

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 901 704**

(51) Int. Cl.:

**A61P 3/00** (2006.01)  
**A61P 3/12** (2006.01)  
**C07K 14/575** (2006.01)  
**A61K 38/00** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.03.2014 PCT/US2014/030352**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14145561**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2014 E 14763104 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.09.2021 EP 2968443**

---

**(54) Título: Análogos de hepcidina y usos de los mismos**

(30) Prioridad:

**15.03.2013 US 201361800048 P  
15.03.2013 US 201361800284 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**23.03.2022**

(73) Titular/es:

**PROTAGONIST THERAPEUTICS, INC. (100.0%)  
7707 Gateway Boulevard, Suite 140  
Newark, CA 94560-1160, US**

(72) Inventor/es:

**SMYTHE, MARK LESLIE;  
BOURNE, GREGORY THOMAS;  
VINK, SIMONE;  
FREDERICK, BRIAN T.;  
MADALA, PRAVEEN;  
TOFTENG SHELTON, ANNE PERNILLE y  
FOG, JACOB ULRIK**

(74) Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**ES 2 901 704 T3**

---

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

**DESCRIPCIÓN**

Análogos de hepcidina y usos de los mismos

**5 Declaración relativa al listado de secuencias**

El listado de secuencias asociado a esta solicitud se proporciona en formato de texto en lugar de como copia en papel y se incorpora por referencia a la memoria descriptiva. El nombre del archivo de texto que contiene el listado de secuencias es PRTH\_001\_01WO\_ST25.txt. El archivo de texto pesa 126 KB, fue creado el 17 de marzo de 2014 y se presenta en formato electrónico a través de EFS-Web.

**10 Campo de la invención**

La presente invención se refiere, entre otros, a ciertos análogos peptídicos de hepcidina, que incluyen péptidos y dímeros de los mismos, así como a composiciones que comprenden los péptidos y dímeros peptídicos, y al uso de los péptidos y dímeros peptídicos en el tratamiento y/o la prevención de varias enfermedades, afecciones o trastornos, que incluye el tratamiento y/o la prevención de enfermedades por sobrecarga de hierro que incluyen la hemocromatosis hereditaria, las anemias por acumulación de hierro y otras afecciones y trastornos descritos en esta memoria.

**20 Antecedentes**

La hepcidina (también denominada LEAP-1), una hormona peptídica producida por el hígado, es un regulador de la homeostasis del hierro en los seres humanos y otros mamíferos. La hepcidina actúa uniéndose a su receptor, el canal de exportación de hierro ferroportina, lo que causa su internalización y degradación. La hepcidina humana es un péptido de 25 aminoácidos (Hep25). Véanse los documentos Krause et al. (2000) FEBS Lett 480:147-150 y Park et al. (2001) J Biol Chem 276:7806-7810 La estructura de la forma bioactiva de 25 aminoácidos de la hepcidina es una horquilla simple con 8 cisteínas que forman 4 enlaces disulfuro, como se describe en el documento Jordan et al. J Biol Chem 284:24155-67. La región aminoterminal es necesaria para la función reguladora del hierro y la delección de 5 residuos aminoacídicos aminotérminales da como resultado una pérdida de la función reguladora del hierro. Véase el documento Nemeth et al. (2006) Blood 107:328-33

La actividad anómala de la hepcidina está asociada a enfermedades por sobrecarga de hierro, que incluyen la hemocromatosis hereditaria (HH) y las anemias por acumulación de hierro. La hemocromatosis hereditaria es una enfermedad genética por sobrecarga de hierro causada principalmente por el déficit de hepcidina o, en algunos casos, por la resistencia a la hepcidina. Esto permite una absorción excesiva del hierro de la dieta y el desarrollo de sobrecarga de hierro. Las manifestaciones clínicas de la HH pueden incluir enfermedad hepática (p. ej., cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular), diabetes y fallo cardiaco. Actualmente, el único tratamiento para la HH es la flebotomía regular, que es muy molesta para los pacientes. Las anemias por acumulación de hierro son anemias hereditarias con eritropoyesis inefectiva, tal como la β-talasemia, que van acompañadas de una sobrecarga de hierro importante. Las complicaciones de la sobrecarga de hierro son la causa principal de morbilidad y mortalidad en estos pacientes. El déficit de hepcidina es la causa principal de sobrecarga de hierro en los pacientes no transfundidos y contribuye a la sobrecarga de hierro en los pacientes transfundidos. El tratamiento actual para la sobrecarga de hierro en estos pacientes es la quelación del hierro, que es muy complicada, a veces inefectiva, y va acompañada de efectos secundarios frecuentes.

La hepcidina tiene varias limitaciones que restringen su uso como fármaco, que incluyen un procedimiento de síntesis difícil debido en parte a la agregación y precipitación de la proteína durante el plegamiento, que a su vez conduce a un coste alto de los productos. Lo que se necesita en la técnica son compuestos que tengan actividad de hepcidina y que también posean otras propiedades físicas beneficiosas, tales como solubilidad, estabilidad y/o potencia mejoradas, de manera que los productos biológicos similares a la hepcidina puedan producirse de manera asequible y utilizarse para tratar enfermedades y trastornos relacionados con la hepcidina tales como, por ejemplo, los descritos en esta memoria.

La presente invención aborda dichas necesidades, proporcionando nuevos análogos peptídicos, y dímeros de los mismos, que tienen actividad de hepcidina y que también tienen otras propiedades beneficiosas que hacen que los péptidos de la presente invención sean alternativas adecuadas a la hepcidina.

**60 Breve resumen de la invención**

La presente invención se refiere en general a péptidos que presentan actividad de hepcidina y a procedimientos para utilizarlos.

La invención proporciona péptidos, que pueden estar aislados y/o purificados, que comprenden, que consisten esencialmente en, o que consisten en, la fórmula estructural I siguiente:



o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde

R<sup>1</sup> es hidrógeno, un alquilo C1-C6, arilo C6-C12, aril C6-C12-alquilo C1-C6, alcanoílo C1-C20 (por ejemplo, metilo, acetilo, formilo, benzoílo o trifluoroacetilo, ácido isovalérico, ácido isobutírico, ácido octanoico, ácido láurico y ácido hexadecanoico, ácido  $\gamma$ -Glu-hexadecanoico) o pGlu,

R<sup>2</sup> es -NH<sub>2</sub> u -OH;

X es una secuencia peptídica que tiene la fórmula (Ic)

X1-Thr-His-X4-X5-Cys-Ile-X8-Phe-X10 (Ic) (SEQ ID NO: 3)

10 donde

X1 es Asp, Ida o está ausente;

X4 es Phe, Dpa;

X5 es Pro;

X8 es Ile, Lys, Arg, Phe, Glu o Gln o Dapa;

X10 está ausente;

e

Y está ausente o Y es un péptido que tiene la fórmula (IIa)

20 Y1-Y2-Y3-Y4-Y5-Y6-Y7-Y8-Y9-Y10-Y11-Y12-Y13-Y14-Y15 (IIa) (SEQ ID NO: 5)

donde

Y1 es Gly, Glu, Lys, Ser o está ausente;

Y2 es Pro, Ala, Cys, Gly o está ausente;

Y3 es Arg, Lys, Pro, Gly, His, Ala, Trp o está ausente;

Y4 es Ser, Ala o está ausente;

Y5 es Lys, Arg o está ausente;

Y6 es Gly, Ser, Lys, Ile, Arg, Ala, Pro, Val o está ausente;

Y7 es Trp, Val o está ausente;

Y8 es Val, Thr, Tyr, Ala, Glu, Lys, Asp o está ausente;

Y9 es Cys, Tyr o está ausente;

Y10 es Met, Lys, Arg, Tyr o está ausente;

Y11 es Arg, Met, Cys, Lys o está ausente;

Y12 es Arg, Lys, Ala o está ausente;

Y13 es Arg, Cys, Lys, Val o está ausente;

Y14 es Arg, Lys, Pro, Cys, Thr o está ausente; e

Y15 es Thr, Arg o está ausente;

donde el péptido de fórmula (I) comprende dos o más residuos de cisteína; opcionalmente,

40 donde el péptido está conjugado a uno o más restos químicos adicionales; y

donde el péptido, o la sal o el solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, tiene actividad de hepcidina.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) comprende dos o más residuos de cisteína, donde al menos dos de dichos residuos de cisteína están enlazados mediante un enlace disulfuro.

45

En esta memoria se describen además péptidos, que pueden estar aislados y/o purificados, que comprenden, que consisten esencialmente en, o que consisten en, la fórmula estructural I' siguiente:

R<sup>1</sup>-X'-Y'-R<sup>2</sup> (I') (SEQ ID NO: 21)

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos,

50 donde

R<sup>1</sup> es hidrógeno, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, aril C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcanoílo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> (por ejemplo, metilo, acetilo, formilo, benzoílo o trifluoroacetilo, ácido isovalérico, ácido isobutírico, ácido octanoico, ácido láurico y ácido hexadecanoico, ácido  $\gamma$ -Glu-hexadecanoico) o pGlu, añadido al extremo amínico, y que incluye versiones PEGiladas (por ejemplo, PEG3 a PEG11), solas o como espaciadores de cualquiera de los anteriores;

R<sup>2</sup> es -NH<sub>2</sub> u -OH;

X' es una secuencia peptídica que tiene la fórmula Ia'

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10 (Ia') (SEQ ID NO: 13)

60

donde

X1 es Asp, Glu, Ala, Gly, Thr, Ida, pGlu, bhAsp, D-Asp, Tyr, Leu o está ausente;

X2 es Thr, Ala, Aib, D-Thr, Arg o está ausente;

X3 es His, Ala, D-His o Lys;

X4 es Phe, Ala, Dpa, bhPhe o D-Phe;

65 X5 es Pro, Glu, Ser, Gly, Arg, Lys, Val, Ala, D-Pro, bhPro, Sarc, Abu o está ausente;

X6 es Ile, Cys, Arg, Leu, Lys, His, Glu, D-Ile, D-Arg, D-Cys, Val, Ser o Ala;  
 X7 es Cys, Ile, Ala, Leu, Val, Ser, Phe, Dapa, D-Ile o D-Cys;  
 X8 es Ile, Lys, Arg, Ala, Gln, Phe, Glu, Asp, Tyr, Ser, Leu, Val, D-Ile, D-Lys, D-Arg o Dapa;  
 X9 es Phe, Ala, Ile, Tyr, Lys, Arg, bhPhe o D-Phe; y  
 5 X10 es Lys, Phe o está ausente;  
 y siempre que, si Y' está ausente, X7 es Ile;

Y' es una secuencia peptídica que tiene la fórmula IIa'

Y1-Y2-Y3-Y4-Y5-Y6-Y7-Y8-Y9-Y10-Y11-Y12-Y13-Y14-Y15 (IIa') (SEQ ID NO: 16)

10 donde

Y1 es Gly, Cys, Ala, Phe, Pro, Glu, Lys, D-Pro, Val, Ser o está ausente;  
 Y2 es Pro, Ala, Cys, Gly o está ausente;  
 Y3 es Arg, Lys, Pro, Gly, His, Ala, Trp o está ausente;  
 15 Y4 es Ser, Arg, Gly, Trp, Ala, His, Tyr o está ausente;  
 Y5 es Lys, Met, Arg, Ala o está ausente;  
 Y6 es Gly, Ser, Lys, Ile, Ala, Pro, Val o está ausente;  
 Y7 es Trp, Lys, Gly, Ala, Ile, Val o está ausente;  
 Y8 es Val, Thr, Gly, Cys, Met, Tyr, Ala, Glu, Lys, Asp, Arg o está ausente;  
 20 Y9 es Cys, Tyr o está ausente;  
 Y10 es Met, Lys, Arg, Tyr o está ausente;  
 Y11 es Arg, Met, Cys, Lys o está ausente;  
 Y12 es Arg, Lys, Ala o está ausente;  
 25 Y13 es Arg, Cys, Lys, Val o está ausente;  
 Y14 es Arg, Lys, Pro, Cys, Thr o está ausente; e  
 Y15 es Thr, Arg o está ausente;

donde dicho compuesto de fórmula I' está opcionalmente PEGilado en R<sup>1</sup>, X' o Y'; y

30 donde dicho compuesto de fórmula I' comprende dos o más residuos de cisteína, estando al menos dos de dichos residuos de cisteína enlazados mediante un enlace disulfuro.

El compuesto de fórmula I' puede comprender un resto R<sup>1</sup> que es hidrógeno, ácido isovalérico, ácido isobutírico o acetilo.

35 El compuesto de fórmula I' puede comprender un péptido X' de fórmula Ia', como se describe en esta memoria, donde

X1 es Asp, Ala, Ida, pGlu, bhAsp, Leu, D-Asp o está ausente;  
 X2 es Thr, Ala o D-Thr;  
 X3 es His, Lys, D-His o Lys;  
 40 X4 es Phe, Ala, Dpa o D-Phe;  
 X5 es Pro, Gly, Arg, Lys, Ala, D-Pro o bhPro;  
 X6 es Ile, Cys, Arg, Lys, D-Ile o D-Cys;  
 X7 es Cys, Ile, Leu, Val, Phe, D-Ile o D-Cys;  
 X8 es Ile, Arg, Phe, Gln, Lys, Glu, Val, Leu o D-Ile;  
 45 X9 es Phe o bhPhe; y  
 X10 es Lys, Phe o está ausente.

El compuesto de fórmula I' puede comprender un péptido X' de fórmula Ib':

X1-Thr-His-X4-X5-X6-X7-X8-Phe-X10 (Ib')

50 donde

X1 es Asp, Ida, pGlu, bhAsp o está ausente;  
 X4 es Phe o Dpa;  
 X5 es Pro o bhPro;  
 55 X6 es Ile, Cys o Arg;  
 X7 es Cys, Ile, Leu o Val;  
 X8 es Ile Lys, Glu, Phe, Gln o Arg; y  
 X10 es Lys o está ausente.

60 El compuesto de fórmula I' puede comprender un péptido X' de fórmula Ic':

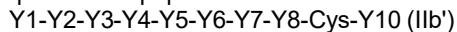
X1-Thr-His-X4-X5-Cys-Ile-X8-Phe-X10 (Ic')

donde

X1 es Asp, Ida, pGlu, bhAsp o está ausente;  
 X4 es Phe o Dpa;  
 65 X5 es Pro o bhPro;

X8 es Ile Lys, Glu, Phe, Gln o Arg; y  
X10 es Lys o está ausente.

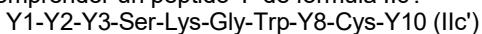
El compuesto de fórmula I' puede comprender un péptido Y' de fórmula IIb':



donde

Y1 es Gly, Ala, Lys, Pro o D-Pro;  
Y2 es Pro, Ala o Gly;  
Y3 es Arg, Ala, Lys o Trp;  
Y4 es Ser, Gly o Ala;  
Y5 es Lys, Met, Arg o Ala;  
Y6 es Gly, Arg o Ala;  
Y7 es Trp o Ala;  
Y8 es Val, Thr, Ala o Glu; e  
Y10 es Met, Lys o está ausente.

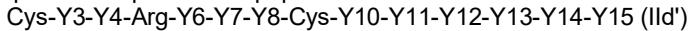
El compuesto de fórmula I' puede comprender un péptido Y' de fórmula IIc':



donde

Y1 es Gly, Pro o D-Pro;  
Y2 es Pro o Gly;  
Y3 es Arg o Lys;  
Y8 es Val o Thr; e  
Y10 es Met, Lys o está ausente.

El compuesto de fórmula I' puede comprender un péptido Y' de fórmula IIId':



donde

Y1 es Val, Ala o está ausente;  
Y3 es Gly, Pro o está ausente;  
Y4 es His, Trp o Tyr; Y6 es Ser, Gly o Pro;  
Y7 es Ile, Gly o Lys;  
Y8 es Gly, Met o está ausente;  
Y10 es Tyr o Cys;  
Y11 es Arg, Lys, Met o Ala;  
Y12 es Arg o Ala;  
Y13 es Cys, Val o está ausente;  
Y14 es Cys, Lys, Pro, Arg, Thr o está ausente; e  
Y15 es Arg, Thr o está ausente.

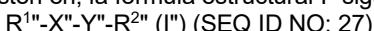
El compuesto de fórmula I' puede comprender un péptido Y' de fórmula IIle':



donde

Y3 es Gly o está ausente;  
Y6 es Ser o Pro;  
Y7 es Ile o Lys;  
Y8 es Gly o está ausente;  
Y12 es Arg o Ala;  
Y13 es Cys, Val o está ausente;  
Y14 es Cys, Arg, Thr o está ausente; e  
Y15 es Arg o está ausente.

En esta memoria se describen además péptidos, que pueden estar aislados y/o purificados, que comprenden, que consisten esencialmente en, o que consisten en, la fórmula estructural I" siguiente:



o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde

R<sup>1"</sup> es hidrógeno, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, aril C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcanoílo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> (por ejemplo, metilo, acetilo, formilo, benzoílo o trifluoroacetilo, ácido isovalérico, ácido isobutírico, ácido octanoico, ácido láurico y ácido hexadecanoico, ácido γ-Glu-hexadecanoico) o pGlu, añadido al extremo amínico, y que incluye versiones PEGiladas (por ejemplo, PEG3 a PEG11), solas o como espaciadores de cualquiera de los anteriores;  
R<sup>2"</sup> es -NH<sub>2</sub> u -OH;

X" es una secuencia peptídica que tiene la fórmula Ia"

X1-X2-X3 -X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10 (Ia") (SEQ ID NO: 22)

donde

- 5 X1 es Asp, Glu, Ala, Gly, Thr, Ida, pGlu, bhAsp, D-Asp, Tyr, Leu o está ausente;
- X2 es Thr, Ala, Aib, D-Thr, Arg o está ausente;
- X3 es His, Ala, D-His o Lys;
- X4 es Phe, Ala, Dpa, bhPhe o D-Phe;
- 10 X5 es Pro, Glu, Ser, Gly, Arg, Lys, Val, Ala, D-Pro, bhPro, Sarc, Abu o está ausente;
- X6 es Ile, Cys, Arg, Leu, Lys, His, Glu, D-Ile, D-Arg, D-Cys, Val, Ser o Ala;
- X7 es Cys, Ile, Ala, Leu, Val, Ser, Phe, Dapa, D-Ile o D-Cys;
- X8 es Ile, Lys, Arg, Ala, Gln, Phe, Glu, Asp, Tyr, Ser, Leu, Val, D-Ile, D-Lys, D-Arg o Dapa;
- 15 X9 es Phe, Ala, Ile, Tyr, Lys, Arg, bhPhe o D-Phe; y
- X10 es Lys, Phe o está ausente;
- y siempre que, si Y" está ausente, X7 es Ile.

