes humanos con hemofilia B. La metodología era sustancialmente similar a la descrita anteriormente con respecto al modelo de inactivación génica para FVIII. En lugar de ADVATE, se utilizó como referencia un FIX recombinante (rFIX). La pérdida de sangre total mediana en los animales tratados con tampón era de 935 mg. La pérdida de sangre total mediana en animales tratados con un anticuerpo murino anti-TFPI (maTFPI) era de 774 mg. La mediana de la pérdida de sangre total se redujo aún más cuando los animales recibieron el tratamiento combinado de maTFPI y rFIX. Una combinación de maTFPI + rFIX 10 ID/kg condujo a una pérdida de sangre total mediana de 25 mg, mientras que los animales tratados con maTFPI + rFIX 50 ID/kg mostraron una pérdida de sangre total mediana de 10 mg. La pérdida de sangre mediana de los animales tratados con rFIX 10 o 25 ID/kg solo experimentó una pérdida de sangre mediana de 888 y 774 mg, respectivamente.

La eficacia, definida como superioridad estadísticamente significativa sobre el tampón a un nivel de 2,5%, se mostró para JBT2329 cuando se administró a 1 mg/kg en combinación con rFIX 10 ID/kg y a 0,1 mg/kg en combinación con rFIX 10 UI/kg. Se observó la superioridad de JBT2329 en combinación con rFIX frente a la administración de rFIX solo ($p < 0,0172$), mientras que el tratamiento con JBT2329 1 mg/kg solo no conducía a una reducción significativa en la pérdida total de sangre mediana en comparación con los animales tratados con tampón ($p = 0,321$).

En resumen, JBT2329 promovía una reducción clínicamente relevante de la pérdida de sangre cuando se coadministra con dosis subóptimas de FVIII y rFIX en todas las dosis ensayadas. Además, la administración intravenosa de JBT2329 era bien tolerada en todos los sujetos de todos los grupos de tratamiento sin ningún signo de toxicidad aguda.

Ejemplo 11

Los péptidos de unión al TFPI descritos en el presente documento son adecuados para detectar el TFPI en una muestra, tal como una muestra biológica. Este ejemplo describe un método para detectar el TFPI usando péptidos de ejemplo en un formato de ensayo similar a ELISA.

La secuencia peptídica de JBT1857 se modificó en el extremo N-terminal mediante la adición de un grupo biotinil-Ttds para generar JBT2271 (Biotinil-Ttds-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 4033)). Se recubrió una placa de microtitulación de 96 pocillos (Maxisorp, Nunc) con 50 µl de tampón de recubrimiento por pocillo (Na_2CO_3 15 mM, $NaHCO_3$ 35 mM, pH 9,3) que contenía un intervalo de concentraciones de TFPI (0-3 µg/ml, TFPI recombinante

humano, R&D Systems) durante 1 hora a temperatura ambiente. La placa se lavó tres veces con 350 µl/pocillo de tampón de lavado (NaCl 175 mM, $CaCl_2$ 5 mM, HEPES 25 mM, Tween 80 al 0,1%, pH 7,35). Luego la placa se bloqueó con 100 µl de tampón de bloqueo (extracto de levadura al 2%, NaCl 175 mM, $CaCl_3$ 5 mM. HEPES 25 mM, Tween 80 al 0,1%, pH 7,35) durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego la placa se lavó tres veces con 350 µl de tampón de lavado. Se añadieron a cada pocillo cincuenta µl de soluciones de JBT2271 en diferentes concentraciones en tampón de lavado (100-0 nM). La placa se incubó durante 1 hora y se lavó tres veces con 350 µl de tampón de lavado. A cada pocillo se añaden 50 µl de conjugado de estreptavidina-peroxidasa de rábano picante (R&D Systems, 1:200 en tampón de lavado). Después de un período de incubación de 1 hora a temperatura ambiente, la placa se lavó tres veces con tampón de lavado. Se añadieron a cada pocillo cincuenta µl de solución de TMB (SeramunBlau fast, Seramun). Después de una incubación de 1,5 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo por adición de 50 µl de H_2SO_4 1 M por pocillo. La absorbancia se midió en un fotómetro (Molecular Devices Spectramax M5) a 450 y 620 nm.

JBT2271 permitió la detección de tan solo $4,1 \times 10^{-14}$ moles de TFPI por pocillo. Los resultados del ensayo descrito anteriormente ilustran que los péptidos de la invención son herramientas poderosas para identificar y/o cuantificar TFPI en una muestra.

Ejemplo 12

Este ejemplo describe las condiciones para un ensayo de k_{off} de ejemplo para caracterizar péptidos de unión al TFPI.

Los pocillos de una placa de microtitulación (96 pocillos, Maxisorp, Nunc) se recubrieron con TFPI 1,6 nM en tampón de recubrimiento (Na_2CO_3 15 mM, $NaHCO_3$ 35 mM, pH 9,3) durante dos horas a temperatura ambiente. Luego, la placa se lava tres veces con 350 µl de tampón de lavado (NaCl 175 mM, $CaCl_2$ 5 mM, HEPES 25 mM, Tween 80 al 0,1%, pH 7,35) y los pocillos se bloquean con 100 µl de tampón de bloqueo (extracto de levadura al 2%, NaCl 175 mM, $CaCl_2$ 5 mM, HEPES 25 mM, Tween 80 al 0,1%, pH 7,35). Si se emplea un período de incubación de 24 horas, los pocillos se bloquean durante al menos una hora. Los pocillos de control utilizados durante un período de incubación de 15 minutos se bloquean durante 23,5 horas adicionales.

Durante un período de incubación de 24 horas, los pocillos se lavan tres veces con 350 µl de tampón de lavado y se incuban con 50 µl de péptido de ensayo en tampón de lavado. La concentración del péptido de ensayo depende de la concentración de IC_{90} individual determinada, p. ej., en el ensayo ELISA de IC_{50} de TFPI descrito en el presente documento. Los pocillos recubiertos con TFPI se exponen al péptido de ensayo durante aproximadamente 15 minutos. Posteriormente, los pocillos se lavan tres veces con 350 µl de tampón de lavado y se añaden 50 µl de péptido trazador (competidor). Un péptido trazador de ejemplo es JBT2271 (1,13 nM en tampón de lavado). Los pocillos de control (señal máxima) se incuban únicamente con el trazador. Los pocillos de blanco que carecen de TFPI se incuban únicamente con el trazador. La adición del péptido trazador comienza el período de incubación de 24 horas.

Se emplea un período de incubación de 15 minutos como control si la concentración IC_{90} del péptido de ensayo conduce a una reducción de 90% de la señal máxima. Los pocillos bloqueados durante 23,5 horas adicionales se lavan tres veces con 350 µl de tampón de lavado para eliminar el tampón de bloqueo. Posteriormente, se añaden 50 µl de analito en tampón de lavado y los pocillos se incuban durante 15 min. La concentración del péptido de ensayo utilizado depende de la concentración IC_{90} del péptido determinada usando, p. ej., un ensayo ELISA de IC_{50} de TFPI. A la incubación de 15 minutos le siguen tres lavados con 350 µl de tampón de lavado y la adición de 50 µl de péptido trazador. Los pocillos de control (señal máxima) se incuban únicamente con el trazador. Los pocillos de blanco que carecen de TFPI también se incuban únicamente con el trazador.

La placa se lava tres veces con 350 µl de tampón de lavado y se añaden a cada pocillo 50 µl de conjugado de estreptavidina. -peroxidasa de rábano picante (R&D Systems, 1:200 en tampón de lavado). Después de un período de incubación de una hora a temperatura ambiente, la placa se lava tres veces con tampón de lavado. Se añade solución de TMB (50 µl por pocillo; SeramunBlau fast, Seramun). Después de una incubación de 1,5 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene por adición de 50 µl de H_2SO_4 1 M por pocillo. La absorbancia se mide usando un fotómetro (Spectramax M5, Molecular Devices) a 450 y 620 nm. Los resultados del ensayo se presentan como un porcentaje de la densidad óptica corregida (OD450-OD620) de los pocillos expuestos al péptido de ensayo y al péptido trazador en relación con los pocillos recubiertos con TFPI expuestos solo al trazador.

Ejemplo 13

El TFPI inhibe la actividad de FVIIa/TF uniéndose a FVUa por medio del dominio de Kunitz 1 (KD1). Este ejemplo describe un método de ejemplo para evaluar la influencia de los péptidos de unión al TFPI en la inhibición de FVIIarrF por el TFPI.

Se realizaron mediciones cinéticas en HEPES 25 mM, NaCl 175 mM, $CaCl_2$ 5 mM, BSA al 0,1%, pH 7,3 a 25 °C en placas de microtitulación de 96 pocillos. Se mezclaron y se incubaron durante 15 minutos veinte µl de factor tisular soluble (restos 33-251; Creative Biomart) y 20 µl de FVIIa (ERL) en concentraciones finales de 100 nM y 5 nM, respectivamente. Se añadieron a la mezcla veinte µl de péptido de unión al TFPI en concentraciones finales variables

(0-2 µM) y se incubaron durante 15 minutos más. Con el fin de medir la actividad residual del complejo FVIIa/sTF, la mezcla de reacción se incubó durante 60 minutos con 20 µl de TFPI (200 nM). La reacción se inició mediante la adición de un sustrato cromogénico, Chromozym-tPA (Roche) a (1 mM). El cambio en la absorbancia a 405 nm se vigiló utilizando un lector ELISA iEMS de Labsystems durante 30 minutos. La actividad de FVTIa/sTF medida en ausencia de TFPI se consideró "actividad de 100%" en el contexto del ensayo. Representando gráficamente la concentración de péptido frente a la actividad residual, se determinaron los valores de EC_{50}.

Se cribaron JBT1857 y JBT1837 frente a TFPI160, TFPI1-150-trombina, NTermKDl, KD1 y KD2 (control negativo). JBT1857 demostró una EC_{50} de aproximadamente 0,21-0,23 µM para TFPI160, TFPI1-150-trombina, NTermKD1 y KD1, JBT1837, que se une a KD1 y KD2, demostró una EC_{50} de aproximadamente 0,17-0,19 µM para TFPI160 y TFPI1-150-trombina, mientras que la actividad en los ensayos que implican NTermKD1 y KD1 era aproximadamente la de fondo.

Los resultados descritos anteriormente demuestran que los péptidos de unión al TFPI inhiben eficazmente la interacción TFPI-FVIIa/TF. JBT1857 inhibía eficazmente los fragmentos de TFPI que contenían KD1 como una entidad funcional mínima. Por lo tanto, este ensayo enzimático confirma los datos cristalográficos de rayos X que sitúan el sitio de unión de JBT1857 dentro de KD1. JBT1837 inhibía los fragmentos de TFPI que contenían los dos primeros dominios Kunitz, lo que sugiere que el(los) sitio(s) de unión de JBT1837 están ubicados dentro de la región KD1-enlazador-KD2 de TFPI. Una combinación de dominios Kunitz y fragmentos de un TFPI escindido por trombina (1-150) no restablecía la actividad inhibidora de JBT1837 en el ensayo cromogénico. El ensayo enzimático descrito en el presente documento es un sustituto adecuado para detectar la unión de un péptido de unión al TFPI (o un compuesto de ensayo) al TFPI, y es útil para examinar el efecto inhibidor del TFPI de los compuestos de unión al TFPI.

Ejemplo 14

Este ejemplo describe la influencia de la conjugación de PEG y HSA en péptidos de unión al TFPI de ejemplo *in vivo.* Para el análisis farmacocinético, se trataron ratones C57B16 con varios péptidos de unión al TFPI conjugados con PEG y HSA de diferentes pesos moleculares. La dosis de los conjugados péptido-PEG y péptido-HSA se normalizó a 1 mg/kg (contenido de péptido). La normalización asegura la comparabilidad entre los conjugados de diferente peso molecular. Los conjugados peptídicos se disolvieron en NaCl 175 mM, HEPES 25 mM, pH 7,35, y se administraron por vía intravenosa a través de la vena de la cola o por vía subcutánea en la región del cuello. Se tomaron extracciones de sangre de tres animales (retrobulbares) y se recogieron en viales heparinizados en varios momentos después de la administración. Las muestras se centrifugaron y el contenido de conjugado de péptido en el plasma se cuantificó por ELISA.

La Figura 63 ilustra la concentración de TFPI-péptidos PEGilados detectados en el plasma en varios puntos de tiempo después de la administración, y la Tabla 16 proporciona información detallada sobre la semivida terminal y la biodisponibilidad de JBT2325-JBT2329, JBT2401, JBT2404 y JBT2410.

Tabla 16

	JBT2325	JBT2326	JBT2327	JBT2328	JBT2329	JBT2401	JBT2404	JBT2410
HL_λ_z [h] (intravenoso)	0,16	0,35	4,2	10,1	19,8	20,7	12,3	7,8
Biodisponibilidad [%] (s.c.)	58,2	76,0	89,7	52,0	73,3	58,4	59,3	46,6

JBT2329, JBT2401 y JBT2404 son péptidos conjugados con PEG lineal de 40 kDa (JBT2329 y JBT2404) o PEG ramificado de 40 kDa (JBT2401). Los conjugados de 40 kDa presentaban una semivida terminal (HL_λ_z) más larga en comparación con los péptidos conjugados con PEG más pequeños después de administración intravenosa. El área bajo la curva (AUC) de la curva de concentración-tiempo resultante de la administración subcutánea de los péptidos se comparó con el AUC generada después de la administración intravenosa para calcular la biodisponibilidad de los péptidos. Los resultados se muestran en la Tabla 16. Los datos demuestran que la conjugación del péptido de unión al TFPI con moléculas de mayor peso molecular permite una biodisponibilidad subcutánea de más del 30%.

Las Figuras 64A-C ilustran el perfil farmacocinético de JBT2401, JBT2404 y JBT2410 resultante de la administración subcutánea e intravenosa de los péptidos a ratones. JBT2404 comprende un PEG conjugado con cisteína en la posición X4014 con respecto a la fórmula (XI). JBT2401 comprende un PEG ramificado y JBT2410 está conjugado con HSA. La Figura 64A demuestra que la fusión de una molécula de mayor peso molecular con un péptido de unión al TFPI en una posición interna aumenta la semivida. La semivida también aumenta si se usa PEG ramificado (JBT2401) y HSA, lo que aumentaba la semivida *in vivo* de JBT2410 en comparación con conjugados que tienen PEG de menor tamaño (p. ej., JBT2325) o péptido libre (véase la Figura 31).

Este ejemplo ilustra que las propiedades *in vivo* de diversos péptidos descritos en el presente documento se pueden mejorar mediante conjugación con moléculas de mayor peso molecular (como PEG) y/o con ligandos de nFcR (como HSA).

5

REIVINDICACIONES

1. Un péptido que se une al inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 90% de identidad con la SEQ ID NO: 1334.

2. El péptido de la reivindicación 1, que comprende además aminoácido(s) N-terminal(es) y/o grupos seleccionados del grupo que consiste en ácido carboxifluoresceína-(13-amino-4,7,10-trioxatridecail)-succinámico (FAM-Ttds), marcador prolina-glutamato (PE), Palm, 2-fenilacetilo, 3-fenilpropionilo, 2-(nafta-2-il)acetilo, hexanoilo, 2-metilpropionilo, 3-metilbutanoilo, 2-naftilsulfonilo y 1-naftilsulfonilo.

3. El péptido de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende además aminoácido(s) C-terminal(es) y/o grupos seleccionados del grupo que consiste en C, c, N-etilmaleimidocisteína (C(NEM)), K(Ttds-maleimidopropionilo(EtSH)), ácido 3-[2-(2-{2-[2-(2-aminoetoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxi)-etoxi]-propiónico (FA19205), ácido 3-(2-{2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxi)-propiónico (FA19204), 3-{2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-etoxi}-propiónico (FA19203), ácido [2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acético (FA03202), K(Tdts-maleimida), ácido 2-amino-6-(2-aminooxiacetilamino)-hexanoico (K(AOA)), y Cea.

4. El péptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la IC_{50} del péptido es inferior a 250 nM o inferior a 50 nM, determinada mediante ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima de unión competitiva (ELISA) a TFPI 1-alfa.

5. El péptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el péptido inhibe la actividad del TFPI y se une al TFPI 1-alfa con una constante de disociación inferior a 10 µM.

6. El péptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, operativamente unido a un grupo que mejora la semivida del péptido.

7. El péptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el péptido está conjugado con un grupo polietilenglicol (PEG), albúmina sérica humana (HSA), un anticuerpo o fragmento del mismo, hidroxietilalmidón, un multímero de prolina-alanina-serina (PASilación), un ácido graso C12-C18 o ácido polisiálico.

8. El péptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el péptido tiene al menos 95% de identidad con la SEQ ID NO: 1334.

9. El péptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el péptido comprende la SEQ ID NO: 1334.

10. El péptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el péptido consiste en la SEQ ID NO: 1334.

11. Un péptido de unión al TFPI que comprende un homodímero, homomultímero, heterodímero o heteromultímero de dos o más péptidos de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

12. El péptido de unión al TFPI de la reivindicación 11, en donde los dos o más péptidos están fusionados entre sí, unidos por un dominio de multimerización o unidos por enlace químico para generar un complejo de péptido inhibidor del TFPI.

13. Una composición farmacéutica que comprende el péptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13 para usar en un método para tratar a un sujeto que padece un trastorno de la coagulación sanguínea o en riesgo de padecer un trastorno de la coagulación sanguínea.

15. Un método para purificar el TFPI, en donde el método comprende

a) poner en contacto una muestra que contiene el TFPI con el péptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1--11 en condiciones apropiadas para formar un complejo entre el TFPI y el péptido;
b) retirar el complejo de la muestra; y, opcionalmente,
c) disociar el complejo para liberar el TFPI.

16. Un polinucleótido que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica el péptido de una cualquiera de las reivindicaciones 8-11.

17. Un vector de expresión que comprende el polinucleótido de la reivindicación 16.

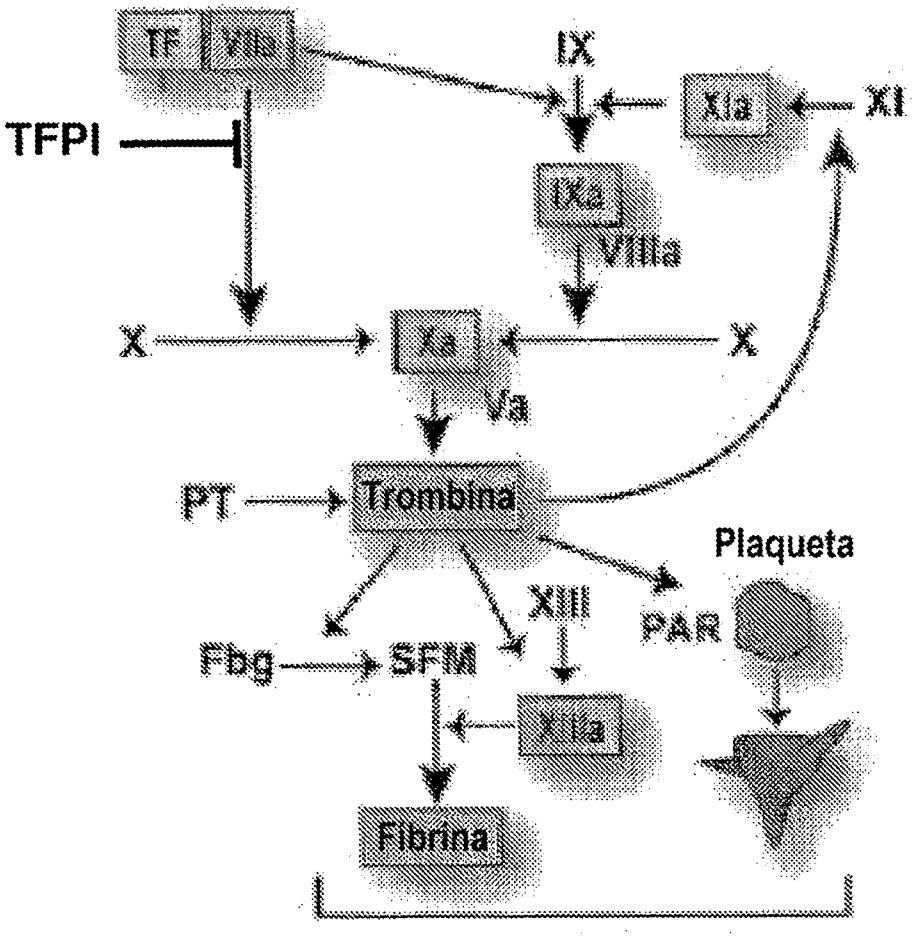

TF
VIIa
IX
XIa
XI
TFPI
IXa
VIIIa
X
Xa
X
Va
PT
Trombina
Plaqueta
XIII
PAR
Fbg
SFM
XIIIa
Fibrina

FIGURA 1

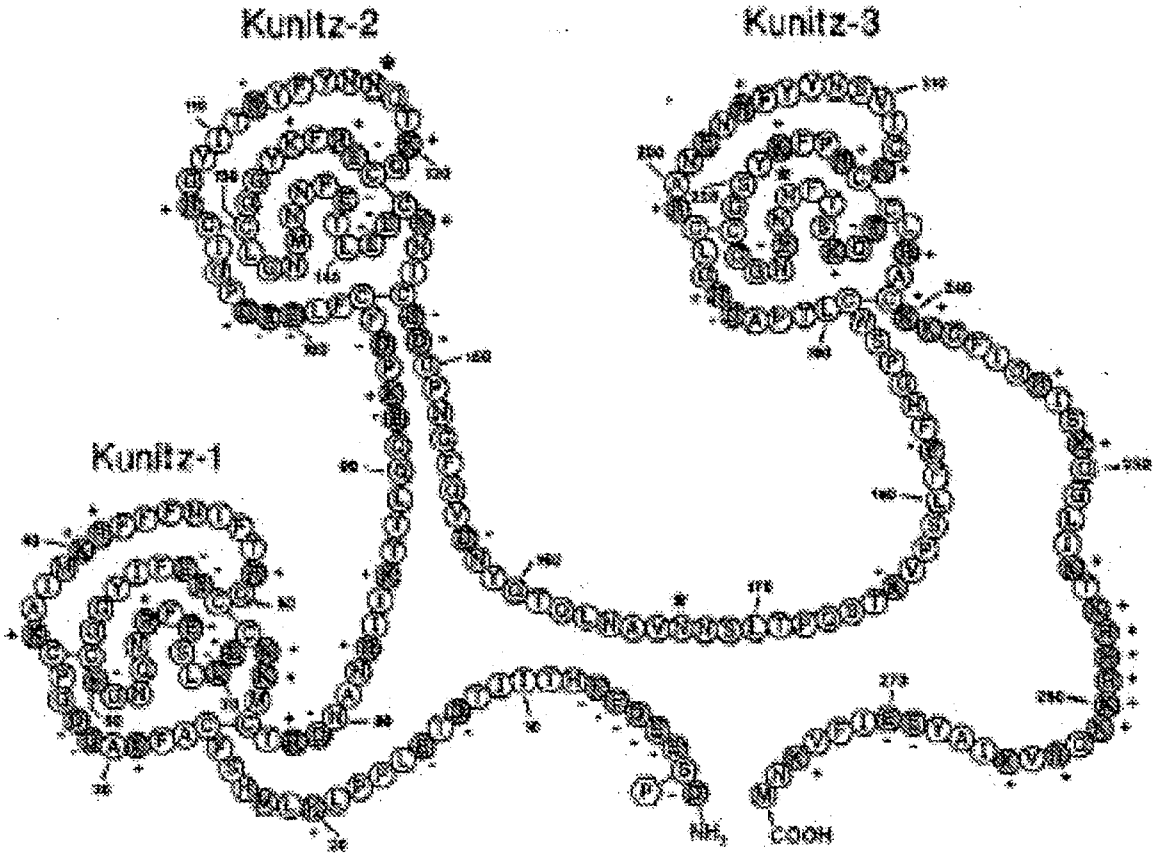


FIGURA 2

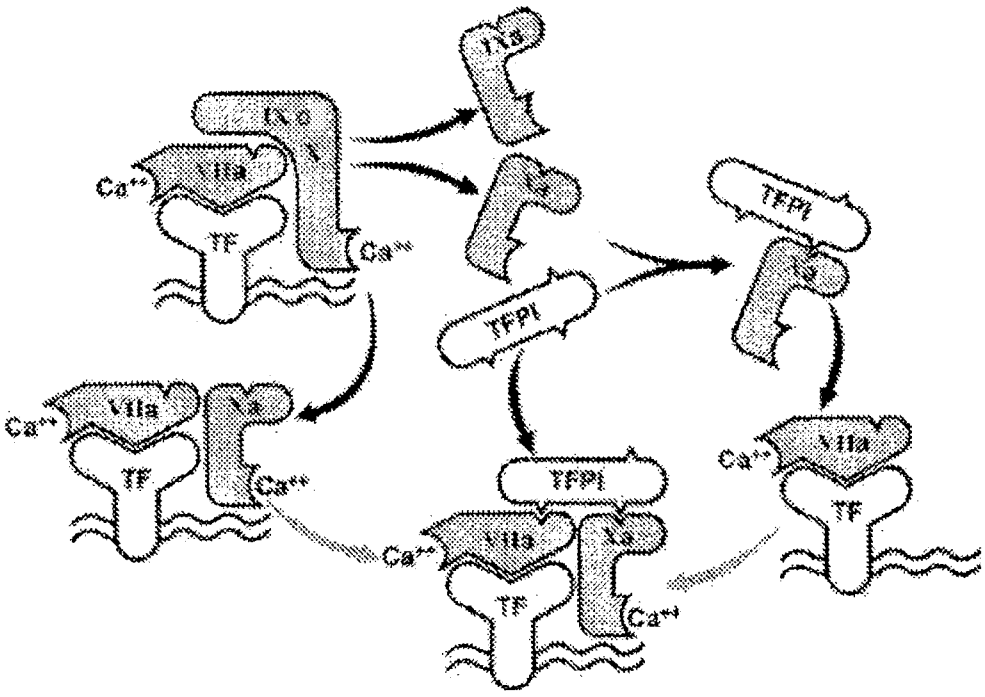


FIGURA 3

Secuencia base JBT0293	FQSKKNVFVFGYFERLRAKL	(SEQ ID NO: 256)
JBT0294	Ac-**Y**QSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	(SEQ ID NO: 257)
JBT0295	Ac-F**S**SKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	(SEQ ID NO: 713)
JBT0296	Ac-FQ**N**KKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	(SEQ ID NO: 407)
JBT0297	Ac-FQSK**N**NVFVFGYFERLRAKL-NH2	(SEQ ID NO: 183)
JBT0298	Ac-FQSK**Q**NVFVFGYFERLRAKL-NH2	(SEQ ID NO: 747)
JBT0299	Ac-FQSKKNVF**A**FGYFERLRAKL-NH2	(SEQ ID NO: 408)
JBT0300	Ac-FQSKKNVF**S**FGYFERLRAKL-NH2	(SEQ ID NO: 409)
JBT0301	Ac-FQSKKNVF**T**FGYFERLRAKL-NH2	(SEQ ID NO: 410)
JBT0302	Ac-FQSKKNVFV**A**GYFERLRAKL-NH2	(SEQ ID NO: 258)
JBT0303	Ac-FQSKKNVFV**D**GYFERLRAKL-NH2	(SEQ ID NO: 184)
JBT0304	Ac-FQSKKNVFV**L**GYFERLRAKL-NH2	(SEQ ID NO: 259)
JBT0305	Ac-FQSKKNVFV**Q**GYFERLRAKL-NH2	(SEQ ID NO: 260)
JBT0306	Ac-FQSKKNVFV**S**GYFERLRAKL-NH2	(SEQ ID NO: 185)
JBT0307	Ac-FQSKKNVFV**Y**GYFERLRAKL-NH2	(SEQ ID NO: 261)
JBT0308	Ac-FQSKKNVFVFGY**K**ERLRAKL-NH2	(SEQ ID NO: 411)
JBT0309	Ac-FQSKKNVFVFGY**Y**ERLRAKL-NH2	(SEQ ID NO: 412)
JBT0310	Ac-FQSKKNVFVFGYF**D**RLRAKL-NH2	(SEQ ID NO: 262)
JBT0311	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAK**N**-NH2	(SEQ ID NO: 748)

FIGURA 4

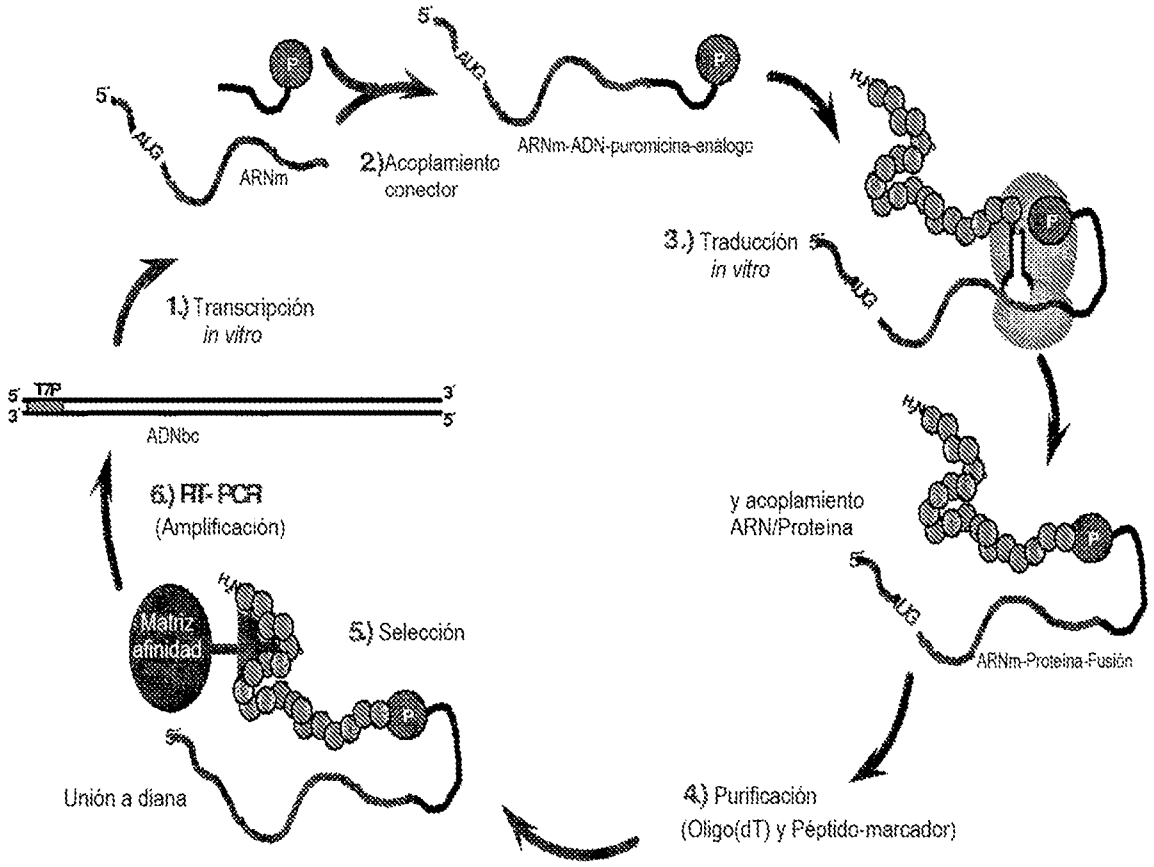

5'
AUG
ARNm
2.)Acoplamiento
conector
ARNm-ADN-puromicina-análogo
3.) Traducción
in vitro
y acoplamiento
ARN/Proteína
ARNm-Proteína-Fusión
4.) Purificación
(Oligo(dT) y Péptido-marcador)
Unión a diana
5.) Selección
Matriz
afinidad
6.) RT- PCR
(Amplificación)
ADNbc
1.) Transcripción
in vitro

FIGURA 5

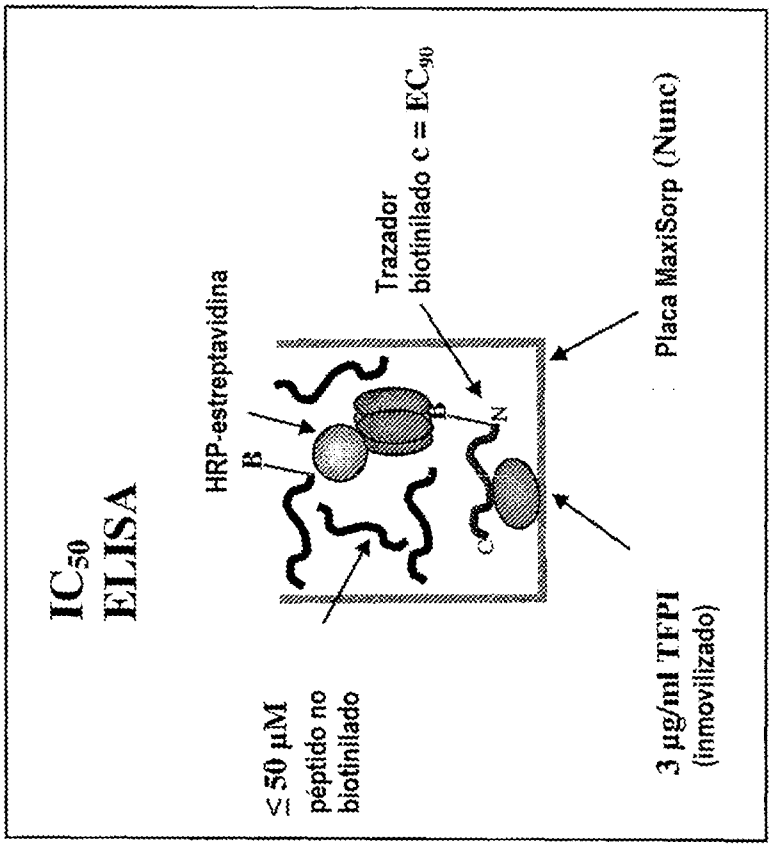


FIGURA 6B

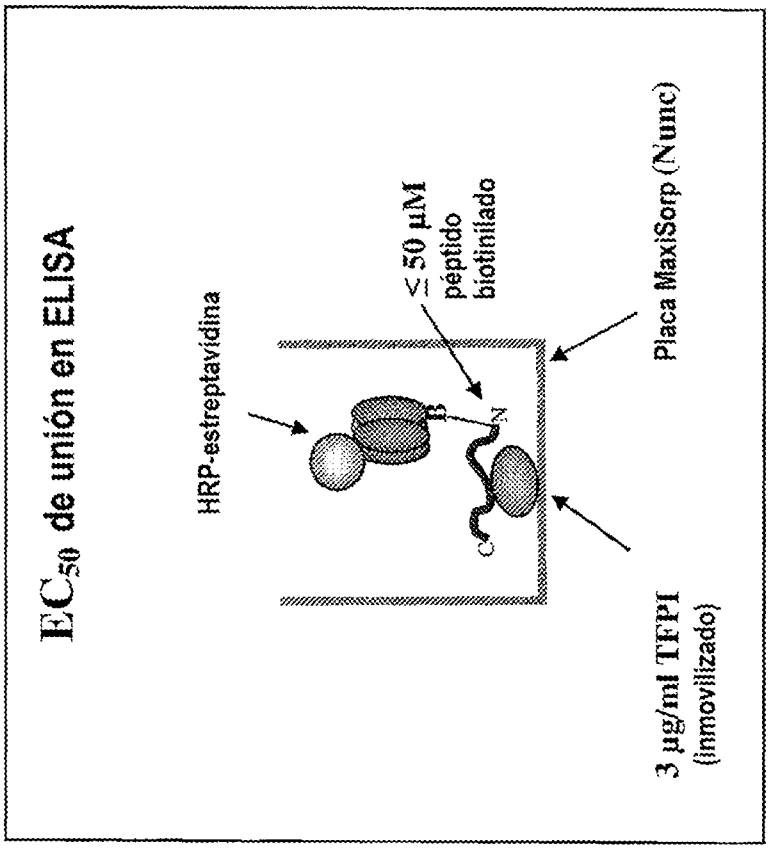


FIGURA 6A

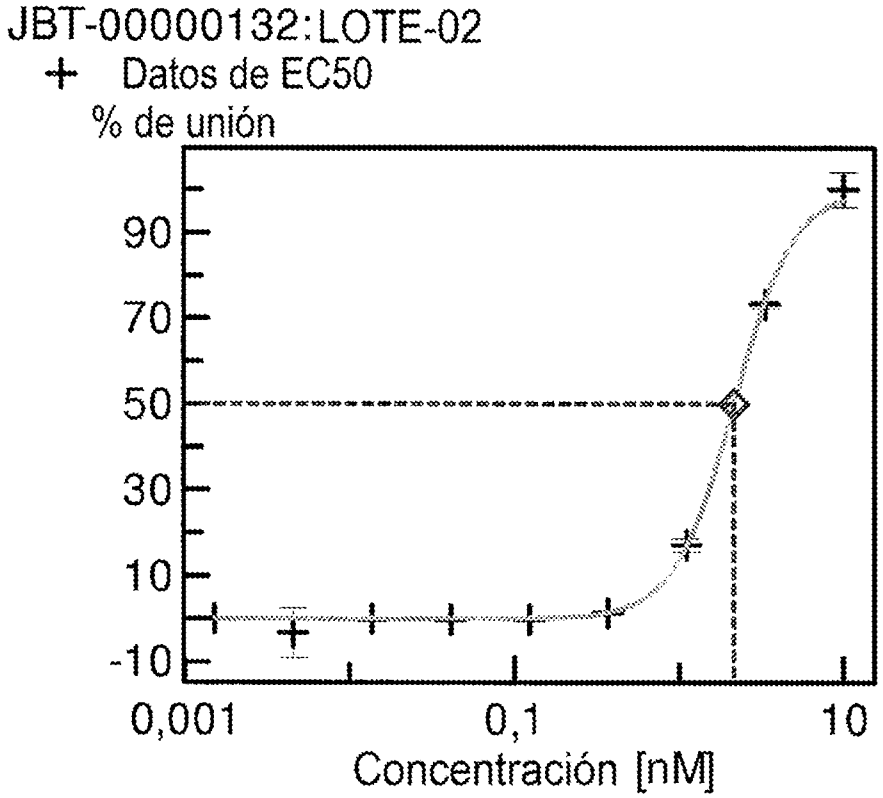

JBT-00000132:LOTE-02
Datos de EC50
% de unión
90
70
50
30
10
-10
0,001
0,1
10
Concentración [nM]

FIGURA 7

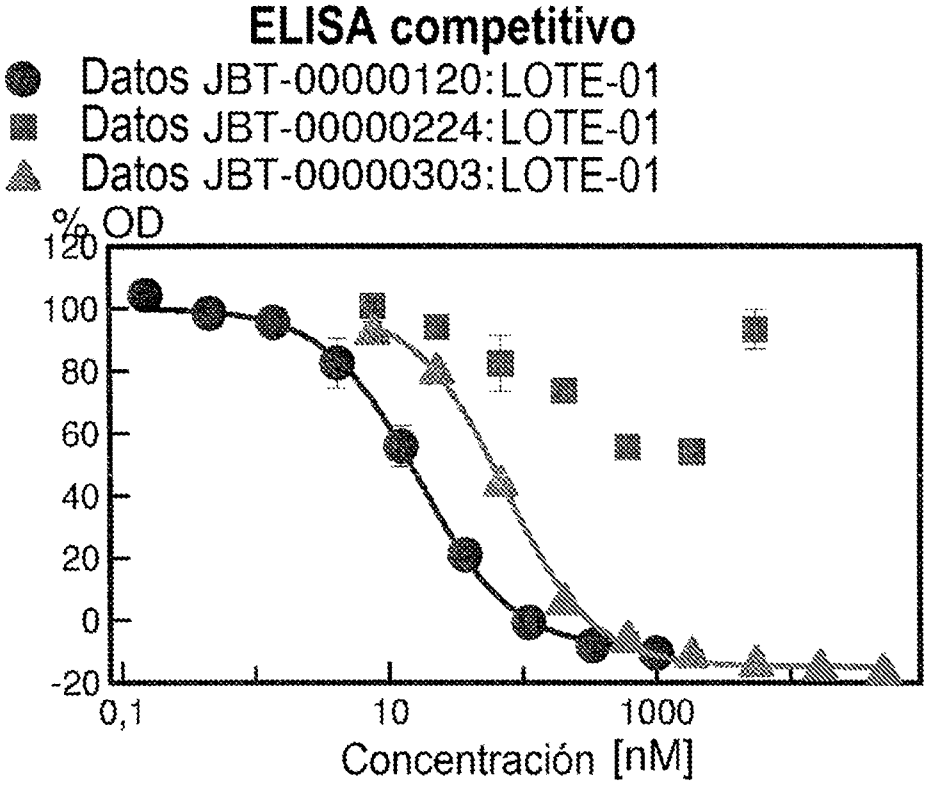

ELISA competitivo
Datos JBT-00000120:LOTE-01
Datos JBT-00000224:LOTE-01
Datos JBT-00000303:LOTE-01
% OD
120
100
80
60
40
20
0
-20
0,1
10
1000
Concentración [nM]

FIGURA 8A

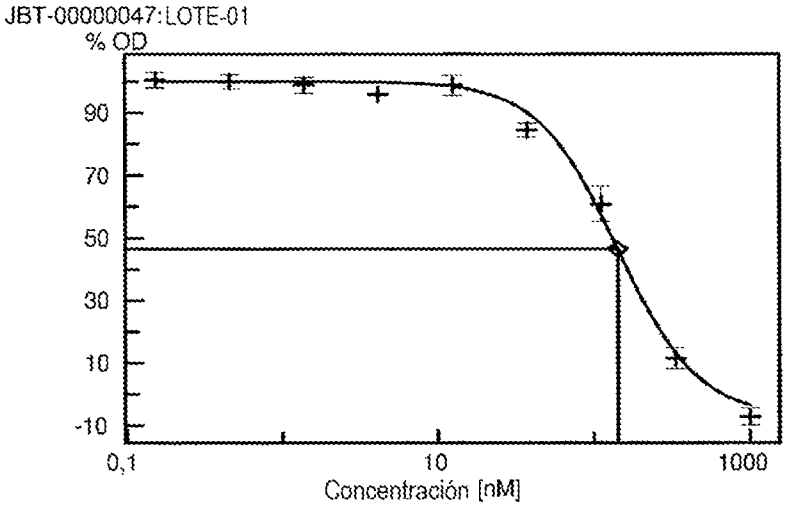


FIGURA 8B

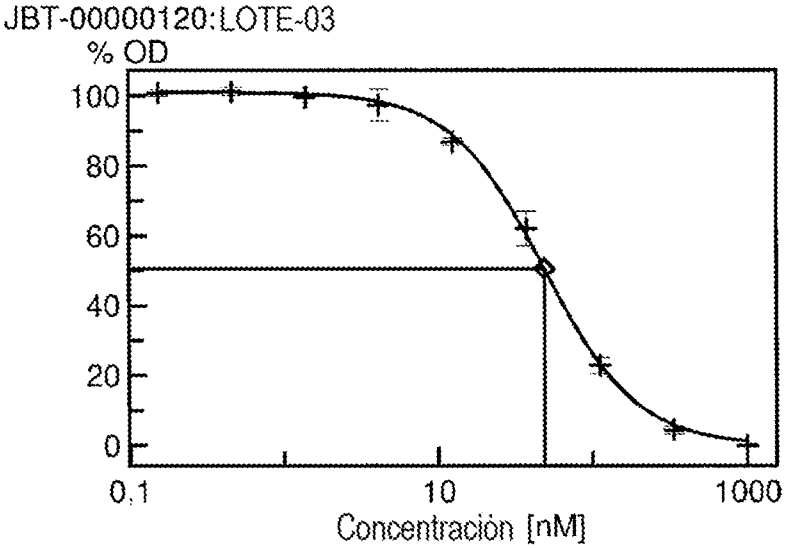


FIGURA 8C

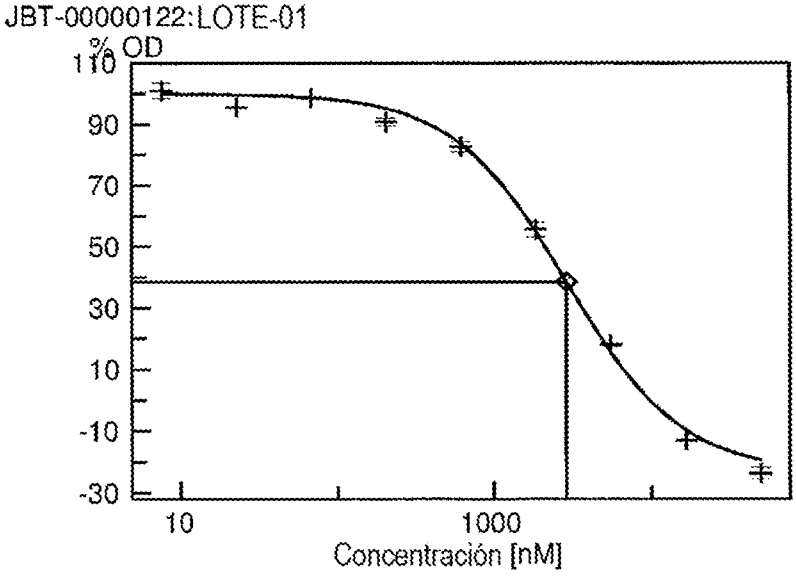


FIGURA 8D

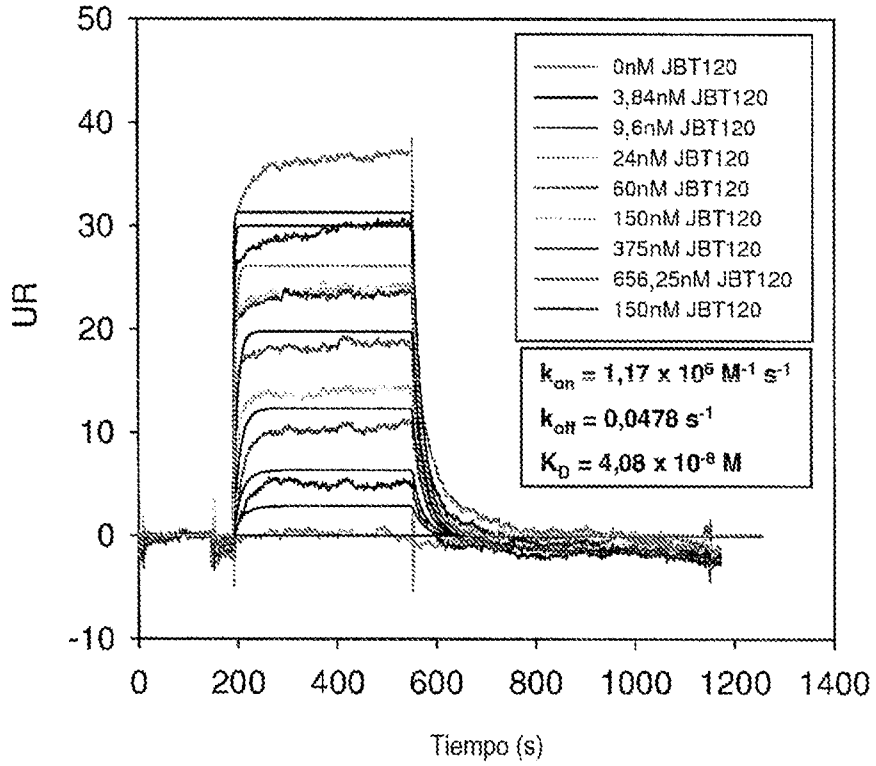


FIGURA 9A

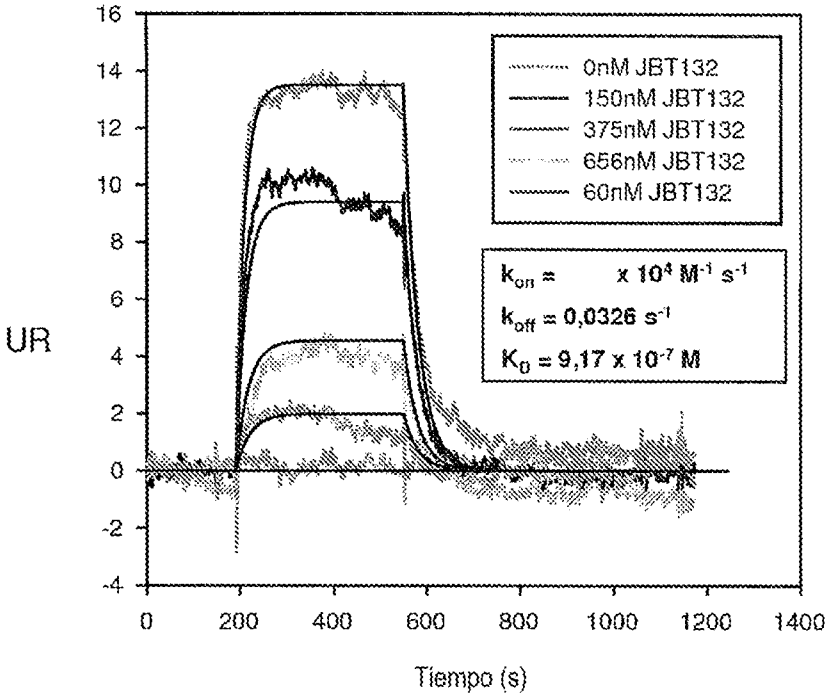


FIGURA 9B

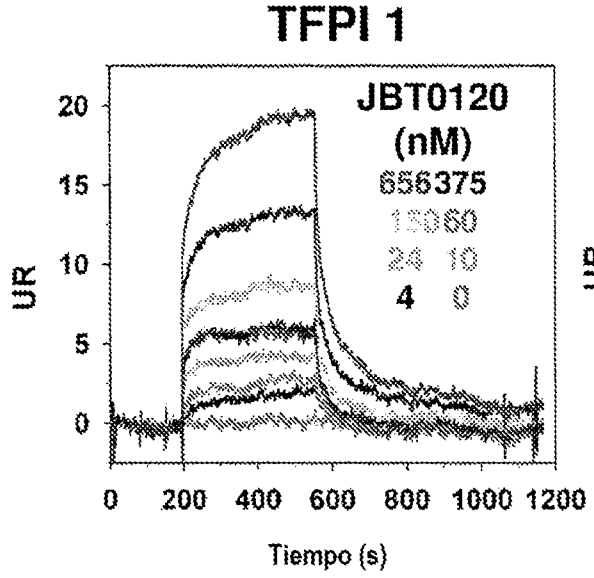


FIGURA 10A

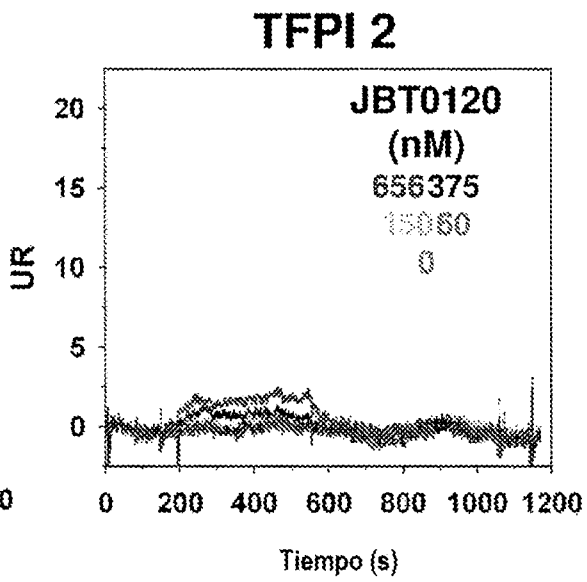


FIGURA 10B

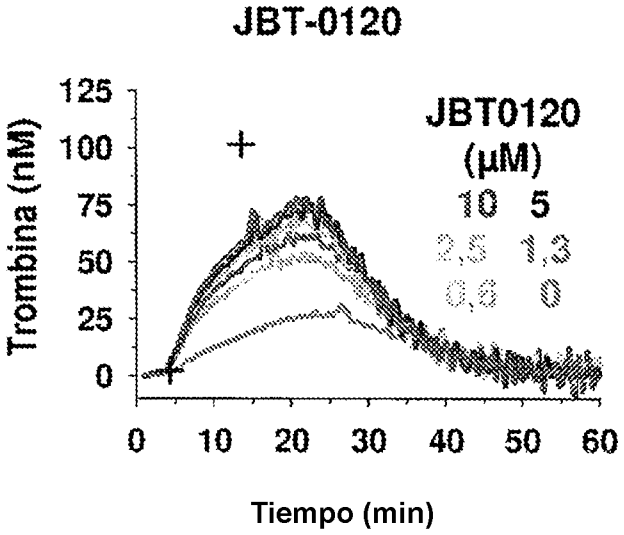


FIGURA 11A

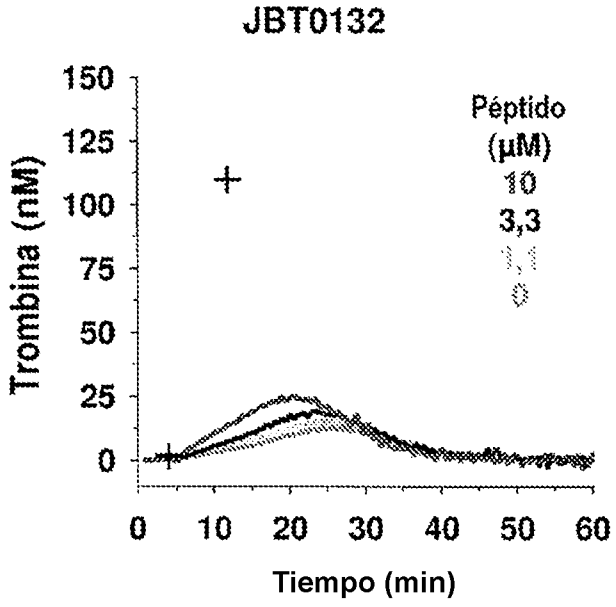


FIGURA 11B

FIGURA 12

JBT-0047		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de Tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIA		
PÉPTIDO	SECUENCIA	EC_{50} (µM)	% Inhibición (Máx.)	% Inhibición (2.5µM)	EC_{50} (µM)	% Inhibición (2,5µM)	Deficiencia en FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10µM	Deficiente en FVIII (mU/ml) Conc: 10µM	Deficiente en FIX (mU/ml) Conc: 10µM
JBT0047	Ac-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTS-NH2 (SEQ ID NO: 253)	---		NA	---	NA	123	122	
		---		NA	1.23	NA			
		---		NA	---	NA			
		---		NA	2,98	16			
		0.72	82,4	68					
				NA					
		---		49					
JBT0047	Ac-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTS-NH2 (SEQ ID NO: 253)	---		NA	1,37	20	128	289	68
		1,33	63,10	35	1,46	26			
							160		
							155		
JBT0047	Ac-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTS-NH2*HCL (SEQ ID NO: 253)								

FIGURA 12

JBT-0047		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de Tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIA		
PÉPTIDO	SECUENCIA	EC_{50} (µM)	% Inhibición (Máx.)	% Inhibición (2,5µM)	EC_{50} (µM)	% Inhibición (2,5µM)	Deficiencia en FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10µM	Deficiente en FVIII (mU/ml) Conc: 10µM	Deficiente en FIX (mU/ml) Conc: 10µM
JBT0051	Biotina-Ttds-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTS-NH2 (SEQ ID NO: 962)	---		NA	2,49	NA			
		0,53	86,9	66	1,04	19			
JBT0055	Ac-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTS-Ttds-Lisina(biotina)-NH2 (SEQ ID NO: 963)	---		NA	---	NA			
		---		NA	---	NA			
		---		NA	---	NA			
		---		NA		18			
		0,53	88,4	72	1,67	25			
		---		NA					
JBT0055	Ac-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTS-Ttds-Lisina(biotina)-NH2 (SEQ ID NO: 963)	---		NA					
JBT0131	Biotina-Ttds-AFQSKKNVFVFGYFERLRAK-NH2 (SEQ ID NO: 964)	---		NA	2,02	11	65	173	
		8,20	77,80	23					
JBT0131	Biotina-Ttds-AFQSKKNVFVFGYFERLRAK-	10,52	72,06	12	1,67	14	106	45	

FIGURA 12

JBT-0047		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de Tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIA		
PÉPTIDO	SECUENCIA	EC_{50} (µM)	% Inhibición (Máx.)	% Inhibición (2.5µM)	EC_{50} (µM)	% Inhibición (2,5µM)	Deficiencia en FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10µM	Deficiente en FVIII (mU/ml) Conc: 10µM	Deficiente en FIX (mU/ml) Conc: 10µM
	NH2*HCl (SEQ ID NO: 964)								
		---		14	2,96	14			
JBT0132	Biotina-Ttds-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 965)	---		NA	0,06	10	41	102	
		---		44	---	16	28		
		1,15	49,37	36					
JBT0132	Biotina-Ttds-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 965)	---		23		11	109		
		---		27	---	13	123	53	
							112		
JBT0132	Biotina-Ttds-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 965)	---		30	---	11	117		
JBT0133	Biotina-Ttds-QSKKNVFVFGYFERLRAKLT-NH2 (SEQ ID NO: 966)	---		NA	0,34	9	28	67	
		---		15					
JBT0134	Biotina-Ttds-QSKKNVFVFGYFERLRAK-NH2 (SEQ ID NO: 967)	---		NA	---	3	11	--	
		---		5					
JBT0155	Ac-	---		74	0,38	33	49		

FIGURA 12

JBT-0047		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de Tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIA		
PÉPTIDO	SECUENCIA	EC_{50} (µM)	% Inhibición (Máx.)	% Inhibición (2,5µM)	EC_{50} (µM)	% Inhibición (2,5µM)	Deficiencia en FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10µM	Deficiente en FVIII (mU/ml) Conc: 10µM	Deficiente en FIX (mU/ml) Conc: 10µM
	KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKL TSKK-NH2 (SEQ ID NO: 8)								
		0,97	77,70	54			67		
JBT0156*	Ac-VVEKLTFVQLSFLNRRRFSQYAGFKGAGKV-NH2 (SEQ ID NO: 742)	----		0	----	18	--		
					1,49	14			
JBT0157*	Ac-RVFLYFSGKAGGLVKLVERQAFQTNVSKFR-NH2 (SEQ ID NO: 743)	---		0	---	12	--		
					---	9			
					2,77	9			
JBT0158	Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKK K-NH2 (SEQ ID NO: 9)	---		34	---	23	30		
		4,26	88,20	35					
JBT0159	Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLKK-NH2 (SEQ ID NO: 744)	---		0	---	18	inhib		
					---	22			

FIGURA 12

JBT-0047		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de Tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIA		
PÉPTIDO	SECUENCIA	EC_{50} (µM)	% Inhibición (Máx)	% Inhibición (2.5µM)	EC_{50} (µM)	% Inhibición (2.5µM)	Deficiencia en FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10µM	Deficiente en FVIII (mU/ml) Conc: 10µM	Deficiente en FIX (mU/ml) Conc: 10µM
JBT0160	Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFKK-NH2 (SEQ ID NO: 745)	---		0	---	22	inhib		
JBT0161	Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFKK-NH2 (SEQ ID NO: 746)	---		0	---	6	inhib		
JBT0162	Ac-KKGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 10)	---		68	0,28	34	54		
		0.74	70,70	54					
JBT0163	Ac-KKQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 11)	---		66	0.89	31	69		
		1,54	79,30	48					
JBT0164	Ac-KKFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 12)	---		55	2,68	24	39		
		---		50					
		1,74	71.24	43					
JBT0165	Ac-KKKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 712)	---		0	---	15	inhib		
JBT0166	Biotinil -Ttds-KKFQSKKNVFVFGYFERLRAKLKK-NH2 (SEQ	---		71	1.95	36			

FIGURA 12

JBT-0047		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de Tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIA		
PÉPTIDO	SECUENCIA	EC_{50} (µM)	% Inhibición (Máx.)	% Inhibición (2,5µM)	EC_{50} (µM)	% Inhibición (2,5µM)	Deficiencia en FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10µM	Deficiente en FVIII (mU/ml) Conc: 10µM	Deficiente en FIX (mU/ml) Conc: 10µM
	ID NO: 968)								
		---		58					
		2,60	85,60	50					
JBT0167*	Biotinil -Ttds-GKNAKFYLFESLRQVKFVFR-NH2 (SEQ ID NO: 969)	---		0	---	21	--		
					---	19			
					---	15			
JBT0168*	Biotinil -Ttds-YKFSFNKELFKQARLRFVGV-NH2 (SEQ ID NO: 970)	---		0	---	9	--		
					---	2			
JBT0169	Ac-KKAFQSKKNVFVFGYFERLRAKKK-NH2 (SEQ ID NO: 254)	---		16	2,35	20	21		
		---		21					
JBT0170	Ac-KKFQSKKNVFVFGYFERLRAKLKK-NH2 (SEQ ID NO: 13)	---		61	1,90	30	68		
		---		49					
		---		43					
JBT0171	Ac-KKQSKKNVFVFGYFERLRAKLTKK -NH2 (SEQ ID NO: 255)	---		25	4,12	13	33		