El compuesto de fórmula I" puede estar PEGilado en R<sup>1</sup>", X" o Y".

- 20 El compuesto de fórmula I" puede comprender dos o más residuos de cisteína, estando al menos dos de dichos residuos de cisteína enlazados mediante un enlace disulfuro.

El compuesto de fórmula I" puede comprender un R<sup>1</sup>" que es hidrógeno, ácido isovalérico, ácido isobutírico o acetilo.

- 25 El compuesto de fórmula I" puede comprender un péptido X" de fórmula Ia" como se describe en esta memoria,
- donde

- 30 X1 es Asp, Ala, Ida, pGlu, bhAsp, Leu, D-Asp o está ausente;
- X2 es Thr, Ala o D-Thr;
- X3 es His, Lys, D-His o Lys;
- X4 es Phe, Ala o Dpa;
- X5 es Pro, Gly, Arg, Lys, Ala, D-Pro o bhPro;
- X6 es Ile, Cys, Arg, Lys, D-Ile o D-Cys;
- 35 X7 es Cys, Ile, Leu, Val, Phe, D-Ile o D-Cys;
- X8 es Ile, Arg, Phe, Gln, Lys, Glu, Val, Leu o D-Ile;
- X9 es Phe o bhPhe; y
- X10 es Lys o está ausente.

El compuesto de fórmula I" puede comprender un péptido X" de fórmula Ib":

X1-Thr-His-X4-X5-X6-X7-X8-Phe-X10 (Ib")

donde

- 40 X1 es Asp, Ida, pGlu, bhAsp o está ausente;
- X4 es Phe o Dpa;
- 45 X5 es Pro o bhPro;
- X6 es Ile, Cys o Arg;
- X7 es Cys, Ile, Leu o Val;
- X8 es Ile, Lys, Glu, Phe, Gln o Arg; y
- X10 es Lys, Phe o está ausente.

- 50 El compuesto de fórmula I" puede comprender un péptido X" de fórmula Ic":

X1-Thr-His-X4-X5-Cys-Ile-X8-Phe-X10 (Ic")

donde

- 55 X1 es Asp, Ida, pGlu, bhAsp o está ausente;
- X4 es Phe o Dpa;
- X5 es Pro o bhPro;
- X8 es Ile, Lys, Glu, Phe, Gln o Arg; y
- X10 es Lys o está ausente.

- 60 El compuesto de fórmula I" puede comprender un péptido Y" de fórmula IIa":

Y1-Y2-Y3-Y4-Y5-Y6-Y7-Y8-Cys-Y10 (IIa") (SEQ ID NO: 25)

donde

- 65 Y1 es Gly, Ala, Lys, Pro o D-Pro;
- Y2 es Pro, Ala o Gly;

Y3 es Arg, Ala, Lys o Trp;  
 Y4 es Ser, Gly o Ala;  
 Y5 es Lys, Met, Arg o Ala;  
 Y6 es Gly, Arg o Ala;  
 5 Y7 es Trp, Ala o está ausente;  
 Y8 es Val, Thr, Lys, Ala, Glu o está ausente; e  
 Y10 es Met, Lys o está ausente.

10 El compuesto de fórmula I" puede comprender un péptido Y" de fórmula IIb":  
 Y1-Y2-Y3-Ser-Lys-Gly-Trp-Y8-Cys-Y10 (IIb")

donde

15 Y1 es Gly, Pro o D-Pro;  
 Y2 es Pro, Gly;  
 Y3 es Arg, Lys;  
 Y8 es Val o Thr; e  
 Y10 es Met, Lys o está ausente.

20 En esta memoria se describen además dímeros, por ejemplo, homodímeros, de cualquiera de los péptidos de la presente invención, así como de los péptidos descritos en esta memoria.

En algunas realizaciones, los péptidos o dímeros de la presente invención presentan actividad de hepcidina. En algunas realizaciones, los péptidos o dímeros unen ferroportina, por ejemplo, ferroportina humana.

25 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona procedimientos para unir una ferroportina o inducir la internalización y degradación de la ferroportina que comprenden poner en contacto la ferroportina con al menos un péptido, un dímero o una composición como se describen esta memoria.

30 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones que comprenden al menos un péptido o dímero como se describen en esta memoria.

Se describe además en esta memoria un procedimiento para fabricar medicamentos que comprenden al menos un péptido o dímero, como se describen en esta memoria, para el tratamiento de enfermedades del metabolismo del hierro, tales como enfermedades por sobrecarga de hierro.

35 También se proporciona el péptido, o la sal o el solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad del metabolismo del hierro en un sujeto, tal como un sujeto mamífero, por ejemplo, un sujeto humano, que comprende administrar al menos un péptido, un dímero o una composición, como se describen en esta memoria, al sujeto. En algunas realizaciones, el péptido o dímero se administra en una cantidad terapéuticamente efectiva. En algunas realizaciones, la enfermedad del metabolismo del hierro es una enfermedad por sobrecarga de hierro.

40 Se describe además en esta memoria un procedimiento para fabricar un péptido o dímero peptídico de la presente invención de forma sintética. Se describe además en esta memoria un procedimiento para fabricar un péptido o dímero peptídico de la presente invención de forma recombinante.

45 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un análogo peptídico (por ejemplo, un péptido o dímero de la presente invención), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como se describen en esta memoria, en combinación con uno o más análogos peptídicos (por ejemplo, un péptido de la presente invención o un dímero como se describe en esta memoria), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se describen en esta memoria, junto con un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

55 Se describe además en esta memoria un procedimiento para fabricar un compuesto o una composición farmacéutica como se describen en esta memoria.

60 Se describe además en esta memoria un dispositivo que comprende al menos un análogo peptídico (por ejemplo, un péptido o dímero de la presente invención), o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para la administración del análogo peptídico a un sujeto.

65 Se describen además en esta memoria kits que comprenden al menos un péptido, un dímero o una composición, como se describen en esta memoria, envasados junto con un reactivo, un dispositivo, material instructivo o una combinación de los mismos.

70 Se describen además en esta memoria complejos que comprenden al menos un péptido o dímero, como se describen en esta memoria, unido a una ferroportina, por ejemplo, una ferroportina humana, o un anticuerpo, tal como un

anticuerpo que une específicamente un péptido como se describe en esta memoria, Hep25, o una combinación de los mismos.

Tanto la descripción general anterior como la descripción detallada siguiente son meramente ejemplares y explicativas y no están destinadas a proporcionar una explicación adicional de la invención como se reivindica. Los dibujos adjuntos se incluyen para proporcionar una comprensión adicional de la invención y se incorporan en esta memoria descriptiva y forman parte de ella, ilustran varias realizaciones de la invención y, junto con la descripción, sirven para explicar los principios de la invención.

#### 10 Breve descripción de los dibujos

La **figura 1** muestra los resultados de un ensayo de actividad *in vitro* que mide la inducción de la degradación de la proteína ferroportina humana. Se presentan las curvas de respuesta a la dosis para el compuesto n.º 1 en comparación con la hepcidina y el control de minihepcidina.

15 La **figura 2** muestra los cambios dependientes del tiempo en el hierro sérico después de la exposición del animal al vehículo, al compuesto n.º 2 y al compuesto de referencia RI-minihepcidina. Las respuestas se normalizan a los niveles iniciales ( $t = 0$ ).

20 La **figura 3** muestra la reducción relativa del hierro sérico, con respecto al control de vehículo, medida con el compuesto n.º 2, así como con el compuesto de referencia RI-minihepcidina en los intervalos de 0, 30, 60, 120, 240 y 360 minutos. El 100 % representa el nivel promedio de hierro sérico medido en los animales tratados con vehículo.

25 La **figura 4** muestra las capacidades de reducción del hierro sérico *in vivo* de los péptidos seleccionados de la presente invención y de la hepcidina.

La **figura 5** muestra una respuesta a la dosis de las capacidades de reducción del hierro sérico *in vivo* de los péptidos seleccionados de la presente invención y de la hepcidina.

30 La **figura 6** muestra los efectos farmacocinéticos/farmacodinámicos (FC/FD) para las capacidades de reducción del hierro sérico *in vivo* de los péptidos seleccionados de la presente invención y de la hepcidina. Para la hepcidina y el tratamiento con 300 nmol/kg de compuesto n.º 181 solo se tomó un intervalo de tiempo a  $t = 120$  min. La respuesta de la hepcidina no es claramente visible en esta gráfica, ya que se superpone con la gráfica de 1000 nmol/kg de compuesto n.º 181 en el intervalo de tiempo de  $t - 120$  min. El único punto de datos para 300 nmol/kg de compuesto n.º 181 está situado directamente encima del punto de la hepcidina.

35 La **figura 7** muestra ejemplos seleccionados de enlazadores que se utilizaron para dimerizar los péptidos.

#### 40 Descripción detallada de la invención

45 A menos que se definan de otro modo en esta memoria, los términos científicos y técnicos utilizados en esta solicitud tendrán los significados que entienden habitualmente los expertos en la materia. En general, la nomenclatura utilizada en relación con la química, la biología molecular, la biología celular y del cáncer, la inmunología, la microbiología, la farmacología y la química de las proteínas y los ácidos nucleicos y sus técnicas, descritas en esta memoria, es la conocida y utilizada habitualmente en la técnica.

50 Cada realización de la invención descrita en esta memoria se puede tomar sola o en combinación con una o más realizaciones distintas de la invención.

#### 55 Definiciones

A lo largo de esta memoria descriptiva, la palabra "comprender", o variaciones tales como "comprende" o "que comprende", se entenderá que implica la inclusión de un número entero (o componentes) o un grupo de números enteros (o componentes) indicados, pero no la exclusión de ningún otro número entero (o componentes) o grupo de números enteros (o componentes)

55 Las formas singulares "un", "uno/a" y "el/la" incluyen las referencias en plural, a menos que el contexto lo indique claramente de otro modo.

60 El término "que incluye" se utiliza para indicar "que incluye pero, no se limita a". "Que incluye" y "que incluye, pero no se limita a" se utilizan indistintamente.

65 Los términos "paciente", "sujeto" e "individuo" se utilizan indistintamente y se refieren a un ser humano o a un animal no humano. Estos términos incluyen mamíferos, tales como seres humanos, primates, ganado (que incluye ganado bovino, porcino, etc.), animales de compañía (por ejemplo, cánidos, felinos, etc.) y roedores (por ejemplo, ratones y ratas).

El término fórmula (I) se utiliza en esta memoria de manera equivalente al término fórmula I (es decir, sin los paréntesis). El término fórmula (I') se utiliza en esta memoria de manera equivalente al término fórmula I' (es decir, sin los paréntesis). El término fórmula (I'') se utiliza en esta memoria de manera equivalente al término fórmula I'' (es decir, sin los paréntesis).

5

Las menciones a "identidad de secuencia", "porcentaje de identidad", "porcentaje de homología" o, por ejemplo, "que comprende una secuencia 50 % idéntica a", como se emplean en esta memoria, se refieren al grado en que las secuencias son idénticas, en términos de nucleótidos o en términos de aminoácidos, a lo largo de un intervalo de comparación. Por tanto, "un porcentaje de identidad de secuencia" se puede calcular comparando dos secuencias perfectamente alineadas a lo largo del intervalo de comparación, determinando el número de posiciones en las que se presenta la base de ácido nucleico idéntica (por ejemplo, A, T, C, G, I) o el residuo aminoacídico idéntico (por ejemplo, Ala, Pro, Ser, Thr, Gly, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, Lys, Arg, His, Asp, Glu, Asn, Gln, Cys y Met) en ambas secuencias para proporcionar el número de posiciones coincidentes, dividiendo el número de posiciones coincidentes por el número total de posiciones en el intervalo de comparación (es decir, el tamaño del intervalo) y multiplicando el resultado por 100 para proporcionar el porcentaje de identidad de secuencia.

10

Los cálculos de la similitud de secuencia o identidad de secuencia entre las secuencias (los términos se utilizan indistintamente en esta memoria) se pueden realizar como se indica a continuación. Para determinar el porcentaje de identidad de dos secuencias aminoacídicas, o dos secuencias de ácido nucleico, las secuencias se pueden alinear para realizar comparación óptima (por ejemplo, se pueden introducir espacios en una o ambas de una primera y una segunda secuencia aminoacídica o de ácido nucleico para realizar la alineación óptima y se pueden ignorar las secuencias que no son homólogas con fines comparativos). En ciertas realizaciones, la longitud de una secuencia de referencia alineada con fines comparativos es de al menos el 30 %, preferentemente al menos el 40 %, más preferentemente al menos el 50 %, 60 %, e incluso más preferentemente al menos el 70 %, 80 %, 90 %, 100 % de la longitud de la secuencia de referencia. A continuación, se comparan los residuos aminoacídicos o los nucleótidos en las posiciones aminoacídicas o las posiciones de nucleótidos correspondientes. Cuando una posición de la primera secuencia está ocupada por el mismo residuo aminoacídico o nucleótido que la posición correspondiente en la segunda secuencia, entonces las moléculas son idénticas en esa posición.

15

30 El porcentaje de identidad entre las dos secuencias es función del número de posiciones idénticas compartidas por las secuencias, teniendo en cuenta el número de espacios, y la longitud de cada espacio, que es necesario introducir para la alineación óptima de las dos secuencias.

20

35 La comparación de secuencias y la determinación del porcentaje de identidad entre dos secuencias se puede lograr utilizando un algoritmo matemático. En algunas realizaciones, el porcentaje de identidad entre dos secuencias aminoacídicas se determina utilizando el algoritmo de Needleman y Wunsch, (1970, J. Mol. Biol. 48: 444-453) que se ha incorporado al programa GAP del paquete de software GCG, utilizando una matriz Blossum 62 o una matriz PAM250, y un peso de los espacios de 16, 14, 12, 10, 8, 6 o 4 y un peso de las longitudes de 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En otra 40 realización preferida, el porcentaje de identidad entre dos secuencias nucleotídicas se determina utilizando el programa GAP del paquete de software GCG, utilizando una matriz NWGapDNA.CMP y un peso de los espacios de 40, 50, 60, 70 u 80 y un peso de las longitudes de 1, 2, 3, 4, 5 o 6. Otro conjunto ejemplar de parámetros incluye una matriz de puntuación Blossum 62 con una penalización de los espacios de 12, una penalización de la extensión de los espacios de 4 y una penalización de los espacios de desplazamiento del marco de 5. El porcentaje de identidad entre 45 dos secuencias aminoacídicas o nucleotídicas también se puede determinar utilizando el algoritmo de E. Meyers y W. Miller (1989, CABIOS, 4: 11-17) que se ha incorporado al programa ALIGN (versión 2.0), utilizando una tabla de pesos de los residuos PAM120, una penalización de la longitud de los espacios de 12 y una penalización de los espacios de 4.

40

50 Las secuencias peptídicas descritas en esta memoria se pueden utilizar como una "secuencia de consulta" para realizar una búsqueda en bases de datos públicas con el fin de, por ejemplo, identificar otros miembros de la familia o secuencias relacionadas. Dichas búsquedas se pueden realizar utilizando los programas NBLAST y XBLAST (versión 2.0) de Altschul, et al., (1990, J. Mol. Biol. 215: 403-10). Las búsquedas de nucleótidos con BLAST se pueden realizar con el programa NBLAST, puntuación = 100, longitud de palabra = 12 para obtener secuencias nucleotídicas 55 homólogas a las moléculas de ácido nucleico de la invención. Las búsquedas de proteínas con BLAST se pueden realizar con el programa XBLAST, puntuación = 50, longitud de palabra = 3 para obtener secuencias aminoacídicas homólogas a las moléculas de proteína de la invención. Para obtener alineamientos con espacios con fines comparativos, se puede utilizar Gapped BLAST, como se describe en el documento Altschul et al. (Nucleic Acids Res. 25:3389-3402, 1997). Cuando se utilizan los programas BLAST y Gapped BLAST, se pueden utilizar los parámetros predeterminados de los programas correspondientes (por ejemplo, XBLAST y NBLAST).

55

60 Como se emplea en esta memoria, el término "sal farmacéuticamente aceptable" está destinado a indicar una sal que no es perjudicial para un paciente o sujeto al que se administra la sal en cuestión. Convenientemente, puede ser una sal elegida, por ejemplo, de entre sales de adición de ácido y sales básicas. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen sales de cloruro, sales de citrato y sales de acetato. Los ejemplos de sales básicas incluyen sales en las que el catión se selecciona de entre cationes de metales alcalinos, tales como iones de sodio o potasio, cationes de metales

alcalinotérreos, tales como iones de calcio o magnesio, así como iones de amonio sustituido, tales como iones del tipo N(R<sub>1</sub>)(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>)(R<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, en los que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> designarán, cada uno, habitualmente hidrógeno, alquilo C1-6 opcionalmente sustituido o alquenilo C2-6 opcionalmente sustituido. Los ejemplos de grupos alquilo C1-6 relevantes incluyen los grupos metilo, etilo, 1-propilo y 2-propilo. Los ejemplos de grupos alquenilo C2-6 de posible relevancia incluyen etenilo, 1-propenilo y 2-propenilo. Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se describen en el documento "Remington's Pharmaceutical Sciences", 17th edition, Alfonso R. Gennaro (Ed.), Mark Publishing Company, Easton, PA, USA, 1985 (y en ediciones más recientes del mismo), en la "Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology", 3rd edition, James Swarbrick (Ed.), Informa Healthcare USA (Inc.), NY, USA, 2007 y en el documento J. Pharm. Sci. 66: 2 (1977). Asimismo, para consultar las sales adecuadas, véase el documento Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Otras sales básicas adecuadas se forman a partir de bases que forman sales que no son tóxicas. Los ejemplos representativos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y zinc. También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio. Las composiciones adecuadas para administración por vía parenteral que van a utilizar en la invención pueden comprender soluciones y/o suspensiones acuosas estériles de los principios farmacéuticamente activos, preferentemente isotónicas con la sangre del receptor, generalmente utilizando cloruro de sodio, glicerina, glucosa, manitol, sorbitol y similares. Los ácidos orgánicos adecuados para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido mágico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido palmítico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácidos alquilsulfónicos (por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, etc.), ácidos arilsulfónicos (por ejemplo, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, etc.), ácido 4-metilbiciclo(2.2.2)-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares.

El término "solvato", en el contexto de la presente invención, se refiere a un complejo de estequiometría definida formado entre un soluto (en este caso, un análogo peptídico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la invención) y un disolvente. En este contexto, el disolvente puede ser, por ejemplo, agua, etanol u otra especie orgánica farmacéuticamente aceptable, habitualmente de molécula pequeña, tal como, pero no limitada a, ácido acético o ácido láctico. Cuando el disolvente en cuestión es agua, dicho solvato se denomina normalmente hidrato.

El término "agonista", como se emplea en el contexto de la invención, se refiere a una sustancia (ligando) que provoca la internalización de la proteína ferroportina.

Como se emplea en esta memoria, una "enfermedad del metabolismo del hierro" incluye enfermedades en las que el metabolismo aberrante del hierro provoca directamente la enfermedad, o en las que los niveles de hierro en la sangre están desregulados, lo que provoca la enfermedad, o en las que la desregulación del hierro es una consecuencia de otra enfermedad, o en las que las enfermedades se pueden tratar modulando los niveles de hierro, y similares. Más específicamente, una enfermedad del metabolismo del hierro según esta descripción incluye enfermedades por sobrecarga de hierro, trastornos por déficit de hierro, trastornos de la biodistribución del hierro, otros trastornos del metabolismo del hierro y otros trastornos potencialmente relacionados con el metabolismo del hierro, etc. Las enfermedades del metabolismo del hierro incluyen hemocromatosis, hemocromatosis por mutación del HFE, hemocromatosis por mutación de la ferroportina, hemocromatosis por mutación del receptor 2 de la transferrina, hemocromatosis por mutación de la hemojuvelina, hemocromatosis por mutación de la hepcidina, hemocromatosis juvenil, hemocromatosis neonatal, déficit de hepcidina, sobrecarga de hierro transfusional, talasemia, talasemia intermedia, talasemia alfa, anemia sideroblástica, porfiria, porfiria cutánea tarda, sobrecarga de hierro africana, hiperferritinemia, déficit de ceruloplasmina, atransferrinemia, anemia diseritropoyética congénita, anemia por enfermedad crónica, anemia por inflamación, anemia por infección, anemia microcítica hipocrómica, anemia por déficit de hierro, anemia por déficit de hierro resistente al hierro, anemia por enfermedad renal crónica, resistencia a la eritropoyetina, déficit de hierro por obesidad, otras anemias, tumores benignos o malignos que hiperproducen hepcidina o inducen su hiperproducción, afecciones con exceso de hepcidina, ataxia de Friedreich, síndrome grátil, enfermedad de Hallervorden-Spatz, enfermedad de Wilson, hemosiderosis pulmonar, carcinoma hepatocelular, cáncer, hepatitis, cirrosis hepática, pica, insuficiencia renal crónica, resistencia a la insulina, diabetes, aterosclerosis, trastornos neurodegenerativos, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y enfermedad de Alzheimer.

En algunas realizaciones, la enfermedad y los trastornos están relacionados con enfermedades de sobrecarga de hierro tales como hemocromatosis por exceso de hierro, hemocromatosis por mutación del HFE, hemocromatosis por mutación de la ferroportina, hemocromatosis por mutación del receptor 2 de la transferrina, hemocromatosis por mutación de la hemojuvelina, hemocromatosis por mutación de la hepcidina, hemocromatosis juvenil, hemocromatosis neonatal, déficit de hepcidina, sobrecarga de hierro transfusional, talasemia, talasemia intermedia, talasemia alfa.

En algunas realizaciones, los péptidos de la invención se utilizan para tratar enfermedades y trastornos que no se identifican habitualmente como relacionados con el hierro. Por ejemplo, la hepcidina se expresa en gran medida en el

páncreas murino, lo que sugiere que la diabetes (tipo I o tipo II), la resistencia a la insulina, la intolerancia a la glucosa y otros trastornos se pueden mejorar tratando los trastornos subyacentes del metabolismo del hierro. Véase el documento Ilyin, G. et al. (2003) FEBS Lett. 542 22-26, que se incorpora en esta memoria por referencia. Como tales, los péptidos de la invención se pueden utilizar para tratar estas enfermedades y afecciones. Los expertos en la materia pueden determinar fácilmente si una enfermedad determinada se puede tratar con un péptido según la presente invención utilizando procedimientos conocidos en la técnica, que incluyen los ensayos de la solicitud de patente WO 2004092405, que se incorpora en esta memoria por referencia, y ensayos que monitorizan la hepcidina, la hemojuvelina o los niveles y la expresión de hierro, que son conocidos en la técnica, tales como los descritos en la Patente de los Estados Unidos N.º 7,534,764, que se incorpora en esta memoria por referencia.

5

En ciertas realizaciones de la presente invención, las enfermedades del metabolismo del hierro son enfermedades por sobrecarga de hierro, que incluyen hemocromatosis hereditaria, anemias por acumulación de hierro, enfermedades hepáticas alcohólicas y hepatitis C crónica.

10

Como se emplean en esta memoria, los términos "proteína", "polipéptido" y "péptido" se utilizan indistintamente para referirse a dos o más aminoácidos enlazados entre sí. Excepto cuando se indique de otro modo, por ejemplo, para las abreviaturas de los aminoácidos raros o no naturales expuestas en esta memoria, las abreviaturas de tres letras y de una letra, como se emplean en la técnica, se utilizan en esta memoria para representar residuos aminoacídicos. Excepto cuando va precedido por "D-", el aminoácido es un L-aminoácido. Se utilizan grupos o cadenas de abreviaturas de aminoácidos para representar los péptidos. Excepto cuando se indique específicamente, los péptidos se indican con el extremo amínico a la izquierda y la secuencia se escribe del extremo amínico al extremo carboxílico.

15

El término "análogo peptídico", en el contexto de la presente invención, se refiere a una molécula en un primer resto peptídico está fijado (es decir, acoplado o enlazado), ya sea directamente o mediante un resto químico enlazador (es decir, de puente o separación), a un segundo resto peptídico, mediante un enlace químico covalente. En ciertas realizaciones, un análogo peptídico es un péptido descrito en esta memoria que comprende una secuencia peptídica X y una secuencia peptídica Y. En ciertas realizaciones, un análogo peptídico es un péptido descrito en esta memoria que comprende una secuencia peptídica X' y una secuencia peptídica Y'. En ciertas realizaciones, un análogo peptídico es un péptido descrito en esta memoria que comprende una secuencia peptídica X'' y una secuencia peptídica Y''. En ciertas realizaciones, un análogo peptídico es un péptido descrito en esta memoria que comprende una secuencia peptídica X' y/o una secuencia peptídica Y' conjugadas a un resto químico adicional. En ciertas realizaciones, un análogo peptídico es un péptido descrito en esta memoria que comprende una secuencia peptídica X'' y/o una secuencia peptídica Y'' conjugadas a un resto químico adicional. En ciertas realizaciones, un análogo peptídico es un péptido descrito en esta memoria que comprende una secuencia peptídica X''' y/o una secuencia peptídica Y''' conjugadas a un resto químico adicional. Los péptidos de la presente invención descritos en esta memoria son análogos peptídicos. Los análogos peptídicos también incluyen cualquiera de los dímeros peptídicos descritos en esta memoria.

20

Los péptidos y dímeros peptídicos de la presente invención también pueden denominarse en esta memoria compuestos o análogos peptídicos.

25

El término "sustitución conservadora", como se emplea en esta memoria, indica que uno o más aminoácidos están sustituidos por otro residuo biológicamente similar. Los ejemplos incluyen la sustitución de residuos aminoacídicos con características similares, por ejemplo, aminoácidos pequeños, aminoácidos ácidos, aminoácidos polares, aminoácidos básicos, aminoácidos hidrófobos y aminoácidos aromáticos. Véase, por ejemplo, la tabla que se presenta a continuación. En algunas realizaciones de la invención, uno o más residuos de Met están sustituidos con norleucina (Nle), que es un bioisóster de la Met, pero que, a diferencia de la Met, no se oxida fácilmente. Otro ejemplo de una sustitución conservadora con un residuo que normalmente no se encuentra en los péptidos y las proteínas endógenas de los mamíferos es la sustitución conservadora de Arg o Lys con, por ejemplo, ornitina, canavanina, aminoetilcisteína u otro aminoácido básico. En algunas realizaciones, una o más cisteínas de un análogo peptídico de la invención pueden estar sustituidas con otro residuo, tal como una serina. Para obtener más información sobre las sustituciones fenotípicamente silenciosas en los péptidos y las proteínas, véase, por ejemplo, el documento Bowie et.al. Science 247, 1306-1310, 1990. En el esquema que se presenta a continuación, las sustituciones conservadoras de aminoácidos están agrupadas por sus propiedades fisicoquímicas. I: aminoácidos neutros e hidrófilos, II: aminoácidos ácidos y amidas, III: aminoácidos básicos, IV: aminoácidos hidrófobos, V: aminoácidos aromáticos y voluminosos.

30

35

40

I	II	III	IV	V
A	N	H	M	F
S	D	R	L	Y
T	E	K	I	W
P	Q		V	
G			C	

En el esquema que se presenta a continuación, las sustituciones conservadoras de aminoácidos están agrupadas por sus propiedades fisicoquímicas. VI: neutros o hidrófobos, VII: ácidos, VIII: básicos, IX: polares, X: aromáticos.

5

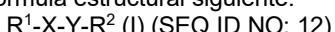
VI	VII	VIII	IX	X
A	E	H	M	F
L	D	R	S	Y
I		K	T	W
P			C	
G			N	
V			Q	

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona péptidos que son útiles en el estudio y el tratamiento de enfermedades del metabolismo del hierro.

10 A lo largo de la presente memoria descriptiva, a menos que los aminoácidos naturales se denominen por su nombre completo (por ejemplo, alanina, arginina, etc.), estos se designan mediante sus abreviaturas convencionales de tres letras o de una sola letra (por ejemplo, Ala o A para alanina, Arg o R para arginina, etc.). En el caso de los aminoácidos menos comunes o no naturales, a menos que se denominen por su nombre completo (por ejemplo, sarcosina, ornitina, etc.), se emplean los códigos de tres o cuatro caracteres empleados a menudo para los residuos de los mismos, que incluyen, Sar o Sarc (sarcosina, es decir, N-metilglicina), Aib (ácido a-aminoisobutírico), Dab (ácido 2,4-diaminobutanoico), Dapa (ácido 2,3-diaminopropanoico),  $\gamma$ -Glu (ácido  $\gamma$ -glutámico), Gaba (ácido  $\gamma$ -aminobutanoico),  $\beta$ -Pro (ácido pirrolidina-3-carboxílico) y 8Ado (ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico), Abu (ácido 4-amino butírico), bhPro ( $\beta$ -homoprolina), bhPhe ( $\beta$ -homofenilalanina) y Dpa ( $\beta$ , $\beta$ -difenilalanina), e Ida (ácido iminodiacético).

20 Como es evidente para el experto en la materia, las secuencias peptídicas descritas en esta memoria se presentan de izquierda a derecha, siendo el extremo izquierdo de la secuencia el extremo amínico del péptido y el extremo derecho de la secuencia el extremo carboxílico del péptido. Entre las secuencias descritas en esta memoria se encuentran las secuencias que incorporan un resto "Hy-" en el extremo amínico (extremo N) de la secuencia e indistintamente un resto "-OH" o un resto "-NH<sub>2</sub>" en el extremo carboxílico (extremo C) de la secuencia. En dichos casos, y a menos que se indique de otro modo, un resto "Hy-" en el extremo amínico de la secuencia en cuestión indica un átomo de hidrógeno [por ejemplo, R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup> o R<sup>1''</sup> = hidrógeno (Hy-) en la fórmula I, I' o I'', respectivamente, que corresponde a la presencia de un grupo amino primario o secundario libre en el extremo amínico], mientras que un resto "-OH" o un resto "-NH<sub>2</sub>" en el extremo carboxílico de la secuencia indica un grupo hidroxi [por ejemplo, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup> o R<sup>2''</sup> = OH en la fórmula I, I' o I'', respectivamente, que corresponde a la presencia de un grupo carboxi (COOH) en el extremo carboxílico] o un grupo amino [por ejemplo, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup> o R<sup>2''</sup> = NH<sub>2</sub> en la fórmula I, I' o I'', respectivamente, que corresponde a la presencia de un grupo amido (CONH<sub>2</sub>) en el extremo carboxílico], respectivamente. En cada secuencia de la invención, un resto "-OH" carboxiterminal puede estar sustituido por un resto "-NH<sub>2</sub>" carboxiterminal y viceversa. Además, R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup> o R<sup>1''</sup> pueden estar sustituidos en todas las secuencias con ácidos isovaléricos o equivalentes. En algunas realizaciones, donde un péptido de la presente invención está conjugado a un compuesto ácido tal como, por ejemplo, ácido isovalérico, ácido isobutírico, ácido valérico y similares, se hace referencia a la presencia de dicha conjugación en la forma ácida. Así, por ejemplo, pero sin que se limite de ninguna manera, en lugar de indicar una conjugación de ácido isovalérico a un péptido DTHFPCIKFCK (SEQ ID NO: 215) haciendo referencia a isovaleroilo (por ejemplo, isovaleroil-DTHFPCIKFCK [SEQ ID NO: 215]), en algunas realizaciones, la presente solicitud hace referencia a dicha conjugación como ácido isovalérico-DTHFPCIKFCK (SEQ ID NO: 215). A menos que se indique de otro modo, se hace referencia a las formas L-isoméricas de los aminoácidos en cuestión. Cuando proceda, la forma D-isomérica de un aminoácido se indica de la manera convencional, mediante el prefijo "D" antes del código convencional de tres letras (por ejemplo, DAsp o D-Asp, DPhe o D-Phe).

45 La invención proporciona péptidos, que pueden estar aislados y/o purificados, que comprenden, que consisten esencialmente en, o que consisten en, la fórmula estructural siguiente:



o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde

50 R<sup>1</sup> es hidrógeno, un alquilo C1-C6, arilo C6-C12, aril C6-C12-alquilo C1-C6, alcanoilo C1-C20 (por ejemplo, metilo, acetilo, formilo, benzoilo o trifluoroacetilo, ácido isovalérico, ácido isobutírico, ácido octanoico, ácido láurico y ácido hexadecanoico, ácido  $\gamma$ -Glu-hexadecanoico) o pGlu, añadido al extremo amínico, y que incluye versiones PEGiladas (por ejemplo, PEG3 a PEG11), solas o como espaciadores de cualquiera de los anteriores; R<sup>2</sup> es -NH<sub>2</sub> u -OH;

55 Se describe en esta memoria que X puede ser una secuencia peptídica que tiene la fórmula (Ia)

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10 (Ia) (SEQ ID NO: 1)

donde

5 X1 es Asp, Glu, Ala, Gly, Thr, Ida, pGlu, bhAsp, D-Asp, Tyr, Leu o está ausente;  
 X2 es Thr, Ala, Aib, D-Thr, Arg o está ausente;  
 X3 es His, Lys, Ala o D-His;  
 X4 es Phe, Ala, Dpa, bhPhe o D-Phe;  
 X5 es Pro, Glu, Ser, Gly, Arg, Lys, Val, Ala, D-Pro, bhPro, Sarc, Abu o está ausente;  
 X6 es Ile, Cys, Arg, Leu, Lys, His, Glu, D-Ile, D-Arg, D-Cys, Val, Ser o Ala;  
 10 X7 es Cys, Ile, Ala, Leu, Val, Ser, Phe, Dapa, D-Ile o D-Cys;  
 X8 es Ile, Lys, Arg, Ala, Gln, Phe, Glu, Asp, Tyr, Ser, Leu, Val, D-Ile, D-Lys, D-Arg o Dapa;  
 X9 es Phe, Ala, Ile, Tyr, Lys, Arg, bhPhe o D-Phe; y  
 X10 es Lys, Phe o está ausente;  
 Y está ausente o Y es un péptido que tiene la fórmula (IIa)

15 15 Y1-Y2-Y3-Y4-Y5-Y6-Y7-Y8-Y9-Y10-Y11-Y12-Y13-Y14-Y15 (IIa) (SEQ ID NO: 5)

donde

20 Y1 es Gly, Glu, Lys, Ser o está ausente;  
 Y2 es Pro, Ala, Cys, Gly o está ausente;  
 Y3 es Arg, Lys, Ala o está ausente;  
 Y4 es Ser, Ala o está ausente;  
 Y5 es Lys, Arg o está ausente;  
 Y6 es Gly, Ser, Lys, Ile, Arg, Ala, Pro, Val o está ausente;  
 25 Y7 es Trp, Val o está ausente;  
 Y8 es Val, Thr, Tyr, Ala, Glu, Lys, Asp o está ausente;  
 Y9 es Cys, Tyr o está ausente;  
 Y10 es Met, Lys, Arg, Tyr o está ausente;  
 Y11 es Arg, Met, Cys, Lys o está ausente;  
 30 Y12 es Arg, Lys, Ala o está ausente;  
 Y13 es Arg, Cys, Lys, Val o está ausente;  
 Y14 es Arg, Lys, Pro, Cys, Thr o está ausente; e  
 Y15 es Thr, Arg o está ausente;

35 Se describe en esta memoria que, si Y está ausente en el péptido de fórmula (I), X7 es Ile; y donde dicho compuesto de fórmula (I) está opcionalmente PEGilado en R<sup>1</sup>, X o Y.

En algunas realizaciones, el compuesto o péptido de fórmula (I) comprende dos o más residuos de cisteína, donde al menos dos de dichos residuos de cisteína están enlazados mediante un enlace disulfuro.

40 40 Se describe además en esta memoria que X puede ser una secuencia peptídica según la fórmula (Ia), descrita en esta memoria,  
 donde

45 X1 es Asp, Glu, Ala, Gly, Thr, Ida, pGlu, bhAsp, D-Asp, Tyr, Leu o está ausente;  
 X2 es Thr, Ala, Aib, D-Thr, Arg o está ausente;  
 X3 es His, Lys, Ala o D-His;  
 X4 es Phe, Ala, Dpa o bhPhe;  
 X5 es Pro, Glu, Ser, Gly, Arg, Lys, Val, Ala, D-Pro, bhPro, Sarc, Abu o está ausente;  
 50 X6 es Ile, Cys, Arg, Leu, Lys, His, Glu, D-Ile, D-Arg, D-Cys, Val, Ser o Ala;  
 X7 es Cys, Ile, Ala, Leu, Val, Ser, Phe, Dapa, D-Ile o D-Cys;  
 X8 es Ile, Lys, Arg, Ala, Gln, Phe, Glu, Asp, Tyr, Ser, Leu, Val, D-Ile, D-Lys, D-Arg o Dapa;  
 X9 es Phe, Ala, Ile, Tyr, Lys, Arg, bhPhe o D-Phe; y  
 X10 es Lys, Phe o está ausente.