FIGURA 12

JBT-0047		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de Tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIA		
PÉPTIDO	SECUENCIA	EC_{50} (µM)	% Inhibición (Máx.)	% Inhibición (2.5µM)	EC_{50} (µM)	% Inhibición (2,5µM)	Deficiencia en FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10µM	Deficiente en FVIII (mU/ml) Conc: 10µM	Deficiente en FIX (mU/ml) Conc: 10µM
		---		29					
JBT0172	Ac-KKQSKKNVFVFGYFERLRAKKK-NH2 (SEQ ID NO: 406)	---		7	3,98	8	--		
		---		14					
JBT0173	Biotinil-Tids-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFG-NH2 (SEQ ID NO: 971)	---		0		3			
JBT0174	Ac-KKAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLKK-NH2 (SEQ ID NO: 14)	---		47	2,90	26	49		
		---		39					
JBT0175	Ac-KKAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTKK-NH2 (SEQ ID NO: 182)	---		45	2,29	26	49		
		2,71	78,67	40					
					---	1			
					---	3			
JBT0293	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 256)	---		28		12	119		
		1,32	40,6	27	2,93	14	147	71	
		1,69	44,11	27	---	13	135		
		---		29	---	15	132		

FIGURA 12

JBT-0047		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de Tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIA		
PÉPTIDO	SECUENCIA	EC_{50} (μM)	% Inhibición (Máx.)	% Inhibición (2,5μM)	EC_{50} (μM)	% Inhibición (2,5μM)	Deficiencia en FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FVIII (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FIX (mU/ml) Conc: 10μM
		1,94	39,5	22	---	16			
JBT0293	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 256)	---		27	1,62	16			
		5,37	78,1	26					
JBT0294	Ac-YQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 257)	---		46		12	122		
		4,07	101,07	40	5,31	9	169	82	
JBT0295	Ac-FSSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 713)	---		2		13	inhib		
					1,80	10			
JBT0296	Ac-FQNKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 407)	---		25		6	79		
		4,91	69,35	19	7,83	10			
JBT0297	Ac-FQSKNNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 183)	---		67	---	13	147		
		0,63	67,87	59	---	14	206	113	
		0,44	58,5	56	---	7	170		
		1,1	60,6	41	---	14	197		
JBT0298	Ac-FQSKQNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID	---		45	---	15	109		

FIGURA 12

JBT-0047		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de Tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIA		
PÉPTIDO	SECUENCIA	EC_{50} (μM)	% Inhibición (Máx.)	% Inhibición (2,5μM)	EC_{50} (μM)	% Inhibición (2,5μM)	Deficiencia en FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FVIII (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FIX (mU/ml) Conc: 10μM
	NO: 747)								
		1,83	71,69	42	---	17			
JBT0299	Ac-FQSKKNVFAFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 408)	---		13	---	5	63		
		15,31	73,69	9	---	6			
JBT0300	Ac-FQSKKNVFSFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 409)	---		7	---	3	40		
JBT0301	Ac-FQSKKNVFTFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 410)	---		9	---	0	49		
JBT0302	Ac-FQSKKNVFVAGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 258)	---		55	---	3	220		
		2,10	90,94	47	---	6	249	185	
		2,6	68,2	33	---	8	218		
JBT0303	Ac-FQSKKNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 184)	---		61	---	7	253		
		1,16	93,12	61	---	8	250	218	
		0,92	78,01	54	---	7	244		
					11,16	7	239		

FIGURA 12

JBT-0047		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de Tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIA		
PÉPTIDO	SECUENCIA	EC_{50} (µM)	% Inhibición (Máx.)	% Inhibición (2,5µM)	EC_{50} (µM)	% Inhibición (2,5µM)	Deficiencia en FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10µM	Deficiente en FVIII (mU/ml) Conc: 10µM	Deficiente en FIX (mU/ml) Conc: 10µM
JBT0303	Ac-FQSKKNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 184)	1,76	77,5	45	8,8	9			
JBT0304	Ac-FQSKKNVFVLGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 259)	---		35	---	7	138		
		2,95	75,15	32	12,87	7			
JBT0305	Ac-FQSKKNVFVQGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 260)	---		46	---	0	207		
		2,28	87,92	45	---	5	223	205	
		3,15	65,6	27	---	4	207		
JBT0306	Ac-FQSKKNVFVSGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 185)	---		42	---	3	197		
		3,56	94,28	37	---	2	204	174	
		3,89	71,4	28	---	5	247		
JBT0307	Ac-FQSKKNVFVYGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 261)	---		38	---	7	151		
		3,42	85,15	34	8,72	4	182	168	
		3,01	60,2	26	---	9	182		
JBT0308	Ac-FQSKKNVFVFGYKERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 411)	---		9	---	4	133		

FIGURA 12

JBT-0047		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de Tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIA		
PÉPTIDO	SECUENCIA	EC_{50} (µM)	% Inhibición (Máx.)	% Inhibición (2.5µM)	EC_{50} (µM)	% Inhibición (2,5µM)	Deficiencia en FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10µM	Deficiente en FVIII (mU/ml) Conc: 10µM	Deficiente en FIX (mU/ml) Conc: 10µM
JBT0309	Ac-FQSKKNVFVFGYYERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 412)	---		21	---	7	123		
		4,50	66,79	19	8,55	7			
JBT0310	Ac-FQSKKNVFVFGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 262)	---		31	---	5	142		
		3,86	70,81	26	16,98	3	152		
		2,11	47,68	24	---	4	163		
		3,37	48,8	19	---	5			
JBT0311	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKN-NH2 (SEQ ID NO: 748)	---		5	---	5	27		
		44,92	68,81	5	3,72	10			
JBT0335	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAK-NH2 (SEQ ID NO: 749)	6,2	16,4	2	10,48	5	28		
JBT0336	Ac-FQSKNNVFVAGYFDRLRAKL-OH (SEQ ID NO: 263)	6,52	63	19	12,13	5	186		
							181		
JBT0337	Ac-FQSKNNVFVDGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 16)	0,71	69,1	51	13,33	15	219		
JBT0338	Ac-FQSKNNVFVQGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID	1,12	60.9	40	8,42	9	197		

FIGURA 12

JBT-0047		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de Tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIA		
PÉPTIDO	SECUENCIA	EC_{50} (μM)	% Inhibición (Máx.)	% Inhibición (2,5μM)	EC_{50} (μM)	% Inhibición (2,5μM)	Deficiencia en FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FVIII (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FIX (mU/ml) Conc: 10μM
	NO: 17)								
JBT0339	Ac-FQSKNNVFVSGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 18)	1,22	66,9	42	19,1	9	230		
							231		
JBT0340	Ac-FQSKNNVFVYGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 186)	1,87	66	37	26,12	9	197		
JBT0341	Ac-FQSKNNVFVFGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 187)	1,08	54,1	38	8,68	10	193		
JBT0342	Ac-FQSKNNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 19)	0,38	65,8	58	7,15	18	244		
							241		
JBT0343	Ac-FQSKKNVFVDGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 188)	1,08	54,1	34	42,24	8	239		
		2,21	82	42					
JBT0374	Ac-FQSKDNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 20)	---		47	---	5	216		
		0,64	56,9	49	20,22	19			
JBT0375	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 190)	---		57	---	14	224		

FIGURA 12

JBT-0047		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de Tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIA		
PÉPTIDO	SECUENCIA	EC_{50} (μM)	% Inhibición (Máx.)	% Inhibición (2,5μM)	EC_{50} (μM)	% Inhibición (2,5μM)	Deficiencia en FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FVIII (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FIX (mU/ml) Conc: 10μM
		---		70	2,93	30			
		0,31	62,1	61					
JBT0375	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 190)	---		53	---	19			
JBT0376	Ac-FQSKKNAFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 414)	---		11	---	3	101		
JBT0377	Ac-FQSKKNQFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 264)	---		20	---	8	180		
JBT0378	Ac-FQSKKNVFVEGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 21)	---		41	---	7	245		
		1,59	79,1	44	9,03	12			
JBT0379	Ac-FQSKKNVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 22)	---		31	---	6	226		
		3,13	81,8	36	47,85 ??	12			
JBT0380	Ac-FQSKKNVFVVGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 191)	---		27	---	6	199		
		2,59	73,1	34	7,58	10			
JBT0381	Ac-FQSPKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 265)	---		30	---	9	173		

FIGURA 12

JBT-0047		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de Tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIA		
PÉPTIDO	SECUENCIA	EC_{50} (μM)	% Inhibición (Máx.)	% Inhibición (2,5μM)	EC_{50} (μM)	% Inhibición (2,5μM)	Deficiencia en FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FVIII (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FIX (mU/ml) Conc: 10μM
		no se ajusta		34	no se ajusta	11			
JBT0385	Ac-FQSKKNNFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 672)	---		0	---	2	---		
JBT0386	Ac-FQSKKNPFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 415)	---		6	---	5	85		
JBT0388	Ac-FQSKKNVIHVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 192)	---		25	---	6	185		
		4,34	72,5	26	no se ajusta	9			
JBT0389	Ac-FQSKKNVVVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 673)	---		0	---	8	34		
JBT0390	Ac-FQSKKNVFQFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 674)	---		0	---	5	28		
JBT0391	Ac-FQSKKNVFVGGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 266)	---		12	---	1	178		
		7,02	73,8	18	---	1			
JBT0392	Ac-FQSKKNVFVHGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 23)	---		32	---	4	228		
		2,48	74,4	37	---	6			
JBT0393	Ac-FQSKKNVFVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 193)	---		20	---	3	268		

FIGURA 12

JBT-0047		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de Tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIA		
PÉPTIDO	SECUENCIA	EC_{50} (μM)	% Inhibición (Máx.)	% Inhibición (2.5μM)	EC_{50} (μM)	% Inhibición (2,5μM)	Deficiencia en FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FVIII (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FIX (mU/ml) Conc: 10μM
		3,02	64,1	28	---	1			
JBT0394	Ac-FQSKKNVFVMGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 24)	---		10	---	7	115		
		6,83	57,3	12	---	8			
JBT0395	Ac-FQSKKNVFVNGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 25)	---		28	---	7	235		
		2,80	72,1	32	no se ajusta	7			
JBT0396	Ac-FQSKKNVFVPGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 194)	---		22	---	6	196		
		4,33	77,2	30	8,71	6			
JBT0397	Ac-FQSKKNVFVRGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 195)	---		24	---	4	240		
		5,09	72,3	23	9,80	0			
JBT0398	Ac-FQSKKNVFVFGYFEELRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 196)	---		4	---	8	--		
JBT0399	Ac-FQSKKNVFVFGYFELLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 750)	---		0	---	7	--		
JBT0400	Ac-FQSKKNVFVFGYFLRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 267)	---		1	---	13	--		

FIGURA 12

JBT-0047		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de Tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIA		
PÉPTIDO	SECUENCIA	EC_{50} (µM)	% Inhibición (Máx.)	% Inhibición (2,5µM)	EC_{50} (µM)	% Inhibición (2,5µM)	Deficiencia en FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10µM	Deficiente en FVIII (mU/ml) Conc: 10µM	Deficiente en FIX (mU/ml) Conc: 10µM
JBT0401	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAVL-NH2 (SEQ ID NO: 416)	---		0	---	4	--		
JBT0402	Biotina-Tids-FQSKNNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 973)	0,32	45,41	48	---	11	185		
JBT0403	Biotina-Tids-FQSKKNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 972)	0,49	64,39	59	---	9	253		
		---		62					
JBT0404	Biotina-Tids-FQSKKNVFVFGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 974)	1.89	42,89	24	3,38	14	115		
JBT0405	Biotina-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 975)	0,86	81.33	59	---	15	142		
JBT0406	Ac-Tids-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 268)	---		28	---	9	114		

FIGURA 13

JBT-0049		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de Tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIA		
PÉPTIDO	SECUENCIA	EC_{50} (μM)	% Inhibición (Máx.)	% Inhibición (2,5μM)	EC_{50} (μM)	% Inhibición (2,5μM)	Deficiencia en FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FVIII (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FIX (mU/ml) Conc: 10μM
JBT0049	Ac-SGNTFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKFRTS-NH2 (SEQ ID NO: 3025)	---		NA	---	NA		12	12
		---		NA	---	17	36	44	
		---		NA	---	11			
		---		NA					
		---		17					
JBT0049	Ac-SGNTFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKFRTS-NH2 (SEQ ID NO: 3025)	---		10	---	13	49	17	
		---		19	---	8	42		
							53		
JBT0053	Biotina-Ttds-SGNTFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKFRTS-NH2 (SEQ ID NO: 3006)	---		NA	---	11			
		---		NA					
		---		18					
JBT0057	Ac-SGNTFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKFRTS-Ttds-Lisina(biotina)-NH2 (SEQ ID NO: 3018)	---		NA	---	15			
		---		NA					
		---		15					
JBT0135	Biotina-Ttds-LLYFLTIGNMGMYAAQLKFR-NH2 (SEQ ID NO: 3021)	---		NA	---	10 (0,625μ			

FIGURA 13

JBT-0049		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de Tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIA		
PÉPTIDO	SECUENCIA	EC_{50} (µM)	% Inhibición (Máx.)	% Inhibición (2,5µM)	EC_{50} (µM)	% Inhibición (2,5µM)	Deficiencia en FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10µM	Deficiente en FVIII (mU/ml) Conc: 10µM	Deficiente en FIX (mU/ml) Conc: 10µM
						M)			
		---		0					
JBT0136	Biotina-Ttds-LYFLTIGNMGMYAAQLKFRT-NH2 (SEQ ID NO: 3014)	---		NA	---	11 (0,625µM)			
		---		0					
JBT0137	Biotina-Ttds-YFLTIGNMGMYAAQLKFRTS-NH2 (SEQ ID NO: 3013)	---		0	---	2			
JBT0138	Biotina-Ttds-YFLTIGNMGMYAAQLKFR-NH2 (SEQ ID NO: 3012)	---		0	---	4			
JBT0190	Ac-KKSGNTFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKFRTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 3031)	---		21	0,49	32	80	72	
		---		27			74		
JBT0191*	Ac-MLGVLMRGISALTGDYTARFEFYLNKQTFN-NH2 (SEQ ID NO: 3054)	---		0	---	0			
JBT0192*									
JBT0193	Ac-KKSGNTFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKFKK-NH2 (SEQ ID NO: 3073)			51	1,26	38	140	114	
		2,30	104,85	52			149		
JBT0194	Ac-KKSGNTFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQKK-NH2 (SEQ ID NO: 3074)	---		0	---	8			

FIGURA 13

JBT-0049		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de Tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIA		
PÉPTIDO	SECUENCIA	EC_{50} (μM)	% Inhibición (Máx.)	% Inhibición (2,5μM)	EC_{50} (μM)	% Inhibición (2,5μM)	Deficiencia en FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FVIII (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FIX (mU/ml) Conc: 10μM
JBT0195	Ac-KKSGNTFVDERLLYFLTIGNMGMYKK-NH2 (SEQ ID NO: 3075)	---		0	---	5			
JBT0196	Ac-KKSGNTFVDERLLYFLTIGNMKK-NH2 (SEQ ID NO: 3048)	---		0	---	12			
JBT0197	Ac-KKTFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKFRTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 3076)	---		38	0,38	35	146		
		0,91	57,40	39					
JBT0198	Ac-KKDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKFRTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 3077)	---		0	---	17			
JBT0199	Ac-KKLLYFLTIGNMGMYAAQLKFRTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 3078)	---		0	---	20			
					---	17			
JBT0200	Ac-KKFLTIGNMGMYAAQLKFRTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 3079)	---		0	---	9			
JBT0201	Ac-KKLLYFLTIGNMGMYAAQLKFRKK-NH2 (SEQ ID NO: 3080)	---		2	---	23			
					---	16			
JBT0202	Ac-KKLYFLTIGNMGMYAAQLKFRTKK-NH2 (SEQ ID NO: 3081)	---		0	---	15			
JBT0203	Ac-KKYFLTIGNMGMYAAQLKFRTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 3082)	---		0	---	7			
JBT0204	Ac-KKSGNTFVDERLLYFLTIGNMGKK-NH2 (SEQ ID NO: 3060)	---		0	---	5			

FIGURA 13

JBT-0049		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de Tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIA		
PÉPTIDO	SECUENCIA	EC_{50} (µM)	% Inhibición (Máx.)	% Inhibición (2,5µM)	EC_{50} (µM)	% Inhibición (2,5µM)	Deficiencia en FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10µM	Deficiente en FVIII (mU/ml) Conc: 10µM	Deficiente en FIX (mU/ml) Conc: 10µM
					---	0			
JBT0243	Ac-SGDTFVDERLLYFLTIGNMRMYAVQLKFRTS-NH2 (SEQ ID NO: 3085)			39	---	37			
		0,51	41,53	37					
JBT0244	Ac-SGDTFVDERLLYFLTTGNMRMYAVQLKFRTS-NH2 (SEQ ID NO: 3086)	---		50	---	37			
		---		49					
JBT0245	Ac-SGDTFVDERLLYFLTIGDMRMYAVQLKFRTS-NH2 (SEQ ID NO: 3087)	---		45	---	NA			
		0,44	50,53	44	---	21			
					---	24			
JBT0344	Ac-TFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKF-NH2 (SEQ ID NO: 3038)	---		2	---	1	---		
JBT0345	Ac-FVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKF-NH2 (SEQ ID NO: 3039)	---		2	---	2	---		
JBT0346	Ac-VDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKF-NH2 (SEQ ID NO: 3034)	---		0	---	2	---		
JBT0347	Ac-TFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLK-NH2 (SEQ ID NO: 3040)	---		2	---	4	---		
JBT0348	Ac-TFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQ-NH2 (SEQ ID NO: 3084)	---		0	---	2	---		

FIGURA 14

JBT-0050		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de Tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIA		
PÉPTIDO	SECUENCIA	EC_{50} (μM)	% Inhibición (Máx.)	% Inhibición (2,5μM)	EC_{50} (μM)	% Inhibición (2,5μM)	Deficiencia en FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FVIII (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FIX (mU/ml) Conc: 10μM
JBT0050	Ac-SGRGCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTS-NH2 (SEQ ID NO: 3047)	---		NA	---	NA		81	21
		---		NA	0,14	25	32	38	
		---		NA	---	NA	46		
		---		NA	---	NA	46		
		0,95	56,6	39	0,05	33	49		
		---		NA					
		1,14	58,99	35					
JBT0050	Ac-SGRGCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTS-NH2 (SEQ ID NO: 3047)	---		33	---	28	23		
		1,07	35,,6	26	0,14	19	27	36	
JBT0054	Biotina-Ttds-SGRGCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTS-NH2 (SEQ ID NO: 3002)	---		NA	0,16	NA			
		0,99	56,1	41	0,45	31			
JBT0058	Ac-SGRGCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTS-Ttds-Lisina(biotina)-NH2 (SEQ ID NO: 3003)	---		NA	---	NA			
		1,07	60,9	42	0,37	28			
JBT0129	Ac-SGRGCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTS-NH2; Cycl. C5-C27 (SEQ ID NO: 3026)	---		NA	0,16	21	27		

FIGURA 14

JBT-0050		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de Tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIA		
PÉPTIDO	SECUENCIA	EC_{50} (µM)	% Inhibición (Máx.)	% Inhibición (2.5µM)	EC_{50} (µM)	% Inhibición (2.5µM)	Deficiencia en FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10µM	Deficiente en FVIII (mU/ml) Conc: 10µM	Deficiente en FIX (mU/ml) Conc: 10µM
		---		32			31	18	
JBT0130	Biotina-Ttds-SGRGCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTS-NH2; cycl. C6-C28 (SEQ ID NO: 3001)	---		NA	0,15	21			
		---		34					
JBT0139	Biotina-Ttds-GRGCTKVIVFTFRHNKLIGY-NH2 (SEQ ID NO: 3008)	---		NA	---	9	--	--	
		---		7 (0,625µM)	0,10	15			
JBT0140	Biotina-Ttds-GCTKVIVFTFRHNKLIGYER-NH2 (SEQ ID NO: 3010)	---		0	---	10	18	25	
					0,05	NA			
JBT0141	Biotina-Ttds-CTKVIVFTFRHNKLIGYERR-NH2 (SEQ ID NO: 3009)	---		0	---	14	34	55	
					0,04	NA			
JBT0142	Biotina-Ttds-TKVIVFTFRHNKLIGYERRY-NH2 (SEQ ID NO: 3022)	---		0	---	7	12	--	
					1,96	12			
JBT0143	Biotina-Ttds-KVIVFTFRHNKLIGYERRYN-NH2 (SEQ ID NO: 3023)	---		7	---	16	19	--	
		---		6	0,42	17			
JBT0144	Biotina-Ttds-VIVFTFRHNKLIGYERRYNC-NH2 (SEQ ID NO: 3011)	---		NA	---	18	--	--	

FIGURA 14

JBT-0050		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de Tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIA		
PÉPTIDO	SECUENCIA	EC_{50} (µM)	% Inhibición (Máx.)	% Inhibición (2.5µM)	EC_{50} (µM)	% Inhibición (2,5µM)	Deficiencia en FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10µM	Deficiente en FVIII (mU/ml) Conc: 10µM	Deficiente en FIX (mU/ml) Conc: 10µM
		---		0	0,03	---			
JBT0145	Biotina-Ttds-VIVFTFRHNKLIGYER-NH2 (SEQ ID NO: 3024)	---		0	---	5	--	--	
JBT0205	Ac-KKSGRGCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 3029)	---		40	---	34	134		
		1,64	87,46	49	0,11	36			
JBT0206*	Ac-TNYTGSEKCIRFVTRRYLGVRINCFHKGS-NH2 (SEQ ID NO: 3049)	---		0	---	22	--		
					---	17			
					0,22	20			
JBT0207*	Ac-TRNVVRRYECFGSTGCIKYFIHSRTGLNK-NH2 (SEQ ID NO: 3050)	---		9	---	8	--		
					---	6			
JBT0208	Ac-KKSGRGCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNKK-NH2 (SEQ ID NO: 3027)	---		7	---	18			
					---	24			
JBT0209	Ac-KKSGRGCTKVIVFTFRHNKLIGYERKK-NH2 (SEQ ID NO: 3051)	---		0	---	17			
JBT0210	Ac-KKSGRGCTKVIVFTFRHNKLIGKK-NH2 (SEQ ID NO: 3061)	---		0	---	17			
					---	13			
JBT0211	Ac-	---		42	---	31	182		

ES 2 983 470 T3

FIGURA 14

JBT-0050		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de Tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIA		
PÉPTIDO	SECUENCIA	EC_{50} (µM)	% Inhibición (Máx.)	% Inhibición (2,5µM)	EC_{50} (µM)	% Inhibición (2,5µM)	Deficiencia en FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10µM	Deficiente en FVIII (mU/ml) Conc: 10µM	Deficiente en FIX (mU/ml) Conc: 10µM
	KKGCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 3032)								
		---		48	0,04	35	(250)	(650)	
JBT0212	Ac-KKKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 3033)	---		7	---	23	49		
		---		19	0,05	24			
JBT0213	Ac-KKVFTFRHNKLIGYERRYNCTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 3083)	---		0	---	15			
JBT0214	Ac-KKGRGCTKVIVFTFRHNKLIGYKK-NH2 (SEQ ID NO: 3052)	---		0	---	15			
JBT0215	Ac-KKGCTKVIVFTFRHNKLIGYERKK-NH2 (SEQ ID NO: 3055)	---		1	---	16			
JBT0216	Ac-KKCTKVIVFTFRHNKLIGYERRKK-NH2 (SEQ ID NO: 3053)	---		6	---	18			
JBT0217	Ac-KKTKVIVFTFRHNKLIGYERRYKK-NH2 (SEQ ID NO: 3062)	---		1	1,06	18			
		---		11					
JBT0218	Ac-KKKVIVFTFRHNKLIGYERRYNKK-NH2 (SEQ ID NO: 3063)	---		4	1,18	12			
		---		12					
JBT0219	Ac-KKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCKK-NH2 (SEQ ID NO: 3030)	---		8	---	17	29		
		---		22	0,10	17			
JBT0220	Ac-KKIVFTFRHNKLIGYERRYNCTKK-NH2 (SEQ ID NO: 3064)	---		0	---	15			

FIGURA 14

JBT-0050		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de Tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIA		
PÉPTIDO	SECUENCIA	EC_{50} (μM)	% Inhibición (Máx.)	% Inhibición (2,5μM)	EC_{50} (μM)	% Inhibición (2,5μM)	Deficiencia en FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FVIII (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FIX (mU/ml) Conc: 10μM
					---	16			
JBT0349	Ac-GCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTS-NH2 (SEQ ID NO: 3041)	---		19	---	28	54		
		1,63	27,6	17	0,18	13			
JBT0350	Ac-CTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTS-NH2 (SEQ ID NO: 3042)	---		21	---	26	55		
		1,65	33,8	18	0,27	16			
JBT0351	Ac-TKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTS-NH2 (SEQ ID NO: 3043)	---		1	---	19	30		
		no se ajusta		0	0,21	8			
JBT0352	Ac-GCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCT-NH2 (SEQ ID NO: 3044)	---		24	---	24	65		
		1,34	26,3	19	0,35	18			
JBT0353	Ac-GCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNC-NH2 (SEQ ID NO: 3045)	---		28	---	30	76		
		0,72	24,5	21	0,61	20			

FIGURA 15

JBT-0101		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de Tenasa extrinseca por TFPI		Generación de Factor IIA		
PÉPTIDO	SECUENCIA	EC_{50} (μM)	% Inhibición (Máx.)	% Inhibición (2,5μM)	EC_{50} (μM)	% Inhibición (2,5μM)	Deficiencia en FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FVIII (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FIX (mU/ml) Conc: 10μM
JBT0052	Biotina-Tids-KKSGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 3004)	---		NA	0.22	20			
		---		NA	0.39	23			
		1.47	57,24	52					
JBT0101	Ac-KKSGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 3036)	---		NA	---	NA	65	164	40
		---		NA	1,42	22			
		2,25	50,13	26	0,24	21			
					---	20			
					0,17	22			
JBT0101	Ac-KKSGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 3036)	2,01	45,27	26	---	19	68	38	
		---		NA			60		
		---		NA					
		---		NA					
		1,51	44,8	31					
JBT0101	Ac-KKSGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 3036)	---		29	---	19			

ES 2 983 470 T3

FIGURA 15

JBT-0101		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de Tenasa extrinseca por TFPI		Generación de Factor IIA		
PÉPTIDO	SECUENCIA	EC_{50} (µM)	% Inhibición (Máx.)	% Inhibición (2,5µM)	EC_{50} (µM)	% Inhibición (2.5µM)	Deficiencia en FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10µM	Deficiente en FVIII (mU/ml) Conc: 10µM	Deficiente en FIX (mU/ml) Conc: 10µM
		---		18	0,25	14			
		1,94	37,47	19	0,61	19			
JBT0103	Ac-KKSGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTS-Ttds-KKLisina(biotina)-NH2 (SEQ ID NO: 3005)	---		NA	0,19	21			
		1,69	38,91	24	0,17	17			
JBT0176*	Ac-KKVGSVTRWSMYGPIFIKFTWTLEQPVGWDHKK-NH2 (SEQ ID NO: 3056)	---		0	---	17	150		
					---	16			
JBT0177*	Ac-KKLTGDWTYFWSKVIWGPGVIERQMPVSTFHKK-NH2 (SEQ ID NO: 3065)	---		4	---	15	--		
					---	10			
					---	10			
JBT0178	Ac-KKSGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTKK-NH2 (SEQ ID NO: 3028)			42	---	23	190	80	
		1,51	65,93	42	0,20	26	111		
JBT0179	Ac-KKSGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLKK-NH2 (SEQ ID NO: 3066)	---		0	---	14			
JBT0180	Ac-KKSGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVKK-NH2 (SEQ ID NO: 3067)	---		0	---	5			

FIGURA 15

JBT-0101		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de Tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIA		
PÉPTIDO	SECUENCIA	EC_{50} (μM)	% Inhibición (Máx.)	% Inhibición (2.5μM)	EC_{50} (μM)	% Inhibición (2.5μM)	Deficiencia en FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FVIII (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FIX (mU/ml) Conc: 10μM
JBT0181	Ac-KKSGVWQTHPRYFWTMWPDIKKK-NH2 (SEQ ID NO: 3068)	---		0	---	2			
JBT0182	Ac-KKGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 3037)	---		39	0,26	27	146		
		0,62	52,16	40					
JBT0183	Ac-KKQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 3069)	---		0	---	19			
JBT0184	Ac-KKPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 3070)	---		0	---	26			
					---	16			
JBT0185	Ac-KKFWTMWPDIKGEVIVLFGTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 3057)	---		0	---	14			
JBT0186	Ac-KKSGVWQTHPRYFWTMWPDIKGKK-NH2 (SEQ ID NO: 3071)	---		0	---	3			
JBT0187	Ac-KKWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIKK-NH2 (SEQ ID NO: 3072)	---		0	---	5			
JBT0188	Ac-KKHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFKK-NH2 (SEQ ID NO: 3058)	---		0	---	21			
					---	17			
JBT0189	Ac-KKYFWTMWPDIKGEVIVLFGTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 3059)	---		0	---	19			
JBT0354	Ac-KKGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTK	---		26	0,62	14			

FIGURA 15

JBT-0101		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de Tenasa extrinseca por TFPI		Generación de Factor IIA		
PÉPTIDO	SECUENCIA	EC_{50} (µM)	% Inhibición (Máx.)	% Inhibición (2,5µM)	EC_{50} (µM)	% Inhibición (2,5µM)	Deficiencia en FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10µM	Deficiente en FVIII (mU/ml) Conc: 10µM	Deficiente en FIX (mU/ml) Conc: 10µM
	K-NH2 (SEQ ID NO: 3088)								
		2,25	50,46	25	0,56	18			
JBT0355	Ac-KKVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTKK-NH2 (SEQ ID NO: 3089)	---		12	---	14			
JBT0356	Ac-KKWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTKK-NH2 (SEQ ID NO: 3090)	---		11	no se ajusta	11			
JBT0357	Ac-KKGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGKK-NH2 (SEQ ID NO: 3035)	---		30	---	25			
		2,51	55,65	26	0,58	20			
JBT0358	Ac-KKGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFKK-NH2 (SEQ ID NO: 3046)	---		19	---	27			
		3,26	41,21	15	0,46	16			

FIGURA 16

JBT-0120		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de Tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIA		
PÉPTIDO	SECUENCIA	EC_{50} (μM)	% Inhibición (Máx.)	% Inhibición (2,5μM)	EC_{50} (μM)	% Inhibición (2,5μM)	Deficiencia en FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FVIII (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FIX (mU/ml) Conc: 10μM
JBT0120	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1047)	---		NA	0.94	35	298	374	162
		0,90	85,30	58	1,84	31			
		1,50	88,65	48					
JBT0120	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1047)	1,50	74,75	43	0,86	45	355		
							258		
		1,29	69,17	43	0,88	45			
JBT0120	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1047)	1,18	50,68	34	1,18	46	326	288	
		---		37	---	48	383		
		---		38			299		
		1,26	46,06	32	0,38	40			
JBT0120	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2***HCL** (SEQ ID NO: 1047)	2,64	93,62	43	0,98	43			
JBT0124	Biotina-Ttds-SGASRYKWFCGMRDMKGTMSCVWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1290)	1,59	73,59	41	1,26	36			
JBT0247	Ac-	---		43	---	44	273		

FIGURA 16

JBT-0120		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de Tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIA		
PÉPTIDO	SECUENCIA	EC_{50} (μM)	% Inhibición (Máx.)	% Inhibición (2,5μM)	EC_{50} (μM)	% Inhibición (2,5μM)	Deficiencia en FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FVIII (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FIX (mU/ml) Conc: 10μM
	SGASRYKWFCGMRDMKGTMSCVWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1213)								
		0,79	50,9	42	0,61	42			
JBT0248	Ac-KKSGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTSKK-NH2 cyc. (SEQ ID NO: 1001)	---		54	---	60	164		
		0,82	76,13	53	0,27	52			
JBT0249	Ac-KKSGASRYKWFCGMRDMKGTMSKK-NH2 (SEQ ID NO: 1214)	---		0	---	3	inhib		
					---	17			
					1,06	16			
JBT0250	Ac-KKSRYKWFCGMRDMKGTMSCVWKK-NH2 (SEQ ID NO: 1201)	---		0		15	inhib		
		---		11	---	20	inhib		
					0,61	19			
					---	17			
JBT0251	Ac-KKKWFCGMRDMKGTMSCVWVKFKK-NH2 (SEQ ID NO: 1202)	---		17	0,63	23	inhib		
		0,66	24,03	16			inhib		
		---		11	---	18			
JBT0252	Ac-KKCGMRDMKGTMSCVWVKFRYDKK-NH2 (SEQ ID NO: 1215)	---		13	1,02	18	inhib		
		6,27	37,09	11					

FIGURA 16

JBT-0120		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de Tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIA		
PÉPTIDO	SECUENCIA	EC_{50} (μM)	% Inhibición (Máx.)	% Inhibición (2,5μM)	EC_{50} (μM)	% Inhibición (2,5μM)	Deficiencia en FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FVIII (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FIX (mU/ml) Conc: 10μM
JBT0253	Ac-KKMRDMKGTMSCVWVKFRYDTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 1216)	---		0	---	15	inhib		
					---	23			
					0,55	23			
JBT0319	Ac-SGASRYKWFCGMRDMKGTMSCVWVKFRY-NH2, cyc (SEQ ID NO: 1002)	0,51	71,07	59	---	56	383	293	
							294		
JBT0319	Ac-SGASRYKWFCGMRDMKGTMSCVWVKFRY-NH2, cyc (SEQ ID NO: 1002)	0,30	82,38	72	---	60	466		
JBT0320	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVK-NH2 (SEQ ID NO: 1103)	18,80	73,34	9	6,40	7	153		
JBT0321	Ac-SGASRYKWFCGMRDMKGTMSCV-NH2 (SEQ ID NO: 1217)	---		0	---	1	--		
JBT0322	Ac-SGASRYKWFCGMRDMKGTM-NH2 (SEQ ID NO: 1218)	---		0	---	5	--		
JBT0322	Ac-SGASRYKWFCGMRDMKGTM-NH2 (SEQ ID NO: 1218)	---		0	---	3	--		
JBT0323	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1076)	0,72	51,55	42	0,77	48	355	314	
							285		
JBT0324	Ac-KWFCGMRDMKGTMSCVWVKFRYDTS-	---		0	2,44	18	91		

FIGURA 16

JBT-0120		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de Tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIA		
PÉPTIDO	SECUENCIA	EC_{50} (μM)	% Inhibición (Máx.)	% Inhibición (2,5μM)	EC_{50} (μM)	% Inhibición (2,5μM)	Deficiencia en FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FVIII (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FIX (mU/ml) Conc: 10μM
	NH2 (SEQ ID NO: 1155)								
JBT0325	Ac-[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1219)	---		0	---	4	--		
JBT0326	Ac-RDMKGTMSCVWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1220)	---		0	---	3	--		
JBT0326	Ac-RDMKGTMSCVWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1220)						--		
JBT0327	Ac-SGASRYKWFCGMRDMKGTMS-NH2 (SEQ ID NO: 1222)	---		0	---	0	--		
JBT0328	Ac-SRYKWFCGMRDMKGTMSCVW-NH2 (SEQ ID NO: 1223)	---		0	---	1	--		
JBT0329	Ac-KWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1156)	---		2	---	8	70	66	
		---		4	---	13	40		
		no se ajusta		7	3,53	6	84		
JBT0330	Ac-CGMRDMKGTMSCVWVKFRYD-NH2 (SEQ ID NO: 1224)	---		0	---	9	--		
JBT0330	Ac-[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYD-NH2 (SEQ ID NO: 1224)	---		0	---	7			
JBT0331	Ac-MRDMKGTMSCVWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1225)	---		0	---	5	--		
JBT0331	Ac-MRDMKGTMSCVWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1225)	---		0	---	5	--		
JBT0332	Ac-SRYKWFCGMRDMKGTMSCVW-NH2 (SEQ ID NO: 1206)	---		1	---	5	--		

FIGURA 16

JBT-0120		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de Tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIA		
PÉPTIDO	SECUENCIA	EC_{50} (µM)	% Inhibición (Máx.)	% Inhibición (2,5µM)	EC_{50} (µM)	% Inhibición (2,5µM)	Deficiencia en FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10µM	Deficiente en FVIII (mU/ml) Conc: 10µM	Deficiente en FIX (mU/ml) Conc: 10µM
JBT0333	Ac-KWFCGMRDMKGTMSCVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1207)	---		3	---	12	40	--	
							--		
JBT0333	Ac-KWFCGMRDMKGTMSCVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1207)	---		4	---	11	114		
JBT0334	Ac-CGMRDMKGTMSCVWVKFRYD-NH2 (SEQ ID NO: 1227)	---		0	---	3	--		
JBT0409	Ac-SGASRYKWFSGMRDMKGTMSSVWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1204)	---		0	---	5	inhib		
JBT0410	Ac-SGASRYKWFSG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SSVWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1208)	---		0	---	7	inhib		
JBT0411	Ac-SGASRYKWF[CG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SC]VWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1104)	---		11	---	24	97		
JBT0412	Ac-KWF[CG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1209)	---		7	---	12	46		
JBT0413	Ac-KWFSGMRDMKGTMSSVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1228)	---		0	---	2	inhib		
JBT0414	Ac-KWFSG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SSVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1205)	---		4	---	8	inhib		
JBT0415	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1003)	---		59	---	43	359		
		---		66					
		0,38	74,56	61	0,19	52			

FIGURE 16

JBT-0120		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de Tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIA		
PÉPTIDO	SECUENCIA	EC_{50} (µM)	% Inhibición (Máx.)	% Inhibición (2,5µM)	EC_{50} (µM)	% Inhibición (2,5µM)	Deficiencia en FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10µM	Deficiente en FVIII (mU/ml) Conc: 10µM	Deficiente en FIX (mU/ml) Conc: 10µM
JBT0416	Ac-SRYKWF[CG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1077)	---		52	---	46	256		
JBT0417	Ac-SRYKWFSGMRDMKGTMSSVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1229)	---		2	---	11	inhib		
		no se ajusta		0	no se ajusta	6			
JBT0418	Ac-SRYKWFSG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SSVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1210)	---		4	---	11	inhib		
JBT0435*	Ac-RKRDVSGKM[CWSGFGSKWFRC]ADMMTYYSVT-NH2 (SEQ ID NO: 1211)	---		0	---	5			
JBT0436*	Ac-RWSGKSTYS[CDAMVRRMGMKC]FSFGWTDVYK-NH2 (SEQ ID NO: 1212)	---		0	---	0			

FIGURA 17

JBT-0121		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de Tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIA		
PEPTIDO	SECUENCIA	EC_{50} (μM)	% Inhibición (Máx.)	% Inhibición (2,5μM)	EC_{50} (μM)	% Inhibición (2.5μM)	Deficiencia en FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FVIII (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FIX (mU/ml) Conc: 10μM
JBT0121	Ac-SGGRKHKHFLRSNGKPSRALCSMHFWRWSTS-NH2 (SEQ ID NO: 3091)	---		NA	---	15	22	37	25
		0,08	14,44	14	0,17	11	inhib		
		---		8	---	19			
JBT0125	Biotina-Ttds-SGGRKHLHFLRSNGKPSRALCSMHFWRWSTS-NH2 (SEQ ID NO: 3092)	0,10	17,22	15	0,45	9			
JBT0419	Ac-SGGRKHKHFLRSNGKPSRALSSMHFWRWSTS-NH2 (SEQ ID NO: 3093)	---		6	---	7			
JBT0420*	Ac-KGSSRSGHNALKTHSWMSPFRRRGSWSLHFK-NH2 (SEQ ID NO: 3094)	---		3	---	10	inhib		
JBT0421*	Ac-KSRSGFWHAWSHRTRPMKSRLHLGKFSNSSG-NH2 (SEQ ID NO: 3095)	---		3	---	5			
JBT0422	Ac-SGGRKHKHFLRSNGKPSRALSSMHFWRW-NH2 (SEQ ID NO: 3096)	---		4	---	11	inhib		
JBT0423	Ac-SGGRKHKHFLRSNGKPSRALSSMHF-NH2 (SEQ ID NO: 3097)	---		2	---	1	inhib		
JBT0424	Ac-SGGRKHKHFLRSNGKPSRALSS-NH2 (SEQ	---		1	---	0	--		

FIGURA 17

JBT-0121		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de Tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIA		
PÉPTIDO	SECUENCIA	EC_{50} (μM)	% Inhibición (Máx.)	% Inhibición (2.5μM)	EC_{50} (μM)	% Inhibición (2,5μM)	Deficiencia en FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FVIII (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FIX (mU/ml) Conc: 10μM
	ID NO: 3098)								
JBT0425	Ac-SGGRKHKHFLRSNGKPSRA-NH2 (SEQ ID NO: 3099)	---		3	---	0			
JBT0426	Ac-RKHKHFLRSNGKPSRALSSMHFWRWSTS-NH2 (SEQ ID NO: 3100)	---		2	---	8	inhib		
JBT0427	Ac-KHFLRSNGKPSRALSSMHFWRWSTS-NH2 (SEQ ID NO: 3101)	---		0	---	0			
JBT0428	Ac-LRSNGKPSRALSSMHFWRWSTS-NH2 (SEQ ID NO: 3102)	---		2	---	1	--		
JBT0429	Ac-NGKPSRALSSMHFWRWSTS-NH2 (SEQ ID NO: 3103)	---		0	---	0			
JBT0430	Ac-SGGRKHKHFLRSNGKPSRAL-NH2 (SEQ ID NO: 3104)	---		0	---	0			
JBT0431	Ac-RKHKHFLRSNGKPSRALSSM-NH2 (SEQ ID NO: 3105)	---		2	---	8			
JBT0432	Ac-KHFLRSNGKPSRALSSMHFW-NH2 (SEQ ID NO: 3106)	---		3	---	1	--		
JBT0433	Ac-LRSNGKPSRALSSMHFWRWS-NH2 (SEQ ID NO: 3107)	---		0	---	1	--		
JBT0434	Ac-SNGKPSRALSSMHFWRWSTS-NH2 (SEQ ID NO: 3108)	---		0	---	0			

FIGURA 18

JBT-0122		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de Tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIA		
PÉPTIDO	SECUENCIA	EC_{50} (μM)	% Inhibición (Máx.)	% Inhibición (2,5μM)	EC_{50} (μM)	% Inhibición (2,5μM)	Deficiencia en FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FVIII (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FIX (mU/ml) Conc: 10μM
JBT0122	AC-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2002)	---		NA	12,7	5	115	139	60
		15,5	93,8	15	39,5	8	175		
		7,92	78,52	23			183	160	
		---		9	---	9	210		
		---		11					
JBT0122	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2*HCL (SEQ ID NO: 2002)	15,81	64,12	6	6.70	7			
JBT0126	Biotina-Trds-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2498)	---		NA	5.05	5			
		14,1	88,4	17					
JBT0221	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYK TSKK-NH2 (SEQ ID NO: 2003)	---		10	3.37	19	218		
		---		29					
JBT0222*	Ac-MKSRSLGLAYFAKHSSLEVLQTRKVAAPYY-NH2 (SEQ ID NO: 2127)	---		0	---	4	--		

FIGURA 18

JBT-0122		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de Tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIA		
PÉPTIDO	SECUENCIA	EC_{50} (μM)	% Inhibición (Máx.)	% Inhibición (2,5μM)	EC_{50} (μM)	% Inhibición (2,5μM)	Deficiencia en FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FVIII (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FIX (mU/ml) Conc: 10μM
					---	5			
JBT0223*	Ac-KMQLRVYASTAHSRYLLGSSLFPKYAEVKA-NH2 (SEQ ID NO: 2297)	---		0	---	4	--		
					---	1			
					---	3			
JBT0224	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKK-NH2 (SEQ ID NO: 2298)	---		14	3,49	18	191		
		---		26			203	162	
JBT0225	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARKK-NH2 (SEQ ID NO: 2128)	---		9	---	0	55		
		---		12					
JBT0226	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMAKK-NH2 (SEQ ID NO: 2299)	---		4	---	0			
		---		6					
JBT0227	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKKK-NH2 (SEQ ID NO: 2300)	---		0	---	5			
JBT0228	Ac-KKASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 2016)	---		4	6,93	9			

FIGURA 18

JBT-0122		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de Tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIA		
PÉPTIDO	SECUENCIA	EC_{50} (μM)	% Inhibición (Máx.)	% Inhibición (2,5μM)	EC_{50} (μM)	% Inhibición (2,5μM)	Deficiencia en FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FVIII (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FIX (mU/ml) Conc: 10μM
		---		21					
JBT0229	Ac-KKPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 2129)	---		0	---	0			
JBT0230	Ac-KKVQLHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 2301)	---		0	---	0			
					---	0			
JBT0231	Ac-KKHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 2302)	---		0	---	0			
JBT0232	Ac-KKGYASFPLAVQLHVSKRSKEMKK-NH2 (SEQ ID NO: 2303)	---		4	---	2			
		13,25	38,12	6					
JBT0233	Ac-KKYASFPLAVQLHVSKRSKEMAKK-NH2 (SEQ ID NO: 2304)	---		6	---	6			
		---		8					
JBT0234	Ac-KKVQLHVSKRSKEMALARLYYKKK-NH2 (SEQ ID NO: 2305)	---		0	---	3			
JBT0235	Ac-KKQLHVSKRSKEMALARLYYKTKK-NH2 (SEQ ID NO: 2306)	---		0	---	0			
					---	0			
JBT0236	Ac-KKLHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 2307)	---		0	---	0			

FIGURA 18

JBT-0122		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de Tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIA		
PÉPTIDO	SECUENCIA	EC_{50} (μM)	% Inhibición (Máx.)	% Inhibición (2,5μM)	EC_{50} (μM)	% Inhibición (2,5μM)	Deficiencia en FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FVIII (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FIX (mU/ml) Conc: 10μM
JBT0237	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEKK-NH2 (SEQ ID NO: 2308)	---		0	---	2			
JBT0359	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2309)	---		0	---	6	---		
JBT0360	Ac-SFPLAVQLHVSKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2310)	---		1	---	2	---		
JBT0361	Ac-FPLAVQLHVSKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2311)	---		0	---	9	---		
JBT0362	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEM-NH2 (SEQ ID NO: 2312)	---		0	---	6	---		
JBT0363	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKE-NH2 (SEQ ID NO: 2313)	---		0	---	9	---		
JBT0364	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMAL-NH2 (SEQ ID NO: 2314)	---		2	---	12	---		
JBT0365	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALA-NH2 (SEQ ID NO: 2315)	---		0	---	9	---		
JBT0366	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALAR-NH2 (SEQ ID NO: 2316)	---		0	---	11	---		
JBT0367	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALARL-NH2 (SEQ ID NO: 2317)	---		2	---	10	28		
JBT0368	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLY-NH2 (SEQ ID NO: 2130)	---		0	---	8	36		
JBT0369	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYY-NH2	---		2	---	9	68		

ES 2 983 470 T3

FIGURA 18

JBT-0122		Curvas de progreso de inhibición de FXa			Inhibición de Tenasa extrínseca por TFPI		Generación de Factor IIA		
PÉPTIDO	SECUENCIA	EC_{50} (μM)	% Inhibición (Máx.)	% Inhibición (2,5μM)	EC_{50} (μM)	% Inhibición (2,5μM)	Deficiencia en FVIII inducida FEIBA EA (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FVIII (mU/ml) Conc: 10μM	Deficiente en FIX (mU/ml) Conc: 10μM
	(SEQ ID NO: 2017)								
JBT0370	Ac-YASFPLAVQLHVSKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2318)	---		2	---	0	39		
JBT0371	Ac-GYASFPLAVQLHVSKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2319)	---		8	---	1	60		

FIGURA 19

clase JBT0047		BiaCore		
Péptido	Secuencia	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)	K_D (M)
JBT0047	Ac-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTS-NH2 (SEQ ID NO: 253)	3,98E+05	1,88E-02	4,72E-08
JBT0131	Biotina-Ttds-AFQSKKNVFVFGYFERLRAK-NH2 (SEQ ID NO: 964)	1,38E+05	5,94E-02	4,31E-07
JBT0132	Biotina-Ttds-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 965)	3,55E+04	3,26E-02	9,17E-07
JBT0155	Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 8)	1,64E+05	7,25E-03	4,41E-08
JBT0158	Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKKK-NH2 (SEQ ID NO: 9)	4,49E+05	3,27E-02	7,29E-08
JBT0164	Ac-KKFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 12)	2,26E+05	1,05E-02	4,65E-08
JBT0170	Ac-KKFQSKKNVFVFGYFERLRAKLKK-NH2 (SEQ ID NO: 13)	4,09E+05	9,34E-03	2,28E-08
JBT0175	Ac-KKAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTKK-NH2 (SEQ ID NO: 182)	2,70E+05	1,67E-02	6,18E-08
JBT0293	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 256)	2,17E+05	2,12E-02	9,74E-08
JBT0294	Ac-YQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 257)	5,69E+05	3,92E-02	6,90E-08
JBT0297	Ac-FQSKNNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 183)	5,69E+05	3,92E-02	6,90E-08
JBT0302	Ac-FQSKKNVFVAGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 258)	1,02E+06	8,47E-02	8,27E-08
JBT0303	Ac-FQSKKNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 184)	8,13E+05	2,75E-02	3,38E-08
JBT0305	Ac-FQSKKNVFVQGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 260)	7,45E+05	3,07E-02	4,11E-08
JBT0306	Ac-FQSKKNVFVSGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 185)	6,56E+05	3,61E-02	5,50E-08
JBT0307	Ac-FQSKKNVFVYGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 261)	5,95E+05	3,15E-02	5,30E-08
JBT0310	Ac-FQSKKNVFVFGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 262)	5,62E+04	1,05E-02	1,87E-07
JBT0337	Ac-FQSKNNVFVDGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 16)	2,90E+05	5,30E-03	1,83E-08
JBT0342	Ac-FQSKNNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 19)	3,92E+05	6,55E-03	1,67E-08
JBT0343	Ac-FQSKKNVFVDGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 188)	3,28E+05	1,46E-02	4,46E-08
JBT0375	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 190)	4,00E+05	1,21E-02	3,04E-08
JBT0471	Ac-FQSKGNVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 26)	7,03E+05	9,34E-03	1,33E-08
JBT0474	Ac-FQSKGNVFVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 29)	9,95E+05	1,49E-02	1,50E-08
JBT0477	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 32)	3,72E+05	3,02E-03	8,10E-09

FIGURA 19

clase JBT0047		BiaCore		
Péptido	Secuencia	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)	K_D (M)
JBT0500	Ac-FQSK-NmetGly-NVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 46)	2,52E+05	2,06E-03	8,19E-09
JBT0683	Ac-FQSK-Nmig-AVFVDGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 55)	1,00E+06	1,07E-03	1,07E-09
JBT0765	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Eew-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 68)	2,31E+05	1,85E-03	8,00E-09
JBT0789	Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFERL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 71)	1,92E+05	4,06E-04	2,12E-09
JBT1122	Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFARL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 113)	6,99E+04	9,61E-04	1,38E-08
JBT1141	Ac-FQSKkAVFVKGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 120)	1,36E+05	3,16E-03	2,33E-08
JBT1144	Ac-FQSKdAVFVKGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 121)	3,05E+05	1,00E-02	3,28E-08

FIGURA 20

clase JBT0120		BiaCore		
Péptido	Secuencia	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)	K_D (M)
JBT0120	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1047)	1,17E+06	4,78E-02	4,08E-08
JBT0320	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVK-NH2 (SEQ ID NO: 1103)	1,78E+05	4,25E-02	2,38E-07
JBT0324	Ac-KWF[CGMRDMKGTMSCVWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1155)	1,54E+04	6,36E-03	4,14E-07
JBT0415	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1003)	1,75E+05	2,24E-02	1,28E-07
JBT0444	Ac-SRYKWF[CAMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1004)	4,18E+05	1,21E-02	2,90E-08
JBT0447	Ac-SRYKWF[CGMRAMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1158)	6,86E+03	5,60E-03	8,16E-07
JBT0455	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]AWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1049)	4,77E+05	3,03E-02	6,35E-08
JBT0643	Ac-SRYKWF[CGMPDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1006)	1,78E+05	3,22E-02	1,81E-07

FIGURA 21

clase JBT0122		BiaCore		
Péptido	Secuencia	k_{on} (1/Ms)	k_{off} (1/s)	K_D (M)
JBT0122	AC-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2002)	1,13E+04	2,23E-02	1,97E-06
JBT0221	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 2003)	6,31E+04	1,19E-02	1,88E-07
JBT0224	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKKK-NH2 (SEQ ID NO: 2298)	6,39E+04	1,95E-02	3,05E-07

FIGURA 22

clase JBT0047		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	Secuencia	EC50 (μM)	Inhibición máxima (%)	% Inhibición a 2,5 μM	% Inhibición a 0,63 μM
JBT0047	Ac-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTS-NH2 (SEQ ID NO: 253)	0,72		68	
JBT0051	Biotina-Ttds-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTS-NH2 (SEQ ID NO: 962)	0,53		66	
JBT0055	Ac-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTS-Ttds-Lisina(biotina)-NH2 (SEQ ID NO: 963)	0,53		72	
JBT0131	Biotina-Ttds-AFQSKKNVFVFGYFERLRAK-NH2 (SEQ ID NO: 964)	8,20		23	
JBT0132	Biotina-Ttds-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 965)	1,15		36	
JBT0133	Biotina-Ttds-QSKKNVFVFGYFERLRAKLT-NH2 (SEQ ID NO: 966)			15	
JBT0134	Biotina-Ttds-QSKKNVFVFGYFERLRAK-NH2 (SEQ ID NO: 967)			5	
JBT0155	Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 8)	0,97		54	
JBT0156*	Ac-VVEKLTFVQLSFLNRRRFSQYAGFKGAGKV-NH2 (SEQ ID NO: 742)			0	
JBT0157*	Ac-RVFLYFSGKAGGLVKLVERQAFQTNVSKFR-NH2 (SEQ ID NO: 743)			0	
JBT0158	Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKKK-NH2 (SEQ ID NO: 9)	4,26		35	
JBT0159	Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLKK-NH2 (SEQ ID NO: 744)			0	
JBT0160	Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFKK-NH2 (SEQ ID NO: 745)			0	
JBT0161	Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFKK-NH2 (SEQ ID NO: 746)			0	
JBT0162	Ac-KKGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 10)	0,74		54	
JBT0163	Ac-KKQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 11)	1,54		48	
JBT0164	Ac-KKFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 12)	1,74		43	
JBT0165	Ac-KKKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 712)			0	
JBT0166	Biotinil-Ttds-KKFQSKKNVFVFGYFERLRAKLKK-NH2 (SEQ ID NO: 968)	2,60		50	

FIGURA 22

clase **JBT0047**		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	**Secuencia**	**EC50 (μM)**	**Inhibición máxima (%)**	**% Inhibición a 2,5 μM**	**% Inhibición a 0,63 μM**
JBT0167*	Biotinil-Ttds-GKNAKFYLFESLRQVKFVFR-NH2 (SEQ ID NO: 969)			0	
JBT0168*	Biotinil-Ttds-YKFSFNKELFKQARLRFVGV-NH2 (SEQ ID NO: 970)			0	
JBT0169	Ac-KKAFQSKKNVFVFGYFERLRAKKK-NH2 (SEQ ID NO: 254)			16	
JBT0170	Ac-KKFQSKKNVFVFGYFERLRAKLKK-NH2 (SEQ ID NO: 13)			61	
JBT0171	Ac-KKQSKKNVFVFGYFERLRAKLTKK -NH2 (SEQ ID NO: 255)			25	
JBT0172	Ac-KKQSKKNVFVFGYFERLRAKKK-NH2 (SEQ ID NO: 406)			7	
JBT0173	Biotinil-Ttds-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFG-NH2 (SEQ ID NO: 971)			0	
JBT0174	Ac-KKAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLKK-NH2 (SEQ ID NO: 14)			47	
JBT0175	Ac-KKAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTKK-NH2 (SEQ ID NO: 182)	2,71		40	
JBT0293	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 256)	3,11	61	26	8
JBT0294	Ac-YQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 257)	4,07		40	
JBT0295	Ac-FSSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 713)			2	
JBT0296	Ac-FQNKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 407)	4,91		19	
JBT0297	Ac-FQSKNNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 183)	0,63		59	
JBT0298	Ac-FQSKQNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 747)	1,83		42	
JBT0299	Ac-FQSKKNVFAFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 408)	15,31		9	
JBT0300	Ac-FQSKKNVFSFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 409)			7	
JBT0301	Ac-FQSKKNVFTFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 410)			9	
JBT0302	Ac-FQSKKNVFVAGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 258)	2,10		47	
JBT0303	Ac-FQSKKNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 184)	0,88	69	50	26
JBT0304	Ac-FQSKKNVFVLGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 259)	2,95		32	
JBT0305	Ac-FQSKKNVFVQGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 260)	2,28		45	

FIGURA 22

clase JBT0047		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	Secuencia	EC50 (μM)	Inhibición máxima (%)	% Inhibición a 2,5 μM	% Inhibición a 0,63 μM
JBT0306	Ac-FQSKKNVFVSGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 185)	3,56		37	
JBT0307	Ac-FQSKKNVFVYGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 261)	3,42		34	
JBT0308	Ac-FQSKKNVFVFGYKERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 411)			9	
JBT0309	Ac-FQSKKNVFVFGYYERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 412)	4,50		19	
JBT0310	Ac-FQSKKNVFVFGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 262)	3,86		26	
JBT0311	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKN-NH2 (SEQ ID NO: 748)			5	
JBT0335	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAK-NH2 (SEQ ID NO: 749)	6,20		2	
JBT0336	Ac-FQSKNNVFVAGYFDRLRAKL-OH (SEQ ID NO: 263)	6,52		19	
JBT0337	Ac-FQSKNNVFVDGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 16)	0,71		51	
JBT0338	Ac-FQSKNNVFVQGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 17)	1,12		40	
JBT0339	Ac-FQSKNNVFVSGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 18)	1,22		42	
JBT0340	Ac-FQSKNNVFVYGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 186)	1,87		37	
JBT0341	Ac-FQSKNNVFVFGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 187)	1,08		38	
JBT0342	Ac-FQSKNNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 19)	0,38		58	
JBT0343	Ac-FQSKKNVFVDGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 188)	1,08		34	
JBT0374	Ac-FQSKDNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 20)	0,75	66	52	27
JBT0375	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 190)	0,41	73	65	40
JBT0376	Ac-FQSKKNAFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 414)			11	
JBT0377	Ac-FQSKKNQFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 264)			20	
JBT0378	Ac-FQSKKNVFVEGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 21)	1,59	79	44	
JBT0379	Ac-FQSKKNVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 22)	3,13	81	36	
JBT0380	Ac-FQSKKNVFVVGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 191)	2,59	73	34	

FIGURA 22

clase JBT0047		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	Secuencia	EC50 (μM)	Inhibición máxima (%)	% Inhibición a 2,5 μM	% Inhibición a 0,63 μM
JBT0381	Ac-FQSPKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 265)	3,28	81	34	
JBT0385	Ac-FQSKKNNFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 672)			0	
JBT0386	Ac-FQSKKNPFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 415)			6	
JBT0388	Ac-FQSKKNVHVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 192)	4,34	73	26	
JBT0389	Ac-FQSKKNVVVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 673)			0	
JBT0390	Ac-FQSKKNVFQFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 674)			0	
JBT0391	Ac-FQSKKNVFVGGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 266)	7,02	74	18	
JBT0392	Ac-FQSKKNVFVHGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 23)	2,48	74	37	
JBT0393	Ac-FQSKKNVFVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 193)	3,02	64	28	
JBT0394	Ac-FQSKKNVFVMGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 24)	6,83	57	12	
JBT0395	Ac-FQSKKNVFVNGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 25)	2,80	72	32	
JBT0396	Ac-FQSKKNVFVPGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 194)	4,33	77	30	
JBT0397	Ac-FQSKKNVFVRGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 195)	5,09	72	23	
JBT0398	Ac-FQSKKNVFVFGYFEELRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 196)			4	
JBT0399	Ac-FQSKKNVFVFGYFELLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 750)			0	
JBT0400	Ac-FQSKKNVFVFGYFLRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 267)			1	
JBT0401	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAVL-NH2 (SEQ ID NO: 416)			0	
JBT0402	Biotina-Ttds-FQSKNNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 973)	0,32	45	48	
JBT0403	Biotina-Ttds-FQSKKNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 972)	0,49	64	59	
JBT0404	Biotina-Ttds-FQSKKNVFVFGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 974)	1,89	43	24	
JBT0405	Biotina-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 975)	0,86	81	59	
JBT0406	Ac-Ttds-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 268)			28	