55 Se describe además en esta memoria que X puede ser una secuencia peptídica según la fórmula (Ia), descrita en esta memoria, donde

60 X1 es Asp, Ala, Ida, pGlu, bhAsp, Leu, D-Asp o está ausente;  
 X2 es Thr, Ala o D-Thr;  
 X3 es His, Lys o D-His;  
 X4 es Phe, Ala o Dpa;  
 X5 es Pro, Gly, Arg, Lys, Ala, D-Pro o bhPro;  
 X6 es Ile, Cys, Arg, Lys, D-Ile o D-Cys;  
 65 X7 es Cys, Ile, Leu, Val, Phe, D-Ile o D-Cys;  
 X8 es Ile, Arg, Phe, Gln, Lys, Glu, Val, Leu o D-Ile;

X9 es Phe o bhPhe; y  
 X10 es Lys, Phe o está ausente.

5 Se describe además en esta memoria que X puede ser una secuencia peptídica que tiene la fórmula (Ib)  
 X1-Thr-His-X4-X5-X6-X7-X8-Phe-X10 (Ib) (SEQ ID NO: 2)  
 donde

X1 es Asp, Ida, pGlu, bhAsp o está ausente;  
 X4 es Phe o Dpa;  
 10 X5 es Pro o bhPro;  
 X6 es Ile, Cys o Arg;  
 X7 es Cys, Ile, Leu o Val;  
 X8 es Ile, Lys, Glu, Phe, Gln o Arg; y  
 X10 es Lys, Phe o está ausente;

15 Se describe además en esta memoria que X puede ser una secuencia peptídica según la fórmula (Ib), como se describe en esta memoria, donde

X1 es Asp, Glu, Ida, pGlu, bhAsp o está ausente;  
 20 X4 es Phe o Dpa;  
 X5 es Pro o bhPro;  
 X6 es Ile, Cys o Arg;  
 X7 es Cys, Ile, Leu o Val;  
 X8 es Ile, Lys, Glu, Phe, Gln o Arg; y  
 25 X10 es Lys o está ausente.

X es una secuencia peptídica que tiene la fórmula (Ic)  
 X1-Thr-His-X4-X5-Cys-Ile-X8-Phe-X10 (Ic) (SEQ ID NO: 3)

donde

30 X1 es Asp, Ida o está ausente;  
 X4 es Phe o Dpa;  
 X5 es Pro;  
 X8 es Ile Lys, Glu, Phe, Gln o Arg; y  
 35 X10 es Lys o está ausente.

En algunas realizaciones, X es una secuencia peptídica que tiene la fórmula (Id)  
 X1-Thr-His-Phe-X5-Cys-Ile-X8-Phe-X10 (Id) (SEQ ID NO: 4)

donde

40 X1 es Asp o Ida;  
 X5 es Pro;  
 X8 es Ile, Lys o Phe; y  
 X10 está ausente.

45 Se describe además en esta memoria que Y puede ser una secuencia peptídica que tiene la fórmula IIb  
 Y1-Y2-Y3-Y4-Y5-Y6-Y7-Y8-Cys-Y10 (IIb) (SEQ ID NO: 6)  
 donde

50 Y1 es Gly, Ala, Lys, Pro o D-Pro;  
 Y2 es Pro, Ala o Gly;  
 Y3 es Arg, Ala, Lys o Trp;  
 Y4 es Ser, Gly o Ala;  
 Y5 es Lys, Met, Arg o Ala;  
 55 Y6 es Gly, Arg o Ala;  
 Y7 es Trp, Ala o está ausente;  
 Y8 es Val, Thr, Lys, Ala, Glu o está ausente; e  
 Y10 es Met, Lys o está ausente.

60 Se describe además en esta memoria que Y puede ser una secuencia peptídica según la fórmula (IIb), como se describe en esta memoria,  
 donde

65 Y1 es Gly, Ala, Lys, Pro o D-Pro;  
 Y2 es Pro, Ala o Gly;  
 Y3 es Arg, Ala, Lys o Trp;

Y4 es Ser, Gly o Ala;  
 Y5 es Lys, Met, Arg o Ala;  
 Y6 es Gly, Arg o Ala;  
 Y7 es Trp o Ala;  
 5 Y8 es Val, Thr, Ala o Glu; e  
 Y10 es Met, Lys o está ausente.

Se describe además en esta memoria que Y puede ser una secuencia peptídica que tiene la fórmula (IIc)  
 $Y_1-Y_2-Y_3-\text{Ser-Lys-Gly-Trp-Y}_8-\text{Cys-Y}_{10}$  (IIc) (SEQ ID NO: 7)

10 donde

Y1 es Gly, Pro o D-Pro;  
 Y2 es Pro o Gly;  
 Y3 es Arg o Lys;  
 15 Y8 es Val o Thr; e  
 Y10 es Met, Lys o está ausente.

Se describe además en esta memoria que Y puede ser una secuencia peptídica que tiene la fórmula (IId)  
 $Y_1-\text{Cys-Y}_3-Y_4-\text{Arg-Y}_6-Y_7-Y_8-\text{Cys-Y}_{10}-Y_{11}-Y_{12}-Y_{13}-Y_{14}-Y_{15}$  (IId) (SEQ ID NO: 8)

20 donde

Y1 es Val, Ala o está ausente;  
 Y3 es Gly, Pro o está ausente;  
 Y4 es His, Trp o Tyr;  
 25 Y6 es Ser, Gly o Pro;  
 Y7 es Ile, Gly o Lys;  
 Y8 es Gly, Met o está ausente;  
 Y10 es Tyr o Cys;  
 Y11 es Arg, Lys, Met o Ala;  
 30 Y12 es Arg o Ala;  
 Y13 es Cys, Val o está ausente;  
 Y14 es Cys, Lys, Pro, Arg, Thr o está ausente; e  
 Y15 es Arg, Thr o está ausente.

35 Se describe además en esta memoria que Y puede ser una secuencia peptídica que tiene la fórmula (IIe)  
 $\text{Val-Cys-Y}_3-\text{His-Arg-Y}_6-Y_7-Y_8-\text{Cys-Tyr-Arg-Y}_{12}-Y_{13}-Y_{14}-Y_{15}$  (IIe) (SEQ ID NO: 9)

donde

Y3 es Gly o está ausente;  
 40 Y6 es Ser o Pro;  
 Y7 es Ile o Lys;  
 Y8 es Gly o está ausente;  
 Y12 es Arg o Ala;  
 45 Y13 es Cys, Val o está ausente;  
 Y14 es Cys, Arg, Thr o está ausente; e  
 Y15 es Arg o está ausente.

Se describe además en esta memoria que Y puede ser una secuencia peptídica que tiene la fórmula (IIf)  
 $Y_1-\text{Pro-Y}_3-\text{Ser-Y}_5-Y_6-Y_7-Y_8-\text{Cys-Y}_{10}$  (IIf) (SEQ ID NO: 10)

50 donde

Y1 es Gly, Glu, Val o Lys;  
 Y3 es Arg o Lys;  
 Y5 es Arg o Lys;  
 55 Y6 es Gly, Ser, Lys, Ile o Arg;  
 Y7 es Trp o está ausente;  
 Y8 es Val, Thr, Asp, Glu o está ausente; e  
 Y10 es Lys o está ausente.

60 Se describe además en esta memoria que Y puede ser una secuencia peptídica que tiene la fórmula (IIg)  
 $Y_1-\text{Pro-Y}_3-\text{Ser-Y}_5-Y_6-Y_7-Y_8-\text{Cys-Y}_{10}$  (IIg) (SEQ ID NO: 11)

donde

Y1 es Glu o Lys;  
 Y3 es Arg o Lys;  
 65 Y5 es Arg o Lys;

Y6 es Gly, Ser, Lys, Ile o Arg;  
 Y7 es Trp o está ausente;  
 Y8 es Val o está ausente; e  
 Y10 es Lys o está ausente.

5

Algunos péptidos de fórmula (I) comprenden al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, al menos diez, al menos once, al menos doce, al menos trece, al menos catorce o al menos quince residuos de Y en Y.

10 En algunos péptidos, Y1 a Y3 están presentes e Y4 a Y15 están ausentes.

En algunos péptidos, Y1 a Y11 están presentes e Y12 a Y15 están ausentes.

En algunos péptidos, Y1 a Y10 están presentes e Y11 a Y15 están ausentes.

15

En algunos péptidos, Y8 e Y15 están ausentes.

En algunos péptidos, Y3 e Y15 están ausentes.

20 En algunos péptidos, Y3, Y14 e Y15 están ausentes.

En algunos péptidos, Y5 está ausente.

En algunos péptidos, Y1, Y5, Y7, Y12, Y13, Y14 e Y15 están ausentes.

25

En algunos péptidos, Y1, Y5 e Y7 están ausentes. En algunas realizaciones, Y8 está ausente. En algunos péptidos, Y3 está ausente. En algunos péptidos, Y1, Y5, Y7 e Y11-Y15 están ausentes. En algunos péptidos, Y8 e Y11-Y15 están ausentes. En algunos péptidos, Y3 e Y11-Y15 están ausentes.

30

En algunos péptidos, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), donde el compuesto comprende una cualquiera de las combinaciones de fórmulas de secuencia peptídica X/Y presentadas a continuación en la tabla 1.

**Tabla 1: Combinaciones ilustrativas de péptidos X e Y de un compuesto de fórmula (I)**

Combinaciones de fórmula I		
Número de combinación	Fórmula de la secuencia peptídica X	Fórmula de la secuencia peptídica Y
1	la	IIa
2	la	IIb
3	la	IIc
4	la	IID
5	la	IIe
6	la	If
7	la	Ilg
8	lb	IIa
9	lb	IIb
10	lb	IIc
11	lb	IID
12	lb	IIe
13	lb	If
14	lb	Ilg
15	lc	IIa
16	lc	IIb
17	lc	IIc

Combinaciones de fórmula I		
Número de combinación	Fórmula de la secuencia peptídica X	Fórmula de la secuencia peptídica Y
18	Ic	IId
19	Ic	IIe
20	Ic	IIf
21	Ic	IIg
22	Id	IIa
23	Id	IIb
24	Id	IIc
25	Id	IId
26	Id	IIe
27	Id	IIf
28	Id	IIg

Se describen además en esta memoria péptidos que pueden estar aislados y/o purificados, que comprenden, que consisten esencialmente en, o que consisten en, la fórmula estructural siguiente:

R<sup>1</sup>-X'-Y'-R<sup>2</sup> (I') (SEQ ID NO: 21)

5 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde

R<sup>1</sup> es hidrógeno, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcanoílo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> (por ejemplo, metilo, acetilo, formilo, benzoílo o trifluoroacetilo, ácido isovalérico, ácido isobutírico, ácido octanoico, ácido láurico y ácido hexadecanoico, ácido γ-Glu-hexadecanoico) o pGlu, añadido al extremo amínico, y que incluye versiones PEGiladas (por ejemplo, PEG3 a PEG11), solas o como espaciadores de cualquiera de los anteriores;

10 R<sup>2</sup> es -NH<sub>2</sub> u -OH;

X' es una secuencia peptídica que tiene la fórmula (Ia')

15 X1-X2-X3 -X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10 (Ia') (SEQ ID NO: 13)

donde

X1 es Asp, Glu, Ala, Gly, Thr, Ida, pGlu, bhAsp, D-Asp, Tyr, Leu o está ausente;

X2 es Thr, Ala, Aib, D-Thr, Arg o está ausente;

20 X3 es His, Lys, Ala o D-His;

X4 es Phe, Ala, Dpa, bhPhe o D-Phe;

X5 es Pro, Glu, Ser, Gly, Arg, Lys, Val, Ala, D-Pro, bhPro, Sarc, Abu o está ausente;

X6 es Ile, Cys, Arg, Leu, Lys, His, Glu, D-Ile, D-Arg, D-Cys, Val, Ser o Ala;

X7 es Cys, Ile, Ala, Leu, Val, Ser, Phe, Dapa, D-Ile o D-Cys;

25 X8 es Ile, Lys, Arg, Ala, Gln, Phe, Glu, Asp, Tyr, Ser, Leu, Val, D-Ile, D-Lys, D-Arg o Dapa;

X9 es Phe, Ala, Ile, Tyr, Lys, Arg, bhPhe o D-Phe; y

X10 es Lys, Phe o está ausente;

y siempre y que, si Y' está ausente, X7 es Ile; e

Y' es un péptido que tiene la fórmula (IIa')

30 Y1-Y2-Y3-Y4-Y5-Y6-Y7-Y8-Y9-Y10-Y11-Y12-Y13-Y14-Y15 (IIa') (SEQ ID NO: 16)

donde

Y1 es Gly, Cys, Ala, Phe, Pro, Glu, Lys, D-Pro, Val, Ser o está ausente;

Y2 es Pro, Ala, Cys, Gly o está ausente;

35 Y3 es Arg, Lys, Pro, Gly, His, Ala, Trp o está ausente;

Y4 es Ser, Arg, Gly, Trp, Ala, His, Tyr o está ausente;

Y5 es Lys, Met, Arg, Ala o está ausente;

Y6 es Gly, Ser, Lys, Ile, Arg, Ala, Pro, Val o está ausente;

Y7 es Trp, Lys, Gly, Ala, Ile, Val o está ausente;

40 Y8 es Val, Thr, Gly, Cys, Met, Tyr, Ala, Glu, Lys, Asp, Arg o está ausente;

Y9 es Cys, Tyr o está ausente;

Y10 es Met, Lys, Arg, Tyr o está ausente;

Y11 es Arg, Met, Cys, Lys o está ausente;

Y12 es Arg, Lys, Ala o está ausente;

Y13 es Arg, Cys, Lys, Val o está ausente;  
 Y14 es Arg, Lys, Pro, Cys, Thr o está ausente; e  
 Y15 es Thr, Arg o está ausente;

5 donde dicho compuesto de fórmula (I') está opcionalmente PEGilado en R<sup>1</sup>, X' o Y'; y donde, cuando dicho compuesto de fórmula (I') comprende dos o más residuos de cisteína, al menos dos de dichos residuos de cisteína están enlazados mediante un enlace disulfuro.

10 R<sup>1</sup> puede ser hidrógeno, ácido isovalérico, ácido isobutírico o acetilo.

15 En algunos compuestos peptídicos de fórmula (I'), X' es una secuencia peptídica según la fórmula (Ia'), donde

X1 es Asp, Ala, Ida, pGlu, bhAsp, Leu, D-Asp o está ausente;  
 X2 es Thr, Ala o D-Thr;  
 X3 es His, Lys, D-His o Lys;  
 X4 es Phe, Ala, Dpa o D-Phe;  
 X5 es Pro, Gly, Arg, Lys, Ala, D-Pro o bhPro;  
 X6 es Ile, Cys, Arg, Lys, D-Ile o D-Cys;  
 X7 es Cys, Ile, Leu, Val, Phe, D-Ile o D-Cys;  
 X8 es Ile, Arg, Phe, Gln, Lys, Glu, Val, Leu o D-Ile;  
 X9 es Phe o bhPhe; y  
 X10 es Lys, Phe o está ausente.

20 En algunos compuestos peptídicos de fórmula I', X' es una secuencia peptídica que tiene la fórmula (Ib')  
 25 X1-Thr-His-X4-X5-X6-X7-X8-Phe-X10 (Ib') (SEQ ID NO: 14)

donde

X1 es Asp, Ida, pGlu, bhAsp o está ausente;  
 X4 es Phe o Dpa;  
 X5 es Pro o bhPro;  
 X6 es Ile, Cys o Arg;  
 X7 es Cys, Ile, Leu o Val;  
 X8 es Ile Lys, Glu, Phe, Gln o Arg; y  
 X10 es Lys o está ausente.

30 En algunos compuestos peptídicos de fórmula I', X' es una secuencia peptídica que tiene la fórmula (Ic')  
 35 X1-Thr-His-X4-X5-Cys-Ile-X8-Phe-X10 (Ic') (SEQ ID NO: 15)

donde

40 X1 es Asp, Ida, pGlu, bhAsp o está ausente;  
 X4 es Phe o Dpa;  
 X5 es Pro o bhPro;  
 X8 es Ile Lys, Glu, Phe, Gln o Arg; y  
 X10 es Lys o está ausente.

45 En algunos compuestos peptídicos de fórmula I', X' es una secuencia peptídica que tiene la fórmula (Id')  
 50 X1-Thr-His-Phe-X5-Cys-Ile-X8-Phe-X10 (Id') (SEQ ID NO: 4)

donde

55 X1 es Asp, Glu o Ida;  
 X4 es Phe;  
 X5 es Pro o bhPro;  
 X8 es Ile, Lys o Phe; y  
 X10 está ausente.

55 En algunos compuestos peptídicos de fórmula I', Y' es una secuencia peptídica que tiene la fórmula (IIb')  
 60 Y1-Y2-Y3-Y4-Y5-Y6-Y7-Y8-Cys-Y10 (IIb') (SEQ ID NO: 17)

donde

65 Y1 es Gly, Ala, Lys, Pro o D-Pro;  
 Y2 es Pro, Ala o Gly;  
 Y3 es Arg, Ala, Lys o Trp;  
 Y4 es Ser, Gly o Ala;  
 Y5 es Lys, Met, Arg o Ala;  
 Y6 es Gly, Arg o Ala;  
 Y7 es Trp o Ala;

Y8 es Val, Thr, Ala o Glu; e  
 Y10 es Met, Lys o está ausente.

En algunos compuestos peptídicos de fórmula I', Y' una secuencia peptídica que tiene la fórmula (IIc')  
 5 Y1-Y2-Y3-Ser-Lys-Gly-Trp-Y8-Cys-Y10 (IIc') (SEQ ID NO: 18)

donde

Y1 es Gly, Pro o D-Pro;  
 Y2 es Pro o Gly;  
 10 Y3 es Arg o Lys;  
 Y8 es Val o Thr; e  
 Y10 es Met, Lys o está ausente.

En algunos compuestos peptídicos de fórmula I', Y' es una secuencia peptídica que tiene la fórmula (IId')

15 Y1-Cys-Y3-Y4-Arg-Y6-Y7-Y8-Cys-Y10-Y11-Y12-Y13-Y14-Y15 (IId') (SEQ ID NO: 19)  
 donde

Y1 es Val, Ala o está ausente;  
 Y3 es Gly, Pro o está ausente;  
 20 Y4 es His, Trp o Tyr;  
 Y6 es Ser, Gly o Pro;  
 Y7 es Ile, Gly o Lys;  
 Y8 es Gly, Met o está ausente;  
 Y10 es Tyr o Cys;  
 25 Y11 es Arg, Lys, Met o Ala;  
 Y12 es Arg o Ala;  
 Y13 es Cys, Val o está ausente;  
 Y14 es Cys, Lys, Pro, Arg, Thr o está ausente; e  
 Y15 es Arg, Thr o está ausente.

30 En algunos compuestos peptídicos de fórmula I', Y' es una secuencia peptídica que tiene la fórmula (IIe')  
 Val-Cys-Y3-His-Arg-Y6-Y7-Y8-Cys-Tyr-Arg-Y12-Y13-Y14-Y15 (IIe') (SEQ ID NO: 20)

donde

35 Y3 es Gly o está ausente;  
 Y6 es Ser o Pro;  
 Y7 es Ile o Lys;  
 Y8 es Gly o está ausente;  
 Y12 es Arg o Ala;  
 40 Y13 es Cys, Val o está ausente;  
 Y14 es Cys, Arg, Thr o está ausente; e  
 Y15 es Arg o está ausente.

45 En algunos compuestos peptídicos de fórmula I', Y' es una secuencia peptídica que tiene la fórmula (IIf')  
 Y1-Pro-Y3-Ser-Y5-Y6-Y7-Y8-Cys-Y10 (IIf') (SEQ ID NO: 10)

donde

Y1 es Gly, Glu, Val o Lys;  
 Y3 es Arg o Lys;  
 50 Y5 es Arg o Lys;  
 Y6 es Gly, Ser, Lys, Ile o Arg;  
 Y7 es Trp o está ausente;  
 Y8 es Val, Thr, Asp, Glu o está ausente; e  
 Y10 es Lys o está ausente.

55 En algunos compuestos peptídicos de fórmula I', Y' es una secuencia peptídica que tiene la fórmula (IIg')  
 Y1-Pro-Y3-Ser-Y5-Y6-Y7-Y8-Cys-Y10 (IIg') (SEQ ID NO: 11)

donde

60 Y1 es Glu o Lys;  
 Y3 es Arg o Lys;  
 Y5 es Arg o Lys;  
 Y6 es Gly, Ser, Lys, Ile o Arg;  
 Y7 es Trp o está ausente;  
 65 Y8 es Val o está ausente; e  
 Y10 es Lys o está ausente.

Algunos péptidos de fórmula I' comprenden al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve, al menos diez, al menos once, al menos doce, al menos trece, al menos catorce o al menos quince residuos de Y en Y'.

- 5 En algunos péptidos, Y1 a Y3 están presentes e Y4 a Y15 están ausentes.
- En algunos péptidos, Y1 a Y11 están presentes e Y12 a Y15 están ausentes.
- 10 En algunos péptidos, Y1 a Y10 están presentes e Y11 a Y15 están ausentes.
- En algunos péptidos, Y8 e Y15 están ausentes.
- 15 En algunos péptidos, Y3 e Y15 están ausentes.
- En algunos péptidos, Y3, Y14 e Y15 están ausentes.
- En algunos péptidos, Y5 está ausente.
- 20 En algunos péptidos, Y1, Y5, Y7, Y12, Y13, Y14 e Y15 están ausentes.

Se describe además en esta memoria un compuesto de fórmula (I'), donde el compuesto comprende una cualquiera de las combinaciones de fórmulas de secuencia peptídica X'/Y' presentadas a continuación en la tabla 2.

25 **Tabla 2: Combinaciones ilustrativas de péptidos X' e Y' de un compuesto de fórmula (I')**

Combinaciones de fórmula I'		
Número de combinación	Fórmula de la secuencia peptídica X'	Fórmula de la secuencia peptídica Y'
1	Ia'	IIa'
2	Ia'	IIb'
3	Ia'	IIc'
4	Ia'	IID'
5	Ia'	IIe'
6	Ia'	IIf'
7	Ia'	IIg'
8	Ib'	IIa'
9	Ib'	IIb'
10	Ib'	IIc'
11	Ib'	IID'
12	Ib'	IIe'
13	Ib'	IIf'
14	Ib'	IIg'
15	Ic'	IIa'
16	Ic'	IIb'
17	Ic'	IIc'
18	Ic'	IID'
19	Ic'	IIe'
20	Ic'	IIf'
21	Ic'	IIg'
22	Id'	IIa'
23	Id'	IIb'

Combinaciones de fórmula I'		
Número de combinación	Fórmula de la secuencia peptídica X'	Fórmula de la secuencia peptídica Y'
24	Id'	IIC'
25	Id'	IID'
26	Id'	IIE'
27	Id'	IIF'
28	Id'	IIG'

Se describen además en esta memoria péptidos que pueden estar aislados y/o purificados, que comprenden, que consisten esencialmente en, o que consisten en, la fórmula estructural siguiente:

5 R<sup>1"</sup>-X"-Y"-R<sup>2"</sup> ("") (SEQ ID NO: 27)  
o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde

10 R<sup>1"</sup> es hidrógeno, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, aril C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcanoílo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> (por ejemplo, metilo, acetilo, formilo, benzoílo o trifluoroacetilo, ácido isovalérico, ácido isobutírico, ácido octanoico, ácido láurico y ácido hexadecanoico, ácido γ-Glu-hexadecanoico) o pGlu, añadido al extremo amínico, y que incluye versiones PEGiladas (por ejemplo, PEG3 a PEG11), solas o como espaciadores de cualquiera de los anteriores;  
15 R<sup>2"</sup> es -NH<sub>2</sub> u -OH;  
X" es una secuencia peptídica que tiene la fórmula (Ia")

15 X1-X2-X3 -X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10 (Ia") (SEQ ID NO: 22)

donde

X1 es Asp, Glu, Ala, Gly, Thr, Ida, pGlu, bhAsp, D-Asp, Tyr, Leu o está ausente;

20 X2 es Thr, Ala, Aib, D-Thr, Arg o está ausente;

X3 es His, Lys, Ala, D-His o Lys;

X4 es Phe, Ala, Dpa, bhPhe o D-Phe;

X5 es Pro, Glu, Ser, Gly, Arg, Lys, Val, Ala, D-Pro, bhPro, Sarc, Abu o está ausente;

25 X6 es Ile, Cys, Arg, Leu, Lys, His, Glu, D-Ile, D-Arg, D-Cys, Val, Ser o Ala;

X7 es Cys, Ile, Ala, Leu, Val, Ser, Phe, Dapa, D-Ile o D-Cys;

X8 es Ile, Lys, Arg, Ala, Gln, Phe, Glu, Asp, Tyr, Ser, Leu, Val, D-Ile, D-Lys, D-Arg o Dapa;

30 X9 es Phe, Ala, Ile, Tyr, Lys, Arg, bhPhe o D-Phe; y

X10 es Lys, Phe o está ausente;

y siempre que, si Y" está ausente, X7 es Ile;

35 donde dicho compuesto de fórmula I" está opcionalmente PEGilado en R<sup>1"</sup>, X" o Y"; y donde, cuando dicho compuesto de fórmula I" comprende dos o más residuos de cisteína, al menos dos de dichos residuos de cisteína están enlazados mediante un enlace disulfuro.

Y" puede estar ausente.

40 R<sup>1"</sup> puede ser hidrógeno, ácido isovalérico, ácido isobutírico o acetilo.

En algunos compuestos de fórmula (I"), X" es una secuencia peptídica según la fórmula (Ia"), donde

45 X1 es Asp, Ala, Ida, pGlu, bhAsp, Leu, D-Asp o está ausente;

X2 es Thr, Ala o D-Thr;

X3 es His, Lys o D-His;

X4 es Phe, Ala o Dpa;

50 X5 es Pro, Gly, Arg, Lys, Ala, D-Pro o bhPro;

X6 es Ile, Cys, Arg, Lys, D-Ile o D-Cys;

X7 es Cys, Ile, Leu, Val, Phe, D-Ile o D-Cys;

X8 es Ile, Arg, Phe, Gln, Lys, Glu, Val, Leu o D-Ile;

X9 es Phe o bhPhe; y

X10 es Lys o está ausente.

50 (Ib") En algunos compuestos de fórmula (I"), X" es una secuencia peptídica que tiene la fórmula

X1-Thr-His-X4-X5-X6-X7-X8-Phe-X10 (Ib") (SEQ ID NO: 23)

donde

X1 es Asp, Ida, pGlu, bhAsp o está ausente;  
 X4 es Phe o Dpa;  
 X5 es Pro o bhPro;  
 X6 es Ile, Cys o Arg;  
 5 X7 es Cys, Ile, Leu o Val;  
 X8 es Ile, Lys, Glu, Phe, Gln o Arg; y  
 X10 es Lys, Phe o está ausente.

10 En algunos compuestos de fórmula (I"), X" es una secuencia peptídica que tiene la fórmula (Ic")  
 X1-Thr-His-X4-X5-Cys-Ile-X8-Phe-X10 (Ic") (SEQ ID NO: 24)

donde

X1 es Asp, Ida, pGlu, bhAsp o está ausente;  
 X4 es Phe o Dpa;  
 15 X5 es Pro o bhPro;  
 X8 es Ile, Lys, Glu, Phe, Gln o Arg; y  
 X10 es Lys o está ausente.

20 En algunos compuestos de fórmula (I"), X" es una secuencia peptídica que tiene la fórmula (Id")  
 X1-Thr-His-Phe-X5-Cys-Ile-X8-Phe-X10 (Id") (SEQ ID NO: 4)

donde

X1 es Asp, Glu o Ida;  
 X4 es Phe;  
 25 X5 es Pro o bhPro;  
 X8 es Ile, Lys o Phe; y  
 X10 está ausente.

30 En algunos compuestos de fórmula (I"), Y" es una secuencia peptídica que tiene la fórmula (IIa")  
 Y1-Y2-Y3-Y4-Y5-Y6-Y7-Y8-Cys-Y10 (IIa") (SEQ ID NO: 25)

donde

Y1 es Gly, Ala, Lys, Pro o D-Pro;  
 Y2 es Pro, Ala o Gly;  
 35 Y3 es Arg, Ala, Lys o Trp;  
 Y4 es Ser, Gly o Ala;  
 Y5 es Lys, Met, Arg o Ala;  
 Y6 es Gly, Arg o Ala;  
 Y7 es Trp, Ala o está ausente;  
 40 Y8 es Val, Thr, Lys, Ala, Glu o está ausente; e  
 Y10 es Met, Lys o está ausente.

45 En algunos compuestos de fórmula (I"), Y" es una secuencia peptídica según la fórmula (IIa") (SEQ ID NO: 25)  
 donde

Y1 es Gly, Glu, Val o Lys;  
 Y2 es Pro;  
 Y3 es Arg o Lys;  
 Y4 es Ser;  
 50 Y5 es Arg o Lys;  
 Y6 es Gly, Ser, Lys, Ile o Arg;  
 Y7 es Trp o está ausente;  
 Y8 es Val, Thr, Asp, Glu o está ausente;  
 Y10 es Lys o está ausente.

55 En algunos compuestos de fórmula (I"), Y" es una secuencia peptídica según la fórmula (IIa") (SEQ ID NO: 25)  
 donde

Y1 es Glu o Lys;  
 Y2 es Pro;  
 Y3 es Arg o Lys;  
 Y4 es Ser;  
 Y5 es Arg o Lys;  
 60 Y6 es Gly, Ser, Lys, Ile o Arg;  
 Y7 es Trp o está ausente;  
 Y8 es Val o está ausente;

Y10 es Lys o está ausente.

En algunos compuestos de fórmula (I''), Y'' es una secuencia peptídica según la fórmula (IIa'') (SEQ ID NO: 25) donde

5            Y1 es Gly, Pro o D-Pro;  
               Y2 es Pro o Gly;  
               Y3 es Arg o Lys;  
               Y4 es Ser;  
 10           Y5 es Lys;  
               Y6 es Gly;  
               Y7 es Trp;  
               Y8 es Val o Thr; e  
               Y10 es Met, Lys o está ausente.

15           (IIb'') En algunos compuestos de fórmula (I''), Y'' una secuencia peptídica que tiene la fórmula Y1-Y2-Y3-Ser-Lys-Gly-Trp-Y8-Cys-Y10 (IIb'') (SEQ ID NO: 26)

donde

20           Y1 es Gly, Pro o D-Pro;  
               Y2 es Pro o Gly;  
               Y3 es Arg o Lys;  
               Y8 es Val o Thr; e  
               Y10 es Met, Lys o está ausente.

25           Se describe además en esta memoria un compuesto de fórmula (I''), donde el compuesto comprende una cualquiera de las combinaciones de fórmulas de secuencia peptídica X''/Y'' presentadas a continuación en la tabla 3.

**Tabla 3: Combinaciones ilustrativas de péptidos X'' e Y'' de un compuesto de fórmula (I'')**

Combinaciones de fórmula I''		
Número de combinación	Fórmula de la secuencia peptídica X''	Fórmula de la secuencia peptídica Y''
1	Ia''	IIa''
2	Ia''	IIb''
3	Ib''	IIa''
4	Ib''	IIb''
5	Ic''	IIa''
6	Ic''	IIb''
7	Id''	IIa''
8	Id''	IIb''

30           El péptido de fórmula (I'') puede comprender al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve o al menos diez residuos de Y en Y''. En algunos péptidos, Y1 a Y3 están presentes e Y4 a Y10 están ausentes. En algunos péptidos, Y5 está ausente. En algunos péptidos, Y1, Y5 e Y7 están ausentes. En algunos péptidos, Y8 está ausente. En algunos péptidos, Y3 está ausente.

35           Se describe además en esta memoria un compuesto de fórmula (I), (I') o (I''), como se describen en esta memoria, que comprenden cada uno respectivamente una secuencia peptídica X, X' o X'', según la presente descripción, donde X7 es Leu. En realizaciones particulares, la fórmula (I) comprende (a) Ia, Ib, Ic o Id y, opcionalmente, (b) IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIf o IIg, como se describen en esta memoria. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I') puede comprender (a) Ia', Ib', Ic' o Id' y, opcionalmente, (b) IIa', IIb', IIc', IId', IIe', IIf' o IIg', como se describen en esta memoria. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I'') puede comprender (i) Ia'', Ib'', Ic'' o Id'' y, opcionalmente, (ii) IIa'' o IIb'', como se describen en esta memoria.

45           Se describe además en esta memoria un compuesto de fórmula (I), como se describe en esta memoria, que comprende una secuencia peptídica X, según la presente descripción, donde X7 es Val. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I) puede comprender (a) Ia, Ib, Ic o Id y, opcionalmente, (b) IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIf o IIg, como se describen en esta memoria. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I') comprende (a) Ia', Ib', Ic' o Id' y, opcionalmente, (b) IIa', IIb', IIc', IId', IIe', IIf' o IIg', como se describen en esta memoria. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I'') puede comprender (i) Ia'', Ib'', Ic'' o Id'' y, opcionalmente, (ii) IIa'' o IIb'', como se describen







comprenden cada uno respectivamente una secuencia peptídica X, X' o X'', según la presente descripción, donde XI es Asp o IDA, X6 es Cys, X7 es Ile, Leu o Val y X8 es Lys. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I) puede comprender (a) Ia, Ib, Ic o Id y, opcionalmente, (b) IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIf o IIg, como se describen en esta memoria. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I') puede comprender (a) Ia', Ib', Ic' o Id' y, opcionalmente, (b) IIa', IIb', IIc', IId', IIe', IIf' o IIg', como se describen en esta memoria. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I'') puede comprender (i) Ia'', Ib'', Ic'' o Id'' y, opcionalmente, (ii) IIa'' o IIb', como se describen en esta memoria.

Se describe además en esta memoria un compuesto de fórmula (I), (I') o (I''), como se describen en esta memoria, que comprenden cada uno respectivamente una secuencia peptídica X, X' o X'', según la presente descripción, donde X1 es Asp o IDA, X6 es Cys, X7 es Ile, Leu o Val y X8 es Lys. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I) puede comprender (a) Ia, Ib, Ic o Id y, opcionalmente, (b) IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIf o IIg, como se describen en esta memoria. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I') puede comprender (a) Ia', Ib', Ic' o Id' y, opcionalmente, (b) IIa', IIb', IIc', IId', IIe', IIf' o IIg', como se describen en esta memoria. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I'') puede comprender (i) Ia'', Ib'', Ic'' o Id'' y, opcionalmente, (ii) IIa'' o IIb', como se describen en esta memoria.

Se describe además en esta memoria un compuesto de fórmula (I), (I') o (I''), como se describen en esta memoria, que comprenden cada uno respectivamente una secuencia peptídica X, X' o X'', según la presente descripción, donde X2 es Thr, X6 es Cys, X7 es Ile, Leu o Val y X8 es Lys. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I) puede comprender (a) Ia, Ib, Ic o Id y, opcionalmente, (b) IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIf o IIg, como se describen en esta memoria. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I') puede comprender (a) Ia', Ib', Ic' o Id' y, opcionalmente, (b) IIa', IIb', IIc', IId', IIe', IIf' o IIg', como se describen en esta memoria. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I'') puede comprender (i) Ia'', Ib'', Ic'' o Id'' y, opcionalmente, (ii) IIa'' o IIb'', como se describen en esta memoria.

Se describe además en esta memoria un compuesto de fórmula (I), (I') o (I''), como se describen en esta memoria, que comprenden cada uno respectivamente una secuencia peptídica X, X' o X'', según la presente descripción, donde X3 es His, X6 es Cys, X7 es Ile, Leu o Val y X8 es Lys. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I) puede comprender (a) la, lb, lc o ld y, opcionalmente, (b) ll<sub>a</sub>, ll<sub>b</sub>, ll<sub>c</sub>, ll<sub>d</sub>, lle, llf o llg, como se describen en esta memoria. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I') puede comprender (a) la', lb', lc' o ld' y, opcionalmente, (b) ll<sub>a'</sub>, ll<sub>b'</sub>, ll<sub>c'</sub>, ll<sub>d'</sub>, lle', llf' o llg', como se describen en esta memoria. En realizaciones particulares, la fórmula (I'') comprende (i) la'', lb'', lc'' o ld'' y, opcionalmente, (ii) ll<sub>a''</sub> o ll<sub>b''</sub>, como se describen en esta memoria.