FIGURA 22

clase JBT0047		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	Secuencia	EC50 (μM)	Inhibición máxima (%)	% Inhibición a 2,5 μM	% Inhibición a 0,63 μM
JBT0471	Ac-FQSKGNVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 26)	0,41	77	64	45
JBT0472	Ac-FQSKGNVFVNGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 27)	0,37	60	49	34
JBT0473	Ac-FQSKGNVFVHGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 28)	0,25	47	45	31
JBT0474	Ac-FQSKGNVFVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 29)	0,29	75	68	50
JBT0475	Ac-FQSKGNVFVEGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 30)	0,25	60	50	37
JBT0476	Ac-FQSKGNVFVDGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 31)	0,22	54	49	38
JBT0477	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 32)	0,23	72	68	51
JBT0478	Ac-FQSKDNVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 33)	0,76	51	39	21
JBT0479	Ac-FQSKDNVFVNGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 34)	1,10	58	40	21
JBT0480	Ac-FQSKDNVFVHGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 35)	1,11	65	42	24
JBT0481	Ac-FQSKDNVFVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 36)	0,77	53	41	23
JBT0482	Ac-FQSKDNVFVEGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 37)	0,53	86	69	43
JBT0483	Ac-FQSKDNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 38)	0,53	84	68	41
JBT0484	Ac-FQSKDNVFVDGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 976)	0,79	73	56	29
JBT0485	Ac-FQSKNNVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 39)	0,75	86	63	38
JBT0486	Ac-FQSKNNVFVNGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 40)			44	26
JBT0487	Ac-FQSKNNVFVHGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 41)			58	36
JBT0488	Ac-FQSKNNVFVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 42)	0,56	78	64	40
JBT0489	Ac-FQSKNNVFVEGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 43)	0,42	78	68	48
JBT0490	Ac-FQSKQNVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 44)			53	25
JBT0491	Ac-FQSKQNVFVNGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 197)			53	29
JBT0492	Ac-FQSKQNVFVHGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 198)			45	24

FIGURA 22

clase JBT0047		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	Secuencia	EC50 (μM)	Inhibición máxima (%)	% Inhibición a 2,5 μM	% Inhibición a 0,63 μM
JBT0493	Ac-FQSKQNVFVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 199)			45	21
JBT0494	Ac-FQSKQNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 45)			60	36
JBT0495	Ac-FQSKQNVFVEGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 200)			59	36
JBT0497	Ac-NmetPhe-QSKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 201)	0,47		40	24
JBT0498	Ac-FQ-NmetSer-KGNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 675			3	1
JBT0499	Ac-FQS-NmetLys-GNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 202)	0,83	75	56	30
JBT0500	Ac-FQSK-NmetGly-NVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 46)	0,13	71	70	60
JBT0501	Ac-FQSKGN-NmetV-FVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 417)			16	6
JBT0502	Ac-FQSKGNV-NmetPhe-VFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 751)			0	0
JBT0503	Ac-FQSKGNVF-NmetV-FGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 676)			0	0
JBT0504	Ac-FQSKGNVFV-NmetPhe-GYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 418)			7	2
JBT0505	Ac-FQSKGNVFVF-NmetGly-YFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 269)			21	7
JBT0506	Ac-FQSKGNVFVFG-NmetTyr-FERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 714)			0	0
JBT0507	Ac-FQSKGNVFVFGY-NmetPhe-ERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 677)			0	0
JBT0508	Ac-FQSKGNVFVFGYF-NmetGlu-RLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 678)			0	0
JBT0509	Ac-FQSKGNVFVFGYFE-Nmr-LRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 752)			0	0
JBT0510	Ac-FQSKGNVFVFGYFER-NmetLeu-RAKL-NH2 (SEQ ID NO: 753)			0	0
JBT0511	Ac-FQSKGNVFVFGYFERL-Nmr-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 754)			0	0
JBT0512	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLR-NmetAla-KL-NH2 (SEQ ID NO: 679)			0	0
JBT0513	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRA-NmetLys-L-NH2 (SEQ ID NO: 755)			0	0
JBT0514	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAK-NmetLeu-NH2 (SEQ ID NO: 419)			1	0
JBT0515	Ac-bHomoPhe-QSKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 420)			22	11

FIGURA 22

clase JBT0047		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	Secuencia	EC50 (μM)	Inhibición máxima (%)	% Inhibición a 2,5 μM	% Inhibición a 0,63 μM
JBT0516	Ac-F-bHomoGln-SKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 680)			7	4
JBT0517	Ac-FQ-bHomoSer-KGNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 421)			7	2
JBT0518	Ac-FQS-bHomoLys-GNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 422)			9	2
JBT0519	Ac-FQSK-bAla-NVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 270)			20	15
JBT0520	Ac-FQSKG-bGln-VFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 271)			24	9
JBT0521	Ac-FQSKGN-bLeu-FVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 756)			3	3
JBT0522	Ac-FQSKGNV-bHomoPhe-VFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 681)			5	3
JBT0523	Ac-FQSKGNVF-bLeu-FGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 757)			1	2
JBT0524	Ac-FQSKGNVFV-bHomoPhe-GYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 682)			0	4
JBT0525	Ac-FQSKGNVFVF-bAla-YFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 758)			0	3
JBT0526	Ac-FQSKGNVFVFG-bHomoTyr-FERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 759)			0	0
JBT0527	Ac-FQSKGNVFVFGY-bHomoPhe-ERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 683)			9	2
JBT0528	Ac-FQSKGNVFVFGYF-bE-RLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 272)			25	20
JBT0529	Ac-FQSKGNVFVFGYFE-bHomoArg-LRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 760)			0	1
JBT0530	Ac-FQSKGNVFVFGYFER-Btl-RAKL-NH2 (SEQ ID NO: 684)			3	0
JBT0532	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLR-bAla-KL-NH2 (SEQ ID NO: 423)			14	7
JBT0533	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRA-bHomoK-L-NH2 (SEQ ID NO: 424)			17	4
JBT0534	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAK-Btl-NH2 (SEQ ID NO: 204)	0,47	48	39	28
JBT0535	Ac-FQSKGNVFVFGYFE-Cit-LRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 685)			13	5
JBT0536	Ac-FQSKGNVFVFGYFERL-Cit-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 273)			52	32
JBT0537	Ac-FQSKGNVFVFGYFE-Nle-LRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 761)			0	0
JBT0538	Ac-FQSKGNVFVFGYFERL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 425)			16	20

FIGURA 22

clase JBT0047		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	Secuencia	EC50 (μM)	Inhibición máxima (%)	% inhibición a 2,5 μM	% inhibición a 0,63 μM
JBT0564	Ac-FQSKKNVFVFGYFKRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 205)	4,12	54	19	6
JBT0578	Ac-FQSKKNVFVFGYFFRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 441)			1	0
JBT0613	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-OH (SEQ ID NO: 283)			21	8
JBT0614	NH2-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-OH (SEQ ID NO: 720)			3	0
JBT0615	NH2-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 284)			14	5
JBT0616	NH2-GSFQSKKNVFVDGYFERLRAKL-OH (SEQ ID NO: 285)	0,85	30	25	
JBT0636	Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 47)	0,10	90	86	76
JBT0651	Ac-FQSKGNVHVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 48)	0,59	50	40	26
JBT0652	Ac-FQSKGNVHVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 49)	0,34	52	48	34
JBT0653	Ac-FQSPGNVHVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 50)	0,44	57	47	33
JBT0654	Ac-FQSPGNVHVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 51)	0,37	60	50	36
JBT0655	Ac-FQSKGNIFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 52)	1,32	65	41	22
JBT0656	Ac-FQSKGNLFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 286)			21	10
JBT0657	Ac-FQSKGNVFIFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 287)			24	10
JBT0658	Ac-FQSKGNVFLFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 694)			6	3
JBT0663	Ac-FQSKaNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 53)	0,29	86	81	60
JBT0668	Ac-FQSKaNVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 54)	0,52	84	70	43
JBT0681	Ac-FQSK-Nmg-AVFVFGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 206)			52	52
JBT0683	Ac-FQSK-Nmg-AVFVDGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 55)	0,13	91	86	74
JBT0696	Ac-FQSKKAVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 288)	0,71	56	48	26
JBT0697	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Dap-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 56)	0,50	89	73	52
JBT0699	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Orn-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 57)	0,41	89	76	57

FIGURA 22

clase JBT0047		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	Secuencia	EC50 (μM)	Inhibición máxima (%)	% Inhibición a 2,5 μM	% Inhibición a 0,63 μM
JBT0700	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Nva-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 58)	0,19	83	77	64
JBT0704	Ac-FQSKKNVFVFGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 289)			19	8
JBT0708	Ac-FQSKaNVFVAGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 59)	0,25	89	77	59
JBT0714	Ac-FQSKaAVFVDGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 60)	0,18	81	75	59
JBT0717	Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 61)	0,06	91	87	84
JBT0720	Ac-FQSK-Nmg-NVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 62)	0,22	85	77	62
JBT0732	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Hci-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 63)	0,18	83	75	62
JBT0733	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Har-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 64)	0,18	81	75	62
JBT0739	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Opa-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 65)	0,28	82	74	51
JBT0740	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 66)	0,09	87	84	78
JBT0754	Ac-FQSK-Nmg-AVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 67)	0,24	80	74	57
JBT0757	Ac-FQsKKNVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 699)			3	1
JBT0759	Ac-FQSKkNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 207)	0,65	60	53	29
JBT0765	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Eew-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 68)	0,16	95	87	73
JBT0775	Ac-FQSKGNVFVTGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 69)	0,77	77	57	34
JBT0778	Ac-FQSKGNVFVKGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 209)	1,48	77	46	23
JBT0779	Ac-FQSKGNVFVEGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 210)	0,77	82	59	37
JBT0780	Ac-FQSK-Nmg-NVFVFGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 70)			45	54
JBT0781	Ac-FQSKGNVFVDGYFKRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 211)	1,25	81	48	25
JBT0789	Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFERL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 71)	0,06	86	84	77
JBT0806	Ac-FQSK-Nmg-NVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 74)	0,13	79	75	65
JBT0837	Ac-FQSK-Nmg-NVFVTGYFERL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 213)	0,20	76	70	54

FIGURA 22

clase JBT0047		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	Secuencia	EC50 (μM)	Inhibición máxima (%)	% Inhibición a 2,5 μM	% Inhibición a 0,63 μM
JBT0844	Ac-FQSKaNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 300)	0,32	84	72	51
JBT0850	Ac-FQSKaAVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 302)	0,19	75	70	55
JBT0854	Ac-FQSKaAVFVAGYFARL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 490)	0,29	49	47	36
JBT0870	Ac-FQSKaAVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 214)	0,31	84	80	57
JBT0886	Ac-FQSKaNVFVDGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 215)	0,36	83	71	48
JBT0894	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLHAKL-NH2 (SEQ ID NO: 76)	0,39	95	80	56
JBT0919	Ac-FQSKaNVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 79)	0,36	86	74	51
JBT0931	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Eag-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 879)	0,42	91	75	52
JBT0946	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Dab-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 85)	0,27	85	74	56
JBT0950	Ac-FQSKaNVFVFGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 217)			47	31
JBT0973	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Cha-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 92)	0,16	70	65	58
JBT1006	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Hle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 96)	0,17	77	71	61
JBT1035	Ac-FQSK-Nmg-AVFVAGYFARL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 218)				53
JBT1037	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 104)	0,22	74	68	55
JBT1043	Ac-FQSKaNVFVDGYFERL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 106)	0,30	80	70	51
JBT1082	Ac-FQSKaAVFVFGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 565)	0,20	47	45	38
JBT1084	Ac-FQSK-Nmg-AVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 109)	0,21	66	62	51
JBT1106	Ac-FQSKGNVFVDGYFWRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 220)	0,28	94	79	65
JBT1122	Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFARL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 113)			67	65
JBT1131	Biotina-Ttds-FQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 977)	0,20	94	86	69
JBT1133	Ac-FQSKkAVFVDGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 115)	0,22	80	72	57
JBT1134	Ac-FQSKGAVFVDGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 116)	0,24	72	66	54

FIGURA 22

clase JBT0047		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	Secuencia	EC50 (μM)	Inhibición máxima (%)	% Inhibición a 2,5 μM	% Inhibición a 0,63 μM
JBT1135	Ac-FQSKDAVFVDGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 221)	0,39	68	61	38
JBT1136	Ac-FQSKdAVFVDGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 117)	0,17	77	72	58
JBT1137	Ac-FQSKkAVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 118)	0,32	71	58	40
JBT1138	Ac-FQSKGAVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 222)	0,25	50	47	38
JBT1139	Ac-FQSKDAVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 223)			48	26
JBT1140	Ac-FQSKdAVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 119)	0,21	62	58	47
JBT1141	Ac-FQSKkAVFVKGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 120)	0,37	62	54	38
JBT1142	Ac-FQSKGAVFVKGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 224)	0,39	49	47	32
JBT1143	Ac-FQSKDAVFVKGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 225)	0,84	54	40	19
JBT1144	Ac-FQSKdAVFVKGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 121)	0,32	63	57	38
JBT1145	Ac-FQSKkAVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 122)	0,39	66	60	38
JBT1146	Ac-FQSKGAVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 226)			41	28
JBT1147	Ac-FQSKDAVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 227)			48	24
JBT1148	Ac-FQSKdAVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 123)	0,33	68	61	44
JBT1149	Ac-FQSKGNVFvFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 936)			0	0
JBT1151	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKD-NH2 (SEQ ID NO: 937)			0	0
JBT1152	Ac-FQSKKNVFFFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 735)			0	0
JBT1153	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLGAKL-NH2 (SEQ ID NO: 705)	5,25	51	12	0
JBT1155	Ac-FQSK-Nmg-NVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 125)	0,21	87	77	61
JBT1156	Ac-FQSKaNVFVDGYFARL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 126)			67	44
JBT1157	Ac-FQSKaNVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 127)	0,27	77	69	51
JBT1158	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-N-metilo (SEQ ID NO: 228)			73	45

FIGURA 22

clase JBT0047		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	Secuencia	EC50 (μM)	Inhibición máxima (%)	% Inhibición a 2,5 μM	% Inhibición a 0,63 μM
JBT1159	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-N-etilo (SEQ ID NO: 128)			71	41
JBT1160	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-N-propilo (SEQ ID NO: 978)			76	54
JBT1161	Ac-FQSK-Aib-NVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 338)			71	46
JBT1162	Ac-FQSKpNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 129)	0,03	94	92	90
JBT1396	Ac-FQSK-Nmg-NVFVAGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 161)	0,05	95	93	87
JBT1584	Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 164)	0,02	93	93	92
JBT1585	Ac-FQSK-Nmg-NVFVTGYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 165)	0,04	90	90	89
JBT1587	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKLC-NH2 (SEQ ID NO: 167)	0,05	90	88	83
JBT1590	Ac-FQSKGNVFV[CGYFERL-Aib-AKLC]-NH2 (SEQ ID NO: 401)			53	21
JBT1591	Ac-FQSKGNVFVDGYF[CRL-Aib-AKLC]-NH2 (SEQ ID NO: 168)	0,67	81	72	41
JBT1592	Ac-[CFQSKGNVFVDGYFERLC]AKL-NH2 (SEQ ID NO: 402)	1,55	86	54	24
JBT1593	Ac-FQSK[CNVFVDGYFERLC]AKL-NH2 (SEQ ID NO: 670)			43	18
JBT1594	Ac-FQSKGNVFV[CGYFERLC]AKL-NH2 (SEQ ID NO: 671)			9	5
JBT1595	Ac-[CFQSKGNVFVC]GYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 403)			32	14
JBT1596	Ac-[CFQSKGC]VFVEGYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 404)			52	24
JBT1597	Ac-DGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 960)			0	0
JBT1598	Ac-FQSKKNV-NH2 (SEQ ID NO: 961)			0	0
JBT1843	Ac-FQSKGNIFVDGYFERLHAKL-NH2 (SEQ ID NO: 169)	0,81	94	70	42
JBT1844	Ac-FQSKNNVFVDGYFKRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 170)	0,73	91	70	42
JBT1845	Ac-FQSYKHVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 249)	1,24	94	61	33
JBT1846	Ac-FQSKGIVFVDGYFKRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 250)	0,87	91	65	38
JBT1847	Ac-YQTKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 171)	0,12	87	82	73

FIGURA 22

clase JBT0047		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	Secuencia	EC50 (µM)	Inhibición máxima (%)	% Inhibición a 2,5 µM	% Inhibición a 0,63 µM
JBT1852	PEG(1kD)-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 174)	0,11	93	88	76
JBT1853	PEG(40kD)-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 175)	0,17	99	91	75
JBT1854	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKLC(PEG1kD)-NH2 (SEQ ID NO: 176)	0,07	93	90	83
JBT1855	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKLC(PEG40kD)-NH2 (SEQ ID NO: 252)	0,10	97	91	79

FIGURA 23

clase JBT0120		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	Secuencia	EC50 (μM)	Inhibición máxima (%)	% Inhibición a 2,5 μM	% Inhibición a 0,63 μM
JBT0120	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1047)	1,21	75	47	26
JBT0124	Biotina-Tids-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1290)	1,59		41	
JBT0247	Ac-SGASRYKWFCGMRDMKGTMSCVWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1213)	0,79		42	
JBT0248	Ac-KKSGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 1001)	0,82		53	
JBT0249	Ac-KKSGASRYKWFCGMRDMKGTMSKK-NH2 (SEQ ID NO: 1214)			0	
JBT0250	Ac-KKSRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWKK-NH2 (SEQ ID NO: 1201)			11	
JBT0251	Ac-KKKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFKK-NH2 (SEQ ID NO: 1202)			17	
JBT0252	Ac-KK[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDKK-NH2 (SEQ ID NO: 1215)			13	
JBT0253	Ac-KKMRDMKGTMSCVWVKFRYDTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 1216)			0	
JBT0319	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRY-NH2 (SEQ ID NO: 1002)	0,30		72	
JBT0320	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVK-NH2 (SEQ ID NO: 1103)			9	
JBT0321	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]V-NH2 (SEQ ID NO: 1217)			0	
JBT0322	Ac-SGASRYKWFCGMRDMKGTM-NH2 (SEQ ID NO: 1218)			0	
JBT0322	Ac-SGASRYKWFCGMRDMKGTM-NH2 (SEQ ID NO: 1218)			0	
JBT0323	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1076)	0,72		42	
JBT0324	Ac-KWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1155)			0	
JBT0325	Ac-[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1219)			0	
JBT0326	Ac-RDMKGTMSCVWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1220)			0	
JBT0327	Ac-SGASRYKWFCGMRDMKGTMS-NH2 (SEQ ID NO: 1222)			0	

FIGURA 23

clase JBT0120		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	Secuencia	EC50 (μM)	Inhibición máxima (%)	% Inhibición a 2,5 μM	% Inhibición a 0,63 μM
JBT0328	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VW-NH2 (SEQ ID NO: 1223)			0	
JBT0329	Ac-KWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1156)			2	
JBT0330	Ac-[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYD-NH2 (SEQ ID NO: 1224)			0	
JBT0331	Ac-MRDMKGTMSCVWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1225)			0	
JBT0332	Ac-SRYKWFCGMRDMKGTMSCVW-NH2 (SEQ ID NO: 1206)			1	
JBT0333	Ac-KWFCGMRDMKGTMSCVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1207)			4	
JBT0334	Ac-CGMRDMKGTMSCVWVKFRYD-NH2 (SEQ ID NO: 1227)			0	
JBT0409	Ac-SGASRYKWFSGMRDMKGTMSSVWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1204)			0	
JBT0410	Ac-SGASRYKWFSG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SSVWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1208)			0	
JBT0411	Ac-SGASRYKWF[CG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SC]VWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1104)			11	
JBT0412	Ac-KWF[CG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1209)			7	
JBT0413	Ac-KWFSGMRDMKGTMSSVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1228)			0	
JBT0414	Ac-KWFSG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SSVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1205)			4	
JBT0415	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1003)	0,52	73	59	39
JBT0416	Ac-SRYKWF[CG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1077)			52	
JBT0417	Ac-SRYKWFSGMRDMKGTMSSVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1229)			0	
JBT0418	Ac-SRYKWFSG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SSVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1210)			4	
JBT0419	Ac-SGGRKHKHFLRSNGKPSRALSSMHFWRWSTS-NH2 (SEQ ID NO: 1293)			6	
JBT0435	Ac-RKRDVSGKM[CWSGFGSKWFRC]ADMMTYYSVT-NH2 (SEQ ID NO: 1211)			0	
JBT0436	Ac-RWSGKSTYS[CDAMVRRMGMKC]FSFGWTDVYK-NH2 (SEQ ID NO: 1212)			0	
JBT0437	Ac-ARYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1048)			71	

FIGURA 23

clase JBT0120		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	Secuencia	EC50 (μM)	Inhibición máxima (%)	% Inhibición a 2,5 μM	% Inhibición a 0,63 μM
JBT0438	Ac-SAYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1078)			54	
JBT0439	Ac-SRAKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1105)			35	
JBT0440	Ac-SRYAWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1106)			37	
JBT0441	Ac-SRYKAF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1230)			0	
JBT0442	Ac-SRYKWA[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1231)			8	
JBT0443	Ac-SRYKWFAGMRDMKGTMSCVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1157)			0	
JBT0444	Ac-SRYKWF[CAMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1004)	0,24	90	80	62
JBT0445	Ac-SRYKWF[CGARDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1107)			18	
JBT0446	Ac-SRYKWF[CGMADMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1079)			50	
JBT0447	Ac-SRYKWF[CGMRAMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1158)			11	
JBT0448	Ac-SRYKWF[CGMRDAKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1108)			44	
JBT0449	Ac-SRYKWF[CGMRDMAGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1080)	1,26	82	46	30
JBT0450	Ac-SRYKWF[CGMRDMKATMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1159)			33	
JBT0451	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGAMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1081)			54	
JBT0452	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTASC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1109)			39	
JBT0453	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMAC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1110)	1,18	62	38	23
JBT0454	Ac-SRYKWFCGMRDMKGTMSAVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1160)			0	
JBT0455	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]AWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1049)	1,02	65	40	26
JBT0456	Ac-SRYKWFCGMRDMKGTMSCVAVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1232)			3	
JBT0457	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWAKF-NH2 (SEQ ID NO: 1161)			16	
JBT0458	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVAF-NH2 (SEQ ID NO: 1082)	1,34	66	39	24
JBT0459	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKA-NH2 (SEQ ID NO: 1083)			47	
JBT0460	Ac-RYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1050)			57	

FIGURA 23

clase JBT0120		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	Secuencia	EC50 (μM)	Inhibición máxima (%)	% Inhibición a 2,5 μM	% Inhibición a 0,63 μM
JBT0461	Ac-YKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1111)			32	
JBT0462	Ac-SRYKWFGM[CRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1233)			0	
JBT0463	Ac-SRYKWFGMRD[CMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1234)			0	
JBT0464	Ac-SRYKWFGMRDMK[CGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1235)			0	
JBT0465	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTC]MSVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1236)			0	
JBT0466	Ac-SRYKWF[CGMRDMKC]GTMSVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1237)			0	
JBT0467	Ac-SRYKWF[CGMRDC]MKGTMSVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1238)			0	
JBT0468	Ac-SRYKWFG[CMRDMKGTMC]SVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1239)			2	
JBT0469	Ac-SRYKWFGM[CRDMKGTC]MSVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1240)			5	
JBT0470	Ac-SRYKWFGMR[CDMKGC]TMSVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1162)			0	
JBT0617	Ac-SRYKWF[homoC-GMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1112)	1,91	35	18	8
JBT0618	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMS-homoC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1163)	3,44	18	5	1
JBT0619	Ac-SRYKWF[homoC-GMRDMKGTMS-homoC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1241)			0	0
JBT0620	Ac-SRYKWF[Dap-GMRDMKGTMS-D]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1242)			0	0
JBT0623	Ac-SRYKWF[KGMRDMKGTMSD]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1243)			3	2
JBT0625	Ac-SRYKWF[CMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1244)			0	0
JBT0626	Ac-SRYKWF[CGMRDKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1164)			3	0
JBT0627	Ac-SRYKWF[CGMRDMGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1165)			2	0
JBT0628	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1166)			0	0
JBT0629	Ac-SRYKWF[cGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1167)			0	0
JBT0631	Ac-SRYKWF[CGmRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1113)	1,89	62	33	15
JBT0632	Ac-SRYKWF[CGMrDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1245)			0	0
JBT0633	Ac-SRYKWF[CGMRdMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1168)			0	0

FIGURA 23

clase JBT0120		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	Secuencia	EC50 (μM)	Inhibición máxima (%)	% Inhibición a 2,5 μM	% Inhibición a 0,63 μM
JBT0634	Ac-SRYKWF[CGMRDmKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1051)	0,69	63	47	26
JBT0635	Ac-SRYKWF[CGMRDMkGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1114)	5,14	48	13	2
JBT0637	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGtMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1169)			0	0
JBT0638	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTmSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1246)			0	0
JBT0639	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMsC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1170)			2	0
JBT0640	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSc]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1171)			3	0
JBT0641	Ac-SRYKWF[CPMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1247)			4	2
JBT0642	Ac-SRYKWF[CGPRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1248)			2	1
JBT0643	Ac-SRYKWF[CGMPDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1006)			45	26
JBT0644	Ac-SRYKWF[CGMRPMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1172)	4,55	35	12	3
JBT0645	Ac-SRYKWF[CGMRDPKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1084)	3,79	62	27	12
JBT0646	Ac-SRYKWF[CGMRDMPGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1173)			4	1
JBT0647	Ac-SRYKWF[CGMRDMKPTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1249)			4	2
JBT0648	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGPMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1174)			4	0
JBT0649	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTPSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1175)			5	2
JBT0650	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMPC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1250)			0	0
JBT0659	Biotinyl-Ttds-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1291)			63	38
JBT0787	Ac-SRYKWF[CG-SeMet-RD-SeMet-KGT-SeMet-SC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1292)			68	56
JBT1416	Ac-DRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1007)	0,58	93	68	46
JBT1417	Ac-SDYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1116)			34	13
JBT1418	Ac-SRDKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1176)			15	5
JBT1419	Ac-SRYDWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO:1117)			31	10

FIGURA 23

clase JBT0120		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	Secuencia	EC50 (μM)	Inhibición máxima (%)	% Inhibición a 2,5 μM	% Inhibición a 0,63 μM
JBT1420	Ac-SRYKDF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1251)			0	0
JBT1421	Ac-SRYKWD[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1252)			2	2
JBT1422	Ac-SRYKWF[CDMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1253)			0	0
JBT1423	Ac-SRYKWF[CGDRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1177)			1	0
JBT1424	Ac-SRYKWF[CGMDDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1254)			4	1
JBT1425	Ac-SRYKWF[CGMRDDKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1085)			53	28
JBT1426	Ac-SRYKWF[CGMRDMDGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1008)	0,19	96	81	66
JBT1427	Ac-SRYKWF[CGMRDMKDTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1052)			57	31
JBT1428	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGDMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1118)			28	6
JBT1429	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTDSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1086)			49	21
JBT1430	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMDC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1119)			37	15
JBT1431	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]DWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1255)			0	0
JBT1432	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VDVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1256)			0	0
JBT1433	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWDKF-NH2 (SEQ ID NO: 1257)			0	0
JBT1434	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVDF-NH2 (SEQ ID NO: 1120)			28	9
JBT1435	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKD-NH2 (SEQ ID NO: 1009)			61	34
JBT1436	Ac-FRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1053)	0,68	95	71	45
JBT1437	Ac-SFYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1010)	0,27	95	80	64
JBT1438	Ac-SRFKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1011)	0,69	88	64	43
JBT1439	Ac-SRYFWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1121)			35	14
JBT1440	Ac-SRYKFF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1258)			3	2
JBT1441	Ac-SRYKWF[CFMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1259)			7	4
JBT1442	Ac-SRYKWF[CGFRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1778)			10	3

FIGURA 23

clase JBT0120		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	Secuencia	EC50 (μM)	Inhibición máxima (%)	% Inhibición a 2,5 μM	% Inhibición a 0,63 μM
JBT1443	Ac-SRYKWF[CGMFDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1779)			22	7
JBT1444	Ac-SRYKWF[CGMRFMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1260)			7	5
JBT1445	Ac-SRYKWF[CGMRDFKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1012)	0,77	89	64	41
JBT1446	Ac-SRYKWF[CGMRDMFGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1054)	0,68	93	69	45
JBT1447	Ac-SRYKWF[CGMRDMKFTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1227)			46	21
JBT1448	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGFMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1123)	0,99	86	60	34
JBT1449	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTFSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1013)	0,40	89	74	53
JBT1450	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMFC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1124)			44	17
JBT1451	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]FWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1087)			34	11
JBT1452	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VFVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1125)			27	5
JBT1453	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWFKF-NH2 (SEQ ID NO: 1261)			6	1
JBT1454	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVFF-NH2 (SEQ ID NO: 1262)			47	22
JBT1455	Ac-GRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1014)	0,79	87	62	40
JBT1456	Ac-SGYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1126)			41	15
JBT1457	Ac-SRGKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1180)			15	4
JBT1458	Ac-SRYGWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1127)			32	10
JBT1459	Ac-SRYKGF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1263)			0	0
JBT1460	Ac-SRYKWG[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1264)			0	0
JBT1461	Ac-SRYKWF[CGGRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1181)			8	0
JBT1462	Ac-SRYKWF[CGMGDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1128)			33	15
JBT1463	Ac-SRYKWF[CGMRGMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1129)			23	10
JBT1464	Ac-SRYKWF[CGMRDGKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1088)			50	25
JBT1465	Ac-SRYKWF[CGMRDMGGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1015)	0,84	92	60	41

FIGURA 23

clase JBT0120		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	Secuencia	EC50 (μM)	Inhibición máxima (%)	% Inhibición a 2,5 μM	% Inhibición a 0,63 μM
JBT1466	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGGMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1055)			53	26
JBT1467	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTGSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1130)			27	11
JBT1468	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMGC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1131)			25	9
JBT1469	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]GWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1182)			4	0
JBT1470	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VGVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1265)			0	0
JBT1471	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWGKF-NH2 (SEQ ID NO: 1266)			4	0
JBT1472	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVGF-NH2 (SEQ ID NO: 1089)			48	21
JBT1473	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKG-NH2 (SEQ ID NO: 1090)			40	16
JBT1474	Ac-KRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1016)	0,37	90	75	55
JBT1475	Ac-SKYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1056)			63	37
JBT1476	Ac-SRKKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1132)			31	11
JBT1477	Ac-SRYKKF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1267)			0	0
JBT1478	Ac-SRYKWK[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1091)			45	18
JBT1479	Ac-SRYKWF[CKMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1183)			14	2
JBT1480	Ac-SRYKWF[CGKRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1133)			27	9
JBT1481	Ac-SRYKWF[CGMKDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1017)	0,37	88	71	54
JBT1482	Ac-SRYKWF[CGMRKMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1184)			9	1
JBT1483	Ac-SRYKWF[CGMRDKKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1057)	0,99	83	60	32
JBT1484	Ac-SRYKWF[CGMRDMKKTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1134)			30	10
JBT1485	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGKMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1058)			56	32
JBT1486	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTKSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1059)			58	34
JBT1487	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMKC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1135)			30	9
JBT1488	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]KWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1268)			3	0

FIGURA 23

clase JBT0120		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	Secuencia	EC50 (μM)	Inhibición máxima (%)	% Inhibición a 2,5 μM	% Inhibición a 0,63 μM
JBT1489	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VKVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1269)			0	0
JBT1490	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWKKF-NH2 (SEQ ID NO: 1270)			0	1
JBT1491	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKK-NH2 (SEQ ID NO: 1136)			26	6
JBT1492	Ac-LRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1018)	0,47	91	72	52
JBT1493	Ac-SLYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1060)	0,48	96	74	54
JBT1494	Ac-SRLKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1137)			22	6
JBT1495	Ac-SRYLWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1138)			30	10
JBT1496	Ac-SRYKLF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1271)			0	0
JBT1497	Ac-SRYKWL[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1061)			58	33
JBT1498	Ac-SRYKWF[CLMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1272)			3	1
JBT1499	Ac-SRYKWF[CGLRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1139)			21	7
JBT1500	Ac-SRYKWF[CGMLDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1062)			60	34
JBT1501	Ac-SRYKWF[CGMRLMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1185)			14	3
JBT1502	Ac-SRYKWF[CGMRDLKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1019)	0,33	93	76	59
JBT1503	Ac-SRYKWF[CGMRDMLGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1063)	0,53	83	66	44
JBT1504	Ac-SRYKWF[CGMRDMKLTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1140)			37	13
JBT1505	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGLMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1092)			66	42
JBT1506	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTLSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1064)	0,89	91	63	39
JBT1507	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMLC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 10141)			35	11
JBT1508	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]LWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1093)			52	27
JBT1509	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VLVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1273)			3	0
JBT1510	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWLKF-NH2 (SEQ ID NO: 1094)			51	27
JBT1511	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVLF-NH2 (SEQ ID NO: 1142)			52	27

FIGURA 23

clase JBT0120		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	Secuencia	EC50 (μM)	Inhibición máxima (%)	% Inhibición a 2,5 μM	% Inhibición a 0,63 μM
JBT1512	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKL-NH2 (SEQ ID NO: 1020)	0,37	91	72	55
JBT1513	Ac-SSYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1065)			63	40
JBT1514	Ac-SRSKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1066)			51	27
JBT1515	Ac-SRYSWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1143)			32	11
JBT1516	Ac-SRYKSF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1274)			0	0
JBT1517	Ac-SRYKWS[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1275)			1	0
JBT1518	Ac-SRYKWF[CSMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1021)			62	39
JBT1519	Ac-SRYKWF[CGSRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1186)			11	3
JBT1520	Ac-SRYKWF[CGMSDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1095)			45	20
JBT1521	Ac-SRYKWF[CGMRSMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1096)			44	21
JBT1522	Ac-SRYKWF[CGMRDSKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1067)			56	32
JBT1523	Ac-SRYKWF[CGMRDMSGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1022)	0,50	91	70	51
JBT1524	Ac-SRYKWF[CGMRDMKSTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1144)			39	16
JBT1525	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGSMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1068)			68	46
JBT1526	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTSSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1069)			53	32
JBT1527	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]SWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1097)			43	20
JBT1528	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VSVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1276)			2	0
JBT1529	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWSKF-NH2 (SEQ ID NO: 1277)			1	0
JBT1530	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVSF-NH2 (SEQ ID NO: 1070)			54	31
JBT1531	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKS-NH2 (SEQ ID NO: 1071)			50	28
JBT1532	Ac-PRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1072)			62	38
JBT1533	Ac-SPYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1145)			31	10
JBT1534	Ac-SRPKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1187)			2	0

FIGURA 23

clase JBT0120		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	Secuencia	EC50 (μM)	Inhibición máxima (%)	% Inhibición a 2,5 μM	% Inhibición a 0,63 μM
JBT1535	Ac-SRYPWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1278)			0	1
JBT1536	Ac-SRYKPF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1279)			0	0
JBT1537	Ac-SRYKWP[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1280)			0	0
JBT1538	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]PWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1281)			2	2
JBT1539	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VPVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1282)			0	0
JBT1540	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWPKF-NH2 (SEQ ID NO: 1283)			0	0
JBT1541	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVPF-NH2 (SEQ ID NO: 1023)	0,47	89	69	49
JBT1542	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKP-NH2 (SEQ ID NO: 1188)			15	3
JBT1543	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-OH (SEQ ID NO: 1098)			44	20
JBT1544	H-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1024)	0,64	88	67	44
JBT1545	H-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-OH (SEQ ID NO: 1099)			40	20
JBT1546	Ac-SRYKWF[CEMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1284)			3	2
JBT1547	Ac-SRYKWF[CHMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1285)			2	0
JBT1548	Ac-SRYKWF[CIMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1286)			6	3
JBT1549	Ac-SRYKWF[CMMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1189)			9	3
JBT1550	Ac-SRYKWF[CNMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1190)			20	10
JBT1551	Ac-SRYKWF[CQMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1146)			31	13
JBT1552	Ac-SRYKWF[CRMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1147)			32	12
JBT1553	Ac-SRYKWF[CTMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1148)			36	15
JBT1554	Ac-SRYKWF[CVMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1287)			6	2
JBT1555	Ac-SRYKWF[CWMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1191)			8	2
JBT1556	Ac-SRYKWF[CYMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1288)			5	0
JBT1557	H-RYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 173)			53	27

FIGURA 23

clase JBT0120		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	Secuencia	EC50 (μM)	Inhibición máxima (%)	% Inhibición a 2,5 μM	% Inhibición a 0,63 μM
JBT1558	H-YKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1149)			17	3
JBT1559	Ac-SRYKWF[CGaRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1150)			29	10
JBT1560	Ac-SRYKWF[CGdRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1289)			1	1
JBT1561	Ac-SRYKWF[CGfRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1192)			9	1
JBT1562	Ac-SRYKWF[CGkRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1193)			5	1
JBT1563	Ac-SRYKWF[CGlRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1194)			14	6
JBT1564	Ac-SRYKWF[CGpRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1100)			65	40
JBT1565	Ac-SRYKWF[CGsRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1195)			13	3
JBT1566	Ac-SRYKWF[CGMRDaKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1151)			33	13
JBT1567	Ac-SRYKWF[CGMRDdKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1101)			45	21
JBT1568	Ac-SRYKWF[CGMRDfKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1074)			63	38
JBT1569	Ac-SRYKWF[CGMRDkKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1102)			50	23
JBT1570	Ac-SRYKWF[CGMRDlKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1025)	0,74	88	62	43
JBT1571	Ac-SRYKWF[CGMRDpKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1196)			15	5
JBT1572	Ac-SRYKWF[CGMRDsKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1152)			28	9
JBT1573	Ac-SRYKWF[CGMRDMaGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1197)			20	4
JBT1574	Ac-SRYKWF[CGMRDMdGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1153)			39	15
JBT1575	Ac-SRYKWF[CGMRDMfGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1198)			18	3
JBT1576	Ac-SRYKWF[CGMRDMlGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1199)			19	6
JBT1577	Ac-SRYKWF[CGMRDMpGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1200)			14	2
JBT1578	Ac-SRYKWF[CGMRDMsGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1154)			30	10

FIGURA 24

clase JBT0122		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	Secuencia	EC50 (μM)	Inhibición máxima (%)	% Inhibición a 2,5 μM	% Inhibición a 0,63 μM
JBT0122	AC-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2002)	7,92		23	
JBT0126	Biotina-Ttds-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2498)	14,10		17	
JBT0221	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 2003)			29	
JBT0222*	Ac-MKSRSLGLAYFAKHSSLEVLQTRKVAAPYY-NH2 (SEQ ID NO: 2127)			0	
JBT0223*	Ac-KMQLRVYASTAHSRYLLGSSLFPKYAEVKA-NH2 (SEQ ID NO: 2297)			0	
JBT0224	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKK-NH2 (SEQ ID NO: 2298)			26	
JBT0225	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARKK-NH2 (SEQ ID NO: 2128)			12	
JBT0226	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMAKK-NH2 (SEQ ID NO: 2299)			6	
JBT0227	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKKK-NH2 (SEQ ID NO: 2300)			0	
JBT0228	Ac-KKASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 2016)			21	
JBT0229	Ac-KKPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 2129)			0	
JBT0230	Ac-KKVQLHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 2301)			0	
JBT0231	Ac-KKHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 2302)			0	
JBT0232	Ac-KKGYASFPLAVQLHVSKRSKEMKK-NH2 (SEQ ID NO: 2303)			6	
JBT0233	Ac-KKYASFPLAVQLHVSKRSKEMAKK-NH2 (SEQ ID NO: 2304)			8	
JBT0234	Ac-KKVQLHVSKRSKEMALARLYYKKK-NH2 (SEQ ID NO: 2305)			0	
JBT0235	Ac-KKQLHVSKRSKEMALARLYYKTKK-NH2 (SEQ ID NO: 2306)			0	
JBT0236	Ac-KKLHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 2307)			0	
JBT0237	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEKK-NH2 (SEQ ID NO: 2308)			0	

FIGURA 24

clase JBT0122		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	Secuencia	EC50 (μM)	Inhibición máxima (%)	% Inhibición a 2,5 μM	% Inhibición a 0,63 μM
JBT0359	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2309)			0	
JBT0360	Ac-SFPLAVQLHVSKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2310)			1	
JBT0361	Ac-FPLAVQLHVSKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2311)			0	
JBT0362	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEM-NH2 (SEQ ID NO: 2312)			0	
JBT0363	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKE-NH2 (SEQ ID NO: 2313)			0	
JBT0364	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMAL-NH2 (SEQ ID NO: 2314)			2	
JBT0365	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALA-NH2 (SEQ ID NO: 2315)			0	
JBT0366	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALAR-NH2 (SEQ ID NO: 2316)			0	
JBT0367	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALARL-NH2 (SEQ ID NO: 2317)			2	
JBT0368	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLY-NH2 (SEQ ID NO: 2130)			0	
JBT0369	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYY-NH2 (SEQ ID NO: 2017)			2	
JBT0370	Ac-YASFPLAVQLHVSKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2318)			2	
JBT0371	Ac-GYASFPLAVQLHVSKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2319)			8	
JBT0660	Ac-AGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2004)			5	2
JBT0661	Ac-SAYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2005)			13	5
JBT0662	Ac-SGAASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2131)			4	0
JBT0664	Ac-SGYAAFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2006)			7	2
JBT0665	Ac-SGYASAPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2132)			2	0
JBT0666	Ac-SGYASFALAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2001)			12	6
JBT0667	Ac-SGYASFPAAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2018)			2	0
JBT0669	Ac-SGYASFPLAAQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2133)			0	0
JBT0670	Ac-SGYASFPLAVALHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2007)			6	0
JBT0671	Ac-SGYASFPLAVQAHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2019)			4	1

FIGURA 24

clase JBT0122		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	Secuencia	EC50 (μM)	Inhibición máxima (%)	% Inhibición a 2,5 μM	% Inhibición a 0,63 μM
JBT0672	Ac-SGYASFPLAVQLAVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2134)			2	0
JBT0673	Ac-SGYASFPLAVQLHASKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2135)			0	0
JBT0674	Ac-SGYASFPLAVQLHVAKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2008)			10	3
JBT0675	Ac-SGYASFPLAVQLHVSARSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2136)			0	0
JBT0676	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKASKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2137)			0	0
JBT0677	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRAKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2009)			4	0
JBT0678	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSAEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2010)			6	2
JBT0679	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKAMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2020)			2	0
JBT0680	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEAALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2138)			0	0
JBT0682	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMAAARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2139)			2	0
JBT0684	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALAALYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2011)			5	1
JBT0685	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARAYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2021)			4	0
JBT0686	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLAYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2140)			3	0
JBT0687	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYAKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2141)			3	0
JBT0688	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYATS-NH2 (SEQ ID NO: 2012)			8	2
JBT0689	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKAS-NH2 (SEQ ID NO: 2013)			10	3
JBT0690	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTA-NH2 (SEQ ID NO: 2014)			10	3
JBT1579	Ac-GYASFPLAVQLHVAKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2015)			9	4
JBT1580	Ac-GYASFALSVQLHVSKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2320)			3	1
JBT1581	Ac-GYASFALAVQLHVAKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2321)			11	4
JBT1582	Ac-GYASFPLAVQLHVMKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2022)			10	3
JBT1583	Ac-GYASFALAVQLHVMKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2322)			18	5
JBT1599	Ac-FPLAVQLHVSKRSKEMALA-NH2 (SEQ ID NO: 2323)			0	0

FIGURA 24

clase JBT0122		Ensayo de inhibición de FXa			
Péptido	Secuencia	EC50 (μM)	Inhibición máxima (%)	% Inhibición a 2,5 μM	% Inhibición a 0,63 μM
JBT1600	Ac-QLIIVSKRSKEMALA-NH2 (SEQ ID NO: 2324)			0	0
JBT1601	Ac-SGYASFP-NH2 (SEQ ID NO: 2325)			0	0
JBT1602	Ac-LAVQLHVSKRSKEMALARL-NH2 (SEQ ID NO: 2326)			0	0

FIGURA 25

clase **JBT0047**		Ensayo de inhibición de Tenasa extrinseca	
Péptido	Secuencia	EC50 (µM)	% Inhibición a 2,5 µM
JBT0047	Ac-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTS-NH2 (SEQ ID NO: 253)	1,37	20
JBT0051	Biotina-Ttds-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTS-NH2 (SEQ ID NO: 962)	1,04	19
JBT0055	Ac-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTS-Ttds-Lisina(biotina)-NH2 (SEQ ID NO: 963)	1,67	25
JBT0131	Biotina-Ttds-AFQSKKNVFVFGYFERLRAK-NH2 (SEQ ID NO: 964)	2,02	11
JBT0132	Biotina-Ttds-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 965)		11
JBT0133	Biotina-Ttds-QSKKNVFVFGYFERLRAKLT-NH2 (SEQ ID NO: 966)		9
JBT0134	Biotina-Ttds-QSKKNVFVFGYFERLRAK-NH2 (SEQ ID NO: 967)		3
JBT0155	Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 8)	0,38	33
JBT0158	Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKKK-NH2 (SEQ ID NO: 9)		23
JBT0159	Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLKK-NH2 (SEQ ID NO: 744)		18
JBT0160	Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFKK-NH2 (SEQ ID NO: 745)		22
JBT0161	Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFKK-NH2 (SEQ ID NO: 746)		6
JBT0162	Ac-KKGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 10)	0,28	34
JBT0163	Ac-KKQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 11)	0,89	31
JBT0164	Ac-KKFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 12)	2,68	24
JBT0165	Ac-KKKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 712)		15
JBT0166	Biotinil-Ttds-KKFQSKKNVFVFGYFERLRAKLKK-NH2 (SEQ ID NO: 968)	1,95	36
JBT0169	Ac-KKAFQSKKNVFVFGYFERLRAKKK-NH2 (SEQ ID NO: 254)	2,35	20

FIGURA 25

clase JBT0047		Ensayo de inhibición de Tenasa extrínseca	
Péptido	Secuencia	EC50 (μM)	% Inhibición a 2,5 μM
JBT0170	Ac-KKFQSKKNVFVFGYFERLRAKLKK-NH2 (SEQ ID NO: 13)	1,90	30
JBT0171	Ac-KKQSKKNVFVFGYFERLRAKLTKK -NH2 (SEQ ID NO: 255)	4,12	13
JBT0172	Ac-KKQSKKNVFVFGYFERLRAKKK-NH2 (SEQ ID NO: 406)	3,98	8
JBT0173	Biotinil-Ttds-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFG-NH2 (SEQ ID NO: 971)		3
JBT0174	Ac-KKAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLKK-NH2 (SEQ ID NO: 14)	2,90	26
JBT0175	Ac-KKAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTKK-NH2 (SEQ ID NO: 182)	2,29	26
JBT0293	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 256)	1,62	16
JBT0294	Ac-YQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 257)	5,31	9
JBT0295	Ac-FSSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 713)	1,80	10
JBT0296	Ac-FQNKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 407)	7,83	10
JBT0297	Ac-FQSKNNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 183)		13
JBT0298	Ac-FQSKQNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 747)		15
JBT0299	Ac-FQSKKNVFAFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 408)		5
JBT0300	Ac-FQSKKNVFSFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 409)		3
JBT0301	Ac-FQSKKNVFTFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 410)		0
JBT0302	Ac-FQSKKNVFVAGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 258)		3
JBT0303	Ac-FQSKKNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 184)	8,80	9
JBT0304	Ac-FQSKKNVFVLGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 259)		7
JBT0305	Ac-FQSKKNVFVQGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 260)		0
JBT0306	Ac-FQSKKNVFVSGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 185)		3

FIGURA 25

clase JBT0047		Ensayo de inhibición de Tenasa extrínseca	
Péptido	Secuencia	EC50 (μM)	% Inhibición a 2,5 μM
JBT0307	Ac-FQSKKNVFVYGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 261)	8,72	4
JBT0308	Ac-FQSKKNVFVFGYKERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 411)		4
JBT0309	Ac-FQSKKNVFVFGYYERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 412)	8,55	7
JBT0310	Ac-FQSKKNVFVFGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 262)		5
JBT0311	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKN-NH2 (SEQ ID NO: 748)	3,72	10
JBT0335	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAK-NH2 (SEQ ID NO: 749)	10,48	5
JBT0336	Ac-FQSKNNVFVAGYFDRLRAKL-OH (SEQ ID NO: 263)	12,13	5
JBT0337	Ac-FQSKNNVFVDGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 16)	13,33	15
JBT0338	Ac-FQSKNNVFVQGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 17)	8,42	9
JBT0339	Ac-FQSKNNVFVSGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 18)		9
JBT0340	Ac-FQSKNNVFVYGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 186)		9
JBT0341	Ac-FQSKNNVFVFGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 187)	8,68	10
JBT0342	Ac-FQSKNNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 19)	7,15	18
JBT0343	Ac-FQSKKNVFVDGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 188)		8
JBT0374	Ac-FQSKDNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 20)		19
JBT0375	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 190)	2,93	30
JBT0376	Ac-FQSKKNAFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 414)		3
JBT0377	Ac-FQSKKNQFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 264)		8
JBT0378	Ac-FQSKKNVFVEGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 21)	9,03	12
JBT0379	Ac-FQSKKNVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 22)		6

FIGURA 25

clase **JBT0047**		Ensayo de inhibición de Tenasa extrinseca	
Péptido	Secuencia	EC50 (μM)	% Inhibición a 2,5 μM
JBT0380	Ac-FQSKKNVFVVGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 191)	7,58	10
JBT0381	Ac-FQSPKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 265)		9
JBT0385	Ac-FQSKKNNFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 672)		2
JBT0386	Ac-FQSKKNPFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 415)		5
JBT0388	Ac-FQSKKNVHVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 192)		6
JBT0389	Ac-FQSKKNVVVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 673)		8
JBT0390	Ac-FQSKKNVFQFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 674)		5
JBT0391	Ac-FQSKKNVFVGGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 266)		1
JBT0392	Ac-FQSKKNVFVHGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 23)		4
JBT0393	Ac-FQSKKNVFVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 193)		3
JBT0394	Ac-FQSKKNVFVMGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 24)	4,38	8
JBT0395	Ac-FQSKKNVFVNGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 25)		7
JBT0396	Ac-FQSKKNVFVPGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 194)	8,71	6
JBT0397	Ac-FQSKKNVFVRGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 195)		4
JBT0398	Ac-FQSKKNVFVFGYFEELRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 196)		8
JBT0399	Ac-FQSKKNVFVFGYFELLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 750)		7
JBT0400	Ac-FQSKKNVFVFGYFLRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 267)		13
JBT0401	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAVL-NH2 (SEQ ID NO: 416)		4
JBT0402	Biotina-Ttds-FQSKNNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 973)		11
JBT0403	Biotina-Ttds-FQSKKNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 972)		9

FIGURA 25

clase **JBT0047**		Ensayo de inhibición de Tenasa extrínseca	
Péptido	Secuencia	**EC50 (μM)**	% Inhibición a 2,5 μM
JBT0404	Biotina-Ttds-FQSKKNVFVFGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 974)	3,38	14
JBT0405	Biotina-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 975)		15
JBT0406	Ac-Ttds-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 268)		9
JBT0471	Ac-FQSKGNVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 26)		32
JBT0472	Ac-FQSKGNVFVNGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 27)		22
JBT0473	Ac-FQSKGNVFVHGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 28)		24
JBT0474	Ac-FQSKGNVFVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 29)		33
JBT0475	Ac-FQSKGNVFVEGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 30)		30
JBT0476	Ac-FQSKGNVFVDGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 31)		33
JBT0477	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 32)	2,22	36
JBT0478	Ac-FQSKDNVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 33)		19
JBT0479	Ac-FQSKDNVFVNGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 34)		18
JBT0480	Ac-FQSKDNVFVHGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 35)		16
JBT0481	Ac-FQSKDNVFVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 36)		15
JBT0482	Ac-FQSKDNVFVEGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 37)		23
JBT0483	Ac-FQSKDNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 38)		24
JBT0484	Ac-FQSKDNVFVDGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 976)	4,89	19
JBT0485	Ac-FQSKNNVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 39)		21
JBT0486	Ac-FQSKNNVFVNGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 40)		19
JBT0487	Ac-FQSKNNVFVHGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 41)		19

FIGURA 25

clase **JBT0047**		Ensayo de inhibición de Tenasa extrínseca	
Péptido	Secuencia	**EC50 (μM)**	% Inhibición a 2,5 μM
JBT0488	Ac-FQSKNNVFVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 42)		18
JBT0489	Ac-FQSKNNVFVEGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 43)		21
JBT0490	Ac-FQSKQNVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 44)		9
JBT0491	Ac-FQSKQNVFVNGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 197)		10
JBT0492	Ac-FQSKQNVFVHGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 198)		7
JBT0493	Ac-FQSKQNVFVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 199)		7
JBT0494	Ac-FQSKQNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 45)		15
JBT0495	Ac-FQSKQNVFVEGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 200)		15
JBT0497	Ac-NmetPhe-QSKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 201)	1,13	15
JBT0498	Ac-FQ-NmetSer-KGNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 675)		9
JBT0499	Ac-FQS-NmetLys-GNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 202)		11
JBT0500	Ac-FQSK-NmetGly-NVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 46)	1,11	45
JBT0501	Ac-FQSKGN-NmetV-FVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 417)		0
JBT0502	Ac-FQSKGNV-NmetPhe-VFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 751)		1
JBT0503	Ac-FQSKGNVF-NmetV-FGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 676)		0
JBT0504	Ac-FQSKGNVFV-NmetPhe-GYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 418)		5
JBT0505	Ac-FQSKGNVFVF-NmetGly-YFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 269)		9
JBT0506	Ac-FQSKGNVFVFG-NmetTyr-FERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 714)		0
JBT0507	Ac-FQSKGNVFVFGY-NmetPhe-ERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 677)		0
JBT0508	Ac-FQSKGNVFVFGYF-NmetGlu-RLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 678)		2

FIGURA 25

clase **JBT0047**		Ensayo de inhibición de Tenasa extrínseca	
Pèptido	Secuencia	EC50 (μM)	% Inhibición a 2,5 μM
JBT0509	Ac-FQSKGNVFVFGYFE-Nmr-LRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 752)		2
JBT0510	Ac-FQSKGNVFVFGYFER-NmetLeu-RAKL-NH2 (SEQ ID NO: 753)		3
JBT0511	Ac-FQSKGNVFVFGYFERL-Nmr-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 754)		7
JBT0512	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLR-NmetAla-KL-NH2 (SEQ ID NO: 679)		1
JBT0513	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRA-NmetLys-L-NH2 (SEQ ID NO: 755)		3
JBT0514	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAK-NmetLeu-NH2 (SEQ ID NO: 419)		5
JBT0515	Ac-bHomoPhe-QSKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 420)		0
JBT0516	Ac-F-bHomoGln-SKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 680)		0
JBT0517	Ac-FQ-bHomoSer-KGNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 421)		0
JBT0518	Ac-FQS-bHomoLys-GNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 422)		0
JBT0519	Ac-FQSK-bAla-NVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 270)		0
JBT0520	Ac-FQSKG-bGln-VFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 271)		0
JBT0521	Ac-FQSKGN-bLeu-FVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 756)		0
JBT0522	Ac-FQSKGNV-bHomoPhe-VFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 681)		0
JBT0523	Ac-FQSKGNVF-bLeu-FGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 757)		0
JBT0524	Ac-FQSKGNVFV-bHomoPhe-GYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 682)		0
JBT0525	Ac-FQSKGNVFVF-bAla-YFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 758)		0
JBT0526	Ac-FQSKGNVFVFG-bHomoTyr-FERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 759)		0
JBT0527	Ac-FQSKGNVFVFGY-bHomoPhe-ERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 683)		0
JBT0528	Ac-FQSKGNVFVFGYF-bE-RLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 272)		8

FIGURA 25

clase **JBT0047**		Ensayo de inhibición de Tenasa extrínseca	
Péptido	Secuencia	**EC50 (μM)**	% Inhibición a 2,5 μM
JBT0529	Ac-FQSKGNVFVFGYFE-bHomoArg-LRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 760)		0
JBT0530	Ac-FQSKGNVFVFGYFER-Btl-RAKL-NH2 (SEQ ID NO: 684)		0
JBT0531	Ac-FQSKGNVFVFGYFERL-bHomoArg-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 203)		0
JBT0532	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLR-bAla-KL-NH2 (SEQ ID NO: 423)		0
JBT0533	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRA-bHomoK-L-NH2 (SEQ ID NO: 424)		0
JBT0534	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAK-Btl-NH2 (SEQ ID NO: 204)		8
JBT0535	Ac-FQSKGNVFVFGYFE-Cit-LRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 685)		1
JBT0536	Ac-FQSKGNVFVFGYFERL-Cit-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 273)		11
JBT0537	Ac-FQSKGNVFVFGYFE-Nle-LRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 761)		7
JBT0538	Ac-FQSKGNVFVFGYFERL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 425)		15
JBT0564	Ac-FQSKKNVFVFGYFKRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 205)		0
JBT0578	Ac-FQSKKNVFVFGYFFRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 441)		0
JBT0613	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-OH (SEQ ID NO: 283)		6
JBT0614	NH2-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-OH (SEQ ID NO: 720)		4
JBT0615	NH2-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 284)		6
JBT0651	Ac-FQSKGNVHVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 48)		6
JBT0652	Ac-FQSKGNVHVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 49)		8
JBT0653	Ac-FQSPGNVHVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 50)		9
JBT0654	Ac-FQSPGNVHVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 51)		11
JBT0655	Ac-FQSKGNIFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 52)		9

FIGURA 25

clase JBT0047		Ensayo de inhibición de Tenasa extrínseca	
Péptido	Secuencia	EC50 (μM)	% Inhibición a 2,5 μM
JBT0656	Ac-FQSKGNLFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 286)		5
JBT0657	Ac-FQSKGNVFIFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 287)		8
JBT0658	Ac-FQSKGNVFLFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 694)		3
JBT0663	Ac-FQSKaNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 53)		22
JBT0668	Ac-FQSKaNVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 54)		16
JBT0681	Ac-FQSK-Nmg-AVFVFGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 206)		25
JBT0683	Ac-FQSK-Nmg-AVFVDGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 55)		38
JBT0708	Ac-FQSKaNVFVAGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 59)		25
JBT0714	Ac-FQSKaAVFVDGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 60)		29
JBT0717	Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 61)		50
JBT0720	Ac-FQSK-Nmg-NVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 62)		30
JBT0740	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 66)		36
JBT0754	Ac-FQSK-Nmg-AVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 67)		27
JBT0765	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Eew-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 68)		37
JBT0780	Ac-FQSK-Nmg-NVFVFGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 70)	1,92	35
JBT0789	Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFERL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 71)	0,79	51
JBT0806	Ac-FQSK-Nmg-NVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 74)	2,42	38
JBT0837	Ac-FQSK-Nmg-NVFVTGYFERL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 213)		33
JBT0844	Ac-FQSKaNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 300)		23
JBT0850	Ac-FQSKaAVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 302)		24

FIGURA 25

clase JBT0047		Ensayo de inhibición de Tenasa extrínseca	
Péptido	Secuencia	EC50 (μM)	% Inhibición a 2,5 μM
JBT0854	Ac-FQSKaAVFVAGYFARL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 490)		14
JBT0870	Ac-FQSKaAVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 214)		20
JBT0886	Ac-FQSKaNVFVDGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 215)		21
JBT0919	Ac-FQSKaNVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 79)		24
JBT0931	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Eag-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 82)		24
JBT0946	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Dab-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 85)		29
JBT0950	Ac-FQSKaNVFVFGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 217)		14
JBT0973	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Cha-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 92)	1,21	32
JBT1006	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Hle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 96)	1,35	35
JBT1035	Ac-FQSK-Nmg-AVFVAGYFARL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 218)		25
JBT1037	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 104)		30
JBT1043	Ac-FQSKaNVFVDGYFERL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 106)		27
JBT1082	Ac-FQSKaAVFVFGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 565)		16
JBT1084	Ac-FQSK-Nmg-AVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 109)		28
JBT1122	Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFARL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 113)	0,81	43
JBT1133	Ac-FQSKkAVFVDGYFARLRAKL-NH2(SEQ ID NO: 115)		31
JBT1134	Ac-FQSKGAVFVDGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 116)		28
JBT1135	Ac-FQSKDAVFVDGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 221)		22
JBT1136	Ac-FQSKdAVFVDGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 117)		36
JBT1137	Ac-FQSKkAVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 118)		23