Se describe además en esta memoria un compuesto de fórmula (I), (I') o (I''), como se describen en esta memoria, que comprenden cada uno respectivamente una secuencia peptídica X, X' o X'', según la presente descripción, donde X4 es Phe, X6 es Cys, X7 es Ile, Leu o Val y X8 es Lys. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I) puede comprender (a) la, Ib, Ic o Id y, opcionalmente, (b) IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIf o IIg, como se describen en esta memoria. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I') puede comprender (a) la', Ib', Ic' o Id' y, opcionalmente, (b) IIa', IIb', IIc', IId', IIe', IIf' o IIg', como se describen en esta memoria. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I'') puede comprender (i) la'', Ib'', Ic'' o Id'' y, opcionalmente, (ii) IIa'' o IIb', como se describen en esta memoria.

Se describe además en esta memoria un compuesto de fórmula (I), (I') o (I''), como se describen en esta memoria, que comprenden cada uno respectivamente una secuencia peptídica X, X' o X'', según la presente descripción, donde X5 es Pro, X6 es Cys, X7 es Ile, Leu o Val y X8 es Lys. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I) puede comprender (a) Ia, Ib, Ic o Id y, opcionalmente, (b) IIa, IIb, IIc, IId, Ile, IIf o IIg, como se describen en esta memoria. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I') puede comprender (a) Ia', Ib', Ic' o Id' y, opcionalmente, (b) IIa', IIb', IIc', IId', Ile', IIf' o IIg', como se describen en esta memoria. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I'') puede comprender (i) Ia'', Ib'', Ic'' o Id'' y, opcionalmente, (ii) IIa'' o IIb', como se describen en esta memoria.

Se describe además en esta memoria un compuesto de fórmula (I), (I') o (I''), como se describen en esta memoria, que comprenden cada uno respectivamente una secuencia peptídica X, X' o X'', según la presente descripción, donde X6 es Cys, X7 es Ile, Leu o Val, X8 es Lys y X9 es Phe. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I) puede comprender (a) la, lb, lc o ld y, opcionalmente, (b) ll<sub>a</sub>, ll<sub>b</sub>, ll<sub>c</sub>, ll<sub>d</sub>, lle, llf o llg, como se describen en esta memoria. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I') puede comprender (a) la', lb', lc' o ld' y, opcionalmente, (b) ll<sub>a'</sub>, ll<sub>b'</sub>, ll<sub>c'</sub>, ll<sub>d'</sub>, lle', llf' o llg', como se describen en esta memoria. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I'') puede comprender (i) la'', lb'', lc'' o ld'' y, opcionalmente, (ii) ll<sub>a''</sub> o ll<sub>b''</sub>, como se describen en esta memoria.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), como se describe en esta memoria, que comprende una secuencia peptídica X, según la presente descripción, donde X2 es Thr, X6 es Cys, X7 es Ile y X8 es Lys. Se describen además en esta memoria compuestos de fórmula (I') o (I''), como se describen en esta memoria, que comprenden cada uno respectivamente un péptido X' o X'', según la presente descripción, donde X2 es Thr, X6 es Cys, X7 es Ile y X8 es Lys. En realizaciones particulares, la fórmula (I) comprende (a) Ic o Id y, opcionalmente, (b) IIa o IIg, como se describen en esta memoria. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I') puede comprender (a) Ia', Ib', Ic' o Id' y, opcionalmente, (b) IIa', IIb', IIc', IId', IIe', IIf' o IIg', como se describen en esta memoria. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I'') puede comprender (i) Ia'', Ib'', Ic'' o Id'' y, opcionalmente, (ii) IIa'' o IIb'', como se describen en esta memoria.



(b) IIa', IIb', IIc', IId', IIe', IIf' o IIg', como se describen en esta memoria. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I") comprende (i) Ia", Ib", Ic" o Id" y, opcionalmente, (ii) IIa" o IIb', como se describen en esta memoria.

- 5 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), como se describe en esta memoria, que comprende una secuencia peptídica X, según la presente descripción, donde X2 es Thr, X3 es His, X4 es Phe, X5 es Pro, X6 es Cys, X7 es Ile, X8 es Lys y X9 es Phe. Se describen además en esta memoria compuestos de fórmula (I') o (I"), como se describen en esta memoria, que comprenden cada uno respectivamente un péptido X' o X", según la presente descripción, donde X2 es Thr, X3 es His, X4 es Phe; X5 es Pro, X6 es Cys, X7 es Ile, X8 es Lys y X9 es Phe. En realizaciones particulares, la fórmula (I) comprende (a) Ic o Id y, opcionalmente, (b) IIa o IIg, como se describen en esta memoria. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I') comprende (a) Ia", Ib", Ic" o Id" y, opcionalmente, (ii) IIa" o IIb', como se describen en esta memoria.
- 10 15 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), como se describe en esta memoria, que comprende una secuencia peptídica X, según la presente descripción, donde XI es Asp o IDA, X2 es Thr, X3 es His, X4 es Phe, X5 es Pro, X6 es Cys, X7 es Ile, X8 es Lys y X9 es Phe. Se describen además en esta memoria compuestos de fórmula (I') o (I"), como se describen en esta memoria, que comprenden cada uno respectivamente un péptido X' o X", según la presente descripción, donde XI es Asp, X2 es Thr, X3 es His, X4 es Phe; X5 es Pro, X6 es Cys, X7 es Ile, X8 es Lys y X9 es Phe. En realizaciones particulares, la fórmula (I) comprende (a) Ic o Id y, opcionalmente, (b) IIa o IIg, como se describen en esta memoria. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I') puede comprender (a) Ia", Ib", Ic" o Id" y, opcionalmente, (b) IIa', IIb', IIc', IId', IIe', IIf' o IIg', como se describen en esta memoria. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I") puede comprender (i) Ia", Ib", Ic" o Id" y, opcionalmente, (ii) IIa" o IIb', como se describen en esta memoria.
- 20 25 30 35 40 45 50 55
- Se describe además en esta memoria un compuesto de fórmula (I), (I') o (I"), como se describen en esta memoria, que comprenden cada uno respectivamente una secuencia peptídica X, X' o X", según la presente descripción, donde XI es Asp o IDA, X2 es Thr, X3 es His, X4 es Phe, X5 es Pro, X6 es Cys, X7 es Ile, Leu o Val, X8 es Lys y X9 es Phe. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I) puede comprender (a) Ia", Ib", Ic" o Id" y, opcionalmente, (b) IIa", IIb", IIc", IId", IIe", IIf" o IIg", como se describen en esta memoria. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I') puede comprender (a) Ia", Ib", Ic" o Id" y, opcionalmente, (b) IIa', IIb', IIc', IId', IIe', IIf' o IIg', como se describen en esta memoria. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I") puede comprender (i) Ia", Ib", Ic" o Id" y, opcionalmente, (ii) IIa" o IIb', como se describen en esta memoria.
- En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), como se describe en esta memoria, que comprende una secuencia peptídica X, según la presente descripción, donde XI es Asp, X2 es Thr, X3 es His, X4 es Phe, X5 es Pro, X6 es Cys, X7 es Ile, X8 es Lys y X9 es Phe. Se describen además en esta memoria compuestos de fórmula (I') o (I"), como se describen en esta memoria, que comprenden cada uno respectivamente un péptido X' o X", según la presente descripción, donde XI es Asp, X2 es Thr, X3 es His, X4 es Phe; X5 es Pro, X6 es Cys, X7 es Ile, X8 es Lys y X9 es Phe. En realizaciones particulares, la fórmula (I) comprende (a) Ic o Id y, opcionalmente, (b) IIa o IIg, como se describen en esta memoria. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I') puede comprender (a) Ia", Ib", Ic" o Id" y, opcionalmente, (b) IIa', IIb', IIc', IId', IIe', IIf' o IIg', como se describen en esta memoria. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I") puede comprender (i) Ia", Ib", Ic" o Id" y, opcionalmente, (ii) IIa" o IIb', como se describen en esta memoria.
- En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), como se describe en esta memoria, que comprende una secuencia peptídica X, según la presente descripción, donde XI es IDA, X2 es Thr, X3 es His, X4 es Phe, X5 es Pro, X6 es Cys, X7 es Ile, X8 es Lys y X9 es Phe. Se describen además en esta memoria compuestos de fórmula (I') o (I"), como se describen en esta memoria, que comprenden cada uno respectivamente un péptido X' o X", según la presente descripción, donde XI es IDA, X2 es Thr, X3 es His, X4 es Phe; X5 es Pro, X6 es Cys, X7 es Ile, X8 es Lys y X9 es Phe. En realizaciones particulares, la fórmula (I) comprende (a) Ic o Id y, opcionalmente, (b) IIa o IIg, como se describen en esta memoria. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I') puede comprender (a) Ia", Ib", Ic" o Id" y, opcionalmente, (b) IIa', IIb', IIc', IId', IIe', IIf' o IIg', como se describen en esta memoria. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I") puede comprender (i) Ia", Ib", Ic" o Id" y, opcionalmente, (ii) IIa" o IIb', como se describen en esta memoria.
- Se describe además en esta memoria un compuesto de fórmula (I), (I') o (I"), como se describen en esta memoria, donde el compuesto comprende un R<sup>1</sup> que es ácido isovalérico.
- 60 65
- Se describe además en esta memoria un compuesto de fórmula (I), (I') o (I"), como se describen en esta memoria, que comprenden cada uno respectivamente una secuencia peptídica X, X' o X", según la presente descripción, donde XI es Asp o IDA, X2 es Thr, X3 es His, X4 es Phe, X5 es Pro, X6 es Cys, X7 es Ile, Leu o Val, X8 es Lys y X9 es Phe; donde dicho péptido comprende además un R<sup>1</sup> que es ácido isovalérico. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I) puede comprender (a) Ia", Ib", Ic" o Id" y, opcionalmente, (b) IIa", IIb", IIc", IId", IIe", IIf" o IIg", como se describen en esta memoria. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I') puede comprender (a) Ia", Ib", Ic" o Id" y, opcionalmente, (b) IIa', IIb', IIc', IId', IIe', IIf' o IIg', como se describen en esta memoria. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I") puede comprender (a) Ia", Ib", Ic" o Id" y, opcionalmente, (b) IIa', IIb', IIc', IId', IIe', IIf' o IIg', como se describen en esta memoria. Se describe además en esta memoria.

memoria que la fórmula (I'') puede comprender (i) Ia'', Ib'', Ic'' o Id'' y, opcionalmente, (ii) IIa'' o IIb', como se describen en esta memoria.

5 Se describe además en esta memoria un compuesto de fórmula (I), (I') o (I''), como se describen en esta memoria, que comprenden cada uno respectivamente una secuencia peptídica X, X' o X'', según la presente descripción, donde X1 es Asp, X2 es Thr, X3 es His, X4 es Phe, X5 es Pro, X6 es Cys, X7 es Ile, Leu o Val y X8 es Lys; donde dicho péptido comprende además un R<sup>1</sup> que es ácido isovalérico. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I) puede comprender (a) Ia, Ib, Ic o Id y, opcionalmente, (b) IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIf o IIg, como se describen en esta memoria. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I') puede comprender (a) Ia', Ib', Ic' o Id' y, opcionalmente, (b) IIa', IIb', IIc', IId', IIe', IIf o IIg', como se describen en esta memoria. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I'') puede comprender (i) Ia'', Ib'', Ic'' o Id'' y, opcionalmente, (ii) IIa'' o IIb', como se describen en esta memoria.

10 Se describe además en esta memoria un compuesto de fórmula (I), (I') o (I''), como se describen en esta memoria, que comprenden cada uno respectivamente una secuencia peptídica X, X' o X'', según la presente descripción, donde X1 es Asp, X2 es Thr, X3 es His, X4 es Phe, X5 es Pro, X6 es Cys, X7 es Ile, Leu o Val, X8 es Lys y X9 es Phe; donde dicho péptido comprende además un grupo R que es ácido isovalérico. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I) puede comprender (a) Ia, Ib, Ic o Id y, opcionalmente, (b) IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIf o IIg, como se describen en esta memoria. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I') puede comprender (a) Ia', Ib', Ic' o Id' y, opcionalmente, (b) IIa', IIb', IIc', IId', IIe', IIf o IIg', como se describen en esta memoria. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I'') puede comprender (i) Ia'', Ib'', Ic'' o Id'' y, opcionalmente, (ii) IIa'' o IIb', como se describen en esta memoria.

15 Se describe además en esta memoria un compuesto de fórmula (I), (I') o (I''), como se describen en esta memoria, que comprenden cada uno respectivamente una secuencia peptídica X, X' o X'', según la presente descripción, donde X1 es Asp, X2 es Thr, X3 es His, X4 es Phe, X5 es Pro, X6 es Cys, X7 es Ile, X8 es Lys y X9 es Phe; donde dicho péptido comprende además un grupo R que es ácido isovalérico. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I) puede comprender (a) Ia, Ib, Ic o Id y, opcionalmente, (b) IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIf o IIg, como se describen en esta memoria. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I') puede comprender (a) Ia', Ib', Ic' o Id' y, opcionalmente, (b) IIa', IIb', IIc', IId', IIe', IIf o IIg', como se describen en esta memoria. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I'') puede comprender (i) Ia'', Ib'', Ic'' o Id'' y, opcionalmente, (ii) IIa'' o IIb', como se describen en esta memoria.

20 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), como se describe en esta memoria, donde el compuesto comprende una secuencia peptídica que es 85 % o más (por ejemplo, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 99,5 %) homóloga a una secuencia aminoacídica expuesta en una cualquiera de las tablas 5-15. En realizaciones particulares, la fórmula (I) comprende (a) Ic o Id y, opcionalmente, (b) IIa o IIg, como se describen en esta memoria. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I') puede comprender (a) Ia', Ib', Ic' o Id' y, opcionalmente, (b) IIa', IIb', IIc', IId', IIe', IIf o IIg', como se describen en esta memoria. Se describe además en esta memoria que la fórmula (I'') puede comprender (i) Ia'', Ib'', Ic'' o Id'' y, opcionalmente, (ii) IIa'' o IIb', como se describen en esta memoria.

25 En ciertas realizaciones, un péptido o un dímero peptídico de la presente invención comprende uno cualquiera de los compuestos mostrados en una cualquiera de las tablas 5-15.

30 45 En ciertas realizaciones, un péptido o un dímero peptídico de la presente invención comprende una cualquiera de las secuencias aminoacídicas proporcionadas como SEQ ID NO: 1-334 y 338-375, o como se muestra en una cualquiera de las tablas 5-15.

50 En ciertas realizaciones, un péptido o un dímero peptídico de la presente invención comprende una secuencia aminoacídica expuesta en una cualquiera de las tablas 5-15.

55 En ciertas realizaciones, un péptido o un dímero peptídico de la presente invención tiene una estructura mostrada en una cualquiera de las tablas 5-15, por ejemplo, en las tablas 7 o 12-15. En una realización determinada, un péptido o un dímero peptídico de la presente invención comprende una secuencia aminoacídica expuesta en una cualquiera de las tablas 5-15, por ejemplo, en las tablas 7 o 12-15. En algunas realizaciones, un péptido de la presente invención comprende una secuencia aminoacídica que es al menos aproximadamente 85 % idéntica o al menos aproximadamente 90 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % idéntica a cualquier secuencia aminoacídica expuesta en una cualquiera de las tablas 5-15, por ejemplo, en las tablas 7 o 12-15, o a cualquier de las SEQ ID NO: 1-334 y 338-375. En una realización determinada, un péptido o un dímero peptídico de la presente invención comprende una secuencia aminoacídica que es al menos aproximadamente 85 % idéntica o al menos aproximadamente 90 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % idéntica a cualquier secuencia aminoacídica expuesta en la tabla 7 o en una cualquiera de las tablas 5-15.

60 65 Se entiende que, en el contexto de la invención, un péptido o dímero peptídico que comprende una secuencia peptídica mostrada en una de las tablas adjuntas o en el listado de secuencias puede tener ciertas alteraciones poco importantes en uno o más residuos aminoacídicos de la secuencia peptídica, en comparación con el aminoácido natural, se sigue considerando que comprende la secuencia peptídica mostrada en las tablas o en el listado de secuencias. Por ejemplo,

una o más cadenas laterales de uno o más residuos aminoacídicos presentes en el péptido o dímero peptídico pueden estar ligeramente alteradas debido a la fijación de un enlazador, a la dimerización a través de residuos de cisteína, o a que un aminoácido aminoterminal o carboxiterminal puede estar amidado.

5 En algunas realizaciones, un péptido o dímero peptídico de la presente invención presenta actividad de hepcidina. En algunas realizaciones, un péptido o un dímero peptídico de la presente invención presenta al menos aproximadamente el 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 %, más del 99 %, más del 100 %, más del 110 %, más del 120 %, más del 150 %, más del 200 % más del 500 % o más del 1000 % de la actividad de una hepcidina de referencia (por ejemplo, uno cualquiera de los compuestos de referencia de hepcidina proporcionados en la tabla 4). En algunas 10 realizaciones, la actividad es una actividad *in vitro* o *in vivo*, como se describe en esta memoria.

En algunas realizaciones, un péptido o un dímero peptídico de la presente invención presenta al menos 15 aproximadamente el 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % o más del 99 % de la actividad *in vitro* de una hepcidina de referencia (por ejemplo, uno cualquiera de los compuestos de referencia de hepcidina proporcionados en la tabla 4) para inducir la degradación de la proteína ferroportina humana, donde la actividad se mide según los procedimientos descritos en esta memoria (por ejemplo, según el ejemplo 2).

En algunas realizaciones, un péptido o un dímero peptídico de la presente invención presenta al menos 20 aproximadamente el 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % o más del 99 % de la actividad *in vivo* de una hepcidina de referencia (por ejemplo, uno cualquiera de los compuestos de referencia de hepcidina proporcionados en la tabla 4) para inducir la reducción del hierro plasmático libre en un individuo, donde la actividad se mide según los procedimientos descritos en esta memoria (por ejemplo, según el ejemplo 8).

En algunas realizaciones, un péptido o un dímero peptídico de la presente invención presenta una actividad de 25 hepcidina aumentada en comparación con un péptido de referencia de hepcidina (por ejemplo, uno cualquiera de los compuestos de referencia de hepcidina proporcionados en la tabla 4). En ciertas realizaciones, un péptido o un dímero peptídico de la presente invención presenta 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180 o 200 veces más, o al menos aproximadamente el 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 %, 200 %, 300 %, 400 %, 500 %, 700 % o 1000 % más de, actividad que una 30 hepcidina de referencia (por ejemplo, uno cualquiera de los compuestos de referencia de hepcidina proporcionados en la tabla 4). En algunas realizaciones, un péptido o un dímero peptídico de la presente invención presenta al menos aproximadamente el 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % o más del 99 % de la actividad presentada por un compuesto de referencia de hepcidina. En algunas realizaciones, la actividad es una actividad *in vitro* o *in vivo*, por ejemplo, una actividad *in vivo* o *in vitro* como se describe en esta memoria. En ciertas realizaciones, 35 un péptido o un dímero peptídico de la presente invención presenta 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180 o 200 veces más, o al menos aproximadamente el 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 %, 200 %, 300 %, 400 %, 500 %, 700 % o 1000% más de, actividad que una hepcidina de referencia (por ejemplo, uno cualquiera de los compuestos de referencia de hepcidina proporcionados en la tabla 4), donde la actividad es una actividad *in vitro* para inducir la degradación de la ferroportina, por ejemplo, como se mide según el ejemplo 2; o donde la actividad es una actividad *in vivo* para reducir 40 el hierro plasmático libre, por ejemplo, como se mide según el ejemplo 8.

En algunas realizaciones, un péptido o un dímero peptídico de la presente invención une ferroportina, por ejemplo, 45 ferroportina humana. En algunas realizaciones, un péptido o un dímero peptídico de la presente invención presenta al menos aproximadamente el 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % o más del 99 % de la capacidad de unión de ferroportina que presenta una hepcidina de referencia (por ejemplo, uno cualquiera de los compuestos de referencia de hepcidina proporcionados en la tabla 4). En algunas realizaciones, un péptido o un dímero peptídico de la 50 presente invención tiene una  $C_{150}$  inferior (es decir, una afinidad de unión superior) para la unión a la ferroportina (por ejemplo, ferroportina humana) en comparación con una hepcidina de referencia, (por ejemplo, uno cualquiera de la los compuestos de referencia de hepcidina proporcionados en la tabla 4). En algunas realizaciones, el péptido de la presente invención tiene una  $C_{150}$  en un ensayo de unión competitiva de ferroportina que es al menos 55 aproximadamente el 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 %, 200 %, 300 %, 400 %, 500 %, 700 % o 1000 % inferior a la de una hepcidina de referencia (por ejemplo, uno cualquiera de los compuestos de referencia de hepcidina proporcionados en la tabla 4).

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, como se describe en esta 60 memoria, donde el péptido presenta una estabilidad aumentada (por ejemplo, como se mide mediante la semivida, la velocidad de degradación de las proteínas) en comparación con una hepcidina de referencia, (por ejemplo, uno cualquiera de los compuestos de referencia de hepcidina proporcionados en la tabla 4). En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un dímero de dicho compuesto y en ciertas realizaciones el dímero es un homodímero. En ciertas realizaciones, la estabilidad de un péptido o un dímero peptídico de la presente invención es al menos 65 aproximadamente 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180 o 200 veces mayor, o al menos aproximadamente el 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 %, 200 %, 300 %, 400 %, 500 %, 700 % o 1000 % mayor, que la de una hepcidina de referencia (por ejemplo, uno cualquiera de los compuestos de referencia de hepcidina proporcionados en la tabla 4). En algunas realizaciones, la 70 estabilidad es una estabilidad que se describe en esta memoria. En algunas realizaciones, la estabilidad es una 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000 1005 1010 1015 1020 1025 1030 1035 1040 1045 1050 1055 1060 1065 1070 1075 1080 1085 1090 1095 1100 1105 1110 1115 1120 1125 1130 1135 1140 1145 1150 1155 1160 1165 1170 1175 1180 1185 1190 1195 1200 1205 1210 1215 1220 1225 1230 1235 1240 1245 1250 1255 1260 1265 1270 1275 1280 1285 1290 1295 1300 1305 1310 1315 1320 1325 1330 1335 1340 1345 1350 1355 1360 1365 1370 1375 1380 1385 1390 1395 1400 1405 1410 1415 1420 1425 1430 1435 1440 1445 1450 1455 1460 1465 1470 1475 1480 1485 1490 1495 1500 1505 1510 1515 1520 1525 1530 1535 1540 1545 1550 1555 1560 1565 1570 1575 1580 1585 1590 1595 1600 1605 1610 1615 1620 1625 1630 1635 1640 1645 1650 1655 1660 1665 1670 1675 1680 1685 1690 1695 1700 1705 1710 1715 1720 1725 1730 1735 1740 1745 1750 1755 1760 1765 1770 1775 1780 1785 1790 1795 1800 1805 1810 1815 1820 1825 1830 1835 1840 1845 1850 1855 1860 1865 1870 1875 1880 1885 1890 1895 1900 1905 1910 1915 1920 1925 1930 1935 1940 1945 1950 1955 1960 1965 1970 1975 1980 1985 1990 1995 2000 2005 2010 2015 2020 2025 2030 2035 2040 2045 2050 2055 2060 2065 2070 2075 2080 2085 2090 2095 2100 2105 2110 2115 2120 2125 2130 2135 2140 2145 2150 2155 2160 2165 2170 2175 2180 2185 2190 2195 2200 2205 2210 2215 2220 2225 2230 2235 2240 2245 2250 2255 2260 2265 2270 2275 2280 2285 2290 2295 2300 2305 2310 2315 2320 2325 2330 2335 2340 2345 2350 2355 2360 2365 2370 2375 2380 2385 2390 2395 2400 2405 2410 2415 2420 2425 2430 2435 2440 2445 2450 2455 2460 2465 2470 2475 2480 2485 2490 2495 2500 2505 2510 2515 2520 2525 2530 2535 2540 2545 2550 2555 2560 2565 2570 2575 2580 2585 2590 2595 2600 2605 2610 2615 2620 2625 2630 2635 2640 2645 2650 2655 2660 2665 2670 2675 2680 2685 2690 2695 2700 2705 2710 2715 2720 2725 2730 2735 2740 2745 2750 2755 2760 2765 2770 2775 2780 2785 2790 2795 2800 2805 2810 2815 2820 2825 2830 2835 2840 2845 2850 2855 2860 2865 2870 2875 2880 2885 2890 2895 2900 2905 2910 2915 2920 2925 2930 2935 2940 2945 2950 2955 2960 2965 2970 2975 2980 2985 2990 2995 3000 3005 3010 3015 3020 3025 3030 3035 3040 3045 3050 3055 3060 3065 3070 3075 3080 3085 3090 3095 3100 3105 3110 3115 3120 3125 3130 3135 3140 3145 3150 3155 3160 3165 3170 3175 3180 3185 3190 3195 3200 3205 3210 3215 3220 3225 3230 3235 3240 3245 3250 3255 3260 3265 3270 3275 3280 3285 3290 3295 3300 3305 3310 3315 3320 3325 3330 3335 3340 3345 3350 3355 3360 3365 3370 3375 3380 3385 3390 3395 3400 3405 3410 3415 3420 3425 3430 3435 3440 3445 3450 3455 3460 3465 3470 3475 3480 3485 3490 3495 3500 3505 3510 3515 3520 3525 3530 3535 3540 3545 3550 3555 3560 3565 3570 3575 3580 3585 3590 3595 3600 3605 3610 3615 3620 3625 3630 3635 3640 3645 3650 3655 3660 3665 3670 3675 3680 3685 3690 3695 3700 3705 3710 3715 3720 3725 3730 3735 3740 3745 3750 3755 3760 3765 3770 3775 3780 3785 3790 3795 3800 3805 3810 3815 3820 3825 3830 3835 3840 3845 3850 3855 3860 3865 3870 3875 3880 3885 3890 3895 3900 3905 3910 3915 3920 3925 3930 3935 3940 3945 3950 3955 3960 3965 3970 3975 3980 3985 3990 3995 4000 4005 4010 4015 4020 4025 4030 4035 4040 4045 4050 4055 4060 4065 4070 4075 4080 4085 4090 4095 4100 4105 4110 4115 4120 4125 4130 4135 4140 4145 4150 4155 4160 4165 4170 4175 4180 4185 4190 4195 4200 4205 4210 4215 4220 4225 4230 4235 4240 4245 4250 4255 4260 4265 4270 4275 4280 4285 4290 4295 4300 4305 4310 4315 4320 4325 4330 4335 4340 4345 4350 4355 4360 4365 4370 4375 4380 4385 4390 4395 4400 4405 4410 4415 4420 4425 4430 4435 4440 4445 4450 4455 4460 4465 4470 4475 4480 4485 4490 4495 4500 4505 4510 4515 4520 4525 4530 4535 4540 4545 4550 4555 4560 4565 4570 4575 4580 4585 4590 4595 4600 4605 4610 4615 4620 4625 4630 4635 4640 4645 4650 4655 4660 4665 4670 4675 4680 4685 4690 4695 4700 4705 4710 4715 4720 4725 4730 4735 4740 4745 4750 4755 4760 4765 4770 4775 4780 4785 4790 4795 4800 4805 4810 4815 4820 4825 4830 4835 4840 4845 4850 4855 4860 4865 4870 4875 4880 4885 4890 4895 4900 4905 4910 4915 4920 4925 4930 4935 4940 4945 4950 4955 4960 4965 4970 4975 4980 4985 4990 4995 5000 5005 5010 5015 5020 5025 5030 5035 5040 5045 5050 5055 5060 5065 5070 5075 5080 5085 5090 5095 5100 5105 5110 5115 5120 5125 5130 5135 5140 5145 5150 5155 5160 5165 5170 5175 5180 5185 5190 5195 5200 5205 5210 5215 5220 5225 5230 5235 5240 5245 5250 5255 5260 5265 5270 5275 5280 5285 5290 5295 5300 5305 5310 5315 5320 5325 5330 5335 5340 5345 5350 5355 5360 5365 5370 5375 5380 5385 5390 5395 5400 5405 5410 5415 5420 5425 5430 5435 5440 5445 5450 5455 5460 5465 5470 5475 5480 5485 5490 5495 5500 5505 5510 5515 5520 5525 5530 5535 5540 5545 5550 5555 5560 5565 5570 5575 5580 5585 5590 5595 5600 5605 5610 5615 5620 5625 5630 5635 5640 5645 5650 5655 5660 5665 5670 5675 5680 5685 5690 5695 5700 5705 5710 5715 5720 5725 5730 5735 5740 5745 5750 5755 5760 5765 5770 5775 5780 5785 5790 5795 5800 5805 5810 5815 5820 5825 5830 5835 5840 5845 5850 5855 5860 5865 5870 5875 5880 5885 5890 5895 5900 5905 5910 5915 5920 5925 5930 5935 5940 5945 5950 5955 5960 5965 5970 5975 5980 5985 5990 5995 6000 6005 6010 6015 6020 6025 6030 6035 6040 6045 6050 6055 6060 6065 6070 6075 6080 6085 6090 6095 6100 6105 6110 6115 6120 6125 6130 6135 6140 6145 6150 6155 6160 6165 6170 6175 6180 6185 6190 6195 6200 6205 6210 6215 6220 6225 6230 6235 6240 6245 6250 6255 6260 6265 6270 6275 6280 6285 6290 6295 6300 6305 6310 6315 6320 6325 6330 6335 6340 6345 6350 6355 6360 6365 6370 6375 6380 6385 6390 6395 6400 6405 6410 6415 6420 6425 6430 6435 6440 6445 6450 6455 6460 6465 6470 6475 6480 6485 6490 6495 6500 6505 6510 6515 6520 6525 6530 6535 6540 6545 6550 6555 6560 6565 6570 6575 6580 6585 6590 6595 6600 6605 6610 6615 6620 6625 6630 6635 6640 6645 6650 6655 6660 6665 6670 6675 6680 6685 6690 6695 6700 6705 6710 6715 6720 6725 6730 6735 6740 6745 6750 6755 6760 6765 6770 6775 6780 6785 6790 6795 6800 6805 6810 6815 6820 6825 6830 6835 6840 6845 6850 6855 6860 6865 6870 6875 6880 6885 6890 6895 6900 6905 6910 6915 6920 6925 6930 6935 6940 6945 6950 6955 6960 6965 6970 6975 6980 6985 6990 6995 7000 7005 7010 7015 7020 7025 7030 7035 7040 7045 7050 7055 7060 7065 7070 7075 7080 7085 7090 7095 7100 7105 7110 7115 7120 7125 7130 7135 7140 7145 7150 7155 7160 7165 7170 7175 7180 7185 7190 7195 7200 7205 7210 7215 7220 7225 7230 7235 7240 7245 7250 7255 7260 7265 7270 7275 7280 7285 7290 7295 7300 7305 7310 7315 7320 7325 7330 7335 7340 7345 7350 7355 7360 7365 7370 7375 7380 7385 7390 7395 7400 7405 7410 7415 7420 7425 7430 7435 7440 7445 7450 7455 7460 7465 7470 7475 7480 7485 7490 7495 7500 7505 7510 7515 7520 7525 7530 7535 7540 7545 7550 7555 7560 7565 7570 7575 7580 7585 7590 7595 7600 7605 7610 7615 7620 7625 7630 7635 7640 7645 7650 7655 7660 7665 7670 7675 7680 7685 7690 7695 7700 7705 7710 7715 7720 7725 7730 7735 7740 7745 7750 7755 7760 7765 7770 7775 7780 7785 7790 7795 7800 7805 7810 7815 7820 7825 7830 7835 7840 7845 7850 7855 7860 7865 7870 7875 7880 7885 7890 7895 7900 7905 7910 7915 7920 7925 7930 7935 7940 7945 7950 7955 7960 7965 7970 7975 7980 7985 7990 7995 8000 8005 8010 8015 8020 8025 8030 8035 8040 8045 8050 8055 8060 8065 8070 8075 8080 8085 8090 8095 8100 8105 8110 8115 8120 8125 8130 8135 8140 8145 8150 8155 8160 8165 8170 8175 8180 8185 8190 8195 8200 8205 8210 8215 8220 8225 8230 8235 8240 8245 8250 8255 8260 8265 8270 8275 8280 8285 8290 8295 8300 8305 8310 8315 8320 8325 8330 8335 8340 8345 8350 8355 8360 8365 8370 8375 8380 8385 8390 8395 8400 8405 8410 8415 8420 8425 8430 8435 8440 8445 8450 8455 8460 8465 8470 8475 8480 8485 8490 8495 8500 8505 8510 8515 8520 8525 8530 8535 8540 8545 8550 8555 8560 8565 8570 8575 8580 8585 8590 8595 8600 8605 8610 8615 8620 8625 8630 8635 8640 8645 8650 865

estabilidad plasmática, por ejemplo, como se mide opcionalmente según el procedimiento descrito en el ejemplo 7.

En realizaciones particulares, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, como se describe en esta memoria, donde el péptido presenta una semivida más larga que una hepcidina de referencia, (por ejemplo, uno cualquiera de los compuestos de referencia de hepcidina proporcionados en la tabla 4). En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un dímero de dicho compuesto y en ciertas realizaciones el dímero es un homodímero. En realizaciones particulares, un péptido o un dímero peptídico de la presente invención tiene una semivida en un conjunto determinado de condiciones (por ejemplo, temperatura, pH) de al menos aproximadamente 5 minutos, al menos aproximadamente 10 minutos, al menos aproximadamente 20 minutos, al menos aproximadamente 30 minutos, al menos aproximadamente 45 minutos, al menos aproximadamente 1 hora, al menos aproximadamente 2 horas, al menos aproximadamente 3 horas, al menos aproximadamente 4 horas, al menos aproximadamente 5 horas, al menos aproximadamente 6 horas, en al menos aproximadamente 12 horas, al menos aproximadamente 18 horas, al menos aproximadamente 1 día, al menos aproximadamente 2 días, al menos aproximadamente 4 días, al menos aproximadamente 7 días, al menos aproximadamente 10 días, al menos aproximadamente dos semanas, al menos aproximadamente tres semanas, al menos aproximadamente 1 mes, al menos aproximadamente 2 meses, al menos aproximadamente 3 meses o más, o cualquier semivida intermedia o intervalo intermedio, aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 1 día, aproximadamente 2 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 7 días, aproximadamente 10 días, aproximadamente dos semanas, aproximadamente tres semanas, aproximadamente 1 mes, alrededor de 2 meses, aproximadamente 3 meses o más, o cualquier semivida intermedia o intervalo intermedio. En algunas realizaciones, la semivida de un péptido o un dímero peptídico de la presente invención se prolonga debido a su conjugación a uno o más sustituyentes lipófilos, por ejemplo, cualquiera de los sustituyentes lipófilos descritos en esta memoria. En algunas realizaciones, la semivida de un péptido o un dímero peptídico de la presente invención se prolonga debido a su conjugación a uno o más restos poliméricos, por ejemplo, cualquiera de los restos poliméricos descritos en esta memoria. En ciertas realizaciones, la temperatura es de aproximadamente 25 °C, aproximadamente 4 °C o aproximadamente 37 °C, y el pH es un pH fisiológico o un pH de aproximadamente 7,4.

En algunas realizaciones, la semivida se mide in vitro utilizando cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, por ejemplo, en algunas realizaciones, la estabilidad de un péptido o un dímero peptídico de la presente invención se determina incubando el péptido o el dímero peptídico con suero humano precalentado (Sigma) a 37 °C. Las muestras se toman en varios momentos, habitualmente hasta 24 horas, y la estabilidad de la muestra se analiza separando el péptido o dímero peptídico de las proteínas séricas y analizando a continuación la presencia del péptido o dímero peptídico de interés utilizando cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (CL-EM).