FIGURA 25

clase **JBT0047**		Ensayo de inhibición de Tenasa extrinseca	
Péptido	Secuencia	**EC50 (μM)**	% Inhibición a 2,5 μM
JBT1138	Ac-FQSKGAVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 222)		19
JBT1139	Ac-FQSKDAVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 223)		16
JBT1140	Ac-FQSKdAVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 119)		29
JBT1141	Ac-FQSKkAVFVKGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 120)		13
JBT1142	Ac-FQSKGAVFVKGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 224)		11
JBT1143	Ac-FQSKDAVFVKGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 225)		6
JBT1144	Ac-FQSKdAVFVKGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 121)		15
JBT1145	Ac-FQSKkAVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 122)		13
JBT1146	Ac-FQSKGAVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 226)		12
JBT1147	Ac-FQSKDAVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 227)		14
JBT1148	Ac-FQSKdAVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 123)		27
JBT1149	Ac-FQSKGNVFvFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 936)		0
JBT1151	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKD-NH2 (SEQ ID NO: 937)		0
JBT1152	Ac-FQSKKNVFFFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 735)		0
JBT1153	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLGAKL-NH2 (SEQ ID NO: 705)		4
JBT1155	Ac-FQSK-Nmg-NVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 125)		32
JBT1156	Ac-FQSKaNVFVDGYFARL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 126)		22
JBT1157	Ac-FQSKaNVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 127)		22
JBT1162	Ac-FQSKpNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 129)		51
JBT1396	Ac-FQSK-Nmg-NVFVAGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 161)		34

FIGURA 25

clase JBT0047		Ensayo de inhibición de Tenasa extrínseca	
Péptido	Secuencia	EC50 (μM)	% Inhibición a 2,5 μM
JBT1584	Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 164)		57
JBT1585	Ac-FQSK-Nmg-NVFVTGYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 165)		48
JBT1590	Ac-FQSKGNVFV[CGYFERL-Aib-AKLC]-NH2 (SEQ ID NO: 401)		22
JBT1591	Ac-FQSKGNVFVDGYF[CRL-Aib-AKLC]-NH2 (SEQ ID NO: 168)		23
JBT1592	Ac-[CFQSKGNVFVDGYFERLC]AKL-NH2 (SEQ ID NO: 402)		11
JBT1593	Ac-FQSK[CNVFVDGYFERLC]AKL-NH2 (SEQ ID NO: 670)		13
JBT1594	Ac-FQSKGNVFV[CGYFERLC]AKL-NH2 (SEQ ID NO: 671)		5
JBT1595	Ac-[CFQSKGNVFVC]GYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 403)		12
JBT1596	Ac-[CFQSKGC]VFVEGYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 404)		13
JBT1843	Ac-FQSKGNIFVDGYFERLHAKL-NH2 (SEQ ID NO: 169)		7
JBT1844	Ac-FQSKNNVFVDGYFKRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 170)		6
JBT1845	Ac-FQSYKHVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 249)		6
JBT1846	Ac-FQSKGIVFVDGYFKRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 250)		7
JBT1847	Ac-YQTKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 171)		16
JBT1853	PEG(40kD)-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 175)		56
JBT1855	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKLC(PEG40kD)-NH2 (SEQ ID NO: 252)		59

FIGURA 26

clase JBT0120		Ensayo de inhibición de Tenasa extrínseca	
Péptido	Secuencia	EC50 (μM)	% Inhibición a 2,5 μM
JBT0120	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1047)	0,88	45
JBT0124	Biotina-Ttds-SGASRYKWFCGMRDMKGTMSCVWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1290)	1,26	36
JBT0247	Ac-SGASRYKWFCGMRDMKGTMSCVWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1213)	0,61	42
JBT0248	Ac-KKSGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 1001)	0,27	52
JBT0249	Ac-KKSGASRYKWFCGMRDMKGTMSKK-NH2 (SEQ ID NO: 1214)	1,06	16
JBT0250	Ac-KKSRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWKK-NH2 (SEQ ID NO: 1201)	0,61	19
JBT0251	Ac-KKKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFKK-NH2 (SEQ ID NO: 1202)	0,63	23
JBT0252	Ac-KK[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDKK-NH2 (SEQ ID NO: 1215)	1,02	18
JBT0253	Ac-KKMRDMKGTMSCVWVKFRYDTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 1216)	0,55	23
JBT0319	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRY-NH2 (SEQ ID NO: 1002)		60
JBT0320	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVK-NH2 (SEQ ID NO: 1103)	6,40	7
JBT0321	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]V-NH2 (SEQ ID NO: 1217)		1
JBT0322	Ac-SGASRYKWFCGMRDMKGTM-NH2 (SEQ ID NO: 1218)		3
JBT0323	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1076)	0,77	48
JBT0324	Ac-KWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1155)	2,44	18
JBT0325	Ac-[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1219)		4
JBT0326	Ac-RDMKGTMSCVWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1220)		3
JBT0327	Ac-SGASRYKWFCGMRDMKGTMS-NH2 (SEQ ID NO: 1222)		0
JBT0328	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VW-NH2 (SEQ ID NO: 1223)		1
JBT0329	Ac-KWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1156)		8

FIGURA 26

clase JBT0120		Ensayo de inhibición de Tenasa extrínseca	
Péptido	Secuencia	EC50 (μM)	% Inhibición a 2,5 μM
JBT0330	Ac-[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYD-NH2 (SEQ ID NO: 1224)		7
JBT0331	Ac-MRDMKGTMSCVWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1225)		5
JBT0332	Ac-SRYKWFCGMRDMKGTMSCVW-NH2 (SEQ ID NO: 1206)		5
JBT0333	Ac-KWFCGMRDMKGTMSCVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1207)		11
JBT0334	Ac-CGMRDMKGTMSCVWVKFRYD-NH2 (SEQ ID NO: 1227)		3
JBT0409	Ac-SGASRYKWFSGMRDMKGTMSSVWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1204)		5
JBT0410	Ac-SGASRYKWFSG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SSVWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1208)		7
JBT0411	Ac-SGASRYKWF[CG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SC]VWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1104)		24
JBT0412	Ac-KWF[CG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1209)		12
JBT0413	Ac-KWFSGMRDMKGTMSSVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1228)		2
JBT0414	Ac-KWFSG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SSVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1205)		8
JBT0415	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1003)	0,19	52
JBT0416	Ac-SRYKWF[CG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1077)		46
JBT0417	Ac-SRYKWFSGMRDMKGTMSSVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1229)		11
JBT0418	Ac-SRYKWFSG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SSVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1210)		11
JBT0419	Ac-SGGRKHKHFLRSNGKPSRALSSMHFWRWSTS-NH2 (SEQ ID NO: 1293)		7
JBT0435*	Ac-RKRDVSGKM[CWSGFGSKWFRC]ADMMTYYSVT-NH2 (SEQ ID NO: 1211)		5
JBT0436*	Ac-RWSGKSTYS[CDAMVRRMGMKC]FSFGWTDVYK-NH2 (SEQ ID NO: 1212)		0
JBT0437	Ac-ARYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1048)		52
JBT0438	Ac-SAYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1078)		46
JBT0439	Ac-SRAKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1105)		38
JBT0440	Ac-SRYAWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1106)		34

FIGURA 26

clase JBT0120		Ensayo de inhibición de Tenasa extrínseca	
Péptido	Secuencia	EC50 (μM)	% Inhibición a 2,5 μM
JBT0441	Ac-SRYKAF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1230)		1
JBT0442	Ac-SRYKWA[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1231)		17
JBT0443	Ac-SRYKWFAGMRDMKGTMSCVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1157)		7
JBT0444	Ac-SRYKWF[CAMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1004)		63
JBT0445	Ac-SRYKWF[CGARDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1107)		12
JBT0446	Ac-SRYKWF[CGMADMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1079)		46
JBT0447	Ac-SRYKWF[CGMRAMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1158)		15
JBT0448	Ac-SRYKWF[CGMRDAKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1108)		33
JBT0449	Ac-SRYKWF[CGMRDMAGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1080)		55
JBT0450	Ac-SRYKWF[CGMRDMKATMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1159)		34
JBT0451	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGAMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1081)		46
JBT0452	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTASC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1109)		31
JBT0453	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMAC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1110)	0,97	40
JBT0454	Ac-SRYKWFCGMRDMKGTMSAVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1160)		0
JBT0455	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]AWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1049)	0,95	30
JBT0456	Ac-SRYKWFCGMRDMKGTMSCVAVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1232)		0
JBT0457	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWAKF-NH2 (SEQ ID NO: 1161)		17
JBT0458	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVAF-NH2 (SEQ ID NO: 1082)		52
JBT0459	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKA-NH2 (SEQ ID NO: 1083)		38
JBT0460	Ac-RYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1050)		51
JBT0461	Ac-YKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1111)		40
JBT0462	Ac-SRYKWFGM[CRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1233)		0

FIGURA 26

clase JBT0120		Ensayo de inhibición de Tenasa extrinseca	
Péptido	Secuencia	EC50 (μM)	% Inhibición a 2,5 μM
JBT0463	Ac-SRYKWFGMRD[CMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1234)		11
JBT0464	Ac-SRYKWFGMRDMK[CGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1235)		10
JBT0465	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTC]MSVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1236)		7
JBT0466	Ac-SRYKWF[CGMRDMKC]GTMSVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1237)		11
JBT0467	Ac-SRYKWF[CGMRDC]MKGTMSVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1238)		11
JBT0468	Ac-SRYKWFG[CMRDMKGTMC]SVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1239)		7
JBT0469	Ac-SRYKWFGM[CRDMKGTC]MSVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1240)		11
JBT0470	Ac-SRYKWFGMR[CDMKGC]TMSVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1162)		2
JBT0617	Ac-SRYKWF[homoC-GMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1112)		21
JBT0618	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMS-homoC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1163)		11
JBT0619	Ac-SRYKWF[homoC-GMRDMKGTMS-homoC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1241)		1
JBT0620	Ac-SRYKWF[Dap-GMRDMKGTMS-D]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1242)		0
JBT0625	Ac-SRYKWF[CMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1244)		0
JBT0626	Ac-SRYKWF[CGMRDKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1164)		7
JBT0627	Ac-SRYKWF[CGMRDMGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1165)		3
JBT0628	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1166)		0
JBT0629	Ac-SRYKWF[cGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1167)		3
JBT0631	Ac-SRYKWF[CGmRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1113)		18
JBT0632	Ac-SRYKWF[CGMrDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1245)		0
JBT0633	Ac-SRYKWF[CGMRdMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1168)		2
JBT0634	Ac-SRYKWF[CGMRDmKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1051)	0,47	44
JBT0635	Ac-SRYKWF[CGMRDMkGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1114)		10

FIGURA 26

clase JBT0120		Ensayo de inhibición de Tenasa extrínseca	
Péptido	Secuencia	EC50 (μM)	% Inhibición a 2,5 μM
JBT0637	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGtMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1169)		0
JBT0638	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTmSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1246)		0
JBT0639	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMsC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1170)		3
JBT0640	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSc]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1171)		1
JBT0641	Ac-SRYKWF[CPMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1247)		0
JBT0642	Ac-SRYKWF[CGPRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1248)		0
JBT0643	Ac-SRYKWF[CGMPDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1006)		31
JBT0644	Ac-SRYKWF[CGMRPMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1172)		17
JBT0645	Ac-SRYKWF[CGMRDPKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1084)		23
JBT0646	Ac-SRYKWF[CGMRDMPGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1173)		2
JBT0647	Ac-SRYKWF[CGMRDMKPTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1249)		0
JBT0648	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGPMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1174)		3
JBT0649	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTPSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1175)		2
JBT0650	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMPC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1250)		0
JBT0787	Ac-SRYKWF[CG-SeMet-RD-SeMet-KGT-SeMet-SC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1292)		55
JBT1416	Ac-DRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1007)		47
JBT1426	Ac-SRYKWF[CGMRDMDGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1008)		40
JBT1436	Ac-FRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1053)		51
JBT1437	Ac-SFYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO:1010)		53
JBT1438	Ac-SRFKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1011)		49
JBT1445	Ac-SRYKWF[CGMRDFKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1012)		39
JBT1446	Ac-SRYKWF[CGMRDMFGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1054)		46

FIGURA 26

clase JBT0120		Ensayo de inhibición de Tenasa extrínseca	
Péptido	Secuencia	EC50 (µM)	% Inhibición a 2,5 µM
JBT1448	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGFMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1123)		47
JBT1449	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTFSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1013)		55
JBT1455	Ac-CRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1014)		49
JBT1474	Ac-KRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1016)		59
JBT1481	Ac-SRYKWF[CGMKDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1017)		55
JBT1483	Ac-SRYKWF[CGMRDKKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1057)		50
JBT1492	Ac-LRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1018)		52
JBT1493	Ac-SLYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1060)		43
JBT1502	Ac-SRYKWF[CGMRDLKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1019)		46
JBT1506	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTLSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO:1064)		45
JBT1512	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKL-NH2 (SEQ ID NO: 1020)		44
JBT1541	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVPF-NH2 (SEQ ID NO: 1023)		41
JBT1544	H-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1024)		59
JBT1570	Ac-SRYKWF[CGMRDIKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1025)		41

FIGURA 27

clase JBT0122		Ensayo de inhibición de Tenasa extrínseca	
Péptido	Secuencia	EC50 (μM)	% Inhibición a 2,5 μM
JBT0122	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2002)	6,70	7
JBT0126	Biotina-Ttds-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2498)	5,05	5
JBT0221	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 2003)	3,37	19
JBT0222	Ac-MKSRSLGLAYFAKHSSLEVLQTRKVAAPYY-NH2 (SEQ ID NO: 2127)		4
JBT0223	Ac-KMQLRVYASTAHSRYLLGSSLFPKYAEVKA-NH2 (SEQ ID NO: 2297)		4
JBT0224	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKK-NH2 (SEQ ID NO: 2298)	3,49	18
JBT0225	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARKK-NH2 (SEQ ID NO: 2128)		0
JBT0226	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMAKK-NH2 (SEQ ID NO: 2299)		0
JBT0227	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKKK-NH2 (SEQ ID NO: 2300)		5
JBT0228	Ac-KKASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 2016)	6,93	9
JBT0229	Ac-KKPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 2129)		0
JBT0230	Ac-KKVQLHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 2301)		0
JBT0231	Ac-KKHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 2302)		0
JBT0232	Ac-KKGYASFPLAVQLHVSKRSKEMKK-NH2 (SEQ ID NO: 2303)		2
JBT0233	Ac-KKYASFPLAVQLHVSKRSKEMAKK-NH2 (SEQ ID NO: 2304)		6
JBT0234	Ac-KKVQLHVSKRSKEMALARLYYKKK-NH2 (SEQ ID NO: 2305)		3
JBT0235	Ac-KKQLHVSKRSKEMALARLYYKTKK-NH2 (SEQ ID NO: 2306)		0
JBT0236	Ac-KKLHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 2307)		0
JBT0237	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEKK-NH2 (SEQ ID NO: 2308)		2
JBT0359	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2309)		6
JBT0360	Ac-SFPLAVQLHVSKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2310)		2
JBT0361	Ac-FPLAVQLHVSKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2311)		9

FIGURA 27

clase JBT0122		Ensayo de inhibición de Tenasa extrínseca	
Péptido	Secuencia	EC50 (μM)	% Inhibición a 2,5 μM
JBT0362	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEM-NH2 (SEQ ID NO: 2312)		6
JBT0363	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKE-NH2 (SEQ ID NO: 2313)		9
JBT0364	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMAL-NH2 (SEQ ID NO: 2314)		12
JBT0365	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALA-NH2 (SEQ ID NO: 2315)		9
JBT0366	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALAR-NH2 (SEQ ID NO: 2316)		11
JBT0367	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALARL-NH2 (SEQ ID NO: 2317)		10
JBT0368	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLY-NH2 (SEQ ID NO: 2130)		8
JBT0369	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYY-NH2 (SEQ ID NO: 2017)		9
JBT0370	Ac-YASFPLAVQLHVSKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2318)		0
JBT0371	Ac-GYASFPLAVQLHVSKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2319)		5
JBT0660	Ac-AGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2004)		0
JBT0661	Ac-SAYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2005)		3
JBT0662	Ac-SGAASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2131)		0
JBT0664	Ac-SGYAAFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2006)		3
JBT0665	Ac-SGYASAPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2132)		0
JBT0666	Ac-SGYASFALAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2001)		5
JBT0667	Ac-SGYASFPAAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2018)		0
JBT0669	Ac-SGYASFPLAAQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2133)		0
JBT0670	Ac-SGYASFPLAVALHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2007)		2
JBT0671	Ac-SGYASFPLAVQAHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2019)		7
JBT0672	Ac-SGYASFPLAVQLAVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2134)		3
JBT0673	Ac-SGYASFPLAVQLHASKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2135)		5

FIGURA 27

clase JBT0122		Ensayo de inhibición de Tenasa extrínseca	
Péptido	Secuencia	EC50 (μM)	% Inhibición a 2,5 μM
JBT0674	Ac-SGYASFPLAVQLHVAKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2008)		5
JBT0675	Ac-SGYASFPLAVQLHVSARSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2136)		7
JBT0676	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKASKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2137)		1
JBT0677	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRAKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2009)		2
JBT0678	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSAEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2010)		2
JBT0679	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKAMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2020)		3
JBT0680	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEAALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2138)		3
JBT0682	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMAAARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2139)		0
JBT0684	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALAALYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2011)		2
JBT0685	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARAYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2021)		1
JBT0686	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLAYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2140)		1
JBT0687	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYAKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2141)		0
JBT0688	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYATS-NH2 (SEQ ID NO: 2012)		2
JBT0689	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKAS-NH2 (SEQ ID NO: 2013)		2
JBT0690	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTA-NH2 (SEQ ID NO: 2014)		3
JBT1579	Ac-GYASFPLAVQLHVAKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2015)		5
JBT1580	Ac-GYASFALSVQLHVSKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2320)		6
JBT1581	Ac-GYASFALAVQLHVAKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2321)		13
JBT1582	Ac-GYASFPLAVQLHVMKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2022)		7
JBT1583	Ac-GYASFALAVQLHVMKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2322)		12
JBT1602	Ac-LAVQLHVSKRSKEMALARL-NH2 (SEQ ID NO: 2326)		0

FIGURA 28

clase **JBT0047**		Ensayo de generación de trombina				
Péptido	Secuencia	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 10 µM [mU/ml]	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 1,1 µM [mU/ml]	EC_{50} (µM), Plasma con FVIII inhibido	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 10 µM	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 1,1 µM
JBT0047	Ac-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTS-NH2 (SEQ ID NO: 253)	156	87	0,89	24,6	20,0
JBT0131	Biotina-Ttds-AFQSKKNVFVFGYFERLRAK-NH2 (SEQ ID NO: 964)	106			4,5	
JBT0132	Biotina-Ttds-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 965)	123			5,3	
JBT0133	Biotina-Ttds-QSKKNVFVFGYFERLRAKLT-NH2 (SEQ ID NO: 966)	28			6.7	
JBT0134	Biotina-Ttds-QSKKNVFVFGYFERLRAK-NH2 (SEQ ID NO: 967)	11				
JBT0155	Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 8)	49				
JBT0158	Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKKK-NH2 (SEQ ID NO: 9)	30				
JBT0162	Ac-KKGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 10)	54				
JBT0163	Ac-KKQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 11)	69				
JBT0164	Ac-KKFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 12)	39				
JBT0169	Ac-KKAFQSKKNVFVFGYFERLRAKKK-NH2 (SEQ ID NO: 254)	21				
JBT0170	Ac-KKFQSKKNVFVFGYFERLRAKLKK-NH2 (SEQ ID NO: 13)	68				

FIGURA 28

clase **JBT0047**		Ensayo de generación de trombina				
Péptido	**Secuencia**	**Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 10 µM [mU/ml]**	**Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 1,1 µM [mU/ml]**	**EC_{50} (µM), Plasma con FVIII inhibido**	**% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 10 µM**	**% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 1,1 µM**
JBT0171	Ac-KKQSKKNVFVFGYFERLRAKLTKK -NH2 (SEQ ID NO: 255)	33				
JBT0174	Ac-KKAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLKK-NH2 (SEQ ID NO: 14)	49				
JBT0175	Ac-KKAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTKK-NH2 (SEQ ID NO: 182)	49				
JBT0293	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 256)	106	34	1.60	7,1	
JBT0294	Ac-YQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 257)	122			8,2	
JBT0296	Ac-FQNKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 407)	79				
JBT0297	Ac-FQSKNNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 183)	147			11,3	
JBT0298	Ac-FQSKQNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 747)	109				
JBT0299	Ac-FQSKKNVFAFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 408)	63				
JBT0300	Ac-FQSKKNVFSFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 409)	40				
JBT0301	Ac-FQSKKNVFTFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 410)	49				
JBT0302	Ac-FQSKKNVFVAGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 258)	220			18,5	
JBT0303	Ac-FQSKKNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 184)	220	126	0,85	21,8	
JBT0304	Ac-FQSKKNVFVLGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 259)	138				
JBT0305	Ac-FQSKKNVFVQGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 260)	207	113		20,5	
JBT0306	Ac-FQSKKNVFVSGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 185)	247	113		17,4	

FIGURA 28

clase **JBT0047**		Ensayo de generación de trombina				
Péptido	Secuencia	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 10 µM [mU/ml]	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 1,1 µM [mU/ml]	EC_{50} (µM), Plasma con FVIII inhibido	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 10 µM	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 1,1 µM
JBT0307	Ac-FQSKKNVFVYGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 261)	182	81		16,8	
JBT0308	Ac-FQSKKNVFVFGYKERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 411)	133				
JBT0309	Ac-FQSKKNVFVFGYYERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 412)	123				
JBT0310	Ac-FQSKKNVFVFGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 262)	163	50			
JBT0311	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKN-NH2 (SEQ ID NO: 748)	27				
JBT0335	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAK-NH2 (SEQ ID NO: 749)	28				
JBT0336	Ac-FQSKNNVFVAGYFDRLRAKL-OH (SEQ ID NO: 263)	186	62			
JBT0337	Ac-FQSKNNVFVDGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 16)	219	144			
JBT0338	Ac-FQSKNNVFVQGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 17)	197	133			
JBT0339	Ac-FQSKNNVFVSGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 18)	230	136			
JBT0340	Ac-FQSKNNVFVYGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 186)	197	122			
JBT0341	Ac-FQSKNNVFVFGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 187)	193	100			
JBT0342	Ac-FQSKNNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 19)	244	178		29,7	28,1
JBT0343	Ac-FQSKKNVFVDGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 188)	239	126			
JBT0374	Ac-FQSKDNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 20)	216	128			
JBT0375	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 190)	180	140	0,47	22,9	22,9

FIGURA 28

clase **JBT0047**		Ensayo de generación de trombina				
Péptido	Secuencia	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con peptido 10 µM [mU/ml]	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 1,1 µM [mU/ml]	EC_{50} (µM), Plasma con FVIII inhibido	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 10 µM	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 1,1 µM
JBT0376	Ac-FQSKKNAFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 414)	101	22			
JBT0377	Ac-FQSKKNQFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 264)	180	75			
JBT0378	Ac-FQSKKNVFVEGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 21)	245	148		30,7	21,2
JBT0379	Ac-FQSKKNVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 22)	226	123			
JBT0380	Ac-FQSKKNVFVVGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 191)	199	102			
JBT0381	Ac-FQSPKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 265)	173	76			
JBT0386	Ac-FQSKKNPFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 415)	85				
JBT0388	Ac-FQSKKNVHVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 192)	185	82			
JBT0389	Ac-FQSKKNVVVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 673)	34				
JBT0390	Ac-FQSKKNVFQFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 674)	28				
JBT0391	Ac-FQSKKNVFVGGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 266)	178	62			
JBT0392	Ac-FQSKKNVFVHGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 23)	228	112			
JBT0393	Ac-FQSKKNVFVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 193)	268	161		38,8	30,1
JBT0394	Ac-FQSKKNVFVMGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 24)	115	43			
JBT0395	Ac-FQSKKNVFVNGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 25)	235	107			
JBT0396	Ac-FQSKKNVFVPGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 194)	196	85			

FIGURA 28

clase **JBT0047**		Ensayo de generación de trombina				
Pèptido	Secuencia	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 10 µM [mU/ml]	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con pèptido 1,1 µM [mU/ml]	EC_{50} (µM), Plasma con FVIII inhibido	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 10 µM	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 1,1 µM
JBT0397	Ac-FQSKKNVFVRGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 195)	240	128			
JBT0402	Biotina-Ttds-FQSKNNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 973)	185	159			
JBT0403	Biotina-Ttds-FQSKKNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 972)	253	188			
JBT0404	Biotina-Ttds-FQSKKNVFVFGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 974)	115	52			
JBT0405	Biotina-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 975)	142	152			
JBT0406	Ac-Ttds-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 268)	114	63			
JBT0471	Ac-FQSKGNVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 26)	193	164		42,5	34,7
JBT0472	Ac-FQSKGNVFVNGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 27)	197	159			
JBT0473	Ac-FQSKGNVFVHGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 28)	188	145			
JBT0474	Ac-FQSKGNVFVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 29)	200	191		50,5	45,2
JBT0475	Ac-FQSKGNVFVEGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 30)	202	165			
JBT0476	Ac-FQSKGNVFVDGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 31)	202	164		43,2	41,5
JBT0477	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 32)	231	194	0,26	47,2	41,3
JBT0478	Ac-FQSKDNVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 33)	161	104			
JBT0479	Ac-FQSKDNVFVNGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 34)	161	105			
JBT0480	Ac-FQSKDNVFVHGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 35)	180	125			

FIGURA 28

clase **JBT0047**		Ensayo de generación de trombina				
Péptido	Secuencia	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 10 µM [mU/ml]	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 1,1 µM [mU/ml]	EC_{50} (µM), Plasma con FVIII inhibido	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 10 µM	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 1,1 µM
JBT0481	Ac-FQSKDNVFVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 36)	168	124			
JBT0482	Ac-FQSKDNVFVEGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 37)	183	133			
JBT0483	Ac-FQSKDNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 38)	191	136			
JBT0484	Ac-FQSKDNVFVDGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 976)	178	111			
JBT0485	Ac-FQSKNNVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 39)	186	150			
JBT0486	Ac-FQSKNNVFVNGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 40)	171	112			
JBT0487	Ac-FQSKNNVFVHGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 41)	178	138			
JBT0488	Ac-FQSKNNVFVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 42)	193	153			
JBT0489	Ac-FQSKNNVFVEGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 43)	185	148			
JBT0490	Ac-FQSKQNVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 44)	162	79			
JBT0491	Ac-FQSKQNVFVNGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 197)	169	96			
JBT0492	Ac-FQSKQNVFVHGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 198)	124	69			
JBT0493	Ac-FQSKQNVFVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 199)	151	92			
JBT0494	Ac-FQSKQNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 45)	163	102			
JBT0495	Ac-FQSKQNVFVEGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 200)	156	93			
JBT0497	Ac-NmetPhe-QSKQNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 201)	165	106			

FIGURA 28

clase **JBT0047**		Ensayo de generación de trombina				
Péptido	Secuencia	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 10 µM [mU/ml]	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 1,1 µM [mU/ml]	EC_{50} (µM), Plasma con FVIII inhibido	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 10 µM	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 1,1 µM
JBT0499	Ac-FQS-NmetLys-GNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 202)	192	129			
JBT0500	Ac-FQSK-NmetGly-NVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 46)	254	239	0,17		51,1
JBT0501	Ac-FQSKGN-NmetV-FVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 417)	95	21			
JBT0504	Ac-FQSKGNVFV-NmetPhe-GYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 418)	62				
JBT0505	Ac-FQSKGNVFVF-NmetGly-YFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 269)	204	90			
JBT0508	Ac-FQSKGNVFVFGYF-NmetGlu-RLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 678)	82				
JBT0514	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAK-NmetLeu-NH2 (SEQ ID NO: 419)	69				
JBT0515	Ac-bHomoPhe-QSKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 420)	86	31			
JBT0517	Ac-FQ-bHomoSer-KGNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 421)	34				
JBT0518	Ac-FQS-bHomoLys-GNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 422)	38				
JBT0519	Ac-FQSK-bAla-NVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 270)	105	37			
JBT0520	Ac-FQSKG-bGln-VFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 271)	100	42			
JBT0522	Ac-FQSKGNV-bHomoPhe-VFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 681)	40				
JBT0524	Ac-FQSKGNVFV-bHomoPhe-GYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 682)	36				
JBT0527	Ac-FQSKGNVFVFGY-bHomoPhe-ERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 683)	44				
JBT0528	Ac-FQSKGNVFVFGYF-bE-RLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 272)	151	100			

FIGURA 28

clase **JBT0047**		Ensayo de generación de trombina				
Péptido	Secuencia	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 10 µM [mU/ml]	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 1,1 µM [mU/ml]	EC_{50} (µM), Plasma con FVIII inhibido	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 10 µM	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 1,1 µM
JBT0531	Ac-FQSKGNVFVFGYFERL-bHomoArg-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 203)	170	99			
JBT0532	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLR-bAla-KL-NH2 (SEQ ID NO: 423)	118	53			
JBT0533	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRA-bHomoK-L-NH2 (SEQ ID NO: 424)	97	29			
JBT0534	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAK-Btl-NH2 (SEQ ID NO: 204)	156	130			
JBT0535	Ac-FQSKGNVFVFGYFE-Cit-LRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 685)	97	28			
JBT0536	Ac-FQSKGNVFVFGYFERL-Cit-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 273)	196	133			
JBT0538	Ac-FQSKGNVFVFGYFERL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 425)	118	59			
JBT0564	Ac-FQSKKNVFVFGYFKRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 205)	120	61			
JBT0613	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-OH (SEQ ID NO: 283)	156	55			
JBT0614	NH2-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-OH (SEQ ID NO: 720)	54				
JBT0615	NH2-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 284)	105	33			
JBT0616	NH2-GSFQSKKNVFVDGYFERLRAKL-OH (SEQ ID NO: 285)	162	77			
JBT0616	NH2-GSFQSKKNVFVDGYFERLRAKL-OH (SEQ ID NO: 285)	147	29			
JBT0651	Ac-FQSKGNVHVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 48)	250	216			
JBT0652	Ac-FQSKGNVHVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 49)		207			
JBT0653	Ac-FQSPGNVHVKGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 50)		237			

FIGURA 28

clase JBT0047		Ensayo de generación de trombina				
Péptido	Secuencia	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 10 µM [mU/ml]	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 1,1 µM [mU/ml]	EC_{50} (µM), Plasma con FVIII inhibido	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 10 µM	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 1,1 µM
JBT0654	Ac-FQSPGNVHVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 51)		214			
JBT0655	Ac-FQSKGNIFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 52)	150	120			
JBT0656	Ac-FQSKGNLFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 286)	86	42			
JBT0657	Ac-FQSKGNVFIFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 287)	92	47			
JBT0663	Ac-FQSKaNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 53)		180			
JBT0668	Ac-FQSKaNVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 54)		167			
JBT0681	Ac-FQSK-Nmg-AVFVFGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 206)		158			
JBT0683	Ac-FQSK-Nmg-AVFVDGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 55)		228			
JBT0696	Ac-FQSKKAVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 288)	64	60			
JBT0697	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Dap-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 56)		188			
JBT0699	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Orn-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 57)		207			
JBT0700	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Nva-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 58)		218			
JBT0704	Ac-FQSKKNVFVFGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 289)	96	35			
JBT0708	Ac-FQSKaNVFVAGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 59)		200			
JBT0714	Ac-FQSKaAVFVDGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 60)		209			
JBT0717	Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 61)	271	241	0,11		42,1

FIGURA 28

clase **JBT0047**		Ensayo de generación de trombina				
Péptido	Secuencia	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 10 µM [mU/ml]	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 1,1 µM [mU/ml]	EC_{50} (µM), Plasma con FVIII inhibido	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 10 µM	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 1,1 µM
JBT0720	Ac-FQSK-Nmg-NVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 62)		271			
JBT0732	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Hci-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 63)		258			
JBT0733	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Har-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 64)		213			
JBT0739	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Opa-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 65)		193			
JBT0740	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 66)	236	184	0,29		33,3
JBT0754	Ac-FQSK-Nmg-AVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 67)		224			
JBT0759	Ac-FQSKkNVFVFGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 207)	159	131			
JBT0765	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Eew-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 68)		205			
JBT0775	Ac-FQSKGNVFVTGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 69)		157			
JBT0778	Ac-FQSKGNVFVKGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 209)		176			
JBT0779	Ac-FQSKGNVFVEGYFDRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 210)		145			
JBT0780	Ac-FQSK-Nmg-NVFVFGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 70)		227			
JBT0781	Ac-FQSKGNVFVDGYFKRLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 211)		156			
JBT0789	Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFERL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 71)	266	230	0,26		
JBT0806	Ac-FQSK-Nmg-NVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 74)		281			
JBT0837	Ac-FQSK-Nmg-NVFVTGYFERL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 213)		259			

FIGURA 28

clase **JBT0047**		Ensayo de generación de trombina				
Péptido	Secuencia	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 10 µM [mU/ml]	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 1,1 µM [mU/ml]	EC_{50} (µM), Plasma con FVIII inhibido	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 10 µM	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 1,1 µM
JBT0844	Ac-FQSKaNVFVDGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 300)		195			
JBT0850	Ac-FQSKaAVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 302)		174			
JBT0854	Ac-FQSKaAVFVAGYFARL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 490)		34			
JBT0870	Ac-FQSKaAVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 214)		167			
JBT0886	Ac-FQSKaNVFVDGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 215)		186			
JBT0919	Ac-FQSKaNVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 79)		204			
JBT0931	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Fag-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 82)		172			
JBT0946	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Dab-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 85)		177			
JBT0950	Ac-FQSKaNVFVFGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 217)		115			
JBT0973	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Cha-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 92)		193			
JBT1006	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Hle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 96)		210			
JBT1035	Ac-FQSK-Nmg-AVFVAGYFARL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 218)		172			
JBT1037	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 104)		192			
JBT1043	Ac-FQSKaNVFVDGYFERL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 106)		203			
JBT1082	Ac-FQSKaAVFVFGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 565)		90			
JBT1084	Ac-FQSK-Nmg-AVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 109)		192			

FIGURA 28

clase JBT0047		Ensayo de generación de trombina				
Péptido	Secuencia	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 10 µM [mU/ml]	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 1,1 µM [mU/ml]	EC_{50} (µM), Plasma con FVIII inhibido	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 10 µM	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 1,1 µM
JBT1122	Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFARL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 113)		353			
JBT1133	Ac-FQSKkAVFVDGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 115)	233	236			
JBT1134	Ac-FQSKGAVFVDGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 116)	240	204			
JBT1135	Ac-FQSKDAVFVDGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 221)	227	146			
JBT1136	Ac-FQSKdAVFVDGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 117)	283	227			
JBT1137	Ac-FQSKkAVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 118)	218	231			
JBT1138	Ac-FQSKGAVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 222)	185	161			
JBT1139	Ac-FQSKDAVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 223)	205	146			
JBT1140	Ac-FQSKdAVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 119)	203	124			
JBT1141	Ac-FQSKkAVFVKGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 120)	223	217	0,12		
JBT1142	Ac-FQSKGAVFVKGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 224)	299	233			
JBT1143	Ac-FQSKDAVFVKGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 225)	214	170			
JBT1144	Ac-FQSKdAVFVKGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 121)	200	164	0,21		
JBT1145	Ac-FQSKkAVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 122)	274	243			
JBT1146	Ac-FQSKGAVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 226)	231	185			
JBT1147	Ac-FQSKDAVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 227)	230	146			

FIGURA 28

clase **JBT0047**		Ensayo de generación de trombina				
Péptido	Secuencia	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 10 µM [mU/ml]	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 1,1 µM [mU/ml]	EC_{50} (µM), Plasma con FVIII inhibido	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 10 µM	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 1,1 µM
JBT1148	Ac-FQSKdAVFVTGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 123)	231	185			
JBT1151	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKD-NH2 (SEQ ID NO: 937)	27				
JBT1153	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLGAKL-NH2 (SEQ ID NO: 705)	125	45			
JBT1155	Ac-FQSK-Nmg-NVFVTGYFERLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 125)		258			
JBT1156	Ac-FQSKaNVFVDGYFARL-Nle-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 126)		173			
JBT1157	Ac-FQSKaNVFVAGYFARLRAKL-NH2 (SEQ ID NO: 127)		178			
JBT1584	Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 164)	330	301	0,16		48,6
JBT1585	Ac-FQSK-Nmg-NVFVTGYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 165)	300	269	0,13		
JBT1587	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKLC-NH2 (SEQ ID NO: 167)		189	0,32		
JBT1590	Ac-FQSKGNVFV[CGYFERL-Aib-AKLC]-NH2 (SEQ ID NO: 401)	35				
JBT1591	Ac-FQSKGNVFVDGYF[CRL-Aib-AKLC]-NH2 (SEQ ID NO: 168)	148	75			
JBT1592	Ac-[CFQSKGNVFVDGYFERLC]AKL-NH2 (SEQ ID NO: 402)	138	46			
JBT1593	Ac-FQSK[CNVFVDGYFERLC]AKL-NH2 (SEQ ID NO: 670)	110	39			
JBT1594	Ac-FQSKGNVFV[CGYFERLC]AKL-NH2 (SEQ ID NO: 671)	35				
JBT1595	Ac-[CFQSKGNVFVC]GYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 403)	82	22			
JBT1596	Ac-[CFQSKGC]VFVEGYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 404)	116	36			

FIGURA 28

clase JBT0047		Ensayo de generación de trombina					
Péptido	Secuencia	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 10 µM [mU/ml]	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 1,1 µM [mU/ml]	EC_{50} (µM), Plasma con FVIII inhibido	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 10 µM	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 1,1 µM
JBT1853	PEG(40kD)-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2 (SEQ ID NO: 175)		605			
JBT1855	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKLC(PEG40kD)-NH2 (SEQ ID NO: 252)		642			

FIGURA 29

clase JBT0120		Ensayo de generación de trombina				
Péptido	Secuencia	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 10 µM [mU/ml]	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 1,1 µM [mU/ml]	EC_{50} (µM), Plasma con FVIII inhibido	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 10 µM	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 1,1 µM
JBT0120	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1047)	269	95	2,78	28,8	8,6
JBT0247	Ac-SGASRYKWFCGMRDMKGTMSCVWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1213)	273				
JBT0248	Ac-KKSGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 1001)	164				
JBT0319	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRY-NH2 (SEQ ID NO: 1075)	383	187		29,3	
JBT0320	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVK-NH2 (SEQ ID NO: 1103)	153	21			
JBT0323	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1076)	355	142		31,4	
JBT0324	Ac-KWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1155)	91				
JBT0329	Ac-KWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1156)	70			6,6	
JBT0333	Ac-KWFCGMRDMKGTMSCVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1207)	40				
JBT0333	Ac-KWFCGMRDMKGTMSCVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1207)	114				
JBT0411	Ac-SGASRYKWF[CG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SC]VWVKFRYDTS-NH2 (SEQ ID NO: 1104)	97				
JBT0412	Ac-KWF[CG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1209)	46				

FIGURA 29

clase JBT0120		Ensayo de generación de trombina				
Péptido	Secuencia	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 10 µM [mU/ml]	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 1,1 µM [mU/ml]	EC_{50} (µM), Plasma con FVIII inhibido	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 10 µM	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 1,1 µM
JBT0415	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1003)	291	182	0,57	47,2	36,5
JBT0416	Ac-SRYKWF[CG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1077)	256	95		36,6	22,3
JBT0437	Ac-ARYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1048)	362	225			
JBT0438	Ac-SAYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1078)	300	137			
JBT0439	Ac-SRAKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1105)	266	88			
JBT0440	Ac-SRYAWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1106)	175	33			
JBT0441	Ac-SRYKAF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1230)	18	5			
JBT0442	Ac-SRYKWA[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1231)	53	8			
JBT0444	Ac-SRYKWF[CAMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1004)	331	229	0,42	53,4	45,7
JBT0445	Ac-SRYKWF[CGARDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1107)	157	40			
JBT0446	Ac-SRYKWF[CGMADMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1079)	287	140			
JBT0447	Ac-SRYKWF[CGMRAMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1158)	101				
JBT0448	Ac-SRYKWF[CGMRDAKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1108)	324	138			
JBT0449	Ac-SRYKWF[CGMRDMAGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1080)	362	217		54,1	34,2
JBT0450	Ac-SRYKWF[CGMRDMKATMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1159)	232	68			

FIGURA 29

clase JBT0120		Ensayo de generación de trombina				
Péptido	Secuencia	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 10 µM [mU/ml]	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 1,1 µM [mU/ml]	EC_{50} (µM), Plasma con FVIII inhibido	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 10 µM	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 1,1 µM
JBT0451	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGAMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1081)	339	189			
JBT0452	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTASC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1109)	265	119			
JBT0453	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMAC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1110)	282	111			
JBT0455	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]AWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1049)	316	203			
JBT0456	Ac-SRYKWFCGMRDMKGTMSCVAVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1232)	16				
JBT0457	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWAKF-NH2 (SEQ ID NO: 1161)	76				
JBT0458	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVAF-NH2 (SEQ ID NO: 1082)	292	161			
JBT0459	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKA-NH2 (SEQ ID NO: 1083)	266	137			
JBT0460	Ac-RYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1050)	262	138			
JBT0461	Ac-YKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1111)	197	47			
JBT0625	Ac-SRYKWF[CMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1244)	5	3			
JBT0626	Ac-SRYKWF[CGMRDKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1164)	81	10			
JBT0627	Ac-SRYKWF[CGMRDMGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1165)	62	15			
JBT0628	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1166)	54	16			
JBT0631	Ac-SRYKWF[CGmRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1113)	171	60			
JBT0634	Ac-SRYKWF[CGMRDmKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1051)	311	156			

FIGURA 29

clase JBT0120		Ensayo de generación de trombina					
Péptido	Secuencia	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 10 µM [mU/ml]	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 1,1 µM [mU/ml]	EC_{50} (µM), Plasma con FVIII inhibido	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 10 µM	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 1,1 µM
JBT0635	Ac-SRYKWFfCGMRDMkGTMSCjVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1114)	123				
JBT0641	Ac-SRYKWFfCPMRDMKGTMSCjVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1247)	21				
JBT0642	Ac-SRYKWFfCGPRDMKGTMSCjVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1248)	32				
JBT0643	Ac-SRYKWFfCGMPDMKGTMSCjVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1006)	289	192	0,63		
JBT0644	Ac-SRYKWFfCGMRPMKGTMSCjVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1172)	31				
JBT0645	Ac-SRYKWFfCGMRDPKGTMSCjVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1084)		109			
JBT0646	Ac-SRYKWFfCGMRDMPGTMSCjVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1173)	84				
JBT0648	Ac-SRYKWFfCGMRDMKGPMSCjVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1174)	42				
JBT0649	Ac-SRYKWFfCGMRDMKGTPSCjVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1175)	64				
JBT1416	Ac-DRYKWFfCGMRDMKGTMSCjVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1007)	253	102	1,38		
JBT1417	Ac-SDYKWFfCGMRDMKGTMSCjVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1116)	140	30	4,79		
JBT1418	Ac-SRDKWFfCGMRDMKGTMSCjVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1176)	67		3,15		
JBT1419	Ac-SRYDWFfCGMRDMKGTMSCjVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1117)	120		3,80		
JBT1426	Ac-SRYKWFfCGMRDMDGTMSCjVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1008)	287	135	0,94		
JBT1436	Ac-FRYKWFfCGMRDMKGTMSCjVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1053)	228	72	2,54		
JBT1437	Ac-SFYKWFfCGMRDMKGTMSCjVWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1010)	284	157	0,85		

FIGURA 29

clase JBT0120		Ensayo de generación de trombina				
Péptido	Secuencia	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 10 µM [mU/ml]	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 1,1 µM [mU/ml]	EC_{50} (µM), Plasma con FVIII inhibido	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 10 µM	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 1,1 µM
JBT1438	Ac-SRFKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1011)	218	81	1,63		
JBT1445	Ac-SRYKWF[CGMRDFKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1012)	213	89	1,75		
JBT1446	Ac-SRYKWF[CGMRDMFGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1054)	169	64	1,53		
JBT1448	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGFMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1123)	184	34			
JBT1449	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTFSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1013)	276	116	1,45		
JBT1455	Ac-GRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1014)	226	66	2,50		
JBT1465	Ac-SRYKWF[CGMRDMGGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1015)	235	74	2,46		
JBT1474	Ac-KRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1016)	275	136	1,06		
JBT1481	Ac-SRYKWF[CGMKDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1017)	303	123	1,48		
JBT1483	Ac-SRYKWF[CGMRDKKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1057)	275	88			
JBT1492	Ac-LRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1018)	239	100	1,55		
JBT1493	Ac-SLYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1060)	261	122	1,17		
JBT1502	Ac-SRYKWF[CGMRDLKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1019)	307	175	0,77		
JBT1503	Ac-SRYKWF[CGMRDMLGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1063)	202	105	0,95		
JBT1506	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTLSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1064)	191	49	2,99		
JBT1512	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKL-NH2 (SEQ ID NO: 1020)	294	152	0,89		

FIGURA 29

clase JBT0120		Ensayo de generación de trombina				
Péptido	Secuencia	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 10 µM [mU/ml]	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 1,1 µM [mU/ml]	EC_{50} (µM), Plasma con FVIII inhibido	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 10 µM	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 1,1 µM
JBT1523	Ac-SRYKWF[CGMRDMSGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1022)	255	115	1,30		
JBT1541	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVPF-NH2 (SEQ ID NO: 1023)	291	155	0,82		
JBT1543	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-OH (SEQ ID NO: 1098)	192	39	3,10		
JBT1544	H-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1024)	235	98			
JBT1545	H-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-OH (SEQ ID NO: 1099)	152	21	7,92		
JBT1557	H-RYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 173)	208	91			
JBT1558	H-YKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1149)	115	20			
JBT1559	Ac-SRYKWF[CGaRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1150)	131	42			
JBT1562	Ac-SRYKWF[CGkRDMKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1193)	54				
JBT1567	Ac-SRYKWF[CGMRDdKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1101)	226	76			
JBT1570	Ac-SRYKWF[CGMRDlKGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1025)	250	76			
JBT1574	Ac-SRYKWF[CGMRDMdGTMSC]VWVKF-NH2 (SEQ ID NO: 1153)	173	34			

FIGURA 30

clase **JBT0122**		Ensayo de generación de trombina				
Péptido	Secuencia	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 10 µM [mU/ml]	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 1,1 µM [mU/ml]	EC_{50} (µM), Plasma con FVIII inhibido	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 10 µM	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 1,1 µM
JBT0122	AC-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2002)	170	31		160	
JBT0221	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2 (SEQ ID NO: 2003)	206	150			
JBT0224	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKK-NH2 (SEQ ID NO: 2298)	152	58	1,10	162	
JBT0225	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARKK-NH2 (SEQ ID NO: 2128)	55				
JBT0367	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALARL-NH2 (SEQ ID NO: 2317)	28				
JBT0368	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLY-NH2 (SEQ ID NO: 2130)	36				
JBT0369	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYY-NH2 (SEQ ID NO: 2017)	68				
JBT0370	Ac-YASFPLAVQLHVSKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2318)	39				
JBT0371	Ac-GYASFPLAVQLHVSKRSKEMA-NH2(SEQ ID NO: 2319)	25				
JBT0660	Ac-AGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2004)	141	27			
JBT0661	Ac-SAYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2005)	215	49			

FIGURA 30

clase **JBT0122**		Ensayo de generación de trombina				
Péptido	Secuencia	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 10 µM [mU/ml]	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 1,1 µM [mU/ml]	EC_{50} (µM), Plasma con FVIII inhibido	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 10 µM	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 1,1 µM
JBT0662	Ac-SGAASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2131)	43				
JBT0664	Ac-SGYAAFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2006)	178	26			
JBT0665	Ac-SGYASAPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2132)	49				
JBT0666	Ac-SGYASFALAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2001)	99	23			
JBT0667	Ac-SGYASFPAAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2018)	95				
JBT0669	Ac-SGYASFPLAAQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2133)	20				
JBT0670	Ac-SGYASFPLAVALHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2007)	101				
JBT0671	Ac-SGYASFPLAVQAHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2019)	120				
JBT0673	Ac-SGYASFPLAVQLHASKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO:	39				

FIGURA 30

clase **JBT0122**		Ensayo de generación de trombina				
Péptido	Secuencia	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 10 µM [mU/ml]	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 1,1 µM [mU/ml]	EC_{50} (µM), Plasma con FVIII inhibido	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 10 µM	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 1,1 µM
	2135)					
JBT0674	Ac-SGYASFPLAVQLHVAKRSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2008)	234	90			
JBT0675	Ac-SGYASFPLAVQLHVSARSKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2136)	20				
JBT0677	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRAKEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2009)	178	37			
JBT0678	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSAEMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2010)	153	23			
JBT0679	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKAMALARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2020)	20				
JBT0682	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMAAARLYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2139)	133	27			
JBT0684	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALAALYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2011)	159	28			
JBT0685	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARAYYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2021)	131	21			

FIGURA 30

clase JBT0122		Ensayo de generación de trombina				
Péptido	Secuencia	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 10 µM [mU/ml]	Actividad equivalente a FEIBA en plasma con FVIII inhibido con péptido 1,1 µM [mU/ml]	EC_{50} (µM), Plasma con FVIII inhibido	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 10 µM	% Actividad equivalente a FVIII en plasma deficiente en FVIII con péptido 1,1 µM
JBT0686	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLAYKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2140)	109				
JBT0687	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYAKTS-NH2 (SEQ ID NO: 2141)	124				
JBT0688	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYATS-NH2 (SEQ ID NO: 2012)	148	29			
JBT0689	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKAS-NH2 (SEQ ID NO: 2013)	184	40			
JBT0690	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTA-NH2 (SEQ ID NO: 2014)	187	41			
JBT1579	Ac-GYASFPLAVQLHVAKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2015)	66				
JBT1581	Ac-GYASFALAVQLHVAKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2321)	67				
JBT1582	Ac-GYASFPLAVQLHVMKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2022)	73				
JBT1583	Ac-GYASFALAVQLHVMKRSKEMA-NH2 (SEQ ID NO: 2322)	68				

FIGURA 31

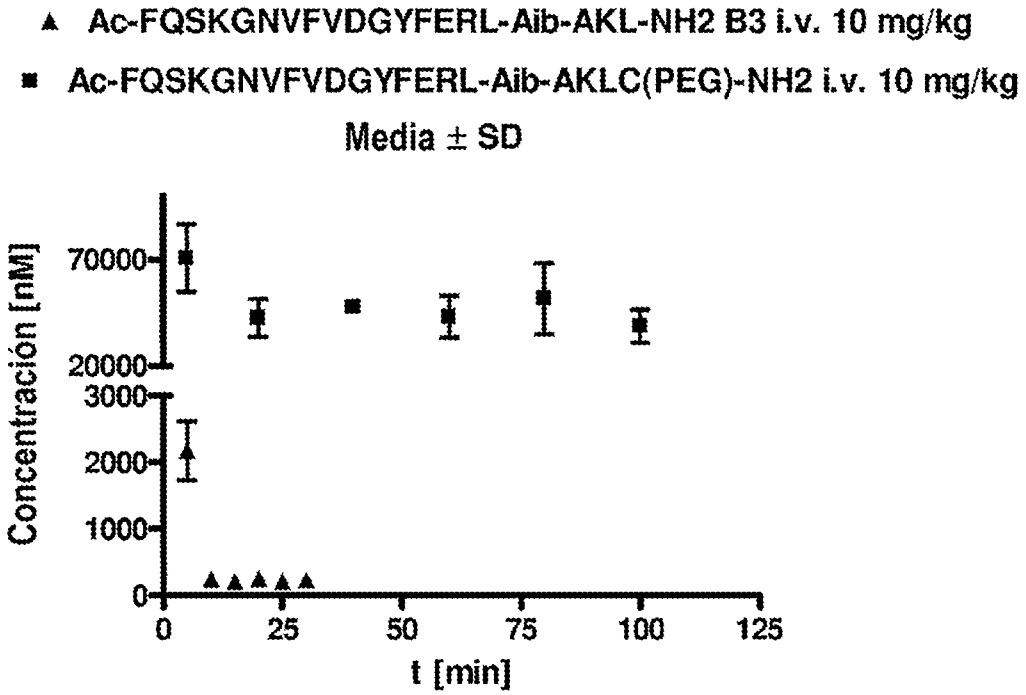

▲ Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2 B3 i.v. 10 mg/kg
■ Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKLC(PEG)-NH2 i.v. 10 mg/kg
Media ± SD
Concentración [nM]
70000
20000
3000
2000
1000
0
0
25
50
75
100
125
t [min]

FIGURA 32

ID objeto	% Inhibición (respecto a JBT-0477)	IC50 Media (nM)	Clase de Afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0047		115	C	Ac-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTS-NH2	253
JBT0155		30	A	Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2	8
JBT0156*		>4170		Ac-VVEKLTFVQLSFLNRRRFSQYAGFKGAGKV-NH2	742
JBT0157*		>4170		Ac-RVFLYFSGKAGGLVKLVERQAFQTNVSKFR-NH2	743
JBT0158		41	A	Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKKK-NH2	9
JBT0159		>8300		Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLKK-NH2	744
JBT0160		>8300		Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFKK-NH2	745
JBT0161		>8300		Ac-KKSGVGRLQVAFQSKKNVFVFKK-NH2	746
JBT0162		36	A	Ac-KKGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2	10
JBT0163		18	A	Ac-KKQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2	11
JBT0164		43	A	Ac-KKFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2	12
JBT0165		6134	F	Ac-KKKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2	712
JBT0169		120	C	Ac-KKAFQSKKNVFVFGYFERLRAKKK-NH2	254
JBT0170		39	A	Ac-KKFQSKKNVFVFGYFERLRAKLKK-NH2	13
JBT0171		123	C	Ac-KKQSKKNVFVFGYFERLRAKLTKK -NH2	255
JBT0172		295	D	Ac-KKQSKKNVFVFGYFERLRAKKK-NH2	406
JBT0174		44	A	Ac-KKAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLKK-NH2	14
JBT0175		65	B	Ac-KKAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTKK-NH2	182
JBT0291		46	A	Ac-K(FAM)KSGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTSKK-NH2	15
JBT0293	61	179	C	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	256
JBT0294		188	C	Ac-YQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	257
JBT0295	37	2777	F	Ac-FSSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	713
JBT0296		575	D	Ac-FQNKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	407
JBT0297		63	B	Ac-FQSKNNVFVFGYFERLRAKL-NH2	183

FIGURA 32

ID objeto	% Inhibición (respecto a JBT-0477)	IC50 Media (nM)	Clase de Afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0298		>206		Ac-FQSKQNVFVFGYFERLRAKL-NH2	747
JBT0299	25	446	D	Ac-FQSKKNVFAFGYFERLRAKL-NH2	408
JBT0300		943	D	Ac-FQSKKNVFSFGYFERLRAKL-NH2	409
JBT0301		671	D	Ac-FQSKKNVFTFGYFERLRAKL-NH2	410
JBT0302	55	133	C	Ac-FQSKKNVFVAGYFERLRAKL-NH2	258
JBT0303	66	85	B	Ac-FQSKKNVFVDGYFERLRAKL-NH2	184
JBT0304	54	231	C	Ac-FQSKKNVFVLGYFERLRAKL-NH2	259
JBT0305		154	C	Ac-FQSKKNVFVQGYFERLRAKL-NH2	260
JBT0306	50	89	B	Ac-FQSKKNVFVSGYFERLRAKL-NH2	185
JBT0307		108	C	Ac-FQSKKNVFVYGYFERLRAKL-NH2	261
JBT0308		736	D	Ac-FQSKKNVFVFGYKERLRAKL-NH2	411
JBT0309		565	D	Ac-FQSKKNVFVFGYYERLRAKL-NH2	412
JBT0310	66	146	C	Ac-FQSKKNVFVFGYFDRLRAKL-NH2	262
JBT0311		>50000		Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKN-NH2	748
JBT0335		>50000		Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAK-NH2	749
JBT0336		232	C	Ac-FQSKNNVFVAGYFDRLRAKL-OH	263
JBT0337		32	A	Ac-FQSKNNVFVDGYFDRLRAKL-NH2	16
JBT0338		32	A	Ac-FQSKNNVFVQGYFDRLRAKL-NH2	17
JBT0339		46	A	Ac-FQSKNNVFVSGYFDRLRAKL-NH2	18
JBT0340		68	B	Ac-FQSKNNVFVYGYFDRLRAKL-NH2	186
JBT0341		75	B	Ac-FQSKNNVFVFGYFDRLRAKL-NH2	187
JBT0342	90	47	A	Ac-FQSKNNVFVDGYFERLRAKL-NH2	19
JBT0343		83	B	Ac-FQSKKNVFVDGYFDRLRAKL-NH2	188
JBT0372		313	D	Fam-Ttds-AFQSKKNVFVFGYFERLRAK-NH2	413
JBT0373		97	B	Fam-AFQSKKNVFVFGYFERLRAK-NH2	189

FIGURA 32

ID objeto	% Inhibición (respecto a JBT-0477)	IC50 Media (nM)	Clase de Afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0374		25	A	Ac-FQSKDNVFVFGYFERLRAKL-NH2	20
JBT0375	101	56	B	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2	190
JBT0376	32	254	D	Ac-FQSKKNAFVFGYFERLRAKL-NH2	414
JBT0377		146	C	Ac-FQSKKNQFVFGYFERLRAKL-NH2	264
JBT0378		39	A	Ac-FQSKKNVFVEGYFERLRAKL-NH2	21
JBT0379		27	A	Ac-FQSKKNVFVTGYFERLRAKL-NH2	22
JBT0380		81	B	Ac-FQSKKNVFVVGYFERLRAKL-NH2	191
JBT0381	40	154	C	Ac-FQSPKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	265
JBT0385		1765	E	Ac-FQSKKNNFVFGYFERLRAKL-NH2	672
JBT0386	42	526	D	Ac-FQSKKNPFVFGYFERLRAKL-NH2	415
JBT0388		51	B	Ac-FQSKKNVHVFGYFERLRAKL-NH2	192
JBT0389		1165	E	Ac-FQSKKNVVVFGYFERLRAKL-NH2	673
JBT0390		1393	E	Ac-FQSKKNVFQFGYFERLRAKL-NH2	674
JBT0391	22	107	C	Ac-FQSKKNVFVGGYFERLRAKL-NH2	266
JBT0392		32	A	Ac-FQSKKNVFVHGYFERLRAKL-NH2	23
JBT0393	87	56	B	Ac-FQSKKNVFVKGYFERLRAKL-NH2	193
JBT0394		48	A	Ac-FQSKKNVFVMGYFERLRAKL-NH2	24
JBT0395		31	A	Ac-FQSKKNVFVNGYFERLRAKL-NH2	25
JBT0396	28	80	B	Ac-FQSKKNVFVPGYFERLRAKL-NH2	194
JBT0397		69	B	Ac-FQSKKNVFVRGYFERLRAKL-NH2	195
JBT0398		69	B	Ac-FQSKKNVFVFGYFEELRAKL-NH2	196
JBT0399	-24	>185 >5000,000 >5000,000 >5000,000		Ac-FQSKKNVFVFGYFELLRAKL-NH2	750

FIGURA 32

ID objeto	% Inhibición (respecto a JBT-0477)	IC50 Media (nM)	Clase de Afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0400	40	216	C	Ac-FQSKKNVFVFGYFLRLRAKL-NH2	267
JBT0401		359	D	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAVL-NH2	416
JBT0406		210	C	Ac-Tids-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	268
JBT0471	93	29	A	Ac-FQSKGNVFVTGYFERLRAKL-NH2	26
JBT0472	96	38	A	Ac-FQSKGNVFVNGYFERLRAKL-NH2	27
JBT0473	106	39	A	Ac-FQSKGNVFVHGYFERLRAKL-NH2	28
JBT0474	100	27	A	Ac-FQSKGNVFVKGYFERLRAKL-NH2	29
JBT0475	106	25	A	Ac-FQSKGNVFVEGYFERLRAKL-NH2	30
JBT0476	56	23	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFDRLRAKL-NH2	31
JBT0477	99	32	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	32
JBT0478		29	A	Ac-FQSKDNVFVTGYFERLRAKL-NH2	33
JBT0479		48	A	Ac-FQSKDNVFVNGYFERLRAKL-NH2	34
JBT0480		35	A	Ac-FQSKDNVFVHGYFERLRAKL-NH2	35
JBT0481		49	A	Ac-FQSKDNVFVKGYFERLRAKL-NH2	36
JBT0482		38	A	Ac-FQSKDNVFVEGYFERLRAKL-NH2	37
JBT0483	74	39	A	Ac-FQSKDNVFVDGYFERLRAKL-NH2	38
JBT0485		23	A	Ac-FQSKNNVFVTGYFERLRAKL-NH2	39
JBT0486		40	A	Ac-FQSKNNVFVNGYFERLRAKL-NH2	40
JBT0487		40	A	Ac-FQSKNNVFVHGYFERLRAKL-NH2	41
JBT0488		29	A	Ac-FQSKNNVFVKGYFERLRAKL-NH2	42
JBT0489		30	A	Ac-FQSKNNVFVEGYFERLRAKL-NH2	43
JBT0490		42	A	Ac-FQSKQNVFVTGYFERLRAKL-NH2	44
JBT0491		59	B	Ac-FQSKQNVFVNGYFERLRAKL-NH2	197
JBT0492		68	B	Ac-FQSKQNVFVHGYFERLRAKL-NH2	198
JBT0493		86	B	Ac-FQSKQNVFVKGYFERLRAKL-NH2	199

FIGURA 32

ID objeto	% Inhibición (respecto a JBT-0477)	IC50 Media (nM)	Clase de Afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0494	74	48	A	Ac-FQSKQNVFVDGYFERLRAKL-NH2	45
JBT0495		52	B	Ac-FQSKQNVFVEGYFERLRAKL-NH2	200
JBT0497		100	B	Ac-Nmf-QSKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2	201
JBT0498		1512	E	Ac-FQ-Nms-KGNVFVFGYFERLRAKL-NH2	675
JBT0499		74	B	Ac-FQS-Nmk-GNVFVFGYFERLRAKL-NH2	202
JBT0500		24	A	Ac-FQSK-Nmg-NVFVFGYFERLRAKL-NH2	46
JBT0501		267	D	Ac-FQSKGN-Nmv-FVFGYFERLRAKL-NH2	417
JBT0502		>5000		Ac-FQSKGNV-Nmf-VFGYFERLRAKL-NH2	751
JBT0503		2038	E	Ac-FQSKGNVF-Nmv-FGYFERLRAKL-NH2	676
JBT0504		861	D	Ac-FQSKGNVFV-Nmf-GYFERLRAKL-NH2	418
JBT0505		118	C	Ac-FQSKGNVFVF-Nmg-YFERLRAKL-NH2	269
JBT0506		3106	F	Ac-FQSKGNVFVFG-Nmy-FERLRAKL-NH2	714
JBT0507		2091	E	Ac-FQSKGNVFVFGY-Nmf-ERLRAKL-NH2	677
JBT0508		1192	E	Ac-FQSKGNVFVFGYF-Nme-RLRAKL-NH2	678
JBT0509		>5000		Ac-FQSKGNVFVFGYFE-Nmr-LRAKL-NH2	752
JBT0510		>5000		Ac-FQSKGNVFVFGYFER-Nml-RAKL-NH2	753
JBT0511		>5000		Ac-FQSKGNVFVFGYFERL-Nmr-AKL-NH2	754
JBT0512		2218	E	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLR-Nma-KL-NH2	679
JBT0513		>5000		Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRA-Nmk-L-NH2	755
JBT0514		891	D	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAK-Nmi-NH2	419
JBT0515		366	D	Ac-Bhf-QSKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2	420
JBT0516		1191	E	Ac-F-Bhq-SKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2	680
JBT0517		781	D	Ac-FQ-Bhs-KGNVFVFGYFERLRAKL-NH2	421
JBT0518		767	D	Ac-FQS-Bhk-GNVFVFGYFERLRAKL-NH2	422
JBT0519		207	C	Ac-FQSK-Bal-NVFVFGYFERLRAKL-NH2	270

FIGURA 32

ID objeto	% Inhibición (respecto a JBT-0477)	IC50 Media (nM)	Clase de Afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0520		188	C	Ac-FQSKG-Btq-VFVFGYFERLRAKL-NH2	271
JBT0521		>5000		Ac-FQSKGN-Btl-FVFGYFERLRAKL-NH2	756
JBT0522		1424	E	Ac-FQSKGNV-Bhf-VFGYFERLRAKL-NH2	681
JBT0523		>5000		Ac-FQSKGNVF-Btl-FGYFERLRAKL-NH2	757
JBT0524		1573	E	Ac-FQSKGNVFV-Bhf-GYFERLRAKL-NH2	682
JBT0525		>5000		Ac-FQSKGNVFVF-Bal-YFERLRAKL-NH2	758
JBT0526		>5000		Ac-FQSKGNVFVFG-Bhy-FERLRAKL-NH2	759
JBT0527		1348	E	Ac-FQSKGNVFVFGY-Bhf-ERLRAKL-NH2	683
JBT0528		107	C	Ac-FQSKGNVFVFGYF-Bte-RLRAKL-NH2	272
JBT0529		>5000		Ac-FQSKGNVFVFGYFE-Bhr-LRAKL-NH2	760
JBT0530		1684	E	Ac-FQSKGNVFVFGYFER-Bhl-RAKL-NH2	684
JBT0531		93	B	Ac-FQSKGNVFVFGYFERL-Bhr-AKL-NH2	203
JBT0532		334	D	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLR-Bal-KL-NH2	423
JBT0533		756	D	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRA-Bhk-L-NH2	424
JBT0534		84	B	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAK-Bhl-NH2	204
JBT0535		1779	E	Ac-FQSKGNVFVFGYFE-Cit-LRAKL-NH2	685
JBT0536		229	C	Ac-FQSKGNVFVFGYFERL-Cit-AKL-NH2	273
JBT0537		>5000		Ac-FQSKGNVFVFGYFE-Nle-LRAKL-NH2	761
JBT0538		534	D	Ac-FQSKGNVFVFGYFERL-Nle-AKL-NH2	425
JBT0539	-1	542	D	Ac-GQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	426
JBT0540	3	479	D	Ac-PGSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	427
JBT0541	14	292	D	Ac-FQGKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	428
JBT0542	14	129	C	Ac-FQSGKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	274
JBT0543	67	184	C	Ac-FQSKKGVFVFGYFERLRAKL-NH2	275
JBT0544	-7	746	D	Ac-FQSKKNGFVFGYFERLRAKL-NH2	429

FIGURA 32

ID objeto	% Inhibición (respecto a JBT-0477)	IC50 Media (nM)	Clase de Afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0545	-19	1780	E	Ac-FQSKKNVGVFGYFERLRAKL-NH2	686
JBT0546	-15	>5000		Ac-FQSKKNVFGFGYFERLRAKL-NH2	762
JBT0547	-18	>5000		Ac-FQSKKNVFVFGGFERLRAKL-NH2	763
JBT0548	4	885	D	Ac-FQSKKNVFVFGYGERLRAKL-NH2	430
JBT0549	35	572	D	Ac-FQSKKNVFVFGYFGRLRAKL-NH2	431
JBT0550	-14	>5000		Ac-FQSKKNVFVFGYFEGLRAKL-NH2	764
JBT0551	-22	1640	E	Ac-FQSKKNVFVFGYFERGRAKL-NH2	687
JBT0552	10	591	D	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRGKL-NH2	432
JBT0553	-19	1101	E	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAGL-NH2	688
JBT0554	-5	314	D	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKG-NH2	433
JBT0555	8	350	D	Ac-KQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	434
JBT0556	2	336	D	Ac-FKSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	435
JBT0557	27	245	C	Ac-FQKKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	276
JBT0558	44	125	C	Ac-FQSKKKVFVFGYFERLRAKL-NH2	277
JBT0559	23	203	C	Ac-FQSKKNKFVFGYFERLRAKL-NH2	278
JBT0560	2	688	D	Ac-FQSKKNVKVFGYFERLRAKL-NH2	436
JBT0561	7	653	D	Ac-FQSKKNVFKFGYFERLRAKL-NH2	437
JBT0562	10	413	D	Ac-FQSKKNVFVFKYFERLRAKL-NH2	438
JBT0563	-6	1151	E	Ac-FQSKKNVFVFGKFERLRAKL-NH2	689
JBT0564	69	95	B	Ac-FQSKKNVFVFGYFKRLRAKL-NH2	205
JBT0565	-5	383	D	Ac-FQSKKNVFVFGYFEKLRAKL-NH2	439
JBT0566	-7	3310	F	Ac-FQSKKNVFVFGYFERKRAKL-NH2	715
JBT0567	51	225	C	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLKAKL-NH2	279
JBT0568	49	147	C	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRKKL-NH2	280
JBT0569	13			Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKK-NH2	765

FIGURA 32

ID objeto	% Inhibición (respecto a JBT-0477)	IC50 Media (nM)	Clase de Afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0570	4	>5000		Ac-FFSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	766
JBT0571	4	>5000		Ac-FQFKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	767
JBT0572	12	>5000		Ac-FQSFKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	768
JBT0573	5	1370	E	Ac-FQSKFNVFVFGYFERLRAKL-NH2	690
JBT0574	-8	>5000		Ac-FQSKKFVFVFGYFERLRAKL-NH2	769
JBT0575	3	578	D	Ac-FQSKKNFFVFGYFERLRAKL-NH2	440
JBT0576	12	>1666		Ac-FQSKKNVFVFFYFERLRAKL-NH2	770
JBT0577	14	>5000		Ac-FQSKKNVFVFGFFERLRAKL-NH2	771
JBT0578	58	292	D	Ac-FQSKKNVFVFGYFFRLRAKL-NH2	441
JBT0579	4	>5000		Ac-FQSKKNVFVFGYFEFLRAKL-NH2	772
JBT0580	12	>5000		Ac-FQSKKNVFVFGYFERFRAKL-NH2	773
JBT0581	17	>5000		Ac-FQSKKNVFVFGYFERLFAKL-NH2	774
JBT0582	45	>5000	E	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRFKL-NH2	691
JBT0583	13	>5000		Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAFL-NH2	775
JBT0584	50	401	D	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKF-NH2	442
JBT0585	10	609	D	Ac-DQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	443
JBT0586	5	>1667		Ac-FDSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	776
JBT0587	50	172	C	Ac-FQDKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	281
JBT0588	5	>5000		Ac-FQSDKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	777
JBT0589	58	241	C	Ac-FQSKKDVFVFGYFERLRAKL-NH2	282
JBT0590	2	>5000		Ac-FQSKKNDFVFGYFERLRAKL-NH2	778
JBT0591	1	>5000		Ac-FQSKKNVDVFGYFERLRAKL-NH2	779
JBT0592	-1	>5000		Ac-FQSKKNVFDFGYFERLRAKL-NH2	780
JBT0593	6	2982	F	Ac-FQSKKNVFVFDYFERLRAKL-NH2	716
JBT0594	-1	>5000		Ac-FQSKKNVFVFGDFERLRAKL-NH2	781

FIGURA 32

ID objeto	% Inhibición (respecto a JBT-0477)	IC50 Media (nM)	Clase de Afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0595	10	3557	F	Ac-FQSKKNVFVFGYDERLRAKL-NH2	717
JBT0596	1	549	D	Ac-FQSKKNVFVFGYFEDLRAKL-NH2	444
JBT0597	-5	>5000		Ac-FQSKKNVFVFGYFERDRAKL-NH2	782
JBT0598	-2	>5000		Ac-FQSKKNVFVFGYFERLDAKL-NH2	783
JBT0599	30	301	D	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRDKL-NH2	445
JBT0600	-12	3232	F	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRADL-NH2	718
JBT0601	-1	1531	E	Ac-LQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	692
JBT0602	8	>1000 >1000 >5000,000		Ac-FLSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	784
JBT0603	4	>5000		Ac-FQLKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	785
JBT0604	11	>1668		Ac-FQSLKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	786
JBT0605	18	>1669		Ac-FQSKLNVFVFGYFERLRAKL-NH2	787
JBT0606	1	>5000		Ac-FQSKKLVFVFGYFERLRAKL-NH2	788
JBT0607	19	718	D	Ac-FQSKKNLFVFGYFERLRAKL-NH2	446
JBT0608	4	2673	F	Ac-FQSKKNVLVFGYFERLRAKL-NH2	719
JBT0609	0	>5000		Ac-FQSKKNVFLFGYFERLRAKL-NH2	789
JBT0610	-4	>5000		Ac-FQSKKNVFVFLYFERLRAKL-NH2	790
JBT0611	-5	>5000		Ac-FQSKKNVFVFGLFERLRAKL-NH2	791
JBT0612	9	1378	E	Ac-FQSKKNVFVFGYLERLRAKL-NH2	693
JBT0613		237	C	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-OH	283
JBT0614		2575	F	H-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-OH	720
JBT0615		249	C	H-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2	284
JBT0616		124	C	H-GSFQSKKNVFVDGYFERLRAKL-OH	285
JBT0636		24	A	Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFARLRAKL-NH2	47

FIGURA 32

ID objeto	% Inhibición (respecto a JBT-0477)	IC50 Media (nM)	Clase de Afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0651		18	A	Ac-FQSKGNVHVKGYFERLRAKL-NH2	48
JBT0652	103	36	A	Ac-FQSKGNVHVDGYFERLRAKL-NH2	49
JBT0653		23	A	Ac-FQSPGNVHVKGYFERLRAKL-NH2	50
JBT0654		16	A	Ac-FQSPGNVHVDGYFERLRAKL-NH2	51
JBT0655		38	A	Ac-FQSKGNIFVFGYFERLRAKL-NH2	52
JBT0656		155	C	Ac-FQSKGNLFVFGYFERLRAKL-NH2	286
JBT0657		142	C	Ac-FQSKGNVFIFGYFERLRAKL-NH2	287
JBT0658		1062	E	Ac-FQSKGNVFLFGYFERLRAKL-NH2	694
JBT0663		45	A	Ac-FQSKaNVFVFGYFERLRAKL-NH2	53
JBT0668		49	A	Ac-FQSKaNVFVTGYFARLRAKL-NH2	54
JBT0681		68	B	Ac-FQSK-Nmg-AVFVFGYFARLRAKL-NH2	206
JBT0683		25	A	Ac-FQSK-Nmg-AVFVDGYFARLRAKL-NH2	55
JBT0691	32		F	Ac-AQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	721
JBT0692	49		E	Ac-FASKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	695
JBT0693	60		D	Ac-FQAKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	447
JBT0694	58		D	Ac-FQSAKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	448
JBT0695	52		D	Ac-FQSKANVFVFGYFERLRAKL-NH2	449
JBT0696	94	101	C	Ac-FQSKKAVFVFGYFERLRAKL-NH2	288
JBT0697		47	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Dap-AKL-NH2	56
JBT0698	-1			Ac-FQSKKNVAVFGYFERLRAKL-NH2	792
JBT0699		37	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Orn-AKL-NH2	57
JBT0700		26	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Nva-AKL-NH2	58
JBT0701	29			Ac-FQSKKNVFVFAYFERLRAKL-NH2	793
JBT0702	10			Ac-FQSKKNVFVFGAFERLRAKL-NH2	794
JBT0703	22			Ac-FQSKKNVFVFGYAERLRAKL-NH2	795

FIGURA 32

ID objeto	% Inhibición (respecto a JBT-0477)	IC50 Media (nM)	Clase de Afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0704	96	116	C	Ac-FQSKKNVFVFGYFARLRAKL-NH2	289
JBT0705	22			Ac-FQSKKNVFVFGYFEALRAKL-NH2	796
JBT0706	10			Ac-FQSKKNVFVFGYFERARAKL-NH2	797
JBT0707	50	502	D	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLAAKL-NH2	450
JBT0708		30	A	Ac-FQSKaNVFVAGYFERLRAKL-NH2	59
JBT0709	6			Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAAL-NH2	798
JBT0710	-2			Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKA-NH2	799
JBT0711	2			Ac-PQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	800
JBT0712	19			Ac-FPSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	801
JBT0713	5	679	D	Ac-FQPKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	451
JBT0714		23	A	Ac-FQSKaAVFVDGYFARLRAKL-NH2	60
JBT0715	40		F	Ac-FQSKPNVFVFGYFERLRAKL-NH2	722
JBT0716	42		E	Ac-FQSKKPVFVFGYFERLRAKL-NH2	696
JBT0717		24	A	Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFERLRAKL-NH2	61
JBT0718	14			Ac-FQSKKNVPVFGYFERLRAKL-NH2	802
JBT0719	31		F	Ac-FQSKKNVFPFGYFERLRAKL-NH2	723
JBT0720		27	A	Ac-FQSK-Nmg-NVFVTGYFARLRAKL-NH2	62
JBT0721	29			Ac-FQSKKNVFVFPYFERLRAKL-NH2	803
JBT0722	12			Ac-FQSKKNVFVFGPFERLRAKL-NH2	804
JBT0723	3			Ac-FQSKKNVFVFGYPERLRAKL-NH2	805
JBT0724	50		D	Ac-FQSKKNVFVFGYFPRLRAKL-NH2	452
JBT0725	21			Ac-FQSKKNVFVFGYFEPLRAKL-NH2	806
JBT0726	2		D	Ac-FQSKKNVFVFGYFERPRAKL-NH2	453
JBT0727	-1			Ac-FQSKKNVFVFGYFERLPAKL-NH2	807
JBT0728	12			Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRPKL-NH2	808

FIGURA 32

ID objeto	% Inhibición (respecto a JBT-0477)	IC50 Media (nM)	Clase de Afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0729	4			Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAPL-NH2	809
JBT0730	3		D	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKP-NH2	454
JBT0731	21			Ac-SQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	810
JBT0732		20	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Hci-AKL-NH2	63
JBT0733		26	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Har-AKL-NH2	64
JBT0734	26		D	Ac-FQSSKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	455
JBT0735	19			Ac-FQSKSNVFVFGYFERLRAKL-NH2	811
JBT0736	68		D	Ac-FQSKKSVFVFGYFERLRAKL-NH2	456
JBT0737	34		F	Ac-FQSKKNSFVFGYFERLRAKL-NH2	724
JBT0738	20			Ac-FQSKKNVSVFGYFERLRAKL-NH2	812
JBT0739		31	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Opa-AKL-NH2	65
JBT0740	113	18	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	66
JBT0741	44		E	Ac-FQSKKNVFVFSYFERLRAKL-NH2	697
JBT0742	12			Ac-FQSKKNVFVFGSFERLRAKL-NH2	813
JBT0743	5			Ac-FQSKKNVFVFGYSERLRAKL-NH2	814
JBT0744	66		D	Ac-FQSKKNVFVFGYFSRLRAKL-NH2	457
JBT0745	9			Ac-FQSKKNVFVFGYFESLRAKL-NH2	815
JBT0746	-1			Ac-FQSKKNVFVFGYFERSRAKL-NH2	816
JBT0747	19			Ac-FQSKKNVFVFGYFERLSAKL-NH2	817
JBT0748	43		D	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRSKL-NH2	458
JBT0749	19		D	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRASL-NH2	459
JBT0750	10			Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKS-NH2	818
JBT0751	33		F	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLLAKL-NH2	725
JBT0752	46		E	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRLKL-NH2	698
JBT0753	26		D	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRALL-NH2	460

FIGURA 32

ID objeto	% Inhibición (respecto a JBT-0477)	IC50 Media (nM)	Clase de Afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0754		33	A	Ac-FQSK-Nmg-AVFVTGYFARLRAKL-NH2	67
JBT0755	34	>5000	F	Ac-fQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	726
JBT0756	35	>5000	F	Ac-FqSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	727
JBT0757		2212	E	Ac-FQsKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	699
JBT0758	52	101	C	Ac-FQSkKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	290
JBT0759	78	52	B	Ac-FQSKkNVFVFGYFERLRAKL-NH2	207
JBT0760	37		F	Ac-FQSKKnVFVFGYFERLRAKL-NH2	728
JBT0761	35		F	Ac-FQSKKNvFVFGYFERLRAKL-NH2	729
JBT0762	37		F	Ac-FQSKKNVfVFGYFERLRAKL-NH2	730
JBT0763	58	129	C	Ac-FQSKKNVFfFGYFERLRAKL-NH2	291
JBT0764	53	296	D	Ac-FQSKKNVFVfGYFERLRAKL-NH2	461
JBT0765		26	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Eew-AKL-NH2	68
JBT0766	32		D	Ac-FQSKKNVFVFGyFERLRAKL-NH2	462
JBT0767	40		E	Ac-FQSKKNVFVFGYfERLRAKL-NH2	700
JBT0768	27		D	Ac-FQSKKNVFVFGYFeRLRAKL-NH2	463
JBT0769	22		D	Ac-FQSKKNVFVFGYFErLRAKL-NH2	464
JBT0770	20			Ac-FQSKKNVFVFGYFERfRAKL-NH2	819
JBT0771	29	423	D	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLrAKL-NH2	465
JBT0772	21			Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRaKL-NH2	820
JBT0773	21			Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAkL-NH2	821
JBT0774	26			Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKl-NH2	822
JBT0775	73	22	A	Ac-FQSKGNVFVTGYFDRLRAKL-NH2	69
JBT0776	51	82	B	Ac-FQSKGNVFVNGYFDRLRAKL-NH2	208
JBT0777	49	101	C	Ac-FQSKGNVFVHGYFDRLRAKL-NH2	292
JBT0778	68	66	B	Ac-FQSKGNVFVKGYFDRLRAKL-NH2	209

FIGURA 32

ID objeto	% Inhibición (respecto a JBT-0477)	IC50 Media (nM)	Clase de Afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0779	51	71	B	Ac-FQSKGNVFVEGYFDRLRAKL-NH2	210
JBT0780		44	A	Ac-FQSK-Nmg-NVFVFGYFARLRAKL-NH2	70
JBT0781	82	63	B	Ac-FQSKGNVFVDGYFKRLRAKL-NH2	211
JBT0782	44	>556 >555,556	D	Ac-fqskknvfvfgyferlrakl-NH2	466
JBT0783	39	>556 >1666,670	D	Ac-lkarlrefygfvfvnkksqf-NH2	467
JBT0784		>5000		Ac-FQSKKNVFVFGYFE-(omega-metil-R)-L-(omega-metil-R)-AKL-NH2	823
JBT0785		163	C	Ac-FQSKKNVFVFGYFERL-(omega-metil-R)-AKL-NH2	293
JBT0786		616	D	Ac-FQSKKNVFVFGYFE-(omega-metil-R)-LRAKL-NH2	468
JBT0789		20	A	Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFERL-Nle-AKL-NH2	71
JBT0791	42		D	Ac-AQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	469
JBT0792	5		D	Ac-FASKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	470
JBT0793	88		C	Ac-FQAKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	294
JBT0794	90	156	C	Ac-FQSAGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	295
JBT0795	92	34	A	Ac-FQSKGAVFVDGYFERLRAKL-NH2	72
JBT0796	70		D	Ac-FQSKGNAFVDGYFERLRAKL-NH2	471
JBT0797	-2			Ac-FQSKGNVAVDGYFERLRAKL-NH2	824
JBT0798	39		F	Ac-FQSKGNVFADGYFERLRAKL-NH2	731
JBT0799	8			Ac-FQSKGNVFVDAYFERLRAKL-NH2	825
JBT0800	-2			Ac-FQSKGNVFVDGAFERLRAKL-NH2	826
JBT0801	64		D	Ac-FQSKGNVFVDGYAERLRAKL-NH2	472
JBT0802	101	35	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFARLRAKL-NH2	73
JBT0803	7		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFEALRAKL-NH2	473
JBT0804	10			Ac-FQSKGNVFVDGYFERARAKL-NH2	827

FIGURA 32

ID objeto	% Inhibición (respecto a JBT-0477)	IC50 Media (nM)	Clase de Afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0805	98	64	B	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLAAKL-NH2	212
JBT0806		42	A	Ac-FQSK-Nmg-NVFVAGYFARLRAKL-NH2	74
JBT0807	-6			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAAL-NH2	828
JBT0808	39		F	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKA-NH2	732
JBT0809	10			Ac-DQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	829
JBT0810	-1			Ac-FDSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	830
JBT0811	69		D	Ac-FQDKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	474
JBT0812	81		C	Ac-FQSDGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	296
JBT0813	76		D	Ac-FQSKGDVFVDGYFERLRAKL-NH2	475
JBT0814	4			Ac-FQSKGNDFVDGYFERLRAKL-NH2	831
JBT0815	2			Ac-FQSKGNVDVDGYFERLRAKL-NH2	832
JBT0816	1			Ac-FQSKGNVFDDGYFERLRAKL-NH2	833
JBT0817	5			Ac-FQSKGNVFVDDYFERLRAKL-NH2	834
JBT0818	3		D	Ac-FQSKGNVFVDGDFERLRAKL-NH2	476
JBT0819	31		D	Ac-FQSKGNVFVDGYDERLRAKL-NH2	477
JBT0820	0			Ac-FQSKGNVFVDGYFEDLRAKL-NH2	835
JBT0821	-3			Ac-FQSKGNVFVDGYFERDRAKL-NH2	836
JBT0822	51		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLDAKL-NH2	478
JBT0823	82		C	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRDKL-NH2	297
JBT0824	3			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRADL-NH2	837
JBT0825	9			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKD-NH2	838
JBT0826	22		D	Ac-EQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	479
JBT0827	-3			Ac-FESKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	839
JBT0828	90		C	Ac-FQEKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	298
JBT0829	104		A	Ac-FQSEGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	75

FIGURA 32

ID objeto	% Inhibición (respecto a JBT-0477)	IC50 Media (nM)	Clase de Afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0830	75		D	Ac-FQSKGEVFVDGYFERLRAKL-NH2	480
JBT0831	18		D	Ac-FQSKGNEFVDGYFERLRAKL-NH2	481
JBT0832	-5			Ac-FQSKGNVEVDGYFERLRAKL-NH2	840
JBT0833	11			Ac-FQSKGNVFEDGYFERLRAKL-NH2	841
JBT0834	13			Ac-FQSKGNVFVDEYFERLRAKL-NH2	842
JBT0835	5			Ac-FQSKGNVFVDGEFERLRAKL-NH2	843
JBT0836	51		D	Ac-FQSKGNVFVDGYEERLRAKL-NH2	482
JBT0837		87	B	Ac-FQSK-Nmg-NVFVTGYFERL-Nle-AKL-NH2	213
JBT0838	4		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFEELRAKL-NH2	483
JBT0839	4			Ac-FQSKGNVFVDGYFERERAKL-NH2	844
JBT0840	71		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLEAKL-NH2	484
JBT0841	82		C	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLREKL-NH2	299
JBT0842	3			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAEL-NH2	845
JBT0843	21			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKE-NH2	846
JBT0844		112	C	Ac-FQSKaNVFVDGYFERLRAKL-NH2	300
JBT0845	5		D	Ac-FFSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	485
JBT0846	66		D	Ac-FQFKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	486
JBT0847	82		C	Ac-FQSFGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	301
JBT0848	69		D	Ac-FQSKGFVFVDGYFERLRAKL-NH2	487
JBT0849	48		D	Ac-FQSKGNFFVDGYFERLRAKL-NH2	488
JBT0850		150	C	Ac-FQSKaAVFVAGYFARLRAKL-NH2	302
JBT0851	6		D	Ac-FQSKGNVFFDGYFERLRAKL-NH2	489
JBT0852	18			Ac-FQSKGNVFVDFYFERLRAKL-NH2	847
JBT0853	13			Ac-FQSKGNVFVDGFFERLRAKL-NH2	848
JBT0854		593	D	Ac-FQSKaAVFVAGYFARL-Nle-AKL-NH2	490

FIGURA 32

ID objeto	% Inhibición (respecto a JBT-0477)	IC50 Media (nM)	Clase de Afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0855	57		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFFRLRAKL-NH2	491
JBT0856	4		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFEFLRAKL-NH2	492
JBT0857	13			Ac-FQSKGNVFVDGYFERFRAKL-NH2	849
JBT0858	85		C	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLFAKL-NH2	303
JBT0859	81		C	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRFKL-NH2	304
JBT0860	1			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAFL-NH2	850
JBT0861	94		C	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKF-NH2	305
JBT0862	23			Ac-GQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	851
JBT0863	7		D	Ac-FGSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	493
JBT0864	60		D	Ac-FQGKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	494
JBT0865	69		D	Ac-FQSGGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	495
JBT0866	79		D	Ac-FQSKGGVFVDGYFERLRAKL-NH2	496
JBT0867	2			Ac-FQSKGNGFVDGYFERLRAKL-NH2	852
JBT0868	4			Ac-FQSKGNVGVDGYFERLRAKL-NH2	853
JBT0869	-1			Ac-FQSKGNVFGDGYFERLRAKL-NH2	854
JBT0870		57	B	Ac-FQSKaAVFVTGYFARLRAKL-NH2	214
JBT0871	1			Ac-FQSKGNVFVDGGFERLRAKL-NH2	855
JBT0872	24		D	Ac-FQSKGNVFVDGYGERLRAKL-NH2	497
JBT0873	64		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFGRLRAKL-NH2	498
JBT0874	1		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFEGLRAKL-NH2	499
JBT0875	-5			Ac-FQSKGNVFVDGYFERGRAKL-NH2	856
JBT0876	75		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLGAKL-NH2	500
JBT0877	50		E	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRGKL-NH2	701
JBT0878	9			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAGL-NH2	857
JBT0879	29			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKG-NH2	858

FIGURA 32

ID objeto	% Inhibición (respecto a JBT-0477)	IC50 Media (nM)	Clase de Afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0880	56		D	Ac-HQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	501
JBT0881	-2			Ac-FHSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	859
JBT0882	85		C	Ac-FQHKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	306
JBT0883	93		C	Ac-FQSHGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	307
JBT0884	71		D	Ac-FQSKGHVFVDGYFERLRAKL-NH2	502
JBT0885	50		D	Ac-FQSKGNHFVDGYFERLRAKL-NH2	503
JBT0886		50	B	Ac-FQSKaNVFVDGYFARLRAKL-NH2	215
JBT0887	0			Ac-FQSKGNVFHDGYFERLRAKL-NH2	860
JBT0888	35		D	Ac-FQSKGNVFVDHYFERLRAKL-NH2	504
JBT0889	-8			Ac-FQSKGNVFVDGHFERLRAKL-NH2	861
JBT0890	71		D	Ac-FQSKGNVFVDGYHERLRAKL-NH2	505
JBT0891	93		C	Ac-FQSKGNVFVDGYFHRLRAKL-NH2	308
JBT0892	-8			Ac-FQSKGNVFVDGYFEHLRAKL-NH2	862
JBT0893	-10			Ac-FQSKGNVFVDGYFERHRAKL-NH2	863
JBT0894	103	42	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLHAKL-NH2	76
JBT0895	69		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRHKL-NH2	506
JBT0896	-12			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAHL-NH2	864
JBT0897	71		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKH-NH2	507
JBT0898	87		C	Ac-IQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	309
JBT0899	7		D	Ac-FISKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	508
JBT0900	88		C	Ac-FQIKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	310
JBT0901	96		A	Ac-FQSIGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	77
JBT0902	94		C	Ac-FQSKGIVFVDGYFERLRAKL-NH2	311
JBT0903	97		A	Ac-FQSKGNIFVDGYFERLRAKL-NH2	78
JBT0904	2			Ac-FQSKGNVIVDGYFERLRAKL-NH2	865

FIGURA 32

ID objeto	% Inhibición (respecto a JBT-0477)	IC50 Media (nM)	Clase de Afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0905	58		D	Ac-FQSKGNVFIDGYFERLRAKL-NH2	509
JBT0906	-2			Ac-FQSKGNVFVDIYFERLRAKL-NH2	866
JBT0907	1			Ac-FQSKGNVFVDGIFERLRAKL-NH2	867
JBT0908	39		D	Ac-FQSKGNVFVDGYIERLRAKL-NH2	510
JBT0909	92		C	Ac-FQSKGNVFVDGYFIRLRAKL-NH2	312
JBT0910	0			Ac-FQSKGNVFVDGYFEILRAKL-NH2	868
JBT0911	15			Ac-FQSKGNVFVDGYFERIRAKL-NH2	869
JBT0912	104	57	B	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLIAKL-NH2	216
JBT0913	65		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRIKL-NH2	511
JBT0914	-7			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAIL-NH2	870
JBT0915	80		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKI-NH2	512
JBT0916	59		D	Ac-KQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	513
JBT0917	-3			Ac-FKSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	871
JBT0918	65		D	Ac-FQKKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	514
JBT0919		42	A	Ac-FQSKaNVFVTGYFERLRAKL-NH2	79
JBT0920	115	23	A	Ac-FQSKGKVFVDGYFERLRAKL-NH2	80
JBT0921	11			Ac-FQSKGNKFVDGYFERLRAKL-NH2	872
JBT0922	-4			Ac-FQSKGNVKVDGYFERLRAKL-NH2	873
JBT0923	3		D	Ac-FQSKGNVFKDGYFERLRAKL-NH2	515
JBT0924	17			Ac-FQSKGNVFVDKYFERLRAKL-NH2	874
JBT0925	-6			Ac-FQSKGNVFVDGKFERLRAKL-NH2	875
JBT0926	20		D	Ac-FQSKGNVFVDGYKERLRAKL-NH2	516
JBT0927	-8			Ac-FQSKGNVFVDGYFEKLRAKL-NH2	876
JBT0928	4			Ac-FQSKGNVFVDGYFERKRAKL-NH2	877
JBT0929	107	29	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLKAKL-NH2	81

FIGURA 32

ID objeto	% Inhibición (respecto a JBT-0477)	IC50 Media (nM)	Clase de Afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0930	44		E	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRKKL-NH2	702
JBT0931		33	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Eag-AKL-NH2	82
JBT0932	47		E	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKK-NH2	703
JBT0933	75		D	Ac-LQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	517
JBT0934	-7			Ac-FLSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	878
JBT0935	72		D	Ac-FQLKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	518
JBT0936	97	41	A	Ac-FQSLGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	83
JBT0937	90		C	Ac-FQSKGLVFVDGYFERLRAKL-NH2	313
JBT0938	44		D	Ac-FQSKGNLFVDGYFERLRAKL-NH2	519
JBT0939	27			Ac-FQSKGNVLVDGYFERLRAKL-NH2	879
JBT0940	4			Ac-FQSKGNVFLDGYFERLRAKL-NH2	880
JBT0941	28		D	Ac-FQSKGNVFVDLYFERLRAKL-NH2	520
JBT0942	4		D	Ac-FQSKGNVFVDGLFERLRAKL-NH2	521
JBT0943	83		C	Ac-FQSKGNVFVDGYLERLRAKL-NH2	314
JBT0944	103		A	Ac-FQSKGNVFVDGYFLRLRAKL-NH2	84
JBT0945	1		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFELLRAKL-NH2	522
JBT0946		38	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Dab-AKL-NH2	85
JBT0947	105		A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLLAKL-NH2	86
JBT0948	108	46	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRLKL-NH2	87
JBT0949	2			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRALL-NH2	881
JBT0950		73	B	Ac-FQSKaNVFVFGYFARLRAKL-NH2	217
JBT0951	97		A	Ac-MQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	88
JBT0953	109	43	A	Ac-FQMKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	89
JBT0956	27			Ac-FQSKGNMFVDGYFERLRAKL-NH2	882
JBT0961	77		D	Ac-FQSKGNVFVDGYMERLRAKL-NH2	523

FIGURA 32

ID objeto	% Inhibición (respecto a JBT-0477)	IC50 Media (nM)	Clase de Afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0962	107	40	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFMRLRAKL-NH2	90
JBT0964	28			Ac-FQSKGNVFVDGYFERMRAKL-NH2	883
JBT0966	100		A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRMKL-NH2	91
JBT0969	65		D	Ac-NQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	524
JBT0970	7		D	Ac-FNSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	525
JBT0971	83		C	Ac-FQNKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	315
JBT0972	94		C	Ac-FQSNGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	316
JBT0973		37	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Cha-AKL-NH2	92
JBT0974	29			Ac-FQSKGNNFVDGYFERLRAKL-NH2	884
JBT0975	-3			Ac-FQSKGNVNVDGYFERLRAKL-NH2	885
JBT0976	-2			Ac-FQSKGNVFNDGYFERLRAKL-NH2	886
JBT0977	15			Ac-FQSKGNVFVDNYFERLRAKL-NH2	887
JBT0978	-10			Ac-FQSKGNVFVDGNFERLRAKL-NH2	888
JBT0979	44		D	Ac-FQSKGNVFVDGYNERLRAKL-NH2	526
JBT0980	93	40	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFNRLRAKL-NH2	93
JBT0982	-2			Ac-FQSKGNVFVDGYFERNRAKL-NH2	889
JBT0983	81		C	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLNAKL-NH2	317
JBT0984	100	34	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRNKL-NH2	94
JBT0985	4			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRANL-NH2	890
JBT0986	32		F	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKN-NH2	733
JBT0987	27			Ac-PQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	891
JBT0988	0			Ac-FPSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	892
JBT0989	5			Ac-FQPKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	893
JBT0990	106	33	A	Ac-FQSPGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	95
JBT0991	5			Ac-FQSKGPVFVDGYFERLRAKL-NH2	894

FIGURA 32

ID objeto	% Inhibición (respecto a JBT-0477)	IC50 Media (nM)	Clase de Afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0992	65		D	Ac-FQSKGNPFVDGYFERLRAKL-NH2	527
JBT0993	1			Ac-FQSKGNVPVDGYFERLRAKL-NH2	895
JBT0994	2			Ac-FQSKGNVFPDGYFERLRAKL-NH2	896
JBT0995	4		D	Ac-FQSKGNVFVDPYFERLRAKL-NH2	528
JBT0996	3			Ac-FQSKGNVFVDGPFERLRAKL-NH2	897
JBT0997	8		D	Ac-FQSKGNVFVDGYPERLRAKL-NH2	529
JBT0998	48		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFPRLRAKL-NH2	530
JBT0999	3		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFEPLRAKL-NH2	531
JBT1000	3			Ac-FQSKGNVFVDGYFERPRAKL-NH2	898
JBT1001	1			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLPAKL-NH2	899
JBT1002	15			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRPKL-NH2	900
JBT1003	4			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAPL-NH2	901
JBT1004	8			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKP-NH2	902
JBT1005	55		D	Ac-QQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	532
JBT1006		28	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Hle-AKL-NH2	96
JBT1007	98	28	A	Ac-FQQKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	97
JBT1008	83		C	Ac-FQSQGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	318
JBT1009	99	38	A	Ac-FQSKGQVFVDGYFERLRAKL-NH2	98
JBT1010	46		D	Ac-FQSKGNQFVDGYFERLRAKL-NH2	533
JBT1011	8			Ac-FQSKGNVQVDGYFERLRAKL-NH2	903
JBT1012	14		D	Ac-FQSKGNVFQDGYFERLRAKL-NH2	534
JBT1013	23		D	Ac-FQSKGNVFVDQYFERLRAKL-NH2	535
JBT1014	4			Ac-FQSKGNVFVDGQFERLRAKL-NH2	904
JBT1015	55		D	Ac-FQSKGNVFVDGYQERLRAKL-NH2	536
JBT1016	102	27	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFQRLRAKL-NH2	99

FIGURA 32

ID objeto	% Inhibición (respecto a JBT-0477)	IC50 Media (nM)	Clase de Afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1017	8		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFEQLRAKL-NH2	537
JBT1018	12			Ac-FQSKGNVFVDGYFERQRAKL-NH2	905
JBT1019	76		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLQAKL-NH2	538
JBT1020	88		C	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRQKL-NH2	319
JBT1021	2			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAQL-NH2	906
JBT1022	55		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKQ-NH2	539
JBT1023	60		D	Ac-RQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	540
JBT1024	11		D	Ac-FRSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	541
JBT1025	93	46	A	Ac-FQRKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	100
JBT1026	102	38	A	Ac-FQSRGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	101
JBT1027	110	29	A	Ac-FQSKGRVFVDGYFERLRAKL-NH2	102
JBT1028	15		D	Ac-FQSKGNRFVDGYFERLRAKL-NH2	542
JBT1029	18		D	Ac-FQSKGNVRVDGYFERLRAKL-NH2	543
JBT1030	18		D	Ac-FQSKGNVFRDGYFERLRAKL-NH2	544
JBT1031	27			Ac-FQSKGNVFVDRYFERLRAKL-NH2	907
JBT1032	6			Ac-FQSKGNVFVDGRFERLRAKL-NH2	908
JBT1033	60		D	Ac-FQSKGNVFVDGYRERLRAKL-NH2	545
JBT1034	103	36	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFRRLRAKL-NH2	103
JBT1035		92	B	Ac-FQSK-Nmg-AVFVAGYFARL-Nle-AKL-NH2	218
JBT1036	29		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERRRAKL-NH2	546
JBT1037		27	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Nle-AKL-NH2	104
JBT1038	107		A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRRKL-NH2	105
JBT1039	95		C	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRARL-NH2	320
JBT1040	84		C	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKR-NH2	321
JBT1041	37		F	Ac-SQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	734

FIGURA 32

ID objeto	% Inhibición (respecto a JBT-0477)	IC50 Media (nM)	Clase de Afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1042	2		D	Ac-FSSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	547
JBT1043		40	A	Ac-FQSKaNVFVDGYFERL-Nle-AKL-NH2	106
JBT1044	78		D	Ac-FQSSGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	548
JBT1045	109	50	A	Ac-FQSKGSVFVDGYFERLRAKL-NH2	107
JBT1046	57		D	Ac-FQSKGNSFVDGYFERLRAKL-NH2	549
JBT1047	5			Ac-FQSKGNVSVDGYFERLRAKL-NH2	909
JBT1048	38		D	Ac-FQSKGNVFSDGYFERLRAKL-NH2	550
JBT1049	18		D	Ac-FQSKGNVFVDSYFERLRAKL-NH2	551
JBT1050	2			Ac-FQSKGNVFVDGSFERLRAKL-NH2	910
JBT1051	47		D	Ac-FQSKGNVFVDGYSERLRAKL-NH2	552
JBT1052	84		C	Ac-FQSKGNVFVDGYFSRLRAKL-NH2	322
JBT1053	-7			Ac-FQSKGNVFVDGYFESLRAKL-NH2	911
JBT1054	1			Ac-FQSKGNVFVDGYFERSRAKL-NH2	912
JBT1055	78		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLSAKL-NH2	553
JBT1056	78		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRSKL-NH2	554
JBT1057	-9			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRASL-NH2	913
JBT1058	58		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKS-NH2	555
JBT1059	69		D	Ac-TQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	556
JBT1060	-1			Ac-FTSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	914
JBT1061	73		D	Ac-FQTKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	557
JBT1062	51		D	Ac-FQSTGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	558
JBT1063	72		D	Ac-FQSKGTVFVDGYFERLRAKL-NH2	559
JBT1064	49		D	Ac-FQSKGNTFVDGYFERLRAKL-NH2	560
JBT1065	-12			Ac-FQSKGNVTVDGYFERLRAKL-NH2	915
JBT1066	24		D	Ac-FQSKGNVFTDGYFERLRAKL-NH2	561

FIGURA 32

ID objeto	% Inhibición (respecto a JBT-0477)	IC50 Media (nM)	Clase de Afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1067	-2			Ac-FQSKGNVFVDTYFERLRAKL-NH2	916
JBT1068	-10			Ac-FQSKGNVFVDGTFERLRAKL-NH2	917
JBT1069	46		D	Ac-FQSKGNVFVDGYTERLRAKL-NH2	562
JBT1070	97		A	Ac-FQSKGNVFVDGYFTRLRAKL-NH2	108
JBT1071	-9			Ac-FQSKGNVFVDGYFETLRAKL-NH2	918
JBT1072	9			Ac-FQSKGNVFVDGYFERTRAKL-NH2	919
JBT1073	82		C	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLTAKL-NH2	323
JBT1074	71		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRTKL-NH2	563
JBT1075	-15			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRATL-NH2	920
JBT1076	69		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKT-NH2	564
JBT1077	81		C	Ac-VQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	324
JBT1078	-3			Ac-FVSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	921
JBT1079	93		C	Ac-FQVKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	325
JBT1080	92		C	Ac-FQSVGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	326
JBT1081	95		C	Ac-FQSKGVVFVDGYFERLRAKL-NH2	327
JBT1082		250	D	Ac-FQSKaAVFVFGYFARLRAKL-NH2	565
JBT1083	17			Ac-FQSKGNVVVDGYFERLRAKL-NH2	922
JBT1084		45	A	Ac-FQSK-Nmg-AVFVAGYFARLRAKL-NH2	109
JBT1085	-10			Ac-FQSKGNVFVDVYFERLRAKL-NH2	923
JBT1086	-15			Ac-FQSKGNVFVDGVFERLRAKL-NH2	924
JBT1087	40		D	Ac-FQSKGNVFVDGYVERLRAKL-NH2	566
JBT1088	99		A	Ac-FQSKGNVFVDGYFVRLRAKL-NH2	110
JBT1089	-4			Ac-FQSKGNVFVDGYFEVLRAKL-NH2	925
JBT1090	37		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERVRAKL-NH2	567
JBT1091	91	53	B	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLVAKL-NH2	219

FIGURA 32

ID objeto	% Inhibición (respecto a JBT-0477)	IC50 Media (nM)	Clase de Afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1092	85		C	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRVKL-NH2	328
JBT1093	6			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAVL-NH2	926
JBT1094	68		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKV-NH2	568
JBT1095	92		C	Ac-WQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	329
JBT1096	-3			Ac-FWSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	927
JBT1097	55		D	Ac-FQWKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	569
JBT1099	58		D	Ac-FQSKGWVFVDGYFERLRAKL-NH2	570
JBT1100	45		D	Ac-FQSKGNWFVDGYFERLRAKL-NH2	571
JBT1101	55		D	Ac-FQSKGNVWVDGYFERLRAKL-NH2	572
JBT1102	4		D	Ac-FQSKGNVFWDGYFERLRAKL-NH2	573
JBT1103	15		D	Ac-FQSKGNVFVDWYFERLRAKL-NH2	574
JBT1104	0			Ac-FQSKGNVFVDGWFERLRAKL-NH2	928
JBT1105	85		C	Ac-FQSKGNVFVDGYWERLRAKL-NH2	330
JBT1106	82	59	B	Ac-FQSKGNVFVDGYFWRLRAKL-NH2	220
JBT1107	-7			Ac-FQSKGNVFVDGYFEWLRAKL-NH2	929
JBT1108	9		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERWRAKL-NH2	575
JBT1109	78		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLWAKL-NH2	576
JBT1110	93		C	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRWKL-NH2	331
JBT1111	-6			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAWL-NH2	930
JBT1112	87		C	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKW-NH2	332
JBT1113	101		A	Ac-YQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	111
JBT1114	12			Ac-FYSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	931
JBT1115	75		D	Ac-FQYKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	577
JBT1117	83		C	Ac-FQSKGYVFVDGYFERLRAKL-NH2	333
JBT1118	82		C	Ac-FQSKGNYFVDGYFERLRAKL-NH2	334

FIGURA 32

ID objeto	% Inhibición (respecto a JBT-0477)	IC50 Media (nM)	Clase de Afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1119	99		A	Ac-FQSKGNVYVDGYFERLRAKL-NH2	112
JBT1120	11		D	Ac-FQSKGNVFYDGYFERLRAKL-NH2	578
JBT1121	12			Ac-FQSKGNVFVDYYFERLRAKL-NH2	932
JBT1122		33	A	Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFARL-Nle-AKL-NH2	113
JBT1123	84		C	Ac-FQSKGNVFVDGYYERLRAKL-NH2	335
JBT1124	85		C	Ac-FQSKGNVFVDGYFYRLRAKL-NH2	336
JBT1125	8			Ac-FQSKGNVFVDGYFEYLRAKL-NH2	933
JBT1126	11			Ac-FQSKGNVFVDGYFERYRAKL-NH2	934
JBT1127	92		C	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLYAKL-NH2	337
JBT1128	65		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRYKL-NH2	579
JBT1129	-7			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAYL-NH2	935
JBT1130	76		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKY-NH2	580
JBT1132		20	A	Fam-FQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	114
JBT1133		31	A	Ac-FQSKkAVFVDGYFARLRAKL-NH2	115
JBT1134		39	A	Ac-FQSKGAVFVDGYFARLRAKL-NH2	116
JBT1135		82	B	Ac-FQSKDAVFVDGYFARLRAKL-NH2	221
JBT1136		40	A	Ac-FQSKdAVFVDGYFARLRAKL-NH2	117
JBT1137		40	A	Ac-FQSKkAVFVAGYFARLRAKL-NH2	118
JBT1138		64	B	Ac-FQSKGAVFVAGYFARLRAKL-NH2	222
JBT1139		87	B	Ac-FQSKDAVFVAGYFARLRAKL-NH2	223
JBT1140		36	A	Ac-FQSKdAVFVAGYFARLRAKL-NH2	119
JBT1141		34	A	Ac-FQSKkAVFVKGYFARLRAKL-NH2	120
JBT1142		53	B	Ac-FQSKGAVFVKGYFARLRAKL-NH2	224
JBT1143		58	B	Ac-FQSKDAVFVKGYFARLRAKL-NH2	225
JBT1144		34	A	Ac-FQSKdAVFVKGYFARLRAKL-NH2	121

FIGURA 32

ID objeto	% Inhibición (respecto a JBT-0477)	IC50 Media (nM)	Clase de Afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1145		45	A	Ac-FQSKkAVFVTGYFARLRAKL-NH2	122
JBT1146		65	B	Ac-FQSKGAVFVTGYFARLRAKL-NH2	226
JBT1147		95	B	Ac-FQSKDAVFVTGYFARLRAKL-NH2	227
JBT1148		46	A	Ac-FQSKdAVFVTGYFARLRAKL-NH2	123
JBT1149		>5000		Ac-FQSKGNVFvFGYFERLRAKL-NH2	936
JBT1150		1154	E	Ac-FQSKaNVFVTGYFERL-Nle-AKL-NH2	704
JBT1151		>5000		Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKD-NH2	937
JBT1152		4119	F	Ac-FQSKKNVFFFGYFERLRAKL-NH2	735
JBT1153		1294	E	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLGAKL-NH2	705
JBT1154		27	A	Fam-Ttds-FQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	124
JBT1155		31	A	Ac-FQSK-Nmg-NVFVTGYFERLRAKL-NH2	125
JBT1156		41	A	Ac-FQSKaNVFVDGYFARL-Nle-AKL-NH2	126
JBT1157		34	A	Ac-FQSKaNVFVAGYFARLRAKL-NH2	127
JBT1158		51	B	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-N-methyl	228
JBT1159		38	A	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-N-ethyl	128
JBT1161		122	C	Ac-FQSK-Aib-NVFVFGYFERLRAKL-NH2	338
JBT1162		28	A	Ac-FQSKpNVFVFGYFERLRAKL-NH2	129
JBT1164		28	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKLC-NH2	130
JBT1166	70	129	C	Ac-FQSKANVFVDGYFERLRAKL-NH2	339
JBT1167	57		D	Ac-FQSKENVFVDGYFERLRAKL-NH2	581
JBT1168	86	94	B	Ac-FQSKFNVFVDGYFERLRAKL-NH2	229
JBT1169	70	127	C	Ac-FQSKHNVFVDGYFERLRAKL-NH2	340
JBT1170	37		D	Ac-FQSKINVFVDGYFERLRAKL-NH2	582
JBT1171	81		C	Ac-FQSKLNVFVDGYFERLRAKL-NH2	341
JBT1173	11		D	Ac-FQSKPNVFVDGYFERLRAKL-NH2	583

FIGURA 32

ID objeto	% Inhibición (respecto a JBT-0477)	IC50 Media (nM)	Clase de Afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1174	83	115	C	Ac-FQSKRNVFVDGYFERLRAKL-NH2	342
JBT1175	63		D	Ac-FQSKSNVFVDGYFERLRAKL-NH2	584
JBT1176	79		D	Ac-FQSKTNVFVDGYFERLRAKL-NH2	585
JBT1177	61		D	Ac-FQSKVNVFVDGYFERLRAKL-NH2	586
JBT1178	54		D	Ac-FQSKWNVFVDGYFERLRAKL-NH2	587
JBT1179	86	100	C	Ac-FQSKYNVFVDGYFERLRAKL-NH2	343
JBT1180	101	98	B	Ac-FQSKGNVFVAGYFERLRAKL-NH2	230
JBT1181	86	107	C	Ac-FQSKGNVFVGGYFERLRAKL-NH2	344
JBT1182	71		D	Ac-FQSKGNVFVIGYFERLRAKL-NH2	588
JBT1183	52		D	Ac-FQSKGNVFVLGYFERLRAKL-NH2	589
JBT1184	97	52	B	Ac-FQSKGNVFVMGYFERLRAKL-NH2	231
JBT1185	105	50	B	Ac-FQSKGNVFVPGYFERLRAKL-NH2	232
JBT1186	60		D	Ac-FQSKGNVFVQGYFERLRAKL-NH2	590
JBT1188	104		A	Ac-FQSKGNVFVSGYFERLRAKL-NH2	131
JBT1189	124	48	A	Ac-FQSKGNVFVVGYFERLRAKL-NH2	132
JBT1190	116	101	C	Ac-FQSKGNVFVWGYFERLRAKL-NH2	345
JBT1191	112	158	C	Ac-FQSKGNVFVYGYFERLRAKL-NH2	346
JBT1192	81	113	C	Ac-FQSKANVFVDGYFERLAAKL-NH2	347
JBT1193	73		D	Ac-FQSKFNVFVDGYFERLAAKL-NH2	591
JBT1194	65		D	Ac-FQSKYNVFVDGYHERLAAKL-NH2	592
JBT1195	44		D	Ac-FQSSHNVFVDGYFERLAAKL-NH2	593
JBT1196	85		C	Ac-FQSRENVFVDGYFERLAAKL-NH2	348
JBT1197	100	63	B	Ac-FQSKGNVFVDGYFMRLAAKL-NH2	233
JBT1198	60		D	Ac-FQSAKNVFVDGYFERLRAKL-NH2	594
JBT1199	62		D	Ac-FQSFKNVFVDGYFERLAAKL-NH2	595

FIGURA 32

ID objeto	% Inhibición (respecto a JBT-0477)	IC50 Media (nM)	Clase de Afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1200	53	226	C	Ac-FQSKDNVFVHGYFERLAAKL-NH2	349
JBT1201	44		D	Ac-FQDPKNVFVDGYFERLAAKL-NH2	596
JBT1202	34		D	Ac-FQSKVNVFVDGYFERLAAKL-NH2	597
JBT1203	50		D	Ac-FQSIKNVFVDGYFERLAAKL-NH2	598
JBT1204	106	98	B	Ac-YQSKNNVFVDGYFERLAAKL-NH2	234
JBT1205	85	128	C	Ac-FQSKERVFVDGYFERLAAKL-NH2	350
JBT1206	104	74	B	Ac-FQSKGHVFVDGYFERLAAKL-NH2	235
JBT1207	48		D	Ac-FQSKTNIFVDGYFERLAAKL-NH2	599
JBT1208	37		D	Ac-FQSHYNVFVDGYFERLAAKL-NH2	600
JBT1209	32		D	Ac-FQSKENVFVDGYFDRLAAKL-NH2	601
JBT1210	61	137	C	Ac-FQSKQNVFVDGYFERLAIKL-NH2	351
JBT1211	79	105	C	Ac-FQSKYNVFVDGYFERLAVKL-NH2	352
JBT1212	86		C	Ac-FQSRNNVFVDGYFERLAAKL-NH2	353
JBT1213	64	122	C	Ac-FQSRQNVFVDGYFERLAAKL-NH2	354
JBT1214	64	132	C	Ac-FQSKQNVFVDGYFERLAAKL-NH2	355
JBT1215	72	171	C	Ac-FQSSKNVFVDGYFERLAAKL-NH2	356
JBT1216	70	117	C	Ac-FQSKENVFVDGYFERLAAKL-NH2	357
JBT1217	63		D	Ac-FQSHHNVFVDGYFERLAAKL-NH2	602
JBT1218	72		D	Ac-FQSYKNVFVDGYFERLAAKL-NH2	603
JBT1219	76	90	B	Ac-FQSKKNVFVDGYFERLAAKL-NH2	236
JBT1220	85	85	B	Ac-FQTKHNVFVDGYFERLAAKL-NH2	237
JBT1221	67		D	Ac-FQSKHNVFVDGYFERLAFKL-NH2	604
JBT1222	85	82	B	Ac-FQSKYNVFVDGYFERLAAKL-NH2	238
JBT1223	54		D	Ac-FQSFKHVFVDGYFERLAAKL-NH2	605
JBT1224	57		D	Ac-FQSKANVHVDGYFERLAAKL-NH2	606

FIGURA 32

ID objeto	% Inhibición (respecto a JBT-0477)	IC50 Media (nM)	Clase de Afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1225	77	107	C	Ac-FQSKDNVFVDGYFERLAAKL-NH2	358
JBT1226	26			Ac-LQSKTNVFVDGYFERLAAKL-NH2	938
JBT1227	99	76	B	Ac-FQSKNNVFVDGYFERLAAKL-NH2	239
JBT1228	99	55	B	Ac-FQSKDHVFVDGYFERLAAKL-NH2	240
JBT1229	93	92	B	Ac-FQSKHNVFVDGYFERLARKL-NH2	241
JBT1230	52		D	Ac-FQSKSNVFVDGYFERLAAKL-NH2	607
JBT1231	68	92	B	Ac-FQSKHNVFVDGYFERLAAKL-NH2	242
JBT1232	47		D	Ac-FQSHKNVFVDGYFERLAAKL-NH2	608
JBT1233	11			Ac-FQSKFNVFVDGYTERLAAKL-NH2	939
JBT1234	63		D	Ac-FQSKDNVFVDGYFERLAAKF-NH2	609
JBT1235	65		D	Ac-FQSKMNVFVDGYFERLAAKL-NH2	610
JBT1236	41		E	Ac-FQSVKNVFVDGYFERLAAKL-NH2	706
JBT1238	14			Ac-FQSKHNVFVDGHFERLAAKL-NH2	940
JBT1240	61		D	Ac-FQSAYNVFVDGYFERLAAKL-NH2	611
JBT1241	53		D	Ac-FQSKGNWFVDGYFERLAAKL-NH2	612
JBT1242	49		E	Ac-FQSKVAVFVDGYFERLAAKL-NH2	707
JBT1243	59		D	Ac-FQSAKNVFVDGYFVRLRAKL-NH2	613
JBT1244	62		D	Ac-FQSKTNVFVDGYFERLAAKL-NH2	614
JBT1245	34		F	Ac-FQSKKDVFVDGYFERLAAKL-NH2	736
JBT1246	68		D	Ac-FQSKHVVFVDGYFERLAAKL-NH2	615
JBT1247	39		F	Ac-FQSKSNVFVDGYFERLAARL-NH2	737
JBT1248	6			Ac-FQSVHNVFVDGYFERPAAKL-NH2	941
JBT1249	7			Ac-FQSKYNVFVDEYFERLAAKL-NH2	942
JBT1250	66	216	C	Ac-FQSKDNVFVDGYFERLAARL-NH2	359
JBT1251	60		D	Ac-FQSKKHVFVDGYFERLAAKL-NH2	616

FIGURA 32

ID objeto	% Inhibición (respecto a JBT-0477)	IC50 Media (nM)	Clase de Afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1252	37		F	Ac-FQSTKNVFVDGYFERLAAKL-NH2	738
JBT1253	30		D	Ac-FQSDKNVFVDGYFERLAAKL-NH2	617
JBT1254	93	47	A	Ac-FQSKHHVFVDGYFERLAAKL-NH2	133
JBT1255	41		D	Ac-FQSNKNVFVDGYFERLAAKL-NH2	618
JBT1256	88	125	C	Ac-FQSKHNVYVDGYFERLAAKL-NH2	360
JBT1257	40		D	Ac-FQSHKNVFVEGYFERLAAKL-NH2	619
JBT1258	13			Ac-FQSKPNVFVDGYFERLAAKL-NH2	943
JBT1259	23		D	Ac-FQSYKDVFVDGYFERLATKL-NH2	620
JBT1260	113	50	A	Ac-FQSRRGVFVDGYFERLAAKL-NH2	134
JBT1261	81	98	B	Ac-FQSKLNVFVDGYFERLAAKL-NH2	243
JBT1262	15		D	Ac-FQSKNNFFVDGYFERLAARL-NH2	621
JBT1263	78	152	C	Ac-FQSKYNIFVDGYFERLAAKL-NH2	361
JBT1264	39		F	Ac-YQSKQNVFVDGYFERLAAKL-NH2	739
JBT1265	58		D	Ac-FQSEQNVFVDGYFERLAAKL-NH2	622
JBT1266	53		D	Ac-FQSEHNVFVDGYFERLAAKL-NH2	623
JBT1267	55	219	C	Ac-FQSKNDVFVDGYFERLAAKL-NH2	362
JBT1268	-8			Ac-HQQFKNVFVDGYFERLAAKL-NH2	944
JBT1269	58	155	C	Ac-FQSGGNVFVDGYFERLAAKL-NH2	363
JBT1270	61		D	Ac-FQSEKNVFVDGYFERLAAKL-NH2	624
JBT1271	21		D	Ac-FQSKKNVFVDGYFERLAFKL-NH2	625
JBT1272	58		D	Ac-FQSKRNVFVDGYFERLAAKL-NH2	626
JBT1273	74	106	C	Ac-FQSPKNVFVDGYFERLAAKL-NH2	364
JBT1274	28		D	Ac-FQSGKNVFVDGYFERLAAKL-NH2	627
JBT1275	68	123	C	Ac-FQSPKNVFVDGYFERLRAKL-NH2	365
JBT1277	-4			Ac-FQSKHNVFVDAYFERLRAKL-NH2	945

FIGURA 32

ID objeto	% Inhibición (respecto a JBT-0477)	IC50 Media (nM)	Clase de Afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1278	74	73	B	Ac-FQSVGNVFVDGYFERLSAKL-NH2	244
JBT1279	13		D	Ac-FQSYKNVFVDGYFERLFAKL-NH2	628
JBT1280	56	160	C	Ac-FQSRKNVFVDGYFERLRAKL-NH2	366
JBT1281	-5			Ac-FQSKKNVFVDGYSERLRAKL-NH2	946
JBT1282	52	176	C	Ac-FQSKKRVFVDGYFERLRAKL-NH2	367
JBT1283	36		F	Ac-FQSFENVFVDGYFERLHAKL-NH2	740
JBT1285	100	186	C	Ac-FQSIKNVFVDGYFERLRAKL-NH2	368
JBT1286	113	69	B	Ac-FQSYKNVFVDGYFERLRAKL-NH2	245
JBT1287	86		C	Ac-CQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	369
JBT1288	32		D	Ac-FCSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	629
JBT1289	96		A	Ac-FQCKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	135
JBT1290	64		D	Ac-FQSCGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	630
JBT1292	109	30	A	Ac-FQSKGCVFVDGYFERLRAKL-NH2	136
JBT1293	17		D	Ac-FQSKGNCFVDGYFERLRAKL-NH2	631
JBT1294	-6			Ac-FQSKGNVCVDGYFERLRAKL-NH2	947
JBT1295	1			Ac-FQSKGNVFCDGYFERLRAKL-NH2	948
JBT1296	65		D	Ac-FQSKGNVFVCGYFERLRAKL-NH2	632
JBT1297	66		D	Ac-FQSKGNVFVDCYFERLRAKL-NH2	633
JBT1298	-20			Ac-FQSKGNVFVDGCFERLRAKL-NH2	949
JBT1299	111	28	A	Ac-FQSKGNVFVDGYCERLRAKL-NH2	137
JBT1300	113		A	Ac-FQSKGNVFVDGYFCRLRAKL-NH2	138
JBT1301	-18			Ac-FQSKGNVFVDGYFECLRAKL-NH2	950
JBT1302	27		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERCRAKL-NH2	634
JBT1303	97		A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLCAKL-NH2	139
JBT1304	85		C	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRCKL-NH2	370

FIGURA 32

ID objeto	% Inhibición (respecto a JBT-0477)	IC50 Media (nM)	Clase de Afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1305	-6			Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRACL-NH2	951
JBT1306	65		D	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKC-NH2	635
JBT1307	103		A	Ac-FQSKANVFVDGYFERLCAKL-NH2	140
JBT1308	86		C	Ac-FQSKFNVFVDGYFERLCAKL-NH2	371
JBT1309	92		C	Ac-FQSKYNVFVDGYHERLCAKL-NH2	372
JBT1310	95		C	Ac-FQSSHNVFVDGYFERLCAKL-NH2	373
JBT1311	83		C	Ac-FQSRENVFVDGYFERLCAKL-NH2	374
JBT1312	99		A	Ac-FQSKGNVFVDGYFMRLCAKL-NH2	141
JBT1313	87		C	Ac-FQSCKNVFVDGYFERLRAKL-NH2	375
JBT1314	55		D	Ac-FQSFKNVFVDGYFERLCAKL-NH2	636
JBT1315	95	35	A	Ac-FQSKDNVFVHGYFERLCAKL-NH2	142
JBT1316	90		C	Ac-FQDPKNVFVDGYFERLCAKL-NH2	376
JBT1317	76		D	Ac-FQSKVNVFVDGYFERLCAKL-NH2	637
JBT1318	73		D	Ac-FQSIKNVFVDGYFERLCAKL-NH2	638
JBT1319	108	20	A	Ac-YQSKNNVFVDGYFERLCAKL-NH2	143
JBT1320	110	271	D	Ac-FQSKERVFVDGYFERLCAKL-NH2	639
JBT1321	117	31	A	Ac-FQSKGHVFVDGYFERLCAKL-NH2	144
JBT1322	89		C	Ac-FQSKTNIFVDGYFERLCAKL-NH2	377
JBT1323	87	171	C	Ac-FQSHYNVFVDGYFERLCAKL-NH2	378
JBT1324	92	424	D	Ac-FQSKENVFVDGYFDRLCAKL-NH2	640
JBT1325	62		D	Ac-FQSKQNVFVDGYFERLCIKL-NH2	641
JBT1326	61		D	Ac-FQSKYNVFVDGYFERLCVKL-NH2	642
JBT1328	93		C	Ac-FQSRQNVFVDGYFERLCAKL-NH2	379
JBT1329	96	20	A	Ac-FQSKQNVFVDGYFERLCAKL-NH2	145
JBT1330	86		C	Ac-FQSSKNVFVDGYFERLCAKL-NH2	380

FIGURA 32

ID objeto	% Inhibición (respecto a JBT-0477)	IC50 Media (nM)	Clase de Afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1331	100		A	Ac-FQSKENVFVDGYFERLCAKL-NH2	146
JBT1332	87		C	Ac-FQSHHNVFVDGYFERLCAKL-NH2	381
JBT1333	72		D	Ac-FQSYKNVFVDGYFERLCAKL-NH2	643
JBT1334	103	23	A	Ac-FQSKKNVFVDGYFERLCAKL-NH2	147
JBT1335	111	247	C	Ac-FQTKHNVFVDGYFERLCAKL-NH2	382
JBT1336	61		D	Ac-FQSKHNVFVDGYFERLCFKL-NH2	644
JBT1337	74		D	Ac-FQSKYNVFVDGYFERLCAKL-NH2	645
JBT1338	46		D	Ac-FQSFKHVFVDGYFERLCAKL-NH2	646
JBT1339	88		C	Ac-FQSKANVHVDGYFERLCAKL-NH2	383
JBT1340	7			Ac-FQSCKNVFVDGYFERLCAKL-NH2	952
JBT1341	98	49	A	Ac-FQSKDNVFVDGYFERLCAKL-NH2	148
JBT1342	75		D	Ac-LQSKTNVFVDGYFERLCAKL-NH2	647
JBT1343	99		A	Ac-FQSKNNVFVDGYFERLCAKL-NH2	149
JBT1344	95		A	Ac-FQSKDHVFVDGYFERLCAKL-NH2	150
JBT1345	91		C	Ac-FQSKHNVFVDGYFERLCRKL-NH2	384
JBT1346	20		D	Ac-FQSKCNVFVDGYFERLCAKL-NH2	648
JBT1347	95	24	A	Ac-FQSKHNVFVDGYFERLCAKL-NH2	151
JBT1348	91		C	Ac-FQSKSNVFVDGYFERLCAKL-NH2	385
JBT1349	82		C	Ac-FQSHKNVFVDGYFERLCAKL-NH2	386
JBT1350	35		D	Ac-FQSKFNVFVDGYTERLCAKL-NH2	649
JBT1351	85		C	Ac-FQSKDNVFVDGYFERLCAKF-NH2	387
JBT1352	85		C	Ac-FQSKMNVFVDGYFERLCAKL-NH2	388
JBT1353	51		D	Ac-FQSVKNVFVDGYFERLCAKL-NH2	650
JBT1354	86		C	Ac-FQSAKNVFVDGYFERLCAKL-NH2	389
JBT1356	49		E	Ac-FQSKENVFVDGYFERLCYKL-NH2	708

FIGURA 32

ID objeto	% Inhibición (respecto a JBT-0477)	IC50 Media (nM)	Clase de Afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1357	52		D	Ac-FQSKGNWFVDGYFERLCAKL-NH2	651
JBT1358	20		D	Ac-FQSKVAVFVDGYFERLCAKL-NH2	652
JBT1359	24			Ac-FQSAYNVFVDGYFERLCAKL-NH2	953
JBT1360	25		D	Ac-FQSCKNVFVDGYFVRLRAKL-NH2	653
JBT1361	75		D	Ac-FQSKTNVFVDGYFERLCAKL-NH2	654
JBT1362	76		D	Ac-FQSKKDVFVDGYFERLCAKL-NH2	655
JBT1363	88		C	Ac-FQSKHVVFVDGYFERLCAKL-NH2	390
JBT1364	64		D	Ac-FQSKSNVFVDGYFERLCARL-NH2	656
JBT1365	-4			Ac-FQSVHNVFVDGYFERPCAKL-NH2	954
JBT1366	21			Ac-FQSKYNVFVDEYFERLCAKL-NH2	955
JBT1367	83		C	Ac-FQSKDNVFVDGYFERLCARL-NH2	391
JBT1368	89		C	Ac-FQSKKHVFVDGYFERLCAKL-NH2	392
JBT1369	40		E	Ac-FQSTKNVFVDGYFERLCAKL-NH2	709
JBT1370	52		D	Ac-FQSDKNVFVDGYFERLCAKL-NH2	657
JBT1371	96		A	Ac-FQSKHHVFVDGYFERLCAKL-NH2	152
JBT1372	83		C	Ac-FQSNKNVFVDGYFERLCAKL-NH2	393
JBT1373	96		A	Ac-FQSKHNVYVDGYFERLCAKL-NH2	153
JBT1374	71		D	Ac-FQSHKNVFVEGYFERLCAKL-NH2	658
JBT1375	45		D	Ac-FQSKPNVFVDGYFERLCAKL-NH2	659
JBT1376	47		D	Ac-FQSYKDVFVDGYFERLCTKL-NH2	660
JBT1377	101		A	Ac-FQSRRGVFVDGYFERLCAKL-NH2	154
JBT1378	70		D	Ac-FQSKLNVFVDGYFERLCAKL-NH2	661
JBT1379	40		D	Ac-FQSKNNTFVDGYFERLCARL-NH2	662
JBT1380	66		D	Ac-FQSKYNIFVDGYFERLCAKL-NH2	663
JBT1381	106	19	A	Ac-YQSKQNVFVDGYFERLCAKL-NH2	155

FIGURA 32

ID objeto	% Inhibición (respecto a JBT-0477)	IC50 Media (nM)	Clase de Afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1383	103		A	Ac-FQSEHNVFVDGYFERLCAKL-NH2	156
JBT1384	105	23	A	Ac-FQSKNDVFVDGYFERLCAKL-NH2	157
JBT1385	54		D	Ac-HQQFKNVFVDGYFERLCAKL-NH2	664
JBT1386	107	76	B	Ac-FQSGGNVFVDGYFERLCAKL-NH2	246
JBT1387	92		C	Ac-FQSEKNVFVDGYFERLCAKL-NH2	394
JBT1388	90		C	Ac-FQSKKNVFVDGYFERLCFKL-NH2	395
JBT1389	106	23	A	Ac-FQSKRNVFVDGYFERLCAKL-NH2	158
JBT1390	96		A	Ac-FQSPKNVFVDGYFERLCAKL-NH2	159
JBT1391	99		A	Ac-FQSGKNVFVDGYFERLCAKL-NH2	160
JBT1392	68	235	C	Ac-FQSKQNVFVDGYFERLSAKL-NH2	396
JBT1393	67	205	C	Ac-FQSKKNVFVDGYFERLSAKL-NH2	397
JBT1394	88	191	C	Ac-FQSKDNVFVDGYFERLSAKL-NH2	398
JBT1395	100	173	C	Ac-FQSKHNVFVDGYFERLSAKL-NH2	399
JBT1396		29	A	Ac-FQSK-Nmg-NVFVAGYFERLRAKL-NH2	161
JBT1397	5	1569	E	Ac-F-Aib-SKGNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	710
JBT1398	5	660	D	Ac-FQ-Aib-KGNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	665
JBT1399	109	40	A	Ac-FQS-Aib-GNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	162
JBT1400	92	46	A	Ac-FQSK-Aib-NVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	163
JBT1401	-7	913	D	Ac-FQSKG-Aib-VFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	666
JBT1402	-8	1144	E	Ac-FQSKGN-Aib-FVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	711
JBT1403	-6	>5000		Ac-FQSKGNV-Aib-VDGYFERL-Aib-AKL-NH2	956
JBT1404	13	329	D	Ac-FQSKGNVF-Aib-DGYFERL-Aib-AKL-NH2	667
JBT1405	6	313	D	Ac-FQSKGNVFV-Aib-GYFERL-Aib-AKL-NH2	668
JBT1406	3	610	D	Ac-FQSKGNVFVD-Aib-YFERL-Aib-AKL-NH2	669
JBT1407	6	>5000		Ac-FQSKGNVFVDG-Aib- -Aib-AKL-NH2	957

FIGURA 32

ID objeto	% Inhibición (respecto a JBT-0477)	IC50 Media (nM)	Clase de Afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1408	78	92	B	Ac-FQSKGNVFVDGY-Aib-ERL-Aib-AKL-NH2	247
JBT1409	104	65	B	Ac-FQSKGNVFVDGYF-Aib-RL-Aib-AKL-NH2	248
JBT1410	-3	>5000		Ac-FQSKGNVFVDGYFE-Aib-L-Aib-AKL-NH2	958
JBT1413	-1	>5000		Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-A-Aib-L-NH2	959
JBT1414	86	119	C	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AK-Aib-NH2	400
JBT1415	5	3668	F	Ac-Aib-QSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	741
JBT1584		9	A	Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	164
JBT1585		12	A	Ac-FQSK-Nmg-NVFVTGYFERL-Aib-AKL-NH2	165
JBT1586		25	A	AO-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	166
JBT1587		45	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKLC-NH2	167
JBT1590		106	C	Ac-FQSKGNVFV[CGYFERL-Aib-AKLC]-NH2	401
JBT1591		40	A	Ac-FQSKGNVFVDGYF[CRL-Aib-AKLC]-NH2	168
JBT1592		105	C	Ac-[CFQSKGNVFVDGYFERLC]AKL-NH2	402
JBT1593		462	D	Ac-FQSK[CNVFVDGYFERLC]AKL-NH2	670
JBT1594		952	D	Ac-FQSKGNVFV[CGYFERLC]AKL-NH2	671
JBT1595		249	C	Ac-[CFQSKGNVFVC]GYFERL-Aib-AKL-NH2	403
JBT1596		129	C	Ac-[CFQSKGC]VFVEGYFERL-Aib-AKL-NH2	404
JBT1597		>5000		Ac-DGYFERLRAKL-NH2	960
JBT1598		>5000		Ac-FQSKKNV-NH2	961
JBT1843		35	A	Ac-FQSKGNIFVDGYFERLHAKL-NH2	169
JBT1844		41	A	Ac-FQSKNNVFVDGYFKRLRAKL-NH2	170
JBT1845		89	B	Ac-FQSYKHVFVDGYFERLRAKL-NH2	249
JBT1846		54	B	Ac-FQSKGIVFVDGYFKRLRAKL-NH2	250
JBT1847		30	A	Ac-YQTKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	171
JBT1848		112	C	Ac-FQSKYNVFVDGYFERLFAKL-NH2	405

FIGURA 32

ID objeto	% Inhibición (respecto a JBT-0477)	IC50 Media (nM)	Clase de Afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1849		44	A	Ac-FQTKDNVHVDGYFERLRAKL-NH2	172
JBT1850		56	B	Ac-FQSYKRVFVDGYFERLRAKL-NH2	251
JBT1851		49	A	Ac-LQQKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	173
JBT1852		19	A	PEG-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	174
JBT1853		42	A	PEG-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	175
JBT1854		16	A	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKLC(PEG)-NH2	176
JBT1855		96	B	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKLC(PEG)-NH2	252
JBT1856		17	A	Ac-FQSKpNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	177
JBT1857		14	A	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	178
JBT2266		20	A	Ac-PfQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	179
JBT2267		19	A	Ac-PEFQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	180
JBT2268		18	A	Ac-PFQSK-Nme-NVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	181

FIGURA 33

ID objeto	EC50 (nM)	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0051	1,0	Biotinil-Ttds-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTS-NH2	962
JBT0055	1,7	Ac-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFGYFERLRAKLTS-Ttds-Lisina(biotina)-NH2	963
JBT0131	16,8	Biotinil-Ttds-AFQSKKNVFVFGYFERLRAK-NH2	964
JBT0132	2,2	Biotinil-Ttds-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	965
JBT0133	>25000	Biotinil-Ttds-Ttds-QSKKNVFVFGYFERLRAKLT-NH2	966
JBT0134	>1000	Biotinil-Ttds-QSKKNVFVFGYFERLRAK-NH2	967
JBT0166	0,9	Biotinil-Ttds-KKFQSKKNVFVFGYFERLRAKLKK-NH2	968
JBT0167*	574,8	Biotinil-Ttds-GKNAKFYLFESLRQVKFVFR-NH2	969
JBT0168*	152,3	Biotinil-Ttds-YKFSFNKELFKQARLRFVGV-NH2	970
JBT0173	>5000	Biotinil-Ttds-SGVGRLQVAFQSKKNVFVFG-NH2	971
JBT0403	1,4	Biotinil-Ttds-FQSKKNVFVDGYFERLRAKL-NH2	972

FIGURA 34

ID objeto	IC50 [nm]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0120	59	B	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2	1047
JBT0247	>206		Ac-SGASRYKWFCGMRDMKGTMSCVWVKFRYDTS-NH2	1213
JBT0248	30	A	Ac-KKSGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTSKK-NH2	1001
JBT0249	>50000		Ac-KKSGASRYKWFCGMRDMKGTMSKK-NH2	1214
JBT0250	8766	F	Ac-KKSRYKWFCGMRDMKGTMSCVWKK-NH2	1201
JBT0251	9207	F	Ac-KKKWFCGMRDMKGTMSCVWVKFKK-NH2	1202
JBT0252	>50000		Ac-KKCGMRDMKGTMSCVWVKFRYDKK-NH2	1215
JBT0253	>207		Ac-KKMRDMKGTMSCVWVKFRYDTSKK-NH2	1216
JBT0319	32	A	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRY-NH2	1002
JBT0319	109	C	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRY-NH2	1075
JBT0320	977	D	Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVK-NH2	1103
JBT0321	>50000		Ac-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]V-NH2	1217
JBT0322	>50000		Ac-SGASRYKWFCGMRDMKGTM-NH2	1218
JBT0323	118	C	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2	1076
JBT0324	1931	E	Ac-KWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2	1155
JBT0325	>50000		Ac-[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2	1219
JBT0326	>10000		Ac-RDMKGTMSCVWVKFRYDTS-NH2	1220
JBT0326	>50000		Ac-RDMKGTMSCVWVKFRYDTS-NH2	1221
JBT0327	>50000		Ac-SGASRYKWFCGMRDMKGTMS-NH2	1222
JBT0328	>50000		Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VW-NH2	1223
JBT0329	4574	E	Ac-KWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1156
JBT0329	9396	F	Ac-KWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1203
JBT0330	>50000		Ac-[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYD-NH2	1224
JBT0331	>10001		Ac-MRDMKGTMSCVWVKFRYDTS-NH2	1225
JBT0331	>50000		Ac-MRDMKGTMSCVWVKFRYDTS-NH2	1226
JBT0332	29746	G	Ac-SRYKWFCGMRDMKGTMSCVW-NH2	1206
JBT0333	18840	G	Ac-KWFCGMRDMKGTMSCVWVKF-NH2	1207
JBT0334	>10002		Ac-CGMRDMKGTMSCVWVKFRYD-NH2	1227
JBT0409	6413	F	Ac-SGASRYKWFSGMRDMKGTMSSVWVKFRYDTS-NH2	1204

FIGURA 34

ID objeto	IC50 [nm]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0410	24801	G	Ac-SGASRYKWFSG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SSVWVKFRYDTS-NH2	1208
JBT0411	685	D	Ac-SGASRYKWF[CG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SC]VWVKFRYDTS-NH2	1104
JBT0412	16103	G	Ac-KWF[CG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SC]VWVKF-NH2	1209
JBT0413	>50000		Ac-KWFSGMRDMKGTMSSVWVKF-NH2	1228
JBT0414	5693	F	Ac-KWFSG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SSVWVKF-NH2	1205
JBT0415	50	A	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1003
JBT0416	187	C	Ac-SRYKWF[CG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SC]VWVKF-NH2	1077
JBT0417	>50000		Ac-SRYKWFSGMRDMKGTMSSVWVKF-NH2	1229
JBT0418	43941	G	Ac-SRYKWF SG-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-SS VWVKF-NH2	1210
JBT0435*	31732	G	Ac-RKRDVSGKM[CWSGFGSKWFRC]ADMMTYYSVT-NH2	1211
JBT0436*	45925	G	Ac-RWSGKSTYS[CDAMVRRMGMKC]FSFGWTDVYK-NH2	1212
JBT0437	60	B	Ac-ARYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1048
JBT0438	194	C	Ac-SAYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1078
JBT0439	291	D	Ac-SRAKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1105
JBT0440	393	D	Ac-SRYAWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1106
JBT0441	>5000		Ac-SRYKAF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1230
JBT0442	>5000		Ac-SRYKWA[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1231
JBT0443	2861	E	Ac-SRYKWF AGMRDMKGTMSC VWVKF-NH2	1157
JBT0444	18	A	Ac-SRYKWF[CAMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1004
JBT0444	31	A	Ac-SRYKWF[CAMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1005
JBT0445	760	D	Ac-SRYKWF[CGARDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1107
JBT0446	152	C	Ac-SRYKWF[CGMADMKGTMSC]VWVKF-NH2	1079
JBT0447	3249	E	Ac-SRYKWF[CGMRAMKGTMSC]VWVKF-NH2	1158
JBT0448	315	D	Ac-SRYKWF[CGMRDAKGTMSC]VWVKF-NH2	1108
JBT0449	104	C	Ac-SRYKWF[CGMRDMAGTMSC]VWVKF-NH2	1080
JBT0450	1061	E	Ac-SRYKWF[CGMRDMKATMSC]VWVKF-NH2	1159
JBT0451	131	C	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGAMSC]VWVKF-NH2	1081
JBT0452	313	D	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTASC]VWVKF-NH2	1109
JBT0453	343	D	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMAC]VWVKF-NH2	1110
JBT0454	4963	E	Ac-SRYKWF CGMRDMKGTMSA VWVKF-NH2	1160
JBT0455	99	B	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]AWVKF-NH2	1049
JBT0456	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VAVKF-NH2	1232

FIGURA 34

ID objeto	IC50 [nm]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0457	2896	E	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWAKF-NH2	1161
JBT0458	148	C	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVAF-NH2	1082
JBT0459	150	C	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKA-NH2	1083
JBT0460	88	B	Ac-RYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1050
JBT0461	503	D	Ac-YKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1111
JBT0462	>5000		Ac-SRYKWF[GM[CRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1233
JBT0463	>5000		Ac-SRYKWF[GMRD[CMKGTMSC]VWVKF-NH2	1234
JBT0464	>5000		Ac-SRYKWF[GMRDMK][CGTMSC]VWVKF-NH2	1235
JBT0465	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTC]MSVWVKF-NH2	1236
JBT0466	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRDMKC]GTMSVWVKF-NH2	1237
JBT0467	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRDC]MKGTMSVWVKF-NH2	1238
JBT0468	>5000		Ac-SRYKWF[GMRDMKGTMC]SVWVKF-NH2	1239
JBT0469	>5000		Ac-SRYKWF[GM[CRDMKGTC]MSVWVKF-NH2	1240
JBT0470	1472	E	Ac-SRYKWF[GMR][CDMKGC]TMSVWVKF-NH2	1162
JBT0617	489	D	Ac-SRYKWF[homoC-GMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1112
JBT0618	2073	E	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMS-homoC]VWVKF-NH2	1163
JBT0619	>5000		Ac-SRYKWF[homoC-GMRDMKGTMS-homoC]VWVKF-NH2	1241
JBT0620	>5000		Ac-SRYKWF[Dap-GMRDMKGTMS-D]VWVKF-NH2	1242
JBT0623	>5000		Ac-SRYKWF[K-GMRDMKGTMS-D]VWVKF-NH2	1243
JBT0625	>5000		Ac-SRYKWF[CMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1244
JBT0626	1078	E	Ac-SRYKWF[CGMRDKGTMSC]VWVKF-NH2	1164
JBT0627	2169	E	Ac-SRYKWF[CGMRDMGTMSC]VWVKF-NH2	1165
JBT0628	3611	E	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGMSC]VWVKF-NH2	1166
JBT0629	4076	E	Ac-SRYKWF[cGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1167
JBT0631	343	D	Ac-SRYKWF[CGmRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1113
JBT0632	>5000		Ac-SRYKWF[CGMrDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1245
JBT0633	2131	E	Ac-SRYKWF[CGMRdMKGTMSC]VWVKF-NH2	1168
JBT0634	61	B	Ac-SRYKWF[CGMRDmKGTMSC]VWVKF-NH2	1051
JBT0635	433	D	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1114
JBT0637	3590	E	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGtMSC]VWVKF-NH2	1169
JBT0638	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTmSC]VWVKF-NH2	1246
JBT0639	1220	E	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMsC]VWVKF-NH2	1170

FIGURA 34

ID objeto	IC50 [nm]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0640	3470	E	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSc]VWVKF-NH2	1171
JBT0641	>5000		Ac-SRYKWF[CPMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1247
JBT0642	>5000		Ac-SRYKWF[CGPRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1248
JBT0643	23	A	Ac-SRYKWF[CGMPDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1006
JBT0644	2873	E	Ac-SRYKWF[CGMRPMKGTMSC]VWVKF-NH2	1172
JBT0645	165	C	Ac-SRYKWF[CGMRDPKGTMSC]VWVKF-NH2	1084
JBT0646	3169	E	Ac-SRYKWF[CGMRDMPGTMSC]VWVKF-NH2	1173
JBT0647	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRDMKPTMSC]VWVKF-NH2	1249
JBT0648	3682	E	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGPMSC]VWVKF-NH2	1174
JBT0649	2989	E	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTPSC]VWVKF-NH2	1175
JBT0650	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMPC]VWVKF-NH2	1250
JBT0790	255	D	H-GSSRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-OH	1115
JBT1416	39	A	Ac-DRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1007
JBT1417	344	D	Ac-SDYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1116
JBT1418	1469	E	Ac-SRDKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1176
JBT1419	536	D	Ac-SRYDWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1117
JBT1420	>5000		Ac-SRYKDF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1251
JBT1421	>5000		Ac-SRYKWD[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1252
JBT1422	>5000		Ac-SRYKWF[CDMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1253
JBT1423	4671	E	Ac-SRYKWF[CGDRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1177
JBT1424	>5000		Ac-SRYKWF[CGMDDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1254
JBT1425	101	C	Ac-SRYKWF[CGMRDDKGTMSC]VWVKF-NH2	1085
JBT1426	17	A	Ac-SRYKWF[CGMRDMDGTMSC]VWVKF-NH2	1008
JBT1427	87	B	Ac-SRYKWF[CGMRDMKDTMSC]VWVKF-NH2	1052
JBT1428	478	D	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGDMSC]VWVKF-NH2	1118
JBT1429	107	C	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTDSC]VWVKF-NH2	1086
JBT1430	265	D	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMDC]VWVKF-NH2	1119
JBT1431	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]DWVKF-NH2	1255
JBT1432	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VDVKF-NH2	1256
JBT1433	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWDKF-NH2	1257
JBT1434	515	D	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVDF-NH2	1120
JBT1435	34	A	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKD-NH2	1009

FIGURA 34

ID objeto	IC50 [nm]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1436	54	B	Ac-FRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1053
JBT1437	33	A	Ac-SFYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1010
JBT1438	40	A	Ac-SRFKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1011
JBT1439	572	D	Ac-SRYFWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1121
JBT1440	>5000		Ac-SRYKFF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1258
JBT1441	>5000		Ac-SRYKWF[CFMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1259
JBT1442	2701	E	Ac-SRYKWF[CGFRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1178
JBT1443	1218	E	Ac-SRYKWF[CGMFDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1179
JBT1444	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRFMKGTMSC]VWVKF-NH2	1260
JBT1445	43	A	Ac-SRYKWF[CGMRDFKGTMSC]VWVKF-NH2	1012
JBT1446	69	B	Ac-SRYKWF[CGMRDMFGTMSC]VWVKF-NH2	1054
JBT1447	344	D	Ac-SRYKWF[CGMRDMKFTMSC]VWVKF-NH2	1122
JBT1448	296	D	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGFMSC]VWVKF-NH2	1123
JBT1449	23	A	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTFSC]VWVKF-NH2	1013
JBT1450	475	D	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMFC]VWVKF-NH2	1124
JBT1451	236	C	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]FWVKF-NH2	1087
JBT1452	546	D	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VFVKF-NH2	1125
JBT1453	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWFKF-NH2	1261
JBT1454	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVFF-NH2	1262
JBT1455	39	A	Ac-GRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1014
JBT1456	265	D	Ac-SGYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1126
JBT1457	1866	E	Ac-SRGKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1180
JBT1458	430	D	Ac-SRYGWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1127
JBT1459	>5000		Ac-SRYKGF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1263
JBT1460	>5000		Ac-SRYKWG[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1264
JBT1461	2099	E	Ac-SRYKWF[CGGRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1181
JBT1462	370	D	Ac-SRYKWF[CGMGDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1128
JBT1463	682	D	Ac-SRYKWF[CGMRGMKGTMSC]VWVKF-NH2	1129
JBT1464	150	C	Ac-SRYKWF[CGMRDGKGTMSC]VWVKF-NH2	1088
JBT1465	50	A	Ac-SRYKWF[CGMRDMGGTMSC]VWVKF-NH2	1015
JBT1466	85	B	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGGMSC]VWVKF-NH2	1055
JBT1467	290	D	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTGSC]VWVKF-NH2	1130

FIGURA 34

ID objeto	IC50 [nm]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1468	778	D	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMGC]VWVKF-NH2	1131
JBT1469	2366	E	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]GWVKF-NH2	1182
JBT1470	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VGVKF-NH2	1265
JBT1471	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWGKF-NH2	1266
JBT1472	158	C	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVGF-NH2	1089
JBT1473	176	C	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKG-NH2	1090
JBT1474	31	A	Ac-KRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1016
JBT1475	69	B	Ac-SKYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1056
JBT1476	282	D	Ac-SRKKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1132
JBT1477	>5000		Ac-SRYKKF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1267
JBT1478	162	C	Ac-SRYKWK[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1091
JBT1479	1110	E	Ac-SRYKWF[CKMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1183
JBT1480	392	D	Ac-SRYKWF[CGKRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1133
JBT1481	20	A	Ac-SRYKWF[CGMKDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1017
JBT1482	1354	E	Ac-SRYKWF[CGMRKMKGTMSC]VWVKF-NH2	1184
JBT1483	59	B	Ac-SRYKWF[CGMRDKKGTMSC]VWVKF-NH2	1057
JBT1484	520	D	Ac-SRYKWF[CGMRDMKKTMSC]VWVKF-NH2	1134
JBT1485	67	B	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGKMSC]VWVKF-NH2	1058
JBT1486	54	B	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTKSC]VWVKF-NH2	1059
JBT1487	434	D	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMKC]VWVKF-NH2	1135
JBT1488	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]KWVKF-NH2	1268
JBT1489	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VKVKF-NH2	1269
JBT1490	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWKKF-NH2	1270
JBT1491	335	D	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKK-NH2	1136
JBT1492	38	A	Ac-LRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1018
JBT1493	51	B	Ac-SLYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1060
JBT1494	679	D	Ac-SRLKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1137
JBT1495	729	D	Ac-SRYLWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1138
JBT1496	>5000		Ac-SRYKLF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1271
JBT1497	72	B	Ac-SRYKWL[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1061
JBT1498	>5000		Ac-SRYKWF[CLMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1272
JBT1499	636	D	Ac-SRYKWF[CGLRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1139

FIGURA 34

ID objeto	IC50 [nm]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1500	68	B	Ac-SRYKWF[CGMLDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1062
JBT1501	3449	E	Ac-SRYKWF[CGMRLMKGTMSC]VWVKF-NH2	1185
JBT1502	38	A	Ac-SRYKWF[CGMRDLKGTMSC]VWVKF-NH2	1019
JBT1503	54	B	Ac-SRYKWF[CGMRDMLGTMSC]VWVKF-NH2	1063
JBT1504	757	D	Ac-SRYKWF[CGMRDMKLTMSC]VWVKF-NH2	1140
JBT1505	155	C	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGLMSC]VWVKF-NH2	1092
JBT1506	57	B	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTLSC]VWVKF-NH2	1064
JBT1507	411	D	Ac-SRYKWH[CGMRDMKGTMLC]VWVKF-NH2	10141
JBT1508	216	C	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]LWVKF-NH2	1093
JBT1509	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VLVKF-NH2	1273
JBT1510	221	C	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWLKF-NH2	1094
JBT1511	330	D	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVLF-NH2	1142
JBT1512	18	A	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKL-NH2	1020
JBT1513	56	B	Ac-SSYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1065
JBT1514	92	B	Ac-SRSKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1066
JBT1515	411	D	Ac-SRYSWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1143
JBT1516	>5000		Ac-SRYKSF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1274
JBT1517	>5000		Ac-SRYKWS[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1275
JBT1518	50	A	Ac-SRYKWF[CSMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1021
JBT1519	1825	E	Ac-SRYKWF[CGSRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1186
JBT1520	202	C	Ac-SRYKWF[CGMSDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1095
JBT1521	226	C	Ac-SRYKWF[CGMRSMKGTMSC]VWVKF-NH2	1096
JBT1522	92	B	Ac-SRYKWF[CGMRDSKGTMSC]VWVKF-NH2	1067
JBT1523	35	A	Ac-SRYKWF[CGMRDMSGTMSC]VWVKF-NH2	1022
JBT1524	512	D	Ac-SRYKWF[CGMRDMKSTMSC]VWVKF-NH2	1144
JBT1525	56	B	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGSMSC]VWVKF-NH2	1068
JBT1526	80	B	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTSSC]VWVKF-NH2	1069
JBT1527	190	C	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]SWVKF-NH2	1097
JBT1528	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VSVKF-NH2	1276
JBT1529	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWSKF-NH2	1277
JBT1530	83	B	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVSF-NH2	1070
JBT1531	63	B	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKS-NH2	1071

FIGURA 34

ID objeto	IC50 [nm]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1532	54	B	Ac-PRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1072
JBT1533	263	D	Ac-SPYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1145
JBT1534	2398	E	Ac-SRPKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1187
JBT1535	>5000		Ac-SRYPWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1278
JBT1536	>5000		Ac-SRYKPF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1279
JBT1537	>5000		Ac-SRYKWP[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1280
JBT1538	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]PWVKF-NH2	1281
JBT1539	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VPVKF-NH2	1282
JBT1540	>5000		Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWPKF-NH2	1283
JBT1541	29	A	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVPF-NH2	1023
JBT1542	1052	E	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKP-NH2	1188
JBT1543	202	C	Ac-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-OH	1098
JBT1544	40	A	H-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1024
JBT1545	239	C	H-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-OH	1099
JBT1546	>5000		Ac-SRYKWF[CEMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1284
JBT1547	>5000		Ac-SRYKWF[CHMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1285
JBT1548	>5000		Ac-SRYKWF[CIMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1286
JBT1549	1736	E	Ac-SRYKWF[CMMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1189
JBT1550	1086	E	Ac-SRYKWF[CNMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1190
JBT1551	682	D	Ac-SRYKWF[CQMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1146
JBT1552	400	D	Ac-SRYKWF[CRMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1147
JBT1553	292	D	Ac-SRYKWF[CTMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1148
JBT1554	>5000		Ac-SRYKWF[CVMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1287
JBT1555	3382	E	Ac-SRYKWF[CWMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1191
JBT1556	>5000		Ac-SRYKWF[CYMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1288
JBT1557	60	B	H-RYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	173
JBT1558	975	D	H-YKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1149
JBT1559	286	D	Ac-SRYKWF[CGaRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1150
JBT1560	>5000		Ac-SRYKWF[CGdRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1289
JBT1561	3031	E	Ac-SRYKWF[CGfRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1192
JBT1562	1783	E	Ac-SRYKWF[CGkRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1193
JBT1563	1821	E	Ac-SRYKWF[CGlRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1194

FIGURA 34

ID objeto	IC50 [nm]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1564	170	C	Ac-SRYKWFf[CGpRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1100
JBT1565	1712	E	Ac-SRYKWFf[CGsRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1195
JBT1566	367	D	Ac-SRYKWFf[CGMRDaKGTMSC]VWVKF-NH2	1151
JBT1567	212	C	Ac-SRYKWFf[CGMRDdKGTMSC]VWVKF-NH2	1101
JBT1568	73	B	Ac-SRYKWFf[CGMRDfKGTMSC]VWVKF-NH2	1074
JBT1569	155	C	Ac-SRYKWFf[CGMRDkKGTMSC]VWVKF-NH2	1102
JBT1570	47	A	Ac-SRYKWFf[CGMRDlKGTMSC]VWVKF-NH2	1025
JBT1571	1320	E	Ac-SRYKWFf[CGMRDpKGTMSC]VWVKF-NH2	1196
JBT1572	650	D	Ac-SRYKWFf[CGMRDsKGTMSC]VWVKF-NH2	1152
JBT1573	1154	E	Ac-SRYKWFf[CGMRDtaGTMSC]VWVKF-NH2	1197
JBT1574	350	D	Ac-SRYKWFf[CGMRDtdGTMSC]VWVKF-NH2	1153
JBT1575	2377	E	Ac-SRYKWFf[CGMRDtfGTMSC]VWVKF-NH2	1198
JBT1576	1004	E	Ac-SRYKWFf[CGMRDtlGTMSC]VWVKF-NH2	1199
JBT1577	1121	E	Ac-SRYKWFf[CGMRDtpGTMSC]VWVKF-NH2	1200
JBT1578	633	D	Ac-SRYKWFf[CGMRDtsGTMSC]VWVKF-NH2	1154
JBT1735	9	A	Ac-SMYKWHf[CGMRDMKGTYSC]VWVKF-NH2	1026
JBT1772	11	A	Ac-FHYKWHf[CGMRDMKGTYSC]VWVKF-NH2	1027
JBT1808	12	A	Ac-SYYKWHf[CGMRDMKGIMSC]AWVKF-NH2	1028
JBT1811	11	A	Ac-SYYKWHf[CGMRDMKGIMSC]VWVKY-NH2	1029
JBT1812	11	A	Ac-SYYKWHf[CGMRDMKGIDSC]VWVRF-NH2	1030
JBT1813	9	A	Ac-SYYKWHf[CGMRDMKGIMSC]VWVKA-NH2	1031
JBT1815	10	A	Ac-SYYKWHf[CGMRDMKGTMTC]VWVKF-NH2	1032
JBT1816	9	A	Ac-SYYKWHf[CGMRDMKGTMSC]VWVKS-NH2	1033
JBT1817	9	A	Ac-SHYKWHf[CAMRDMKGTYSC]VWVKF-NH2	1034
JBT1821	11	A	Ac-SYYKWHf[CGVRDMKGTMSC]VWVKS-NH2	1035
JBT1822	18	A	Ac-GHYKWHf[CGMRDMKGTTSC]VWVF-NH2	1036
JBT1825	11	A	Ac-AYYKWHf[CGMRDLKGTMSC]VWVKS-NH2	1037
JBT1826	11	A	Ac-SYYKWHf[CGMRDMKGTYSC]VWVKM-NH2	1038
JBT1828	22	A	Ac-SHYKWHf[CGMRDMKGIMSC]VWVF-NH2	1039
JBT1829	8	A	Ac-FYYKWHf[CGMRDMKGTMSC]AWVKF-NH2	1040
JBT1830	10	A	Ac-SYYKWHf[CGMRDMKGTDSC]VWVWY-NH2	1041
JBT1831	13	A	Ac-SHYKWHf[CGMRDMKGTMSC]AWVKF-NH2	1042

FIGURA 34

ID objeto	IC50 [nm]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1832	11	A	Ac-HYYKWH[CGMRDMKGTMSC]VWVKS-NH2	1043
JBT1837	10	A	Ac-SYYKWH[CAMRDMKGTMTC]VWVKF-NH2	1044
JBT1840	11	A	Ac-SYYKWH[CGMRDMKGTMSC]VWVLF-NH2	1045
JBT1842	9	A	Ac-SHYKWH[CAMRDMKGTMSC]AWVKF-NH2	1046

FIGURA 35

ID objeto	EC50(nM)	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0124	1,8	Biotinil-Ttds-SGASRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKFRYDTS-NH2	1290
JBT0659	2,1	Biotinil-Ttds-SRYKWF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2	1291

FIGURA 36

ID objeto	IC50 [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0122	3084	E	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2	2002
JBT0221	1412	E	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2	2003
JBT0222*	36272	G	Ac-MKSRSLGLAYFAKHSSLEVLQTRKVAAPYY-NH2	2127
JBT0223*	>50000		Ac-KMQLRVYASTAHSRYLLGSSLFPKYAEVKA-NH2	2297
JBT0224	>50000		Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKK-NH2	2298
JBT0225	25395	G	Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARKK-NH2	2128
JBT0226	>50000		Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMAKK-NH2	2299
JBT0227	>50000		Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKKK-NH2	2300
JBT0228	5436	F	Ac-KKASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2	2016
JBT0229	16971	G	Ac-KKPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2	2129
JBT0230	>50000		Ac-KKVQLHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2	2301
JBT0231	>50000		Ac-KKHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2	2302
JBT0232	>50000		Ac-KKGYASFPLAVQLHVSKRSKEMKK-NH2	2303
JBT0233	>50000		Ac-KKYASFPLAVQLHVSKRSKEMAKK-NH2	2304
JBT0234	>50000		Ac-KKVQLHVSKRSKEMALARLYYKKK-NH2	2305
JBT0235	>50000		Ac-KKQLHVSKRSKEMALARLYYKTKK-NH2	2306
JBT0236	>50000		Ac-KKLHVSKRSKEMALARLYYKTSKK-NH2	2307
JBT0237	>50000		Ac-KKSGYASFPLAVQLHVSKRSKEKK-NH2	2308
JBT0359	>50000		Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMA-NH2	2309
JBT0360	>50000		Ac-SFPLAVQLHVSKRSKEMA-NH2	2310
JBT0361	>50000		Ac-FPLAVQLHVSKRSKEMA-NH2	2311
JBT0362	>50000		Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEM-NH2	2312
JBT0363	>50000		Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKE-NH2	2313
JBT0364	>50000		Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMAL-NH2	2314
JBT0365	>50000		Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALA-NH2	2315
JBT0366	>50000		Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALAR-NH2	2316
JBT0367	>50000		Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALARL-NH2	2317
JBT0368	27346	G	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLY-NH2	2130
JBT0369	5107	F	Ac-ASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYY-NH2	2017
JBT0370	>50000		Ac-YASFPLAVQLHVSKRSKEMA-NH2	2318
JBT0371	>50000		Ac-GYASFPLAVQLHVSKRSKEMA-NH2	2319
JBT0660	2645	E	Ac-AGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2	2004

FIGURA 36

ID objeto	IC50 [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0661	1383	E	Ac-SAYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2	2005
JBT0662	13759	G	Ac-SGAASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2	2131
JBT0664	2739	E	Ac-SGYAAFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2	2006
JBT0665	25704	G	Ac-SGYASAPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2	2132
JBT0666	915	D	Ac-SGYASFALAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2	2001
JBT0667	9314	F	Ac-SGYASFPAAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2	2018
JBT0669	33021	G	Ac-SGYASFPLAAQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2	2133
JBT0670	2506	E	Ac-SGYASFPLAVALHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2	2007
JBT0671	5836	F	Ac-SGYASFPLAVQAHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2	2019
JBT0672	38327	G	Ac-SGYASFPLAVQLAVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2	2134
JBT0673	16425	G	Ac-SGYASFPLAVQLHASKRSKEMALARLYYKTS-NH2	2135
JBT0674	1173	E	Ac-SGYASFPLAVQLHVAKRSKEMALARLYYKTS-NH2	2008
JBT0675	18317	G	Ac-SGYASFPLAVQLHVSARSKEMALARLYYKTS-NH2	2136
JBT0676	37412	G	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKASKEMALARLYYKTS-NH2	2137
JBT0677	1905	E	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRAKEMALARLYYKTS-NH2	2009
JBT0678	4071	E	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSAEMALARLYYKTS-NH2	2010
JBT0679	6196	F	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKAMALARLYYKTS-NH2	2020
JBT0680	20935	G	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEAALARLYYKTS-NH2	2138
JBT0682	10271	G	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMAAARLYYKTS-NH2	2139
JBT0684	4567	E	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALAALYYKTS-NH2	2011
JBT0685	9134	F	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARAYYKTS-NH2	2021
JBT0686	13474	G	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLAYKTS-NH2	2140
JBT0687	11783	G	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYAKTS-NH2	2141
JBT0688	4196	E	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYATS-NH2	2012
JBT0689	3127	E	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKAS-NH2	2013
JBT0690	3000	E	Ac-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTA-NH2	2014
JBT0788	16205	G	H-GSSGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-OH	2142
JBT1579	2593	E	Ac-GYASFPLAVQLHVAKRSKEMA-NH2	2015
JBT1580	>50000		Ac-GYASFALSVQLHVSKRSKEMA-NH2	2320
JBT1581	>50000		Ac-GYASFALAVQLHVAKRSKEMA-NH2	2321
JBT1582	5841	F	Ac-GYASFPLAVQLHVMKRSKEMA-NH2	2022
JBT1583	>50000		Ac-GYASFALAVQLHVMKRSKEMA-NH2	2322

FIGURA 36

ID objeto	IC50 [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1599	>50000		Ac-FPLAVQLHVSKRSKEMALA-NH2	2323
JBT1600	>50000		Ac-QLHVSKRSKEMALA-NH2	2324
JBT1601	>50000		Ac-SGYASFP-NH2	2325
JBT1602	>50000		Ac-LAVQLHVSKRSKEMALARL-NH2	2326
JBT1644			Ac-VYASFFLTVQLHVSKRSKEMA-NH2	2327
JBT1645			Ac-GYWSFPQAVQLHVSKRSKEMA-NH2	2328
JBT1646			Ac-GYASFILAVQLHVSKRSKEMA-NH2	2329
JBT1647			Ac-GYWSFYLAVQLHVSKRSKEMA-NH2	2330
JBT1648			Ac-SYASFFLAVQLHVSKRSEEMA-NH2	2331
JBT1649	10282	G	Ac-GYWSFPHAVWHHVSKRSKEMA-NH2	2143
JBT1650			Ac-GYASFILAVQLHIIKRSKEMA-NH2	2332
JBT1651			Ac-GMASFFLARDLHWSKVFKEMA-NH2	2333
JBT1653			Ac-EYAQFWLAVQLHVSKRSKEMA-NH2	2334
JBT1654			Ac-GYASFPLIVQLHVSKRSKEMA-NH2	2335
JBT1655			Ac-GYASFPIHVQHHVSKRSKEMA-NH2	2336
JBT1656			Ac-GYASFALMVQLHVSKRSKEMA-NH2	2337
JBT1657			Ac-GYASFHQAVQRHVSKRSKEMA-NH2	2338
JBT1658			Ac-GYASFALMVQHHVSKRSKEMA-NH2	2339
JBT1659	14473	G	Ac-GYASFWQAVQLHVWKRSKEIA-NH2	2144
JBT1660	14063	G	Ac-GYASFPLIVWLHVSKRSKEMA-NH2	2145
JBT1661			Ac-GYASFSLAVQLHVSKRSKEMA-NH2	2340
JBT1662			Ac-GYHSFKLAVQLHVSKRSKEIA-NH2	2341
JBT1663	12912	G	Ac-GYASFWQAVQLHVSKRSKEIA-NH2	2146
JBT1664			Ac-GYASYVLAVQHHVSWRSWEMA-NH2	2342
JBT1665			Ac-HYHSLPKQVQLHVSKRSKEMA-NH2	2343
JBT1666			Ac-GYASFSLAVQLHVHKRSYEMA-NH2	2344
JBT1668			Ac-GYASFELLVQLHVSKRSKEMA-NH2	2345
JBT1669			Ac-SYSSFKLAVQLHVSKRSKEMA-NH2	2346
JBT1670			Ac-GYAWFPLNVWLHVHKRSHEMA-NH2	2347
JBT1671			Ac-GYASFWLSVQTHVSKRSKEMA-NH2	2348

FIGURA 36

ID objeto	IC50 [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1672			Ac-GYASFPLMVQLHVIKRSKEMA-NH2	2349
JBT1673			Ac-GYWSFNLVVQLHVSKRSKEMA-NH2	2350
JBT1674			Ac-GYASFHLAVQLHVWKRSKEMA-NH2	2351
JBT1675			Ac-GYASFWLVVQLHVSKRSKEMA-NH2	2352
JBT1676			Ac-GYWSFPLAVQLHVWKRSWEMA-NH2	2353
JBT1677			Ac-GYASFPWYVQLHVSKRSKEMA-NH2	2354
JBT1678			Ac-GYTSFQLAVQLHVSKRSKEMA-NH2	2355
JBT1679			Ac-RYASFPLAVYLHVTKRSKEMA-NH2	2356
JBT1680			Ac-GYWSFPLAVQLHVSKRLKEMA-NH2	2357
JBT1681			Ac-GHASFQTAVQQHVSKRSKEMA-NH2	2358
JBT1682			Ac-FHVSKRSKEMA-NH2	2359
JBT1683			Ac-GYASFWHAVQLHVSKRSKEMA-NH2	2360
JBT1684			Ac-GIASFILAVQLHVYKRSKEMA-NH2	2361
JBT1685			Ac-GYTSFMQAVQHHVSKRSKEIA-NH2	2362
JBT1686			Ac-HYHSFYLAVQLHVWERSYEMA-NH2	2363
JBT1687			Ac-GYASFWHAVQHHVTKRSREMA-NH2	2364
JBT1688			Ac-GYASFTLTVQLHVSKRSKEMA-NH2	2365
JBT1689			Ac-GYASFILTVQLHVSKRSKEMA-NH2	2366
JBT1690			Ac-GYASFWLAVQIHVSKRSKEMA-NH2	2367
JBT1691			Ac-GYASFILAVQHHVSKRSKEMA-NH2	2368
JBT1692			Ac-SYASFPPAVMLHVWKRSYEMA-NH2	2369
JBT1693			Ac-GYASFNLAVQLHVSKRSKEMA-NH2	2370
JBT1694			Ac-GYWSFNLAVQLHVSKRSKEMA-NH2	2371
JBT1695			Ac-GYASFFLAVQLHVSKRSKEMA-NH2	2372
JBT1696			Ac-GYASFWLAVQMHVWKRSKEMA-NH2	2373
JBT1697	8481	F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	223
JBT1698			Ac-GYASFSLAIQLHVSKRSKEMA-NH2	2374
JBT1858		F	Ac-AYASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2024
JBT1859			Ac-GAASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2375
JBT1860		F	Ac-GYAAFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2025

FIGURA 36

ID objeto	IC50 [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1861			Ac-GYASAPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2376
JBT1862			Ac-GYASFAWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2377
JBT1863		G	Ac-GYASFPAFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2147
JBT1864		F	Ac-GYASFPWAVQLHVHKRSWEMA-NH2	2026
JBT1865			Ac-GYASFPWFAQLHVHKRSWEMA-NH2	2378
JBT1866		F	Ac-GYASFPWFVALHVHKRSWEMA-NH2	2027
JBT1867		G	Ac-GYASFPWFVQAHVHKRSWEMA-NH2	2148
JBT1868			Ac-GYASFPWFVQLAVHKRSWEMA-NH2	2379
JBT1869		G	Ac-GYASFPWFVQLHAHKRSWEMA-NH2	2149
JBT1870		G	Ac-GYASFPWFVQLHVAKRSWEMA-NH2	2150
JBT1871			Ac-GYASFPWFVQLHVHARSWEMA-NH2	2380
JBT1872			Ac-GYASFPWFVQLHVHKASWEMA-NH2	2381
JBT1874			Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSAEMA-NH2	2382
JBT1875		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWAMA-NH2	2151
JBT1876		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEAA-NH2	2152
JBT1877		F	Ac-CYASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2028
JBT1878		F	Ac-GCASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2029
JBT1879		F	Ac-GYCSFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2030
JBT1880		F	Ac-GYACFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2031
JBT1881		F	Ac-GYASCPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2032
JBT1882		G	Ac-GYASFCWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2153
JBT1883		F	Ac-GYASFPCFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2033
JBT1884		F	Ac-GYASFPWCVQLHVHKRSWEMA-NH2	2034
JBT1885		F	Ac-GYASFPWFCQLHVHKRSWEMA-NH2	2035
JBT1886		F	Ac-GYASFPWFVCLHVHKRSWEMA-NH2	2236
JBT1888		G	Ac-GYASFPWFVQLCVHKRSWEMA-NH2	2154
JBT1889		F	Ac-GYASFPWFVQLHCHKRSWEMA-NH2	2037
JBT1890		F	Ac-GYASFPWFVQLHVCKRSWEMA-NH2	2038
JBT1891			Ac-GYASFPWFVQLHVHCRSWEMA-NH2	2383
JBT1892			Ac-GYASFPWFVQLHVHKCSWEMA-NH2	2384

FIGURA 36

ID objeto	IC50 [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1893		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRCWEMA-NH2	2039
JBT1894		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSCEMA-NH2	2040
JBT1895		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWCMA-NH2	2041
JBT1896		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWECA-NH2	2042
JBT1897		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEMC-NH2	2043
JBT1898		F	Ac-DYASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2044
JBT1899		G	Ac-GDASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2155
JBT1900		G	Ac-GYDSFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2156
JBT1901		G	Ac-GYADFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2157
JBT1902		G	Ac-GYASDPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2158
JBT1903			Ac-GYASFDWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2385
JBT1904			Ac-GYASFPDFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2386
JBT1905			Ac-GYASFPWDVQLHVHKRSWEMA-NH2	2387
JBT1906			Ac-GYASFPWFDQLHVHKRSWEMA-NH2	2388
JBT1907			Ac-GYASFPWFVDLHVHKRSWEMA-NH2	2389
JBT1908			Ac-GYASFPWFVQDHVHKRSWEMA-NH2	2390
JBT1909			Ac-GYASFPWFVQLDVHKRSWEMA-NH2	2391
JBT1910			Ac-GYASFPWFVQLHDHKRSWEMA-NH2	2392
JBT1911			Ac-GYASFPWFVQLHVDKRSWEMA-NH2	2393
JBT1912			Ac-GYASFPWFVQLHVHDRSWEMA-NH2	2394
JBT1913			Ac-GYASFPWFVQLHVHKDSWEMA-NH2	2395
JBT1914			Ac-GYASFPWFVQLHVHKRDWEMA-NH2	2396
JBT1915			Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSDEMA-NH2	2397
JBT1916		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWDMA-NH2	2159
JBT1917			Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEDA-NH2	2398
JBT1918			Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEMD-NH2	2399
JBT1920			Ac-GEASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2400
JBT1921		G	Ac-GYESFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2160
JBT1922		G	Ac-GYAEFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2161
JBT1923			Ac-GYASEPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2401

FIGURA 36

ID objeto	IC50 [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1924			Ac-GYASFEWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2402
JBT1925			Ac-GYASFPEFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2403
JBT1926			Ac-GYASFPWEVQLHVHKRSWEMA-NH2	2404
JBT1927			Ac-GYASFPWFEQLHVHKRSWEMA-NH2	2405
JBT1928			Ac-GYASFPWFVELHVHKRSWEMA-NH2	2406
JBT1929			Ac-GYASFPWFVQEHVHKRSWEMA-NH2	2407
JBT1930			Ac-GYASFPWFVQLEVHKRSWEMA-NH2	2408
JBT1931			Ac-GYASFPWFVQLHEHKRSWEMA-NH2	2409
JBT1932			Ac-GYASFPWFVQLHVEKRSWEMA-NH2	2410
JBT1933			Ac-GYASFPWFVQLHVHERSWEMA-NH2	2411
JBT1934			Ac-GYASFPWFVQLHVHKESWEMA-NH2	2412
JBT1935			Ac-GYASFPWFVQLHVHKREWEMA-NH2	2413
JBT1936			Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSEEMA-NH2	2414
JBT1937			Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEEA-NH2	2415
JBT1938			Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEME-NH2	2416
JBT1939		G	Ac-FYASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2162
JBT1940		G	Ac-GFASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2163
JBT1941		G	Ac-GYFSFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2164
JBT1942		G	Ac-GYAFFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2165
JBT1943			Ac-GYASFFWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2417
JBT1944		G	Ac-GYASFPFFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2166
JBT1945		G	Ac-GYASFPWFFQLHVHKRSWEMA-NH2	2167
JBT1946		G	Ac-GYASFPWFVFLHVHKRSWEMA-NH2	2168
JBT1948			Ac-GYASFPWFVQLFVHKRSWEMA-NH2	2418
JBT1949		G	Ac-GYASFPWFVQLHFHKRSWEMA-NH2	2169
JBT1950		F	Ac-GYASFPWFVQLHVFKRSWEMA-NH2	2045
JBT1951			Ac-GYASFPWFVQLHVHFRSWEMA-NH2	2419
JBT1952		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKFSWEMA-NH2	2170
JBT1953		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRFWEMA-NH2	2171
JBT1954		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSFEMA-NH2	2172

FIGURA 36

ID objeto	IC50 [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1955		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWFMA-NH2	2173
JBT1956		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEA-NH2	2174
JBT1959		F	Ac-GYGSFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2046
JBT1960		F	Ac-GYAGFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2047
JBT1961		G	Ac-GYASGPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2175
JBT1962			Ac-GYASFGWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2420
JBT1963		G	Ac-GYASFPGFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2176
JBT1964		G	Ac-GYASFPWGVQLHVHKRSWEMA-NH2	2177
JBT1965		G	Ac-GYASFPWFGQLHVHKRSWEMA-NH2	2178
JBT1966		G	Ac-GYASFPWFVGLHVHKRSWEMA-NH2	2179
JBT1967		G	Ac-GYASFPWFVQGHVHKRSWEMA-NH2	2180
JBT1968			Ac-GYASFPWFVQLGVHKRSWEMA-NH2	2421
JBT1969		G	Ac-GYASFPWFVQLHGHKRSWEMA-NH2	2181
JBT1970		G	Ac-GYASFPWFVQLHVGKRSWEMA-NH2	2182
JBT1971			Ac-GYASFPWFVQLHVHGRSWEMA-NH2	2422
JBT1972			Ac-GYASFPWFVQLHVHKGSWEMA-NH2	2423
JBT1973		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRGWEMA-NH2	2048
JBT1974			Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSGEMA-NH2	2424
JBT1975		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWGMA-NH2	2183
JBT1976		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEGA-NH2	2184
JBT1979		G	Ac-GHASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2185
JBT1980		F	Ac-GYHSFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2049
JBT1981		F	Ac-GYAHFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2050
JBT1982		F	Ac-GYASHPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2051
JBT1984		G	Ac-GYASFPHFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2186
JBT1985		F	Ac-GYASFPWHVQLHVHKRSWEMA-NH2	2052
JBT1986		G	Ac-GYASFPWFHQLHVHKRSWEMA-NH2	2187
JBT1987		G	Ac-GYASFPWFVHLHVHKRSWEMA-NH2	2188
JBT1989		G	Ac-GYASFPWFVQLHHHKRSWEMA-NH2	2189
JBT1990			Ac-GYASFPWFVQLHVHHRSWEMA-NH2	2425

FIGURA 36

ID objeto	IC50 [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT1991			Ac-GYASFPWFVQLHVHKHSWEMA-NH2	2426
JBT1993			Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSHEMA-NH2	2427
JBT1994		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWHMA-NH2	2053
JBT1995		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEHA-NH2	2190
JBT1996		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEMH-NH2	2054
JBT1997		G	Ac-IYASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2191
JBT1999		F	Ac-GYISFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2055
JBT2000		F	Ac-GYAIFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2056
JBT2001		G	Ac-GYASIPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2192
JBT2002			Ac-GYASFIWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2428
JBT2003		G	Ac-GYASFPIFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2193
JBT2005		G	Ac-GYASFPWFIQLHVHKRSWEMA-NH2	2194
JBT2006		G	Ac-GYASFPWFVILHVHKRSWEMA-NH2	2195
JBT2007		F	Ac-GYASFPWFVQIHVHKRSWEMA-NH2	2057
JBT2008		G	Ac-GYASFPWFVQLIVHKRSWEMA-NH2	2196
JBT2010		F	Ac-GYASFPWFVQLHVIKRSWEMA-NH2	2058
JBT2011			Ac-GYASFPWFVQLHVHIRSWEMA-NH2	2429
JBT2012			Ac-GYASFPWFVQLHVHKISWEMA-NH2	2430
JBT2013		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRIWEMA-NH2	2059
JBT2014		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSIEMA-NH2	2060
JBT2017		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEMI-NH2	2061
JBT2018		F	Ac-KYASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2062
JBT2019		F	Ac-GKASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2063
JBT2020		F	Ac-GYKSFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2064
JBT2021		F	Ac-GYAKFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2065
JBT2022		F	Ac-GYASKPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2066
JBT2023		G	Ac-GYASFKWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2197
JBT2024		G	Ac-GYASFPKFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2198
JBT2025		F	Ac-GYASFPWKVQLHVHKRSWEMA-NH2	2067
JBT2027		F	Ac-GYASFPWFVKLHVHKRSWEMA-NH2	2068

FIGURA 36

ID objeto	IC50 [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT2028		F	Ac-GYASFPWFVQKHVHKRSWEMA-NH2	2069
JBT2029		G	Ac-GYASFPWFVQLKVHKRSWEMA-NH2	2199
JBT2030		F	Ac-GYASFPWFVQLHKHKRSWEMA-NH2	2070
JBT2032			Ac-GYASFPWFVQLHVHKKSWEMA-NH2	2431
JBT2033		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRKWEMA-NH2	2071
JBT2034		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSKEMA-NH2	2200
JBT2035		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWKMA-NH2	2072
JBT2036		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEKA-NH2	2201
JBT2037		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEMK-NH2	2073
JBT2038		F	Ac-LYASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2074
JBT2040		F	Ac-GYLSFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2075
JBT2041		F	Ac-GYALFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2076
JBT2042		G	Ac-GYASLPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2202
JBT2043			Ac-GYASFLWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2432
JBT2044		G	Ac-GYASFPLFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2203
JBT2045		G	Ac-GYASFPWLVQLHVHKRSWEMA-NH2	2204
JBT2046		G	Ac-GYASFPWFLQLHVHKRSWEMA-NH2	2205
JBT2047		F	Ac-GYASFPWFVLLHVHKRSWEMA-NH2	2077
JBT2048		G	Ac-GYASFPWFVQLLVHKRSWEMA-NH2	2206
JBT2049		G	Ac-GYASFPWFVQLHLHKRSWEMA-NH2	2207
JBT2050		G	Ac-GYASFPWFVQLHVLKRSWEMA-NH2	2208
JBT2051			Ac-GYASFPWFVQLHVHLRSWEMA-NH2	2433
JBT2052			Ac-GYASFPWFVQLHVHKLSWEMA-NH2	2434
JBT2053		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRLWEMA-NH2	2078
JBT2054		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSLEMA-NH2	2209
JBT2055		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWLMA-NH2	2210
JBT2056		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWELA-NH2	2211
JBT2057		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEML-NH2	2079
JBT2058		F	Ac-MYASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2080
JBT2059		G	Ac-GMASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2212

FIGURA 36

ID objeto	IC50 [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT2060		F	Ac-GYMSFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2081
JBT2061		F	Ac-GYAMFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2082
JBT2062		G	Ac-GYASMPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2213
JBT2063			Ac-GYASFMWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2435
JBT2064			Ac-GYASFPMFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2436
JBT2065		G	Ac-GYASFPWMVQLHVHKRSWEMA-NH2	2214
JBT2066		G	Ac-GYASFPWFMQLHVHKRSWEMA-NH2	2215
JBT2067		G	Ac-GYASFPWFVMLHVHKRSWEMA-NH2	2216
JBT2068		F	Ac-GYASFPWFVQMHVHKRSWEMA-NH2	2083
JBT2069			Ac-GYASFPWFVQLMVHKRSWEMA-NH2	2437
JBT2070		G	Ac-GYASFPWFVQLHMHKRSWEMA-NH2	2217
JBT2071		G	Ac-GYASFPWFVQLHVMKRSWEMA-NH2	2218
JBT2072			Ac-GYASFPWFVQLHVHMRSWEMA-NH2	2438
JBT2073			Ac-GYASFPWFVQLHVHKMSWEMA-NH2	2439
JBT2075		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSMEMA-NH2	2219
JBT2076			Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWMMA-NH2	2440
JBT2077		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEMM-NH2	2084
JBT2078		F	Ac-NYASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2085
JBT2079		G	Ac-GNASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2220
JBT2080		G	Ac-GYNSFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2221
JBT2081		F	Ac-GYANFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2086
JBT2082		G	Ac-GYASNPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2222
JBT2083			Ac-GYASFNWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2441
JBT2084		G	Ac-GYASFPNFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2223
JBT2085		G	Ac-GYASFPWNVQLHVHKRSWEMA-NH2	2224
JBT2086			Ac-GYASFPWFNQLHVHKRSWEMA-NH2	2442
JBT2087		G	Ac-GYASFPWFVNLHVHKRSWEMA-NH2	2225
JBT2088		G	Ac-GYASFPWFVQNHVHKRSWEMA-NH2	2226
JBT2089			Ac-GYASFPWFVQLNVHKRSWEMA-NH2	2443
JBT2090			Ac-GYASFPWFVQLHNHKRSWEMA-NH2	2444

FIGURA 36

ID objeto	IC50 [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT2091		G	Ac-GYASFPWFVQLHVNKRSWEMA-NH2	2227
JBT2092			Ac-GYASFPWFVQLHVHNRSWEMA-NH2	2445
JBT2093			Ac-GYASFPWFVQLHVHKNSWEMA-NH2	2446
JBT2094		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRNWEMA-NH2	2087
JBT2095			Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSNEMA-NH2	2447
JBT2096		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWNMA-NH2	2228
JBT2097		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWENA-NH2	2229
JBT2098		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEMN-NH2	2088
JBT2099		F	Ac-PYASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2089
JBT2100		G	Ac-GPASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2230
JBT2101		G	Ac-GYPSFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2231
JBT2103		G	Ac-GYASPPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2232
JBT2104			Ac-GYASFPPFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2448
JBT2105		G	Ac-GYASFPWPVQLHVHKRSWEMA-NH2	2233
JBT2106			Ac-GYASFPWFPQLHVHKRSWEMA-NH2	2449
JBT2107		G	Ac-GYASFPWFVPLHVHKRSWEMA-NH2	2234
JBT2108			Ac-GYASFPWFVQPHVHKRSWEMA-NH2	2450
JBT2109			Ac-GYASFPWFVQLPVHKRSWEMA-NH2	2451
JBT2110			Ac-GYASFPWFVQLHPHKRSWEMA-NH2	2452
JBT2111			Ac-GYASFPWFVQLHVPKRSWEMA-NH2	2453
JBT2112			Ac-GYASFPWFVQLHVHPRSWEMA-NH2	2454
JBT2113			Ac-GYASFPWFVQLHVHKPSWEMA-NH2	2455
JBT2114			Ac-GYASFPWFVQLHVHKRPWEMA-NH2	2456
JBT2115			Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSPEMA-NH2	2457
JBT2116		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWPMA-NH2	2235
JBT2118		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEMP-NH2	2236
JBT2119		G	Ac-QYASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2237
JBT2120			Ac-GQASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2458
JBT2121		G	Ac-GYQSFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2238
JBT2122		G	Ac-GYAQFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2239

FIGURA 36

ID objeto	IC50 [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT2123		G	Ac-GYASQPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2240
JBT2124			Ac-GYASFQWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2459
JBT2125			Ac-GYASFPQFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2460
JBT2126		G	Ac-GYASFPWQVQLHVHKRSWEMA-NH2	2241
JBT2127			Ac-GYASFPWFQQLHVHKRSWEMA-NH2	2461
JBT2128		G	Ac-GYASFPWFVQQHVHKRSWEMA-NH2	2242
JBT2129			Ac-GYASFPWFVQLQVHKRSWEMA-NH2	2462
JBT2130			Ac-GYASFPWFVQLHQHKRSWEMA-NH2	2463
JBT2131		G	Ac-GYASFPWFVQLHVQKRSWEMA-NH2	2243
JBT2132			Ac-GYASFPWFVQLHVHQRSWEMA-NH2	2464
JBT2133			Ac-GYASFPWFVQLHVHKQSWEMA-NH2	2465
JBT2134		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRQWEMA-NH2	2090
JBT2135		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSQEMA-NH2	2244
JBT2136		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWQMA-NH2	2245
JBT2137		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEQA-NH2	2246
JBT2138		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEMQ-NH2	2091
JBT2139		F	Ac-RYASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2092
JBT2140		F	Ac-GRASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2093
JBT2141		F	Ac-GYRSFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2094
JBT2142		F	Ac-GYARFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2095
JBT2143		F	Ac-GYASRPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2096
JBT2144		G	Ac-GYASFRWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2247
JBT2145		F	Ac-GYASFPRFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2097
JBT2146		F	Ac-GYASFPWRVQLHVHKRSWEMA-NH2	2098
JBT2147		F	Ac-GYASFPWFRQLHVHKRSWEMA-NH2	2099
JBT2148		F	Ac-GYASFPWFVRLHVHKRSWEMA-NH2	2100
JBT2149		F	Ac-GYASFPWFVQRHVHKRSWEMA-NH2	2101
JBT2150		G	Ac-GYASFPWFVQLRVHKRSWEMA-NH2	2248
JBT2151		F	Ac-GYASFPWFVQLHRHKRSWEMA-NH2	2102
JBT2152		F	Ac-GYASFPWFVQLHVRKRSWEMA-NH2	2103

FIGURA 36

ID objeto	IC50 [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT2153		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHRRSWEMA-NH2	2104
JBT2154		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRRWEMA-NH2	2105
JBT2155		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSREMA-NH2	2106
JBT2156		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWRMA-NH2	2107
JBT2157		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWERA-NH2	2249
JBT2158		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEMR-NH2	2108
JBT2159		F	Ac-SYASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2109
JBT2160		G	Ac-GSASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2250
JBT2161		F	Ac-GYSSFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2110
JBT2162		G	Ac-GYASSPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2251
JBT2163			Ac-GYASFSWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2466
JBT2164		G	Ac-GYASFPSFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2252
JBT2165		G	Ac-GYASFPWSVQLHVHKRSWEMA-NH2	2253
JBT2166		G	Ac-GYASFPWFSQLHVHKRSWEMA-NH2	2254
JBT2167		F	Ac-GYASFPWFVSLHVHKRSWEMA-NH2	2111
JBT2168		G	Ac-GYASFPWFVQSHVHKRSWEMA-NH2	2255
JBT2169			Ac-GYASFPWFVQLSVHKRSWEMA-NH2	2467
JBT2170		G	Ac-GYASFPWFVQLHSHKRSWEMA-NH2	2256
JBT2171		G	Ac-GYASFPWFVQLHVSKRSWEMA-NH2	2257
JBT2172			Ac-GYASFPWFVQLHVHSRSWEMA-NH2	2468
JBT2173			Ac-GYASFPWFVQLHVHKSSWEMA-NH2	2469
JBT2174			Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSSEMA-NH2	2470
JBT2175			Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWSMA-NH2	2471
JBT2176			Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWESA-NH2	2472
JBT2177			Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEMS-NH2	2473
JBT2178		F	Ac-TYASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2112
JBT2179		G	Ac-GTASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2258
JBT2180		F	Ac-GYTSFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2113
JBT2181		F	Ac-GYATFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2114
JBT2182		G	Ac-GYASTPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2259

FIGURA 36

ID objeto	IC50 [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT2183			Ac-GYASFTWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2474
JBT2184		G	Ac-GYASFPTFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2260
JBT2185		G	Ac-GYASFPWTVQLHVHKRSWEMA-NH2	2261
JBT2186		G	Ac-GYASFPWFTQLHVHKRSWEMA-NH2	2262
JBT2187		G	Ac-GYASFPWFVTLHVHKRSWEMA-NH2	2263
JBT2188		G	Ac-GYASFPWFVQTHVHKRSWEMA-NH2	2264
JBT2189			Ac-GYASFPWFVQLTVHKRSWEMA-NH2	2475
JBT2190			Ac-GYASFPWFVQLHTHKRSWEMA-NH2	2476
JBT2191		G	Ac-GYASFPWFVQLHVTKRSWEMA-NH2	2265
JBT2192			Ac-GYASFPWFVQLHVHTRSWEMA-NH2	2477
JBT2193			Ac-GYASFPWFVQLHVHKTSWEMA-NH2	2478
JBT2194		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRTWEMA-NH2	2115
JBT2195			Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSTEMA-NH2	2479
JBT2196			Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWTMA-NH2	2480
JBT2197			Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWETA-NH2	2481
JBT2198		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEMT-NH2	2266
JBT2199			Ac-VYASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2482
JBT2200			Ac-GVASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2483
JBT2201			Ac-GYVSFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2484
JBT2202		G	Ac-GYAVFPWTVQLHVHKRSWEMA-NH2	2267
JBT2203		G	Ac-GYASVPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2268
JBT2204			Ac-GYASFVWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2485
JBT2205			Ac-GYASFPVFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2486
JBT2206		F	Ac-GYASFPWVVQLHVHKRSWEMA-NH2	2116
JBT2207		G	Ac-GYASFPWFVVLHVHKRSWEMA-NH2	2269
JBT2208		F	Ac-GYASFPWFVQVHVHKRSWEMA-NH2	2117
JBT2209			Ac-GYASFPWFVQLVVHKRSWEMA-NH2	2487
JBT2210		G	Ac-GYASFPWFVQLHVVKRSWEMA-NH2	2270
JBT2211			Ac-GYASFPWFVQLHVHVRSWEMA-NH2	2488
JBT2212			Ac-GYASFPWFVQLHVHKVSWEMA-NH2	2489

FIGURA 36

ID objeto	IC50 [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT2213		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRVWEMA-NH2	2118
JBT2214		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSVEMA-NH2	2271
JBT2215		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWVMA-NH2	2272
JBT2216		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEVA-NH2	2273
JBT2217		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEMV-NH2	2119
JBT2218		G	Ac-WYASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2274
JBT2219		F	Ac-GWASFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2120
JBT2220		F	Ac-GYWSFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2121
JBT2221		G	Ac-GYAWFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2275
JBT2222		F	Ac-GYASWPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2122
JBT2223			Ac-GYASFWWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2490
JBT2224		F	Ac-GYASFPWWVQLHVHKRSWEMA-NH2	2123
JBT2225		G	Ac-GYASFPWFWQLHVHKRSWEMA-NH2	2276
JBT2226		G	Ac-GYASFPWFVWLHVHKRSWEMA-NH2	2277
JBT2227		F	Ac-GYASFPWFVQWHVHKRSWEMA-NH2	2124
JBT2228			Ac-GYASFPWFVQLWVHKRSWEMA-NH2	2491
JBT2229		G	Ac-GYASFPWFVQLHWHKRSWEMA-NH2	2278
JBT2230		G	Ac-GYASFPWFVQLHVWKRSWEMA-NH2	2279
JBT2231			Ac-GYASFPWFVQLHVHWRSWEMA-NH2	2492
JBT2232			Ac-GYASFPWFVQLHVHKWSWEMA-NH2	2493
JBT2233		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRWWEMA-NH2	2280
JBT2234		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWWMA-NH2	2281
JBT2235		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEWA-NH2	2282
JBT2236		F	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEMW-NH2	2125
JBT2238		G	Ac-GYYSFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2283
JBT2239		G	Ac-GYAYFPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2284
JBT2240		G	Ac-GYASYPWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2285
JBT2241			Ac-GYASFYWFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2494
JBT2242		G	Ac-GYASFPYFVQLHVHKRSWEMA-NH2	2286
JBT2243		F	Ac-GYASFPWYVQLHVHKRSWEMA-NH2	2126

FIGURA 36

ID objeto	IC50 [nM]	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT2244		G	Ac-GYASFPWFYQLHVHKRSWEMA-NH2	2287
JBT2245		G	Ac-GYASFPWFVYLHVHKRSWEMA-NH2	2288
JBT2246		G	Ac-GYASFPWFVQYHVHKRSWEMA-NH2	2289
JBT2247			Ac-GYASFPWFVQLYVHKRSWEMA-NH2	2495
JBT2248		G	Ac-GYASFPWFVQLHYHKRSWEMA-NH2	2290
JBT2249		G	Ac-GYASFPWFVQLHVYKRSWEMA-NH2	2291
JBT2250			Ac-GYASFPWFVQLHVHYRSWEMA-NH2	2496
JBT2251			Ac-GYASFPWFVQLHVHKYSWEMA-NH2	2497
JBT2252		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRYWEMA-NH2	2292
JBT2253		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSYEMA-NH2	2293
JBT2254		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWYMA-NH2	2294
JBT2255		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEYA-NH2	2295
JBT2256		G	Ac-GYASFPWFVQLHVHKRSWEMY-NH2	2296

FIGURA 37

ID objeto	EC50 [nM]		Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0126	55,6868		Biotinil-Ttds-SGYASFPLAVQLHVSKRSKEMALARLYYKTS-NH2	2498

FIGURA 38

ID objeto	IC50 Media (nM)	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0049	ND		Ac-SGNTFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKFRTS-NH2	3025
JBT0050	2745	E	Ac-SGRGCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTS-NH2	3047
JBT0101	251	D	Ac-KKSGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTSKK-NH2	3036
JBT0129	ND		Ac-SGRGJCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCJTS-NH2	3026
JBT0176*	39444	G	Ac-KKVGSVTRWSMYGPHKFTWTLEQPVGWDHKK-NH2	3056
JBT0177*	>50000		Ac-KKLIGDWTYFWSKVIWGPGVIERQMPVSTFHKK-NH2	3065
JBT0178	72	B	Ac-KKSGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTKK-NH2	3028
JBT0179	>50000		Ac-KKSGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLKK-NH2	3066
JBT0180	>50000		Ac-KKSGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVKK-NH2	3067
JBT0181	>50000		Ac-KKSGVWQTHPRYFWTMWPDIKKK-NH2	3068
JBT0182	351	D	Ac-KKGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTSKK-NH2	3037
JBT0183	>50000		Ac-KKQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTSKK-NH2	3069
JBT0184	>50000		Ac-KKPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTSKK-NH2	3070
JBT0185	45487	G	Ac-KKFWTMWPDIKGEVIVLFGTSKK-NH2	3057
JBT0186	>50000		Ac-KKSGVWQTHPRYFWTMWPDIKGKK-NH2	3071
JBT0187	>50000		Ac-KKWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIKK-NH2	3072
JBT0188	25532	G	Ac-KKHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFKK-NH2	3058
JBT0189	35115	G	Ac-KKYFWTMWPDIKGEVIVLFGTSKK-NH2	3059
JBT0190	100	C	Ac-KKSGNTFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKFRTSKK-NH2	3031
JBT0191*	8935	F	Ac-MLGVLMRGISALTGDYTARFEEYLNKQTFN-NH2	3054
JBT0193	>50000		Ac-KKSGNTFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKFKK-NH2	3073
JBT0194	>50000		Ac-KKSGNTFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQKK-NH2	3074
JBT0195	>50000		Ac-KKSGNTFVDERLLYFLTIGNMGMYKK-NH2	3075
JBT0196	3457	E	Ac-KKSGNTFVDERLLYFLTIGNMKK-NH2	3048
JBT0197	>50000		Ac-KKTFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKFRTSKK-NH2	3076
JBT0198	>50000		Ac-KKDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKFRTSKK-NH2	3077
JBT0199	>50000		Ac-KKLLYFLTIGNMGMYAAQLKFRTSKK-NH2	3078
JBT0200	>50000		Ac-KKFLTIGNMGMYAAQLKFRTSKK-NH2	3079
JBT0201	>50000		Ac-KKLLYFLTIGNMGMYAAQLKFRKK-NH2	3080
JBT0202	>50000		Ac-KKLYFLTIGNMGMYAAQLKFRTKK-NH2	3081
JBT0203	>50000		Ac-KKYFLTIGNMGMYAAQLKFRTSKK-NH2	3082

FIGURA 38

ID objeto	IC50 Media (nM)	Clase de afinidad	Secuencia	SEQ ID NO:
JBT0204	25693	G	Ac-KKSGNTFVDERLLYFLTIGNMGKK-NH2	3060
JBT0205	72	B	Ac-KKSGRGCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTSKK-NH2	3029
JBT0206*	3594	E	Ac-TNYTGSEKCIRFVTRRYLGVRINCFHKGS-NH2	3049
JBT0207*	4316	E	Ac-TRNVVRRYECFGSTGCIKYFIHSRTGLNK-NH2	3050
JBT0208	ND		Ac-KKSGRGCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNKK-NH2	3027
JBT0209	4756	E	Ac-KKSGRGCTKVIVFTFRHNKLIGYERKK-NH2	3051
JBT0210	20471	G	Ac-KKSGRGCTKVIVFTFRHNKLIGKK-NH2	3061
JBT0211	211	C	Ac-KKGCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTSKK-NH2	3032
JBT0212	117	C	Ac-KKKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTSKK-NH2	3033
JBT0213	>50000		Ac-KKVFTFRHNKLIGYERRYNCTSKK-NH2	3083
JBT0214	2277	E	Ac-KKGRGCTKVIVFTFRHNKLIGYKK-NH2	3052
JBT0215	6146	F	Ac-KKGCTKVIVFTFRHNKLIGYERKK-NH2	3055
JBT0216	2123	E	Ac-KKCTKVIVFTFRHNKLIGYERRKK-NH2	3053
JBT0217	47024	G	Ac-KKTKVIVFTFRHNKLIGYERRYKK-NH2	3062
JBT0218	32865	G	Ac-KKKVIVFTFRHNKLIGYERRYNKK-NH2	3063
JBT0219	78	B	Ac-KKVIVFTFRHNKLIGYERRRYNCKK-NH2	3030
JBT0220	31914	G	Ac-KKIVFTFRHNKLIGYERRYNCTKK-NH2	3064
JBT0344	629	D	Ac-TFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKF-NH2	3038
JBT0345	271	D	Ac-FVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKF-NH2	3039
JBT0346	214	C	Ac-VDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKF-NH2	3034
JBT0347	434	D	Ac-TFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLK-NH2	3040
JBT0348	>5000		Ac-TFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQ-NH2	3084
JBT0349	552	D	Ac-GCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTS-NH2	3041
JBT0350	527	D	Ac-CTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTS-NH2	3042
JBT0351	948	D	Ac-TKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTS-NH2	3043
JBT0352	848	D	Ac-GCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCT-NH2	3044
JBT0353	668	D	Ac-GCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNC-NH2	3045
JBT0357	125	C	Ac-KKGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGKK-NH2	3035
JBT0358	802	D	Ac-KKGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFKK-NH2	3046

FIGURA 39

ID objeto	EC50 [nM]	Nombre de objeto	SEQ ID NO:
JBT0052	2,8	Biotinil-Ttds-KKSGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTSKK-NH2	3004
JBT0053	50,3	Biotinil-Ttds-SGNTFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKFRTS-NH2	3006
JBT0054	2,1	Biotinil-Ttds-SGRGCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTS-NH2	3002
JBT0057	>5000	Ac-SGNTFVDERLLYFLTIGNMGMYAAQLKFRTS-Ttds-Lisina(biotina)-NH2	3018
JBT0058	2,4	Ac-SGRGCTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNCTS-Ttds-Lisina(biotina)-NH2	3003
JBT0103	4,8	Ac-KKSGVWQTHPRYFWTMWPDIKGEVIVLFGTS-Ttds-KK-Lisina(biotina)-NH2	3005
JBT0105	>10000	Biotinil-Ttds-SGQFWHGLLLPKGIVLNWTLKPWWMIGAFTS-NH2	3015
JBT0106	>10000	Ac-SGQFWHGLLLPKGIVLNWTLKPWWMIGAFTS-Ttds-Lisina(biotina)-NH2	3016
JBT0113	458,7	Biotinil-Ttds-LSLVGSFAVLCA-NH2	3007
JBT0117	>50000	Biotinil-Ttds-SGRFTTRLWYFSWDRLPWYMPFKQYVLSSTS-NH2	3019
JBT0118	>50000	Biotinil-Ttds-SGSYQWWARPYRMWFGLPYWNQRVIFPWNTS-NH2	3020
JBT0128	>5000	Ac-Ttds-SGRVSYYWGVKWSQQMPMSWWPDTWYTFDTS-NH2	3017
JBT0130	1,2	Biotinil-Ttds-SGRG[CTKVIVFTFRHNKLIGYERRYNC]TS-NH2	3001
JBT0135	>50000	Biotinil-Ttds-LLYFLTIGNMGMYAAQLKFR-NH2	3021
JBT0136	16461,9	Biotinil-Ttds-LYFLTIGNMGMYAAQLKFRT-NH2	3014
JBT0137	4120,3	Biotinil-Ttds-YFLTIGNMGMYAAQLKFRTS-NH2	3013
JBT0138	2354,6	Biotinil-Ttds-YFLTIGNMGMYAAQLKFR-NH2	3012
JBT0139	755,5	Biotinil-Ttds-GRGCTKVIVFTFRHNKLIGY-NH2	3008
JBT0140	924,0	Biotina-Ttds-GCTKVIVFTFRHNKLIGYER-NH2	3010
JBT0141	800,3	Biotina-Ttds-CTKVIVFTFRHNKLIGYERR-NH2	3009
JBT0142	>50000	Biotinil-Ttds-TKVIVFTFRHNKLIGYERRY-NH2	3022
JBT0143	4229,9	Biotinil-Ttds-KVIVFTFRHNKLIGYERRYN-NH2	3023
JBT0144	1327,0	Biotina-Ttds-VIVFTFRHNKLIGYERRYNC-NH2	3011
JBT0145	650,9	Biotina-Ttds-VIVFTFRHNKLIGYER-NH2	3024

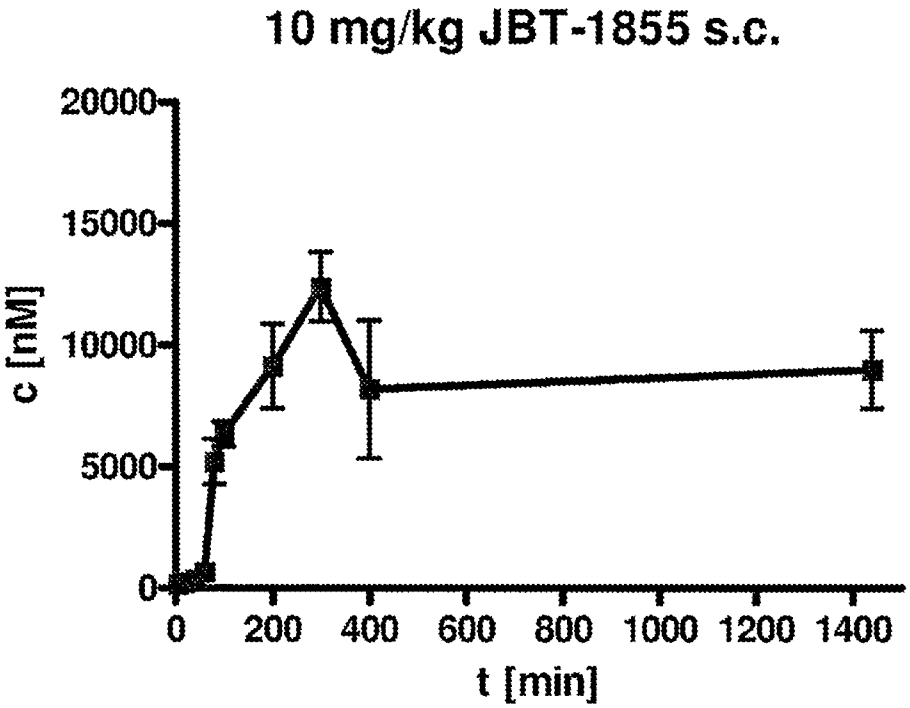

10 mg/kg JBT-1855 s.c.
20000
15000
10000
5000
0
c [nM]
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
t [min]

FIGURA 40

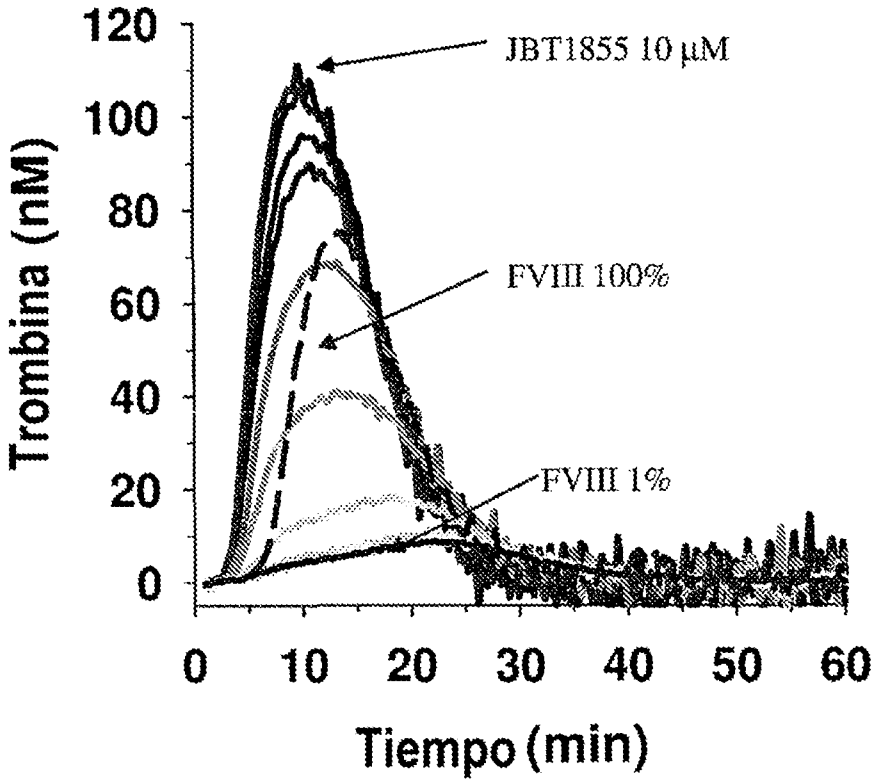

120
100
80
60
40
20
0
Trombina (nM)
JBT1855 10 µM
FVIII 100%
FVIII 1%
0
10
20
30
40
50
60
Tiempo (min)

FIGURA 41

Eficacia en el modelo de ratón de hemorragia de corte de uña

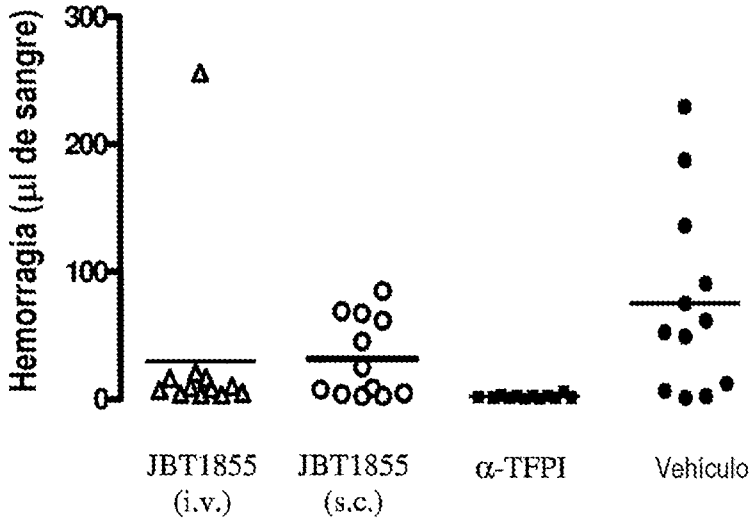


FIGURA 42

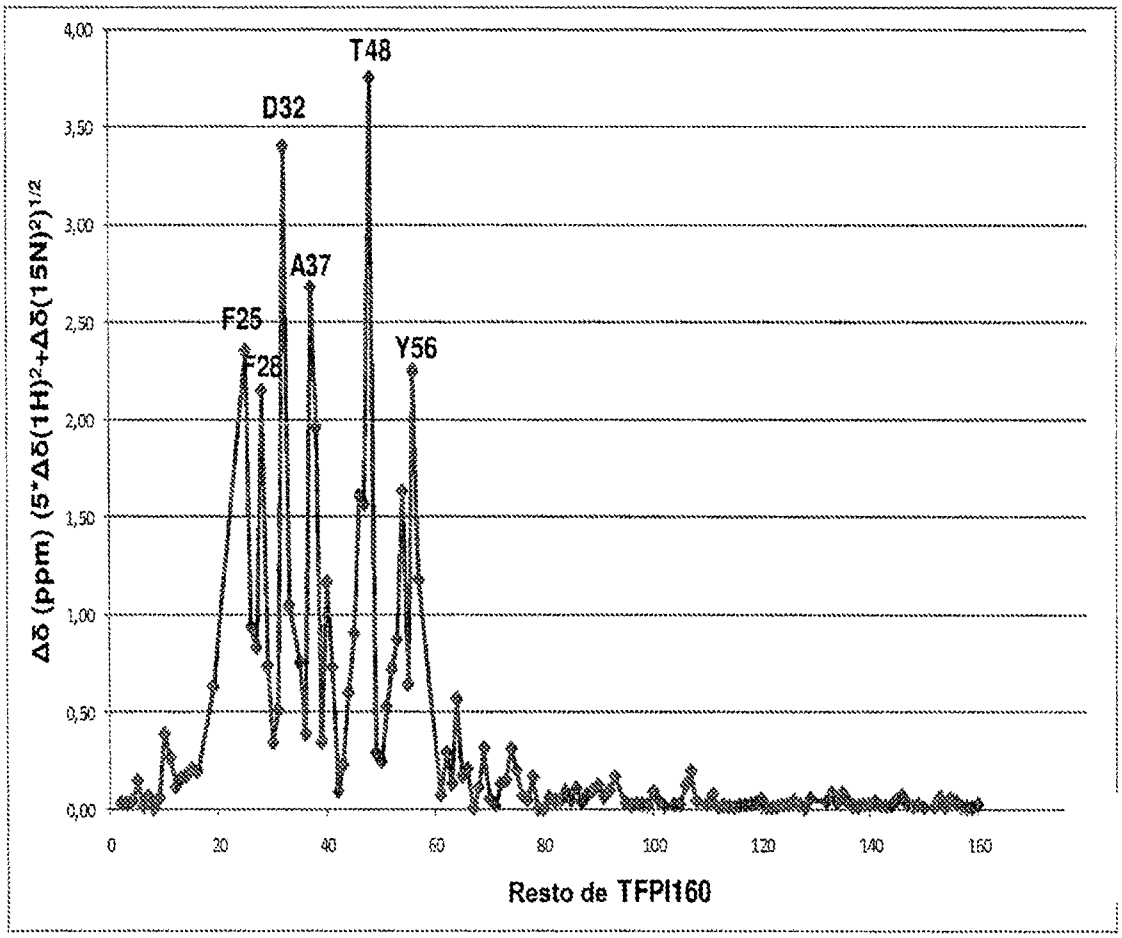

T48
D32
A37
F25
F28
Y56
Δδ (ppm) (5*Δδ(1H)²+Δδ(15N)²)^1/2
4,00
3,50
3,00
2,50
2,00
1,50
1,00
0,50
0,00
0
20
40
60
80
100
120
140
160
Resto de TFPI160

FIGURA 43

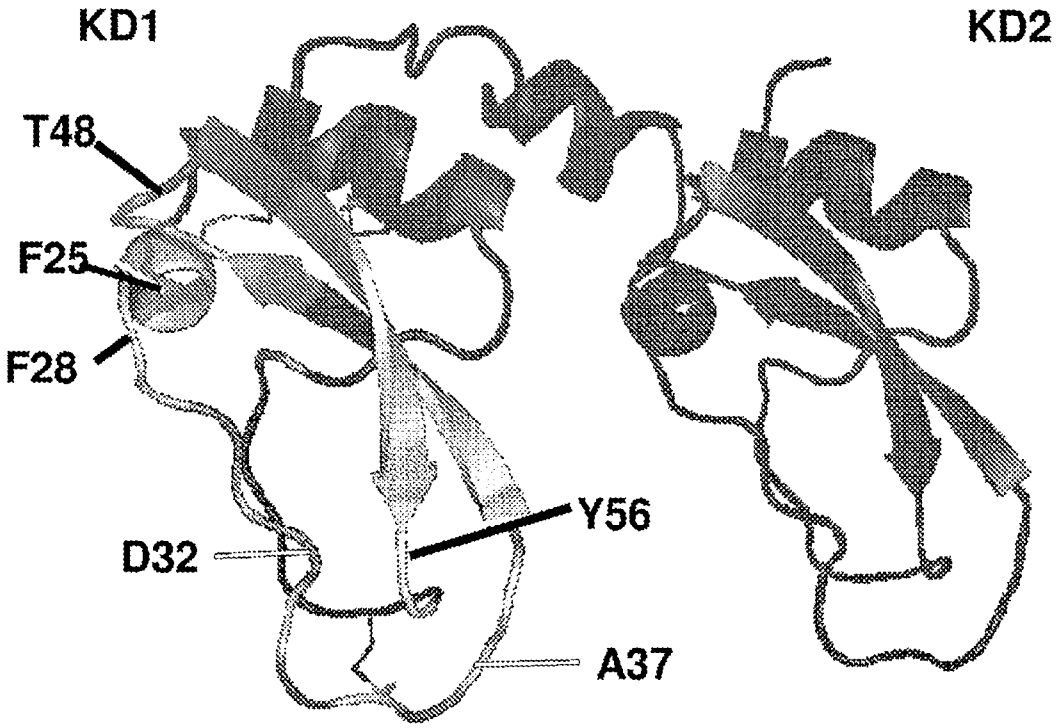


FIGURA 44

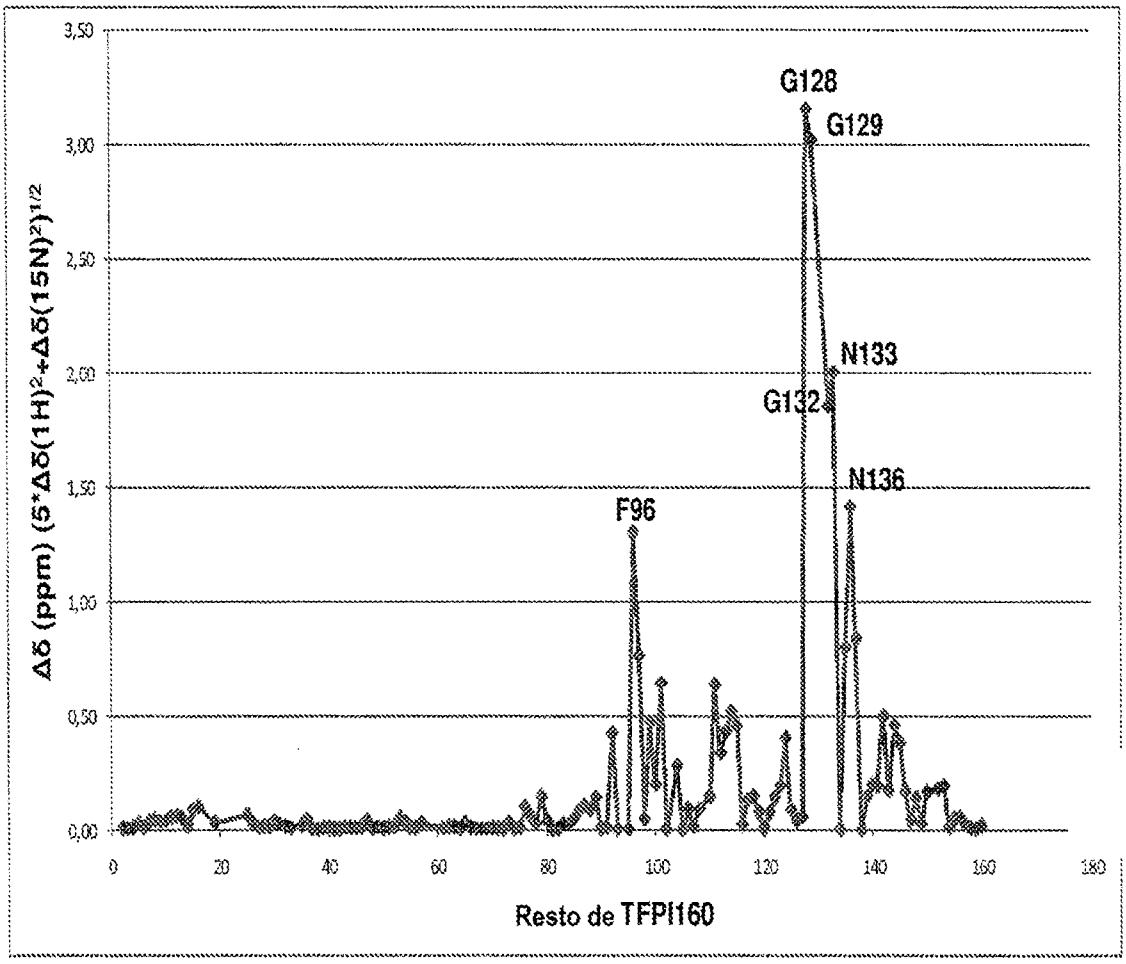

G128
G129
N133
G132
N136
F96
Δδ (ppm) (5*Δδ(1H)²+Δδ(15N)²)^1/2
Resto de TFPI160
3,50
3,00
2,50
2,00
1,50
1,00
0,50
0,00
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180

FIGURA 45

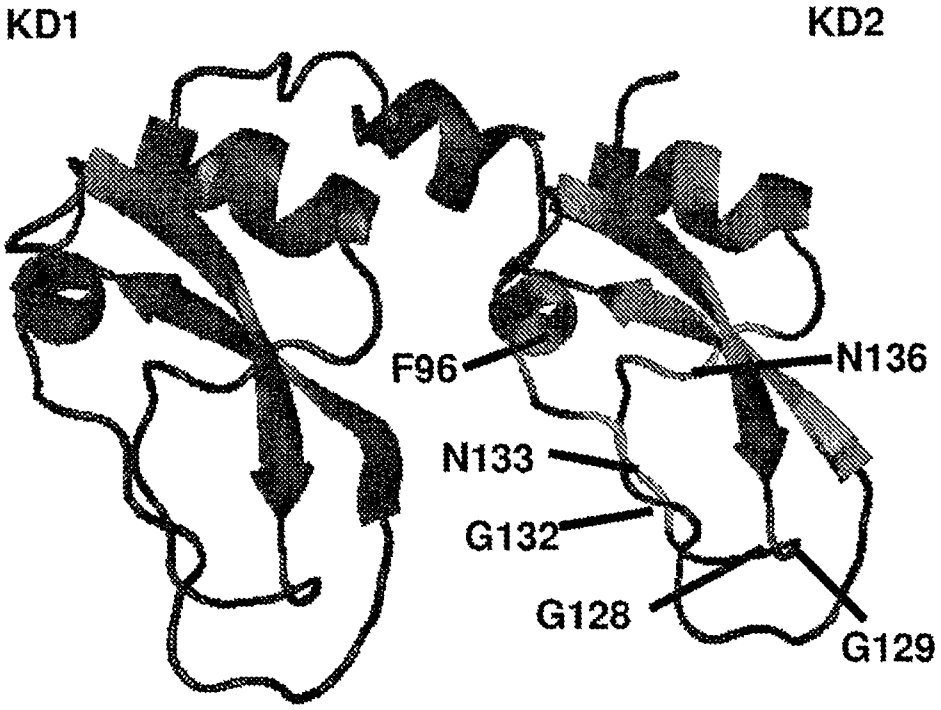


FIGURA 46

	C	CA	CB	H	N
S1	174,9	58,60	-	-	-
G2	173,8	45,18	-	8,447	110,7
Y3	175,6	57,86	38,68	8,116	120,3
A4iso	177,0	52,26	-	8,307	126,1
A4	177,1	52,36	-	8,282	125,9
S5	173,6	58,07	63,54	8,091	115,0
S5iso	-	58,16	-	8,151	115,3
F6	-	55,75	38,85	8,220	122,8
F6iso	-	-	-	8,146	122,6
P7	176,8	63,24	-	-	-
P7iso	175,9	62,53	-	-	-
L8iso	177,3	55,43	-	8,467	123,1
L8	177,4	55,31	42,28	8,354	122,4
A9iso	177,6	52,34	-	8,406	125,4
A9	178,0	52,74	19,15	8,350	124,8
V10	176,3	62,62	32,70	8,082	119,5
V10iso	176,1	62,34	-	8,149	120,0
Q11iso	175,7	55,52	-	8,511	124,6
Q11	176,0	55,88	29,17	8,453	124,0
L12	177,2	55,48	42,23	8,372	123,6
L12iso	-	-	-	8,370	124,2
H13	175,5	56,53	30,30	8,381	120,7
V14	176,3	62,74	32,70	8,142	122,4
S15	174,9	58,71	-	8,570	119,8
K16	177,2	57,38	-	8,531	123,8
R17	177,1	56,86	-	8,351	121,2
S18	175,7	59,62	-	8,330	117,1
K19	177,7	57,91	-	8,435	123,5
E20	178,0	57,92	29,74	8,404	120,6
M21	177,0	56,54	32,63	8,333	120,7
A22	178,9	53,59	18,57	8,164	123,9
L23	177,9	55,94	42,12	8,053	120,3
A24	178,3	53,27	18,79	8,048	123,2
R25	176,5	56,61	30,39	8,008	118,6
L26	177,1	55,50	42,17	7,946	121,8
Y27	175,3	57,84	38,73	8,010	119,5
Y28	175,1	57,66	38,75	7,940	121,5
K29	176,3	56,17	33,20	8,187	123,6
T30	173,9	61,74	69,80	8,316	115,8
S31	-	59,99	64,51	8,012	123,2

FIGURA 47

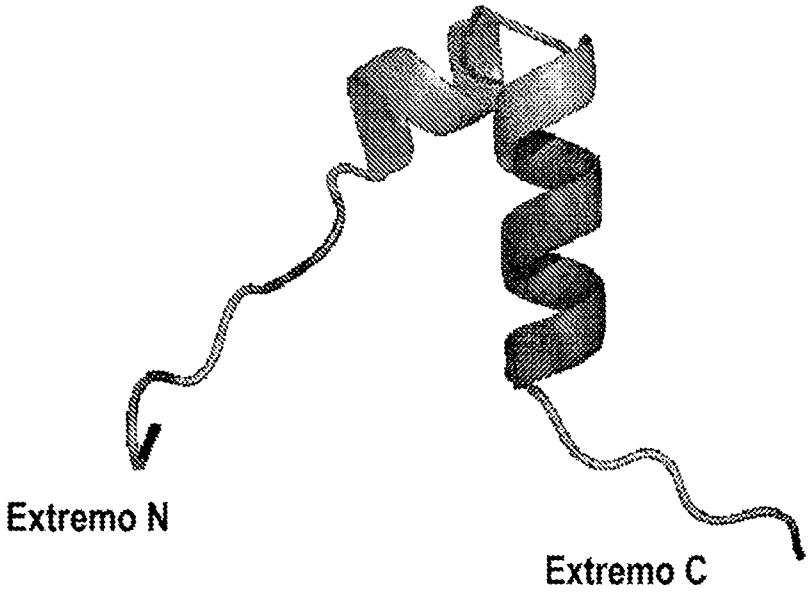


FIGURA 48

	C	CA	H	N
S1	-	61,76	-	-
G2	-	45,19	7,867	109,6
Y3	178,1	56,77	7,856	123,6
A4	179,0	53,67	8,101	121,9
S5	176,2	56,58	7,895	119,9
F6	-	-	-	-
P7	173,7	63,32	-	-
L8	176,6	60,00	8,143	122,0
A9	181,2	55,75	7,938	118,1
V10	177,0	66,76	7,675	115,9
Q11	179,4	59,70	7,519	118,6
L12	179,6	57,91	8,864	119,6
H13	176,3	60,46	7,684	120,4
V14	179,8	65,76	8,178	117,4
S15	176,3	61,89	8,102	116,0
K16	179,7	59,89	7,930	121,8
R17	178,7	56,68	8,718	120,2
S18	177,0	62,62	8,340	115,0
K19	178,3	59,41	7,388	122,2
E20	179,0	59,18	7,566	119,5
M21	176,7	58,97	8,277	116,8
A22	178,1	53,69	7,445	120,4
L23	176,6	57,07	7,745	117,1
A24	177,3	55,82	7,793	119,6
R25	175,5	58,20	7,787	118,5
L26	175,0	57,73	7,868	119,7
Y27	-	56,29	8,038	122,4
Y28	178,1	-	8,161	72,13
K29	-	-	8,897	118,2
T30	173,8	61,71	-	-
S31	-	60,02	7,879	122,7

FIGURA 49

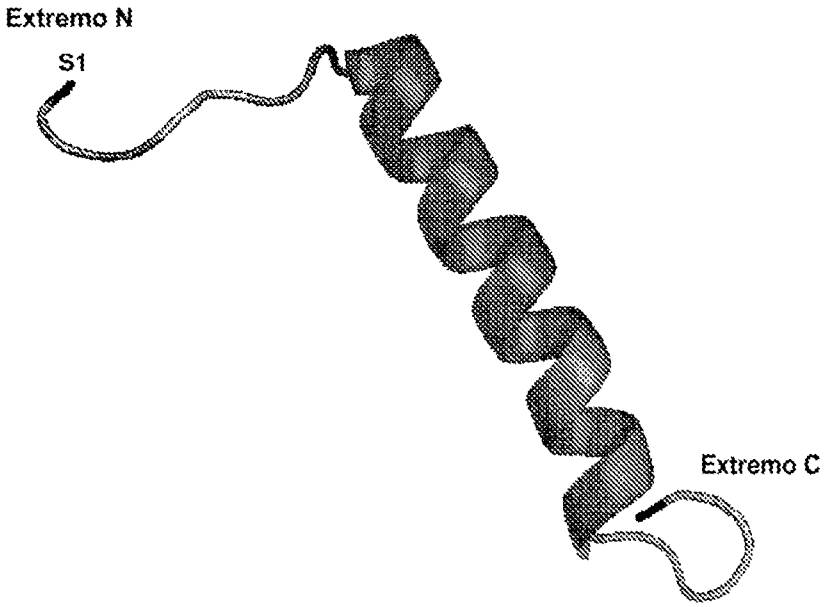


FIGURA 50

	CA	CB	H	N
S-1	56,24	63,73	-	-
F1	58,27	39,61	8,569	122,7
Q2	55,71	29,50	8,381	123,1
S3	58,48	63,67	8,391	117,9
K4	56,41	33,00	8,481	123,6
K5	56,44	33,04	8,371	122,5
N6	53,26	38,80	8,539	120,4
V7	62,31	32,71	8,005	119,9
F8	57,66	39,60	8,395	124,1
V9	62,13	33,05	8,099	122,2
D10	55,06	41,21	8,479	124,1
G11	45,73	-	8,495	110,2
Y12	59,71	38,88	8,110	121,0
F13	59,22	39,25	8,170	120,3
E14	57,68	29,76	8,343	121,8
R15	57,05	30,44	8,130	121,0
L16	55,81	42,18	8,049	121,9
R17	56,35	30,54	8,121	121,1
A18	52,68	19,41	8,144	124,6
K19	56,27	32,87	8,237	121,0
L20	56,70	43,25	7,956	129,8

FIGURA 51

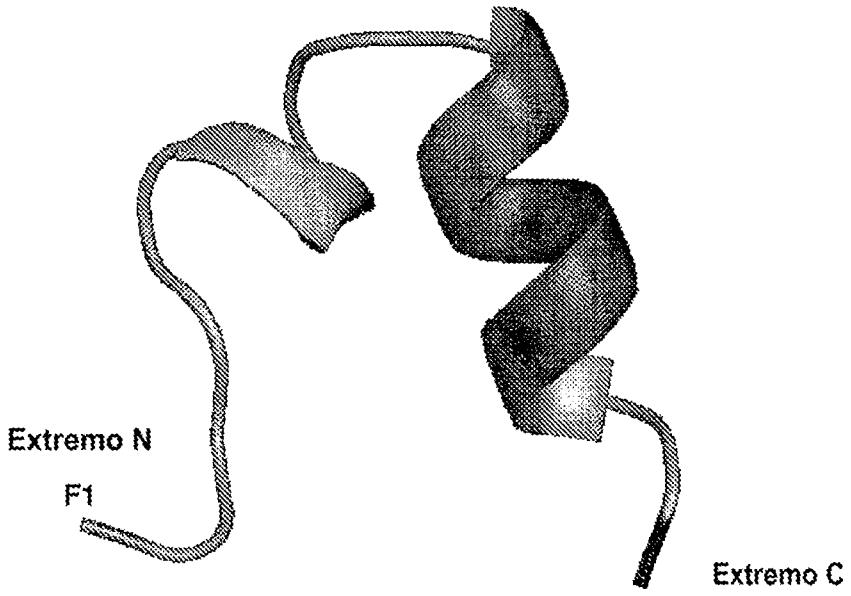


FIGURA 52

	C	CA	H	N
F1	174,5	57,69	8,559	122,1
Q2	176,5	56,60	8,079	116,3
S3	174,2	58,06	8,690	120,0
K4	177,5	58,13	8,519	122,3
K5	176,2	57,27	7,942	116,6
N6	174,1	53,48	8,008	119,2
V7	173,4	62,72	7,775	120,7
F8	177,0	56,11	7,712	117,9
V9	176,0	62,14	8,056	115,2
D10	-	56,04	8,619	123,6
G11	174,2	-	8,496	110,2
Y12	177,3	62,74	8,444	119,2
F13	178,2	62,61	8,342	116,9
E14	179,9	60,23	8,326	122,0
R15	179,4	60,05	8,205	119,5
L16	178,8	57,88	7,770	122,5
R17	178,1	58,84	7,782	117,5
A18	178,0	74,53	7,161	118,7
K19	175,6	57,01	7,722	117,7
L20	-	56,67	7,195	126,2

FIGURA 53

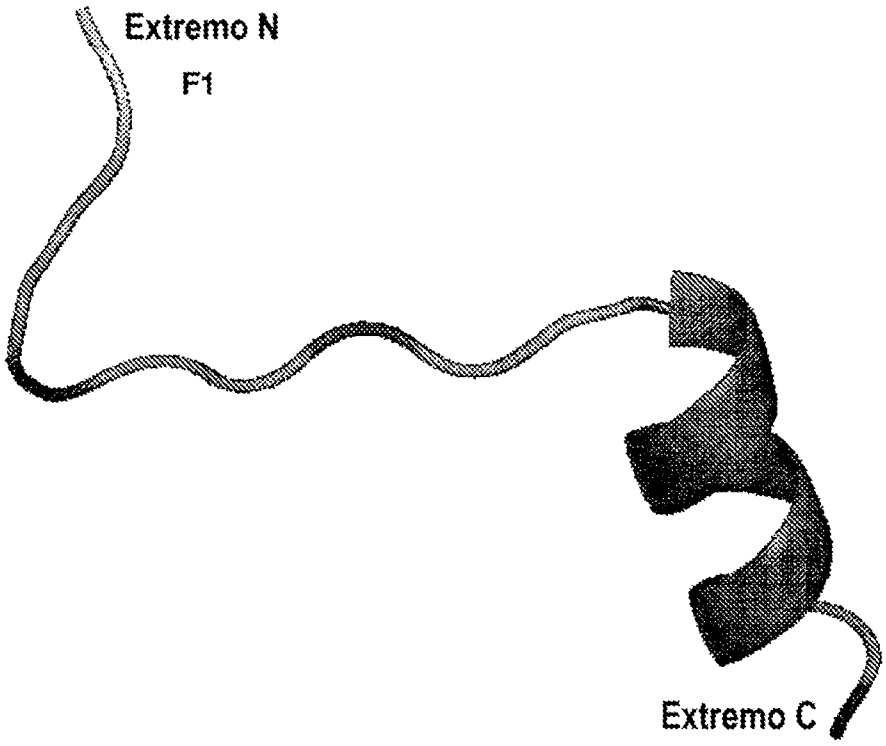


FIGURA 54

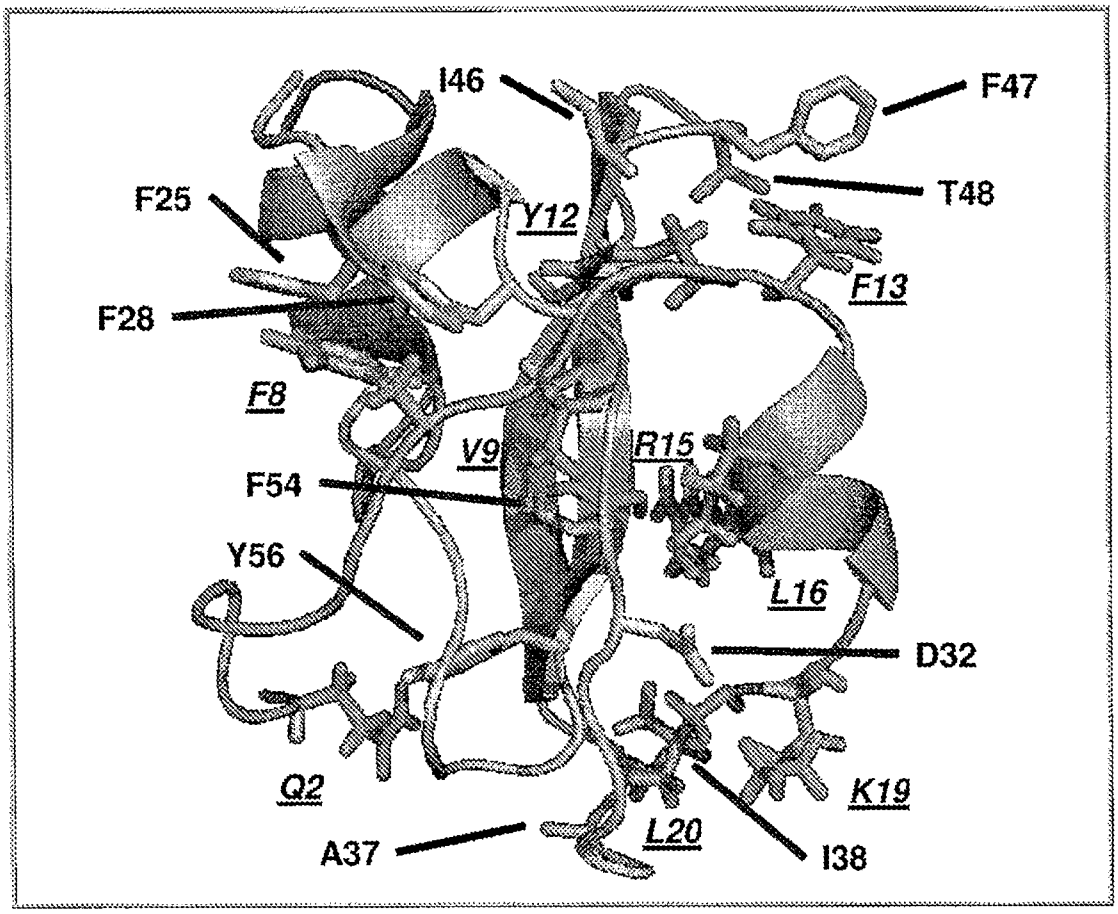
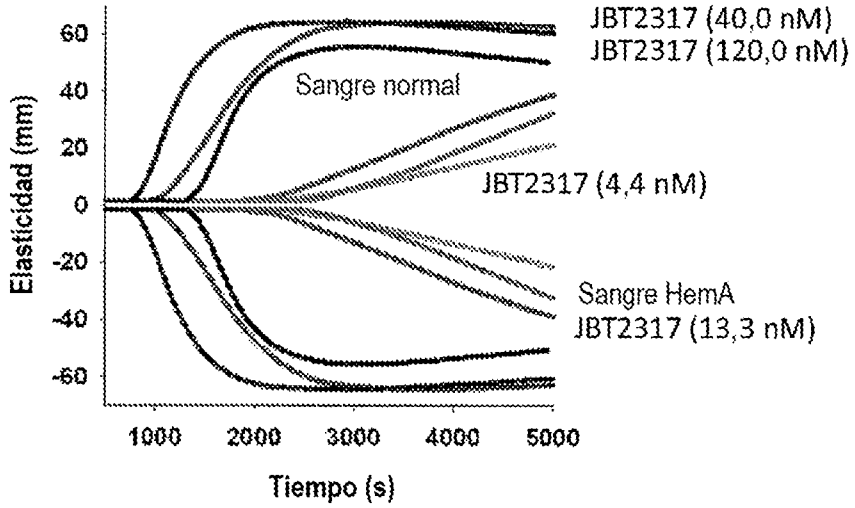
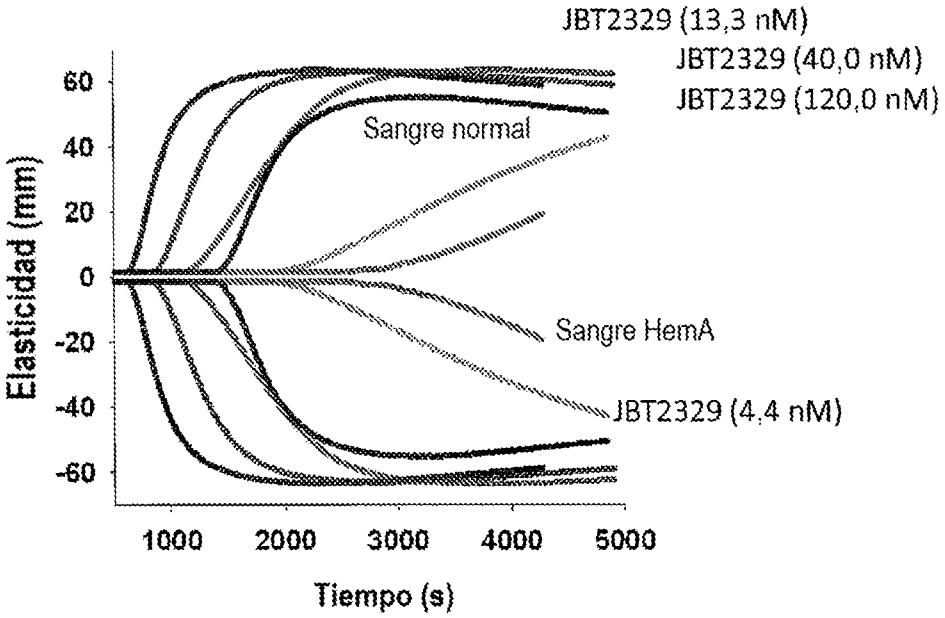

I46
F47
F25
T48
Y12
F13
F28
F8
V9
R15
F54
Y56
L16
D32
Q2
K19
L20
A37
I38

FIGURA 55



	CT (s)	CFT (s)	MCF (mm)	Actividad (%)
Sangre Hem A	2907	1540	-	0
+4,4nM JBT2317	2901	2488	-	0
+13,3nM JBT2317	2249	1480	-	44
+40nM JBT2317	1143	457	64	119
+120nM JBT2317	853	219	64	139
Sangre normal	1427	312	56	100

FIGURA 56



	CT (s)	CFT (s)	MCF (mm)	Actividad (%)
Sangre Hem A	3168	1672	-	0
+4,4nM JBT2329	2296	1159	63,5	52
+13,3nM JBT2329	1267	421	63,5	114
+40nM JBT2329	930	238	63,5	134
+120nM JBT2329	674	154	63,5	150
Sangre normal	1502	266	55	100

FIGURA 57

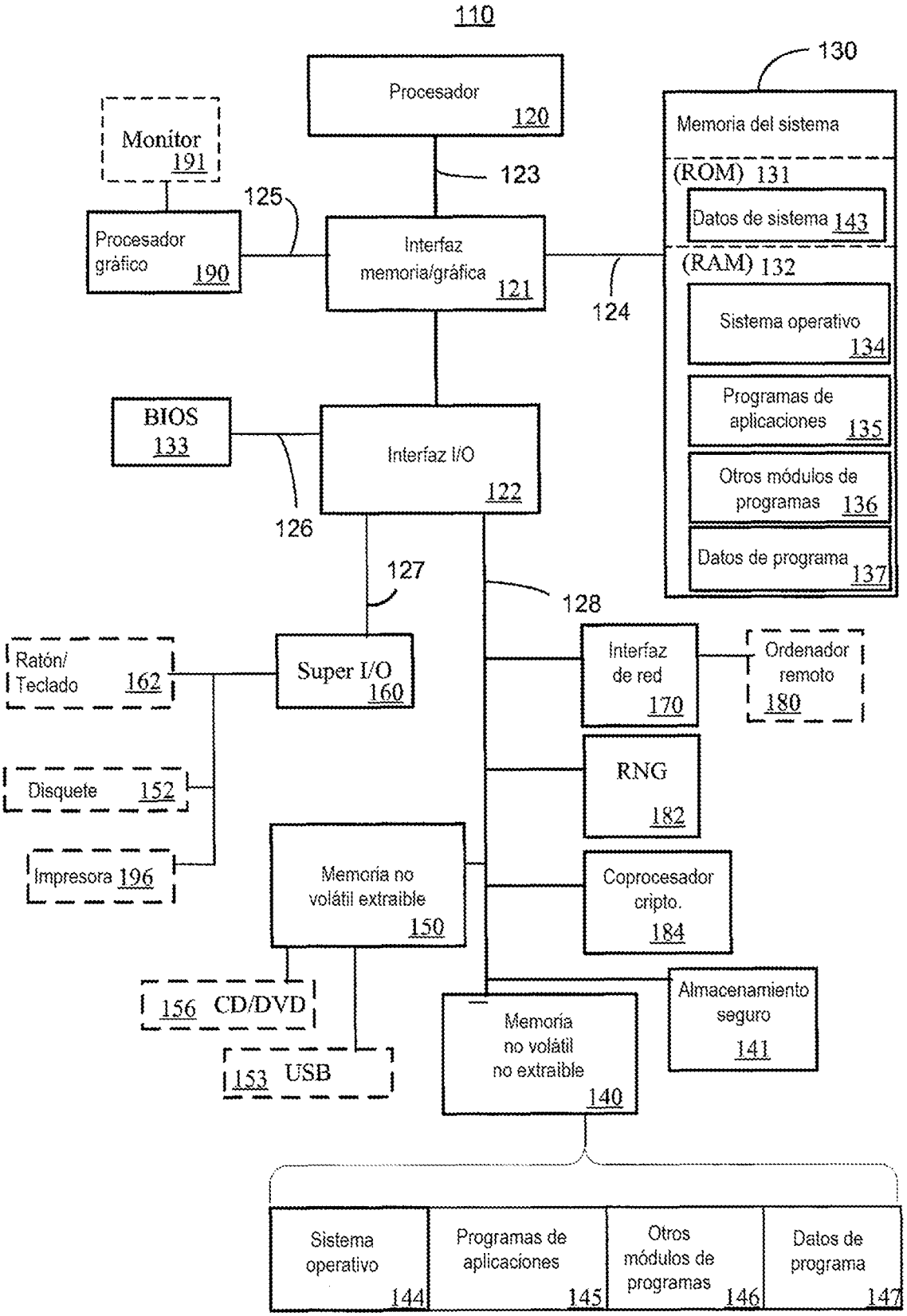

110
Procesador 120
Monitor 191
123
125
130
Memoria del sistema
(ROM) 131
Datos de sistema 143
Procesador gráfico 190
Interfaz memoria/gráfica 121
(RAM) 132
124
Sistema operativo 134
Programas de aplicaciones 135
Otros módulos de programas 136
Datos de programa 137
BIOS 133
Interfaz I/O 122
126
127
128
Ratón/ Teclado 162
Super I/O 160
Interfaz de red 170
Ordenador remoto 180
RNG 182
Disquete 152
Impresora 196
Memoria no volátil extraible 150
Coprocesador cripto. 184
156 CD/DVD
153 USB
Memoria no volátil no extraible 140
Almacenamiento seguro 141
Sistema operativo 144
Programas de aplicaciones 145
Otros módulos de programas 146
Datos de programa 147

Figura 58

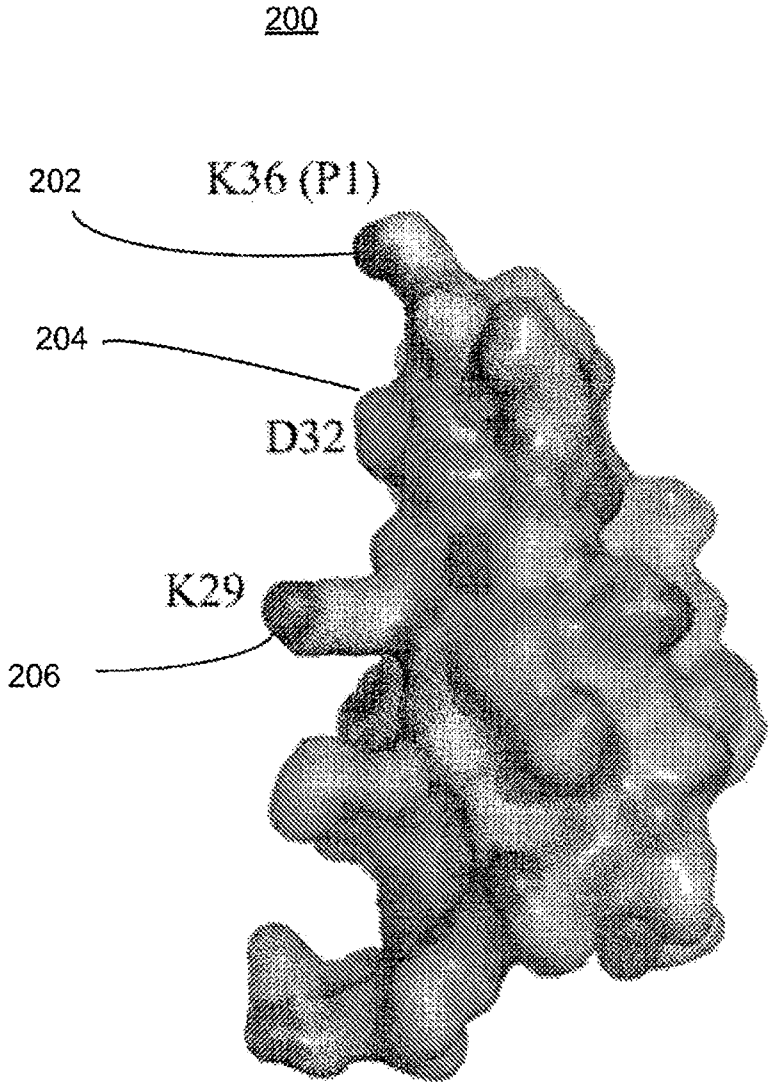


Figura 59

300

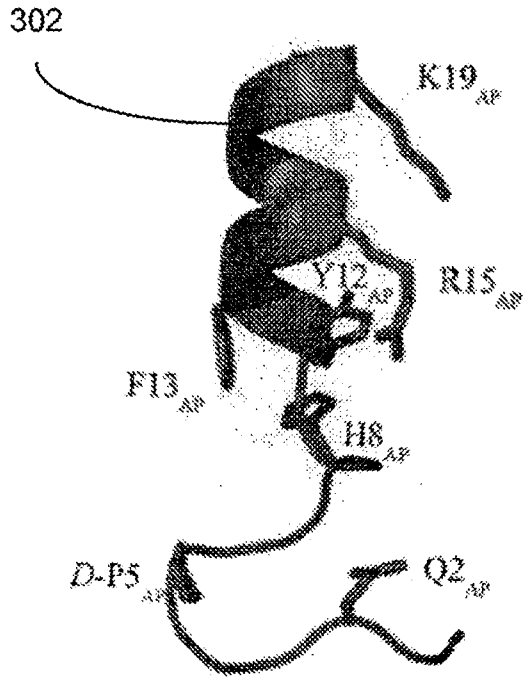


Figura 60

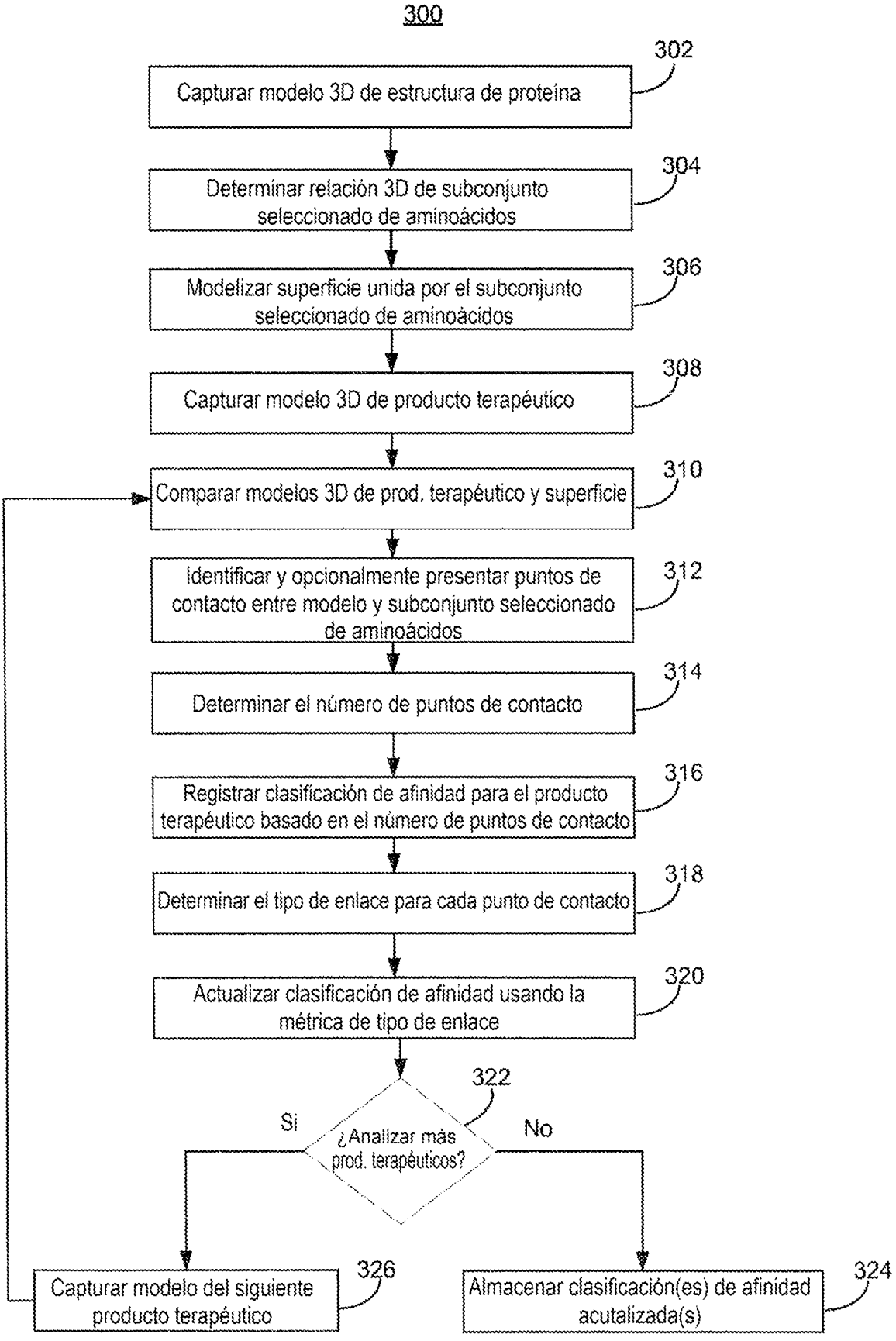

300
302
Capturar modelo 3D de estructura de proteína
304
Determinar relación 3D de subconjunto seleccionado de aminoácidos
306
Modelizar superficie unida por el subconjunto seleccionado de aminoácidos
308
Capturar modelo 3D de producto terapéutico
310
Comparar modelos 3D de prod. terapéutico y superficie
312
Identificar y opcionalmente presentar puntos de contacto entre modelo y subconjunto seleccionado de aminoácidos
314
Determinar el número de puntos de contacto
316
Registrar clasificación de afinidad para el producto terapéutico basado en el número de puntos de contacto
318
Determinar el tipo de enlace para cada punto de contacto
320
Actualizar clasificación de afinidad usando la métrica de tipo de enlace
322
¿Analizar más prod. terapéuticos?
Si
No
326
Capturar modelo del siguiente producto terapéutico
324
Almacenar clasificación(es) de afinidad acutalizada(s)

Figura 61

FIGURA 62

		IC50 ELISA	Curva de progresión		
ID compuesto	Secuencia	IC50 [nM]	EC50 (µM)	% Inh. máx.	SEQ ID NO
JBT0293	Ac-FQSKKNVFVFGYFERLRAKL-NH2	20353,31	---	---	4003
JBT0303	Ac-FQSKKNVFVDGYFERLRAKL-NH2	439,39	---	---	4004
JBT0375	Ac-FQSKGNVFVFGYFERLRAKL-NH2	440,11	---	---	4007
JBT0477	Ac-FQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2	100,73	---	---	4010
JBT0740	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	34,51	0,245	94	4012
JBT1156	Ac-FQSKaNVFVDGYFARL-Nle-AKL-NH2	416,11	---	---	4014
JBT1319	Ac-YQSKNNVFVDGYFERLCAKL-NH2	137,2	---	---	4015
JBT1320	Ac-FQSKERVFVDGYFERLCAKL-NH2	364,74	---	---	4016
JBT1584	Ac-FQSK-Nmg-NVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	5,3	---	---	4017
JBT1585	Ac-FQSK-Nmg-NVFVTGYFERL-Aib-AKL-NH2	15,14	---	---	4018
JBT1855	Ac-FQSKGNVFVDGYFERL-Aib-AKLC(PEG)-NH2	121,04	---	---	4019
JBT1857	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	3	0,0037	90	4020
JBT2258	Ac-FQSKKNVFV-NH2		---	---	4022
JBT2262	FAM-Ttds-FQSK-Nmg-NVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	13,4	---	---	4024
JBT2270	Ac-PEFQSK-Nmg-NVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	1,94	---	---	4032
JBT2274	Ac-FQSK-NpropilG-NVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	4,34	---	---	4036
JBT2275	Ac-FQSK-aze-NVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	2,74	---	---	4037
JBT2276	Ac-FQSK-pip-NVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	3,27	---	---	4038
JBT2277	Ac-FQSK-tic-NVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	3,86	---	---	4039
JBT2278	Ac-FQSK-oic-NVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	2,27	---	---	4040
JBT2279	Ac-FQSK-hyp-NVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	2,72	---	---	4041
JBT2280	Ac-FQSK-nma-NVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	4,6	---	---	4042
JBT2281	Ac-FQSK-Ncg-NVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	6,08	---	---	4043
JBT2282	Ac-FQSK-Abg-NVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	9,98	---	---	4044
JBT2283	Ac-FQSK-Apg-NVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	20,12	---	---	4045
JBT2284	Ac-FQSK-thz-NVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	671,59	---	---	4046
JBT2285	Ac-FQSK-dtc-NVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	3,44	---	---	4047
JBT2287	Ac-FQSKp-Nmn-VHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2		---	---	4049
JBT2288	Ac-FQSKp-Nma-VHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2		---	---	4050
JBT2289	Ac-FQSKp-Nmk-VHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2		---	---	4051
JBT2290	Ac-FQSKp-Nmr-VHVDGYFERL-Aib-AKL-NH1		---	---	4052
JBT2291	Ac-FQSKp-Nms-VHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	644,27	---	---	4053
JBT2292	Ac-FQSKpnVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	1124,91	---	---	4054
JBT2293	Ac-FQSKpN-Chg-HVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	45,13	---	---	4055
JBT2294	Ac-FQSKpNVH-Chg-DGYFERL-Aib-AKL-NH2	332,48	---	---	4056

FIGURA 62

		IC50 ELISA	Curva de progresión		
ID compuesto	Secuencia	IC50 [nM]	EC50 (µM)	% inh. máx.	SEQ ID NO
JBT2295	Ac-FQSKpN-Chg-H-Chg-DGYFERL-Aib-AKL-NH2		---	---	4057
JBT2296	Ac-FQSKpN-Phg-HVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	639,17	---	---	4058
JBT2297	Ac-FQSKpNVH-Phg-DGYFERL-Aib-AKL-NH2	66,94	---	---	4059
JBT2298	Ac-FQSKpN-Phg-H-Phg-DGYFERL-Aib-AKL-NH2		---	---	4060
JBT2299	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Deg-AKL-NH2	3,01	---	---	4061
JBT2300	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Ebc-AKL-NH2	8,39	---	---	4062
JBT2301	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Eca-AKL-NH2	3,36	---	---	4063
JBT2302	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Egz-AKL-NH2	2,7	---	---	4064
JBT2303	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aic-AKL-NH2	3,04	---	---	4065
JBT2304	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Apc-AKL-NH2	2,22	---	---	4066
JBT2305	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Egt-AKL-NH2	4,48	---	---	4067
JBT2306	Ac-1Ni-QSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	3,13	---	---	4068
JBT2307	Ac-Thi-QSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	3,41	---	---	4069
JBT2308	Ac-Bta-QSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	3,04	---	---	4070
JBT2309	Ac-FQSKpNVHVDGY-1Ni-ERL-Aib-AKL-NH2	1,63	---	---	4071
JBT2310	Ac-FQSKpNVHVDGY-Thi-ERL-Aib-AKL-NH2	3,81	---	---	4072
JBT2311	Ac-FQSKpNVHVDGY-Bta-ERL-Aib-AKL-NH2	1,94	---	---	4073
JBT2312	Ac-FQSKpNVHVDG-Tym-FERL-Aib-AKL-NH2	194,26	---	---	4074
JBT2313	Ac-FQSKpNVHVDG-Pty-FERL-Aib-AKL-NH2	257,97	---	---	4075
JBT2314	Ac-FQSKpNVHVDG-Pmy-FERL-Aib-AKL-NH2	5,14	---	---	4076
JBT2315	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKLC-NH2	2,49	---	---	4077
JBT2317	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKLC(NEM)-NH2	2,91	0,0038	89	4078
JBT2325	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKLC(PEG)-NH2	6,6	---	---	4086
JBT2326	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKLC(PEG)-NH2	9,3	---	---	4087
JBT2327	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKLC(PEG)-NH2	10,92	---	---	4088
JBT2328	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKLC(PEG)-NH2	12,29	---	---	4089
JBT2329	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKLC(ME-400MA)-NH2	12,62	0,0060	93	4090
JBT2366	Ac-Bta-QSKpNVHVDGY-1Ni-ERL-Aib-AKL-NH2	1,99	0,0033	83	4091
JBT2367	Ac-Bta-QSKpNVHVDGY-Bta-ERL-Aib-AKL-NH2	2,05	0,0026	81	4092
JBT2368	Ac-1Ni-QSKpNVHVDGY-1Ni-ERL-Aib-AKL-NH2	2,32	0,0032	78	4093
JBT2369	Ac-1Ni-QSKpNVHVDGY-Bta-ERL-Aib-AKL-NH2	2,03	0,0023	81	4094
JBT2370	Ac-FQSKpCVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	6,33	---	---	4238
JBT2371	Ac-FQSKpNVHVCGYFERL-Aib-AKL-NH2	10,67	---	---	4095
JBT2372	Ac-FQSKpNVHVDGYCERL-Aib-AKL-NH2	11,68	---	---	4096
JBT2373	Ac-FQSKpNVHVDGYFCRL-Aib-AKL-NH2	4,07	---	---	4097

FIGURA 62

		IC50 ELISA	Curva de progresión		
ID compuesto	Secuencia	IC50 [nM]	EC50 (µM)	% Inh. máx.	SEQ ID NO
JBT2381	Ac-FQSKpNVH-Abu-DGYFERL-Aib-AKLC(NEM)-NH2	3,45	n.a.	---	4100
JBT2382	Ac-FQSKpNVH-(L-2-Amino-4,4,4-ácido trifluorobutírico)-DGYFERL-Aib-AKLC(NEM)-NH2	62,74	n.a.	---	4101
JBT2383	Ac-FQSKpNVH-Cpg-DGYFERL-Aib-AKLC(NEM)-NH2	52,18	n.a.	---	4102
JBT2384	Ac-FQSKpNVHvDGYFERL-Aib-AKLC(NEM)-NH2		n.a.	---	4103
JBT2385	Ac-FQSKpNVH-Aib-DGYFERL-Aib-AKLC(NEM)-NH2	24,23	n.a.	---	4104
JBT2386	Ac-FQSKpNVH-Tle-DGYFERL-Aib-AKLC(NEM)-NH2	4,23	0,0052	94	4105
JBT2387	Ac-FQSKpNVH-Nmv-DGYFERL-Aib-AKLC(NEM)-NH2		n.a.	---	4106
JBT2388	Ac-FQSKpNVHV-Nmd-GYFERL-Aib-AKLC(NEM)-NH2	9,62	n.a.	---	4107
JBT2389	Ac-FQSKpNVHVHGYFERL-Aib-AKLC(NEM)-NH2	4,4	n.a.	---	4108
JBT2390	Ac-FQSKpNVHVSGYFERL-Aib-AKLC(NEM)-NH2	2,97	n.a.	---	4109
JBT2391	Ac-FQSKpNVHVTGYFERL-Aib-AKLC(NEM)-NH2	3,05	n.a.	---	4110
JBT2392	Ac-FQSKpNVHVPGYFERL-Aib-AKLC(NEM)-NH2	2,62	n.a.	---	4111
JBT2393	Ac-FQSKpNVHVdGYFERL-Aib-AKLC(NEM)-NH2	32,75	n.a.	---	4112
JBT2394	Ac-FQSKpNVH-Tle-PGYFERL-Aib-AKLC(NEM)-NH2	5,53	n.a	---	4113
JBT2395	Ac-FQSKpNVH-Tle-TGYFERL-Aib-AKLC(NEM)-NH2	4,37	n.a.	---	4114
JBT2396	Ac-FQSKpNVHVDAYFERL-Aib-AKLC(NEM)-NH2	31,54	n.a.	---	4115
JBT2397	Ac-FQSKp-C(NEM)-VHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	2,44	0,0015	87	4116
JBT2398	Ac-FQSKpNVHV-C(NEM)-GYFERL-Aib-AKL-NH2	4,29	0,0164	93	4117
JBT2399	Ac-FQSKpNVHVDGYF-C(NEM)-RL-Aib-AKL-NH2	4,23	0,0131	88	4118
JBT2400	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKLK(Ttds-Maleimidopropionil(EtSH))-NH2	4,02	0,0465	86	4119
JBT2401	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKLC(Y-MAL-40K)-NH2	22,42	0,0077	91	4120
JBT2402	Ac-FQSKp-C(ME-400MA)-VHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2	20,46	0,0026	82	4121
JBT2403	Ac-FQSKpNVHV-C(ME-400MA)-GYFERL-Aib-AKL-NH2	22,89	0,0153	80	4122
JBT2404	Ac-FQSKpNVHVDGYF-C(ME-400MA)-RL-Aib-AKL-NH2	18,18	0,0134	86	4123
JBT2405	[FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKL-FA19205]	38,76	---	---	4124
JBT2406	[FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKL-FA19204]	75,35	---	---	4125
JBT2407	[FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKL-FA19203]	28,48	---	---	4126
JBT2408	[FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKL-FA03202]	65,52	---	---	4127
JBT2410	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKLK(Ttds-Maleimida -HSA)-NH2	5,09	0,0047	87	4129
JBT2411	Ac-FQSKpKVH-Tle-DGYFERL-Aib-AKL-NH2	4,61	0,0035	90	4130
JBT2412	Ac-FQSKp-Cit-VH-Tle-DGYFERL-Aib-AKL-NH2	6,09	0,0085	90	4131
JBT2413	Ac-FQSKpVVH-Tle-DGYFERL-Aib-AKL-NH2	8,6	0,0224	90	4132
JBT2414	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2	5,99	0,0130	88	4133

FIGURA 62

		IC50 ELISA	Curva de progresión		
ID compuesto	Secuencia	IC50 [nM]	EC50 (µM)	% Inh. máx.	SEQ ID NO
JBT2415	Ac-FQSKp-C(Acm)-VH-Tle-DGYFERL-Aib-AKL-NH2	3,78	0,0046	89	4134
JBT2416	Ac-FQSKp-Nle-VH-Tle-DGYFERL-Aib-AKL-NH2	7,72	0,0164	85	4135
JBT2418	Ac-FQSKpRVH-Tle-DGYFERL-Aib-AKL-NH2	3,12	0,0049	89	4136
JBT2419	Ac-FQSKpSVH-Tle-DGYFERL-Aib-AKL-NH2	3,23	0,0048	89	4137
JBT2420	Ac-FQSKpIVH-Tle-DGYFERL-Aib-AKL-NH2	7,33	0,0259	94	4138
JBT2421	Ac-FQSKpNVH-Tle-D-Sar-YFERL-Aib-AKL-NH2	19,51	n.a.	---	4139
JBT2422	Ac-FQSKpNVH-Tle-DpYFERL-Aib-AKL-NH2	28,02	n.a.	---	4140
JBT2423	Ac-FQSKpNVH-Tle-DGYFERL-Aib-LKL-NH2	3,56	0,0057	89	4141
JBT2424	Ac-FQSKpNVH-Tle-DGYFERL-Aib--Nle-KL-NH2	4,37	0,0088	85	4142
JBT2425	Ac-FQSKpNVH-Tle-DGYFERL-Aib-A-Nmk-L-NH2		n.a.	---	4143
JBT2426	Ac-FQDKpNVH-Tle-DGYFERL-Aib-AKL-NH2	10,46	n.a.	---	4144
JBT2427	Ac-FQEKpNVH-Tle-DGYFERL-Aib-AKL-NH2	5,24	0,0031	85	4145
JBT2428	Ac-FQVH-Tle-DGYFERL-Aib-AKL-NH2		n.a.	---	4146
JBT2429	Ac-FqVH-Tle-DGYFERL-Aib-AKL-NH2		n.a.	---	4147
JBT2430	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKLK(AOA-40kDa PSA)-NH2	5,6	0,0009	86	4148
JBT2431	Ac-FQSKpNVH-Tle-DGYFERL-Aib-AKL-NH2	4,74	0,0063	83	4149
JBT2432	Ac-FQSKpNVHVPGYFERL-Aib-AKL-NH2	3,76	0,0046	80	4150
JBT2433	Ac-FQSKpNVHVPaYFERL-Aib-AKL-NH2	5,71	0,0178	96	4151
JBT2434	Ac-FQSKpNVHVPGYF-Aib-RL-Aib-AKL-NH2	5,53	0,0106	92	4152
JBT2435	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aic-AKL-NH2	8	0,0125	87	4153
JBT2436	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Eca-AKL-NH2	5,69	0,0116	91	4154
JBT2437	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Deg-AKL-NH2	5,69	0,0175	89	4155
JBT2438	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib--Aib-KL-NH2	8,55	0,0214	88	4156
JBT2439	Ac-FQSKpNV-2Ni--Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2	8,01	0,0059	91	4157
JBT2440	Palm-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2		n.a.	---	4158
JBT2441	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFER[-Hcy--Aib-AK-Hcy-]-NH2	55,25	n.a.	---	4159
JBT2442	Ac-FQSKpNV-1Ni--Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2	15,29	0,0270	86	4239
JBT2443	Ac-FQCKpCVH-Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2	237,49	n.a.	---	4160
JBT2444	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFER-Hle--Aib-AKL-NH2	12,54	n.a.	---	4161
JBT2445	Ac-FQSKpN-Tle-H-Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2	129,64	n.a.	---	4162
JBT2446	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-A-Har-L-NH2	57,48	n.a.	---	4163
JBT2447	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-A-Opc-L-NH2		n.a.	---	4164
JBT2448	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFERLA-Aib-KL-NH2	9,36	n.a.	---	4165
JBT2449	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFERLa-Aib-KL-NH2	43,23	n.a.	---	4166
JBT2450	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYF[-Hcy-RLA-Hcy-]KL-NH2	398,31	n.a.	---	4167

FIGURA 62

		IC50 ELISA	Curva de progresión		
ID compuesto	Secuencia	IC50 [nM]	EC50 (µM)	% Inh. máx.	SEQ ID NO
JBT2451	Ac-FQSKpEVH-Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2	7,36	n.a.	---	4168
JBT2452	Ac-FQSKp-Ede(O)-VH-Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2	5,75	n.a.	---	4169
JBT2453	Ac-FQ-Ede(O)-KpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2	7,9	n.a.	---	4170
JBT2458	374-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2	6,17	0,0062	90	4173
JBT2459	1281-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2	8,45	0,0096	86	4174
JBT2460	5963-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2	10,9	n.a.	---	4175
JBT2461	1525-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2	3,74	0,0031	87	4176
JBT2462	4635-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2	6,3	0,0093	88	4177
JBT2463	3067-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2	4,15	0,0035	86	4178
JBT2464	972-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2	7,72	0,0043	84	4179
JBT2465	973-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2	6,41	0,0027	82	4180
JBT2466	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-[CKL-Cea-]	8,27	0,0212	71	4181
JBT2467	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-[cKL-Cea-]	6,4	0,0173	60	4182
JBT2468	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL[CAKL-Cea-]	60,46	n.a.	---	4183
JBT2469	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL[cAKL-Cea-]	14,71	0,0187	73	4184
JBT2470	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-AK-Aml--NH2	19,61	n.a.	---	4185
JBT2471	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFER-Aml-AAKL-NH2	9,34	0,0222	85	4186
JBT2472	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-LKL-NH2	7,59	0,0201	87	4187
JBT2473	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYF-Aib-RL-Aib-LKL-NH2	11,92	0,0621	83	4188
JBT2474	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYF-Aib-RL-Aib-AKL-NH2	7,27	0,0383	85	4189
JBT2475	Ac-FQSKpNVHVPaYF-Aib-RL-Aib-AKL-NH2	7,66	0,0350	86	4190
JBT2476	Ac-FQSKpNVHVPaYFERL-Aib-LKL-NH2	5,17	0,0169	81	4191
JBT2477	Ac-FQSKpNVHVPaYF-Aib-RL-Aib-LKL-NH2	13,85	n.a.	---	4192
JBT2478	Ac-FQSKpNVH-Tle-Da-Dopa-FERL-Aib-AKL-NH2	38,36	n.a.	---	4193
JBT2479	Ac-YQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2	4,41	0,0092	81	4194
JBT2480	Ac--Dopa-QSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2	6,33	n.a.	---	4195
JBT2485	Ac-FQSKpNV-Pmy--Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2	5,55	0,0084	92	4200
JBT2486	Ac-FQSKpNTH-Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2	8,11	0,0358	87	4201
JBT2487	Ac-FQSKp-Cmc-VH-Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2	9,1	0,0150	88	4202
JBT2488	Ac-FQ-Cmc-KpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-AKL-NH2	9,04	0,0173	87	4203
JBT2489	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYF[-Hcy-RL-Aib--Hcy-]KL-NH2		n.a.	---	4204
JBT2490	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYF[cRLA-Hcy-]KL-NH2	6165,16	n.a.	---	4205
JBT2491	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYF[CRLA-Hcy-]KL-NH2		n.a.	---	4206
JBT2492	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYF[cRLC]AKL-NH2		n.a.	---	4207
JBT2493	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYF[CRLC]AKL-NH2		n.a.	---	4208

FIGURA 62

		IC50 ELISA	Curva de progresión		
ID compuesto	Secuencia	IC50 [nM]	EC50 (µM)	% Inh. máx.	SEQ ID NO
JBT2494	Ac-FQSKpNVH-Tle-D[cYF-Hcy-]RL-Aib-AKL-NH2	2,84	0,0020	88	4209
JBT2495	Ac-FQSKpNVH-Tle-D[cYFC]RL-Aib-AKL-NH2	3,48	0,0021	90	4210
JBT2496	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKLC(Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKLK(Ttds-Maleiimidopropionil)-NH2)--NH2	0,75			4211
JBT2497	Ac-FQSKpNVH-Tle-D[-hcy-YF-Hcy-]RL-Aib-AKL-NH2	7,16			4212
JBT2498	Ac-FQSKpNVH-Tle-D[-hcy-YFC]RL-Aib-AKL-NH2	7,59			4213
JBT2499	Ac-FQSKpNVHVP[cYF-Hcy-]RL-Aib-AKL-NH2	3,89			4214
JBT2500	Ac-FQSKpNVH-Tle-DcY-Bta--Hcy-RL-Aib-AKL-NH2	6,03			4215
JBT2501	Ac-FQSKp-C(Acm)-VH-Tle-DcY-Bta--Hcy-RL-Aib-AKL-NH2	3,89			4216
JBT2502	Ac-FQSKp-C(NEM)-VH-Tle-DaY-Bta-ERL-Aib-AKL-NH2	4,1			4217
JBT2503	Ac-FQSKp-C(NEM)-VHVPaY-Bta-ERL-Aib-AKL-NH2	5,04			4218
JBT2504	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFER-Aml--Aib-AKL-NH2	9,43			4219
JBT2505	Ac-FQSKp-Eci-VHVPaYFERL-Aib-AKL-NH2	5,82			4220
JBT2506	Ac-FQSKp-Eea-VHVPaYFERL-Aib-AKL-NH2	6,01			4221
JBT2507	Ac-FQSKp-Eec-VHVPaYFERL-Aib-AKL-NH2	9,71			4222
JBT2508	Ac-FQSKp-Eef-VHVPaYFERL-Aib-AKL-NH2	31,05			4223
JBT2509	Ac-FQSKp-Nif-VHVPaYFERL-Aib-AKL-NH2	19,69			4224
JBT2510	Ac-FQSKp-Eew-VHVPaYFERL-Aib-AKL-NH2	8,86			4225
JBT2511	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaY-Bta-ERL-Aib-cKL-Cea-	189,24			4226
JBT2512	Ac-FQSKp-C(Acm)-VH-Tle-DaY-Bta-ERL-Aib-cKL-Cea-	157,63			4227
JBT2513	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-[-hcy-KL-Cea-]	317,99			4228
JBT2514	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-cKL-Hcy--NH2	132,62			4229
JBT2515	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-[cKLC]-NH2	579,9			4230
JBT2516	Ac-FQSKpNVH-Tle-DaYFERL-Aib-[cKLc]-NH2	472,87			4231
JBT2517	Ac-FQSKpNVHVPaY-Bta-ERL-Aib-cKL-Cea-	269,09			4232
JBT2518	Ac-FQSKpNVHVPcY-Bta--Hcy-RL-Aib-AKL-NH2	10,78			4233

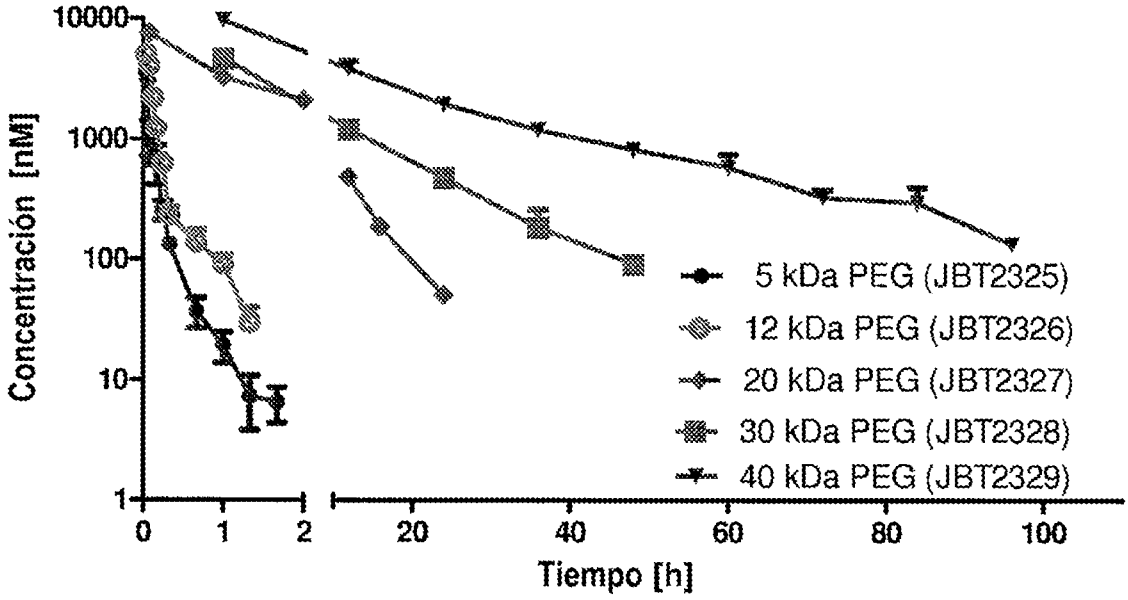


FIGURA 63

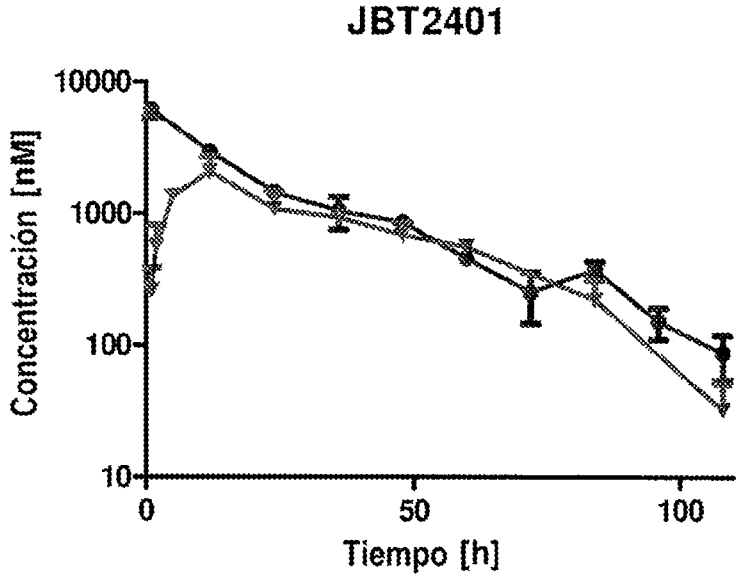


FIGURA 64A

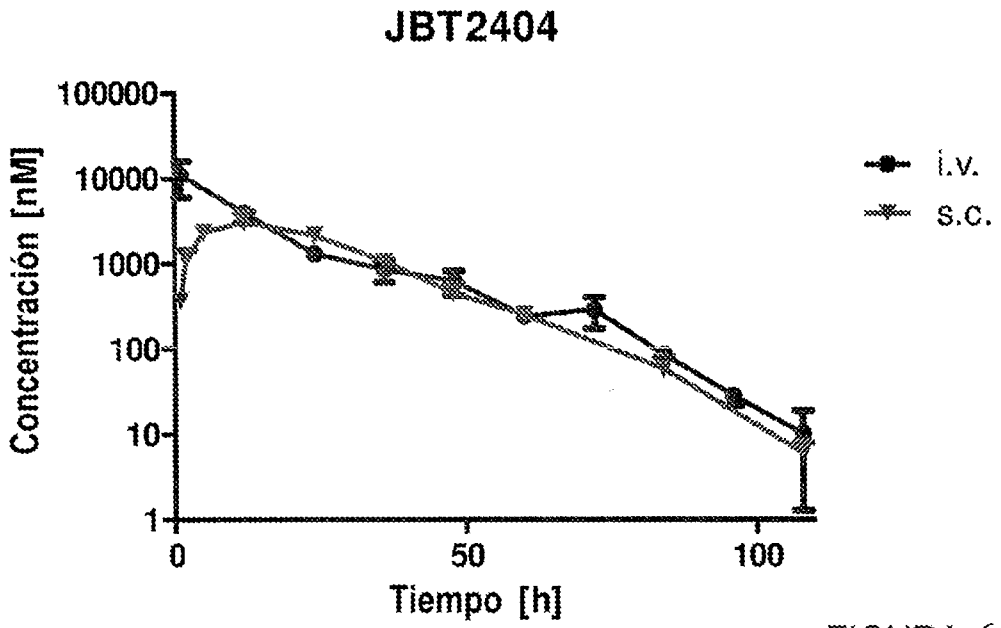


FIGURA 64B

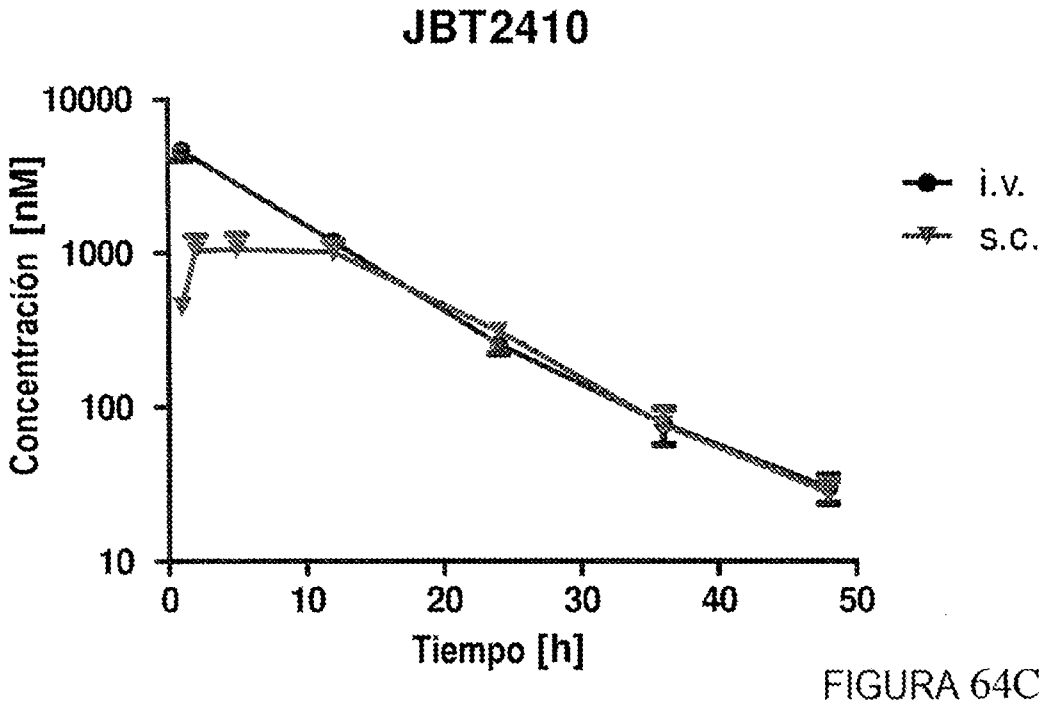
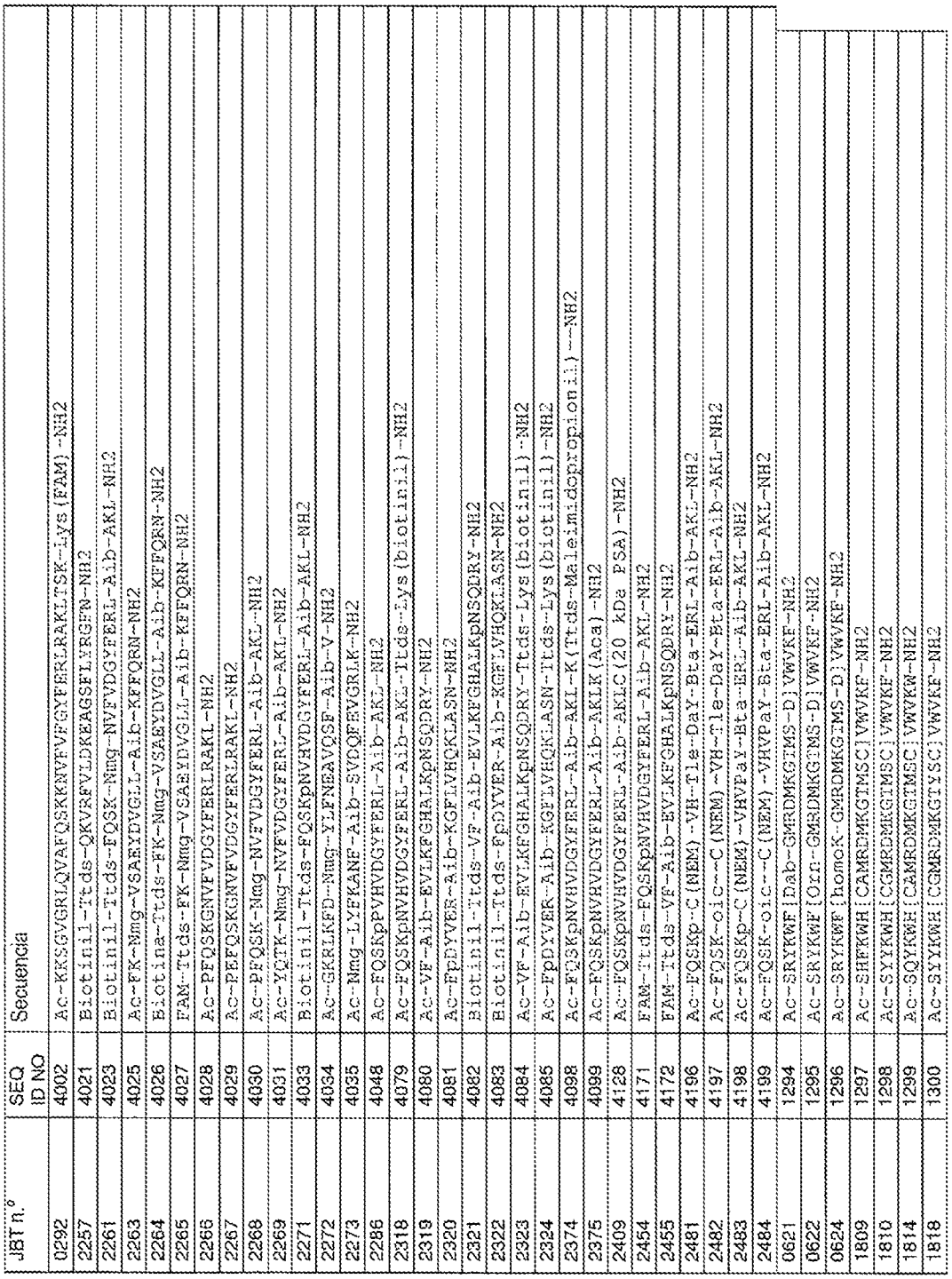


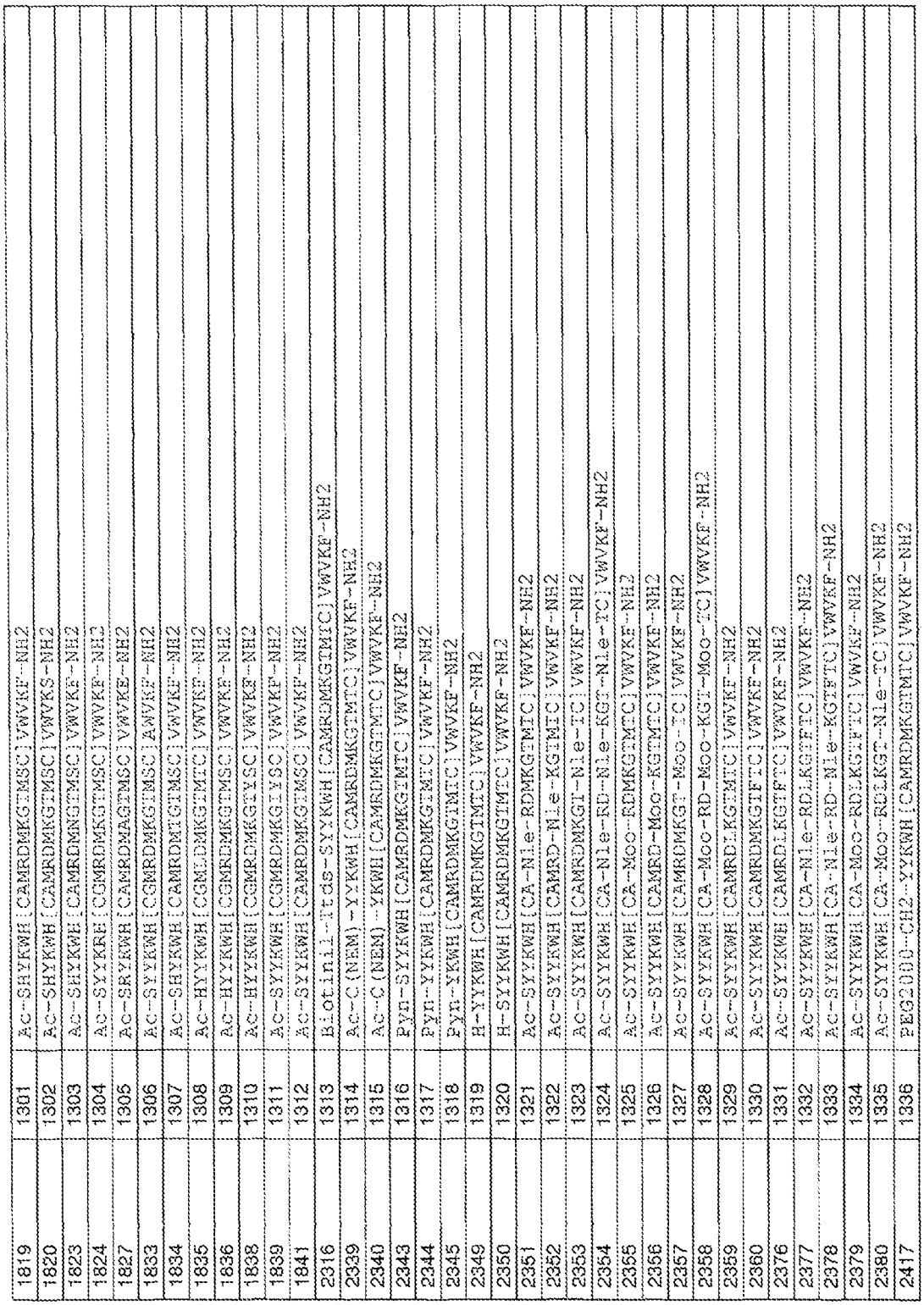
FIGURA 64C

FIGURA 65



JBT n.º	SEQ ID NO	Secuencia
0292	4002	Ac-KRSGVGRLQVAFQSKENVFVFGYFERLRAKLTSK-Lys(FAM)-NH2
2257	4021	Biotinil-Ttds-QKVRAFVLDREAGSFLYRGFN-NH2
2261	4023	Biotinil-Ttds-FQSK-Nmg-NVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2
2263	4025	Ac-FK-Nmg-VSAEYDVGLL-Aib-KFFQRN-NH2
2264	4026	Biotina-Ttds-FK-Nmg-VSAEYDVGLL-Aib-KFFQRN-NH2
2265	4027	FAM-Ttds-FK-Nmg-VSAEYDVGLL-Aib-KFFQRN-NH2
2266	4028	Ac-PFQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2
2267	4029	Ac-PEFQSKGNVFVDGYFERLRAKL-NH2
2268	4030	Ac-PFQSK-Nmg-NVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2
2269	4031	Ac-YQTK-Nmg-NVFVDGYFERL-Aib-AKL-NH2
2271	4033	Biotinil-Ttds-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2
2272	4034	Ac-GKRLKFD-Nmg-YLFNEAVQSF-Aib-V-NH2
2273	4035	Ac-Nmg-LYFKANF-Aib-SVDQFFEVGRLK-NH2
2286	4048	Ac-FQSKpPVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2
2318	4079	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKL-Ttds-Lys(biotinil)-NH2
2319	4080	Ac-VF-Aib-EVLKFGHALKpNSQDRY-NH2
2320	4081	Ac-FpDYVER-Aib-KGFIVHQKLASN-NH2
2321	4082	Biotinil-Ttds-VF-Aib-EVLKFGHALKpNSQDRY-NH2
2322	4083	Biotinil-Ttds-FpDYVER-Aib-KGFIVHQKLASN-NH2
2323	4084	Ac-VF-Aib-EVLKFGHALKpNSQDRY-Ttds-Lys(biotinil)-NH2
2324	4085	Ac-FpDYVER-Aib-KGFIVHQKLASN-Ttds-Lys(biotinil)-NH2
2374	4098	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKL-K(Ttds-Maleimidopropionil)-NH2
2375	4099	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKLK(Aca)-NH2
2409	4128	Ac-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKLC(20 kDa PSA)-NH2
2454	4171	FAM-Ttds-FQSKpNVHVDGYFERL-Aib-AKL-NH2
2455	4172	FAM-Ttds-VF-Aib-EVLKFGHALKpNSQDRY-NH2
2481	4196	Ac-FQSKp-C(NEM)-VH-Tle-DaY-Bta-ERL-Aib-AKL-NH2
2482	4197	Ac-FQSK-oic--C(NEM)-VH-Tle-DaY-Bta-ERL-Aib-AKL-NH2
2483	4198	Ac-FQSKp-C(NEM)-VHVPaY-Bta-ERL-Aib-AKL-NH2
2484	4199	Ac-FQSK-oic--C(NEM)-VHVPaY-Bta-ERL-Aib-AKL-NH2
0621	1294	Ac-SRYKWF[Dab-GMRDMKGTMS-D]VWVKF-NH2
0622	1295	Ac-SRYKWF[Orn-GMRDMKGTMS-D]VWVKF-NH2
0624	1296	Ac-SRYKWF[homoK-GMRDMKGTMS-D]VWVKF-NH2
1809	1297	Ac-SHFKWH[CAMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2
1810	1298	Ac-SYYKWH[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2
1814	1299	Ac-SQYKWH[CAMRDMKGTMSC]VWVKW-NH2
1818	1300	Ac-SYYKWH[CGMRDMKGTYSC]VWVKF-NH2

FIGURA 65



1819	1301	Ac-SHYKWH[CAMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2
1820	1302	Ac-SHYKWH[CAMRDMKGTMSC]VWYKS-NH2
1823	1303	Ac-SHYKWH[CAMRDMNGTMSC]VWVKF-NH2
1824	1304	Ac-SYYKRF[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2
1827	1305	Ac-SRYKWH[CAMRDMAGTMSC]VWVKE-NH2
1833	1306	Ac-SYYKWH[CGMRDMKGTMSC]AWVKF-NH2
1834	1307	Ac-SHYKWH[CAMRDMTGTMSC]VWVKF-NH2
1835	1308	Ac-HYYKWH[CGMLDMKGTMTC]VWVKF-NH2
1836	1309	Ac-HYYKWH[CGMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2
1838	1310	Ac-HYYKWH[CGMRDMKGTYSC]VWVKF-NH2
1839	1311	Ac-SYYKWH[CGMRDMKGIYSC]VWVKF-NH2
1841	1312	Ac-SYYKWH[CAMRDMKGTMSC]VWVKF-NH2
2316	1313	Biotinil-Ttds-SYYKWH[CAMRDMKGTMTC]VWVKF-NH2
2339	1314	Ac-C(NEM)-YYKWH[CAMRDMKGTMTC]VWVKF-NH2
2340	1315	Ac-C(NEM)-YKWH[CAMRDMKGTMTC]VWVKF-NH2
2343	1316	Pyn-SYYKWH[CAMRDMKGTMTC]VWVKF-NH2
2344	1317	Pyn-YYKWH[CAMRDMKGTMTC]VWVKF-NH2
2345	1318	Pyn-YKWH[CAMRDMKGTMTC]VWVKF-NH2
2349	1319	H-YYKWH[CAMRDMKGTMTC]VWVKF-NH2
2350	1320	H-SYYKWH[CAMRDMKGTMTC]VWVKF-NH2
2351	1321	Ac-SYYKWH[CA-Nle-RDMKGTMTC]VWVKF-NH2
2352	1322	Ac-SYYKWH[CAMRD-Nle-KGTMTC]VWVKF-NH2
2353	1323	Ac-SYYKWH[CAMRDMKGT-Nle-TC]VWVKF-NH2
2354	1324	Ac-SYYKWH[CA-Nle-RD-Nle-KGT-Nle-TC]VWVKF-NH2
2355	1325	Ac-SYYKWH[CA-Moo-RDMKGTMTC]VWVKF-NH2
2356	1326	Ac-SYYKWH[CAMRD-Moo-KGTMTC]VWVKF-NH2
2357	1327	Ac-SYYKWH[CAMRDMKGT-Moo-TC]VWVKF-NH2
2358	1328	Ac-SYYKWH[CA-Moo-RD-Moo-KGT-Moo-TC]VWVKF-NH2
2359	1329	Ac-SYYKWH[CAMRDLKGTMTC]VWVKF-NH2
2360	1330	Ac-SYYKWH[CAMRDMKGTFTC]VWVKE-NH2
2376	1331	Ac-SYYKWH[CAMRDLKGTFTC]VWVKF-NH2
2377	1332	Ac-SYYKWH[CA-Nle-RDLKGTFTC]VWVKF-NH2
2378	1333	Ac-SYYKWH[CA-Nle-RD-Nle-KGTFTC]VWVKF-NH2
2379	1334	Ac-SYYKWH[CA-Moo-RDLKGTFTC]VWVKF-NH2
2380	1335	Ac-SYYKWH[CA-Moo-RDLKGT-Nle-TC]VWVKF-NH2
2417	1336	PEG2000-CH2-YYKWH[CAMRDMKGTMTC]VWVKF-NH2