En algunas realizaciones, la estabilidad del péptido se mide in vivo utilizando cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, por ejemplo, en algunas realizaciones, la estabilidad de un péptido o un dímero peptídico se determina in vivo administrando el péptido o dímero peptídico a un sujeto, tal como un ser humano o cualquier mamífero (por ejemplo, un ratón), y a continuación tomando muestras del sujeto mediante extracción de sangre en varios momentos, habitualmente hasta 24 horas. Las muestras se analizan a continuación como se describió anteriormente en lo que respecta al procedimiento in vitro para medir la semivida. En algunas realizaciones, la estabilidad in vivo de un péptido o un dímero peptídico de la presente invención se determina mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 7.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, como se describe en esta memoria, o un dímero del mismo, donde el péptido o el dímero presentan una solubilidad mejorada o características de agregación mejoradas en comparación con una hepcidina de referencia, (por ejemplo, uno cualquiera de los compuestos de referencia de hepcidina proporcionados en la tabla 4). La solubilidad se puede determinar mediante cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica. En algunas realizaciones, los procedimientos adecuados conocidos en la técnica para determinar la solubilidad incluyen incubar los péptidos en diversos tampones (acetato a pH 4,0; acetato a pH 5,0; fosfato/citrato a pH 5,0; fosfato/citrato a pH 6,0; fosfato a pH 6,0; fosfato a pH 7,0; fosfato a pH 7,5; PBS fuerte a pH 7,5; Tris a pH 7,5; Tris a pH 8,0; glicina a pH 9,0; agua, ácido acético (pH 5,0 y otros pH conocidos en la técnica) y analizar la agregación o la solubilidad utilizando técnicas estándar. Estas incluyen, pero no se limitan a, precipitación visual, dispersión dinámica de luz, dicroísmo circular y colorantes fluorescentes para medir la hidrofobicidad superficial y detectar la agregación o la fibrilación, por ejemplo. En algunas realizaciones, solubilidad mejorada significa que el péptido es más soluble en un líquido determinado que una hepcidina de referencia (por ejemplo, uno cualquiera de los compuestos de referencia de hepcidina proporcionados en la tabla 4).

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, como se describe en esta memoria, o un dímero del mismo, donde el péptido o el dímero presenta menos degradación (es decir, más estabilidad a la degradación), por ejemplo, aproximadamente el 10 % menos o más, aproximadamente el 20 % menos o más, o aproximadamente el 30 % menos o más, o aproximadamente el 40 % menos o más, o aproximadamente el 50 % menos o más, que una hepcidina de referencia (por ejemplo, uno cualquiera de los compuestos de referencia de hepcidina proporcionados en la tabla 4). En algunas realizaciones, la estabilidad a la degradación se determina mediante cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica. En algunas realizaciones, los procedimientos

adequados conocidos en la técnica para determinar la estabilidad a la degradación incluyen el procedimiento descrito en el documento Hawe et al J Pharm Sci, VOL. 101, NO. 3, 2012, p 895-913, incorporado en esta memoria en su totalidad. En algunas realizaciones, dichos procedimientos se utilizan para seleccionar secuencias potentes con tiempos de conservación mejorados.

- 5 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones y medicamentos que comprenden al menos un péptido como se describe en esta memoria. La presente invención proporciona al menos un péptido, como se describe en esta memoria, para uso en el tratamiento de enfermedades del metabolismo del hierro, tales como enfermedades por sobrecarga de hierro. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona al menos un péptido, como se describe en esta memoria, para uso en el tratamiento de la diabetes (tipo I o tipo II) o de la resistencia a la insulina. También se proporciona al menos un péptido o una composición para uso en el tratamiento de una enfermedad del metabolismo del hierro en un sujeto, tal como un sujeto mamífero, y preferentemente un sujeto humano, que comprende administrar al menos un péptido, o una composición, como se describe en esta memoria, al sujeto. En algunas realizaciones, el péptido, o la composición, se administra en una cantidad terapéuticamente efectiva. 10 También se proporciona al menos un péptido o una composición para uso en el tratamiento de la diabetes (tipo I o tipo II) o de la resistencia a la insulina en un sujeto, tal como un sujeto mamífero, y preferentemente un sujeto humano, que comprende administrar al menos un péptido, o una composición, como se describe en esta memoria al sujeto. En algunas realizaciones, el péptido, o la composición, se administra en una cantidad terapéuticamente efectiva. 15
- 20 En algunas realizaciones, el péptido de esta invención se fabrica de forma sintética. En otras realizaciones, el péptido de esta invención se fabrica de forma recombinante.
- 25 Se describe además en esta memoria un procedimiento para fabricar un compuesto, un péptido, un análogo peptídico o una composición farmacéutica como se describen en esta memoria.
- 30 Se describe además en esta memoria un dispositivo que comprende al menos un péptido, análogo peptídico o dímero peptídico de la presente invención, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para la administración del análogo peptídico o el dímero peptídico a un sujeto.
- 35 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona procedimientos para unir una ferroportina o inducir la internalización y degradación de la ferroportina que comprenden poner en contacto la ferroportina con al menos un péptido, o una composición, como se describe esta memoria.
- 40 Se describen además en esta memoria kits que comprenden al menos un péptido, un análogo peptídico, un dímero peptídico o una composición, como se describen en esta memoria, envasados junto con un reactivo, un dispositivo, material instructivo o una combinación de los mismos.
- 45 Se describen además en esta memoria complejos que comprenden al menos un péptido o dímero peptídico, como se describen en esta memoria, unido a una ferroportina, preferentemente una ferroportina humana, o un anticuerpo, tal como un anticuerpo que une específicamente un péptido o un dímero peptídico como se describen en esta memoria, Hep25, o una combinación de los mismos.
- 50 En algunas realizaciones, el compuesto tiene una medición (por ejemplo, una CE<sub>50</sub>) inferior a 500 nM en el ensayo de internalización de Fpn. Como comprenderá un experto en la materia, la función del péptido es dependiente de la estructura terciaria del péptido y de la superficie de unión presentada. Es posible realizar cambios poco importantes de la secuencia que no afectan al plegamiento o no están sobre la superficie de unión y mantienen la función. En otras realizaciones, el compuesto de la invención es un compuesto peptídico o peptidomimético, o un dímero del mismo, que tiene un 85 % o más (por ejemplo, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 99,5 %) de identidad u homología con una secuencia aminoacídica de cualquier compuesto de fórmula I, que presenta una actividad, o reduce un síntoma de una enfermedad o una indicación en la que la hepcidina está implicada.
- 55 En algunas realizaciones, el péptido, análogo peptídico o dímero del mismo de la invención puede comprender fragmentos funcionales o variantes de los mismos que tienen como máximo 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 sustituciones aminoacídicas en comparación con una o más de las secuencias específicas enumeradas más adelante.
- 60 Además de los procedimientos descritos en esta memoria en el ejemplo 1, los péptidos y los dímeros peptídicos de la presente invención se pueden producir utilizando procedimientos conocidos en la técnica, que incluyen la síntesis química, la biosíntesis o la síntesis in vitro utilizando procedimientos de ADN recombinante y la síntesis en fase sólida. Véanse, por ejemplo, los documentos Kelly & Winkler (1990) Genetic Engineering Principles and Methods, vol. 12, J. K. Setlow ed., Plenum Press, NY, páginas 1-19; Merrifield (1964) J Amer Chem Soc 85:2149; Houghten (1985) PNAS USA 82:5131-5135 y Stewart & Young (1984) Solid Phase Peptide Synthesis, 2ed. Pierce, Rockford, IL, que se incorporan en esta memoria por referencia. Los péptidos de la presente invención se pueden purificar utilizando procedimientos de purificación de proteínas conocidos en la técnica tales como la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de fase inversa, la cromatografía de intercambio iónico o inmunoafluoridad, la filtración o exclusión por tamaños, o la electroforesis. Véanse los documentos Olsnes, S. y A. Pihl (1973) Biochem. 12(16):3121-3126 y Scopes (1982) Protein Purification, Springer-Verlag, NY, que se incorporan en esta memoria por referencia.

Alternativamente, los péptidos de la presente invención se pueden fabricar mediante procedimientos de ADN recombinante conocidos en la técnica. Por tanto, en esta memoria se contemplan los polinucleótidos que codifican los polipéptidos de la presente invención. En realizaciones preferidas, los polinucleótidos están aislados. Como se emplea en esta memoria, "polinucleótidos aislados" se refiere a polinucleótidos que están en un entorno diferente de aquél en el que el polinucleótido se presenta de forma natural.

En ciertas realizaciones, los péptidos de la presente invención unen ferroportina, preferentemente ferroportina humana. Los péptidos preferidos de la presente invención unen específicamente ferroportina humana. Como se emplea en esta memoria, la expresión "unen específicamente" se refiere a la interacción preferente de un agente de unión específico con un ligando determinado por encima de otros agentes de una muestra. Por ejemplo, un agente de unión específico que une específicamente a un ligando determinado, une el ligando determinado, en condiciones adecuadas, en una cantidad o un grado que es observable por encima cualquier interacción inespecífica con otros componentes de la muestra. Las condiciones adecuadas son aquellas que permiten la interacción entre un agente de unión específico determinado y un ligando determinado. Estas condiciones incluyen el pH, la temperatura, la concentración, el disolvente, el tiempo de incubación y similares, y pueden diferir entre determinados pares específicos de agentes de unión y ligandos, pero pueden ser fácilmente determinadas por los expertos en la materia.

Los péptidos de la presente invención que imitan la actividad de hepcidina de Hep25, la forma humana bioactiva de 25 aminoácidos, se denominan en esta memoria "minihepcidinas". Como se emplea en esta memoria, en ciertas realizaciones, un compuesto que tiene "actividad de hepcidina" significa que el compuesto tiene la capacidad de reducir las concentraciones de hierro plasmático en los sujetos (por ejemplo, ratones o seres humanos), cuando se les administra (por ejemplo, inyectado por vía parenteral o administrado por vía oral), de un de manera dependiente de la dosis y dependiente del tiempo. Como se demuestra, por ejemplo, en el documento Rivera et al. (2005), Blood 106:2196-9. En algunas realizaciones, los péptidos de la presente invención reducen la concentración de hierro plasmático en un sujeto en al menos aproximadamente 1,2, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 veces, o al menos aproximadamente el 5 %, 10 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, o aproximadamente el 99 %.

En algunas realizaciones, los péptidos de la presente invención tienen actividad in vitro, como se ensaya mediante la capacidad de provocar la internalización y degradación de ferroportina en una estirpe celular que expresa ferroportina, como se enseña en el documento Nemeth et al. (2006) Blood 107:328-33. La actividad in vitro se puede medir mediante la pérdida de fluorescencia, dependiente de la dosis, de las células diseñadas para presentar la ferroportina fusionada a proteína verde fluorescente, como se indica en el documento Nemeth et al. (2006) Blood 107:328-33. Se incuban alícuotas de células durante 24 horas con concentraciones escalonadas de un preparado de referencia de Hep25 o una minihepcidina. Como se proporcionan en esta memoria, los valores de CE<sub>50</sub> se proporcionan como la concentración de un compuesto determinado (por ejemplo, un péptido) que provoca el 50 % de la pérdida máxima de fluorescencia generada por la preparación de Hep25 de referencia. La CE<sub>50</sub> de los preparados de Hep25 en este ensayo varía de 5 a 15 nM y las minihepcidinas preferidas tienen valores de CE<sub>50</sub> en los ensayos de actividad in vitro de aproximadamente 1000 nM o menos. En ciertas realizaciones, un péptido de la presente invención tiene una CE<sub>50</sub> en un ensayo de actividad in vitro (por ejemplo, como se describe en el documento Nemeth et al. (2006) Blood 107:328-33 o en el ejemplo 2 de esta memoria) inferior a aproximadamente uno cualquiera de 0,01; 0,05; 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 11; 12; 13; 14; 15; 16; 17; 18; 19; 20; 25; 30; 40; 50; 60; 70; 80; 90; 100; 200 o 500 nM. En algunas realizaciones, un análogo peptídico o una composición bioterapéutica tiene un valor de CE<sub>50</sub> de aproximadamente 1 nM o inferior.

Se pueden utilizar otros procedimientos conocidos en la técnica para calcular la actividad de hepcidina y la actividad in vitro de los péptidos según la presente invención. Por ejemplo, la actividad in vitro de los compuestos se puede medir mediante su capacidad para internalizar la ferroportina celular, que se determina mediante inmunohistoquímica o citometría de flujo utilizando anticuerpos que reconocen los epítitos extracelulares de la ferroportina. Alternativamente, la actividad in vitro de los compuestos se puede medir mediante su capacidad, dependiente de la dosis, para inhibir la salida de hierro de células que expresan ferroportina que están precargadas con radioisótopos o isótopos estables de hierro, como se describe en el documento Nemeth et al. (2006) Blood 107:328-33.

### Conjugación

El experto en la materia conocerá las técnicas adecuadas para preparar los compuestos empleados en el contexto de la invención. Para obtener ejemplos de la química adecuada, véanse, por ejemplo, las solicitudes de patente WO98/08871, WO00/55184, WO00/55119, y los documentos Madsen et al (*J. Med. Chem.* 2007, 50, 6126-32) y Knudsen et al. 2000 (*J. Med Chem.* 43, 1664-1669).

Las cadenas laterales de uno o más residuos aminoacídicos (por ejemplo, residuos de Lys) de un compuesto de la invención pueden estar conjugadas (es decir, fijadas covalentemente) además a un sustituyente lipófilo. El sustituyente lipófilo puede estar unido covalentemente a un átomo de la cadena lateral aminoacídica, o alternativamente puede estar conjugado a la cadena lateral aminoacídica, mediante uno o más espaciadores. El uno o más aminoácidos en cuestión pueden ser parte del resto peptídico X o parte del resto peptídico Y.

Sin desear ceñirnos a ninguna teoría en particular, se cree que el sustituyente lipófilo se une a la albúmina en el

torrente circulatorio, protegiendo de ese modo al análogo peptídico de la invención de la degradación enzimática y mejorando así su semivida. El espaciador, cuando está presente, puede proporcionar una separación entre el análogo peptídico y el sustituyente lipófilo.

5 En ciertas realizaciones, el sustituyente lipófilo puede comprender una cadena hidrocarbonada que tiene de 4 a 30 átomos de carbono, por ejemplo, al menos 8 o 12 átomos de carbono, y preferentemente 24 átomos de carbono o menos, o 20 átomos de carbono o menos. La cadena hidrocarbonada puede ser lineal o ramificada y puede ser saturada o insaturada. En ciertas realizaciones, la cadena hidrocarbonada está sustituida con un resto que forma parte de la fijación a la cadena lateral aminoacídica o del espaciador, por ejemplo, un grupo acilo, un grupo sulfonilo, un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre. En algunas realizaciones, la cadena hidrocarbonada está sustituida con un grupo acilo y, por consiguiente, la cadena hidrocarbonada puede formar parte de un grupo alcanoílo, por ejemplo, palmitoílo, caproílo, lauroílo, miristoílo o estearoílo.

10 15 Un sustituyente lipófilo puede estar conjugado a cualquier cadena lateral aminoacídica de un compuesto de la invención. En cierta realización, la cadena lateral aminoacídica incluye un grupo carboxi, hidroxilo, tiol, amida o amina, para formar un éster, un éster de sulfonilo, un tioéster, una amida o una sulfonamida con el espaciador o el sustituyente lipófilo. Por ejemplo, el sustituyente lipófilo puede estar conjugado a Asn, Asp, Glu, Gln, His, Lys, Arg, Ser, Thr, Tyr, Trp, Cys o Dbu, Dpr u Orn. En ciertas realizaciones, el sustituyente lipófilo se conjuga a Lys. Un aminoácido mostrado como Lys en cualquiera de las fórmulas proporcionadas en esta memoria se puede sustituir por, por ejemplo, Dbu, 20 Dpr u Orn cuando se añade un sustituyente lipófilo.

25 En realizaciones adicionales de la presente invención, alternativa o adicionalmente, las cadenas laterales de uno o más residuos aminoacídicos del compuesto de la invención pueden estar conjugadas a un resto polimérico, por ejemplo, con el fin de aumentar la solubilidad y/o la semivida *in vivo* (por ejemplo, en el plasma) y/o la biodisponibilidad. También se sabe que dichas modificaciones reducen la depuración (por ejemplo, la depuración renal) de las proteínas y los péptidos terapéuticos.

30 Como se emplea en esta memoria, "polietilenglicol" o "PEG" es un compuesto de poliéter de fórmula general H-(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH. Los PEG también se conocen como óxidos de polietileno (PEO) o polioxietilenos (POE), dependiendo de su peso molecular. Los términos PEO, PEE o POG, como se emplean en esta memoria, se refieren a un oligómero o polímero de óxido de etileno. Los tres nombres son químicamente sinónimos, pero PEG tiende a referirse a oligómeros y polímeros con una masa molecular inferior a 20 000 g/mol, PEO a polímeros con una masa molecular superior a 20 000 g/mol y POE a un polímero de cualquier masa molecular. Los PEG y PEO son líquidos o sólidos de bajo punto de fusión, dependiendo de sus pesos moleculares. A lo largo de esta descripción, los 3 nombres se utilizan de forma idéntica. Los PEG se preparan mediante la polimerización de óxido de etileno y se comercializan en una amplia gama de pesos moleculares, desde 300 g/mol hasta 10 000 000 g/mol. Aunque los PEG y PEO con diferentes pesos moleculares se utilizan en aplicaciones diferentes y tienen propiedades físicas (por ejemplo, la viscosidad) diferentes debido a los efectos de la longitud de la cadena, sus propiedades químicas son prácticamente idénticas. El resto polimérico es preferentemente hidrosoluble (anfifílico o hidrófilo), no tóxico y farmacéuticamente inerte. Los 35 restos poliméricos adecuados incluyen polietilenglicoles (PEG), homopolímeros o copolímeros de PEG, un polímero de PEG sustituido con monometilo (mPEG) o polioxietilenglicerol (POG). Véanse, por ejemplo, los documentos Int. J. Hematology 68:1 (1998); Bioconjugate Chem. 6:150 (1995) y Crit. Rev. Therap. Drug Carrier Sys. 9:249 (1992). También están abarcados los péptidos que se preparan con el fin de prolongar la semivida, por ejemplo, los óxidos de polialqueno monoactivados y terminados en alcoxi (POA), tales como los polietilenglicoles terminados en monometoxi (mPEG); los óxidos de polietileno bis-activados (glicoles) u otros derivados de PEG. Normalmente, se seleccionan polímeros adecuados, cuyos pesos variarán sustancialmente de aproximadamente 70 a aproximadamente 40 000 o de aproximadamente 200 a aproximadamente 40 000, para los fines de la presente invención. Los pesos moleculares de 200 a 2000 son preferidos y los de 200 a 500 son particularmente preferidos. También hay diferentes formas de PEG disponibles, dependiendo del iniciador utilizado para el procedimiento de polimerización; el iniciador más habitual es un metil éter PEG monofuncional, o metoxipoli(etilenglicol), abreviado mPEG.

40 45 50 Como se emplean en esta memoria, los PEG de peso molecular inferior también están disponibles como oligómeros puros, denominados monodispersos, uniformes o discretos. Estos se utilizan en ciertas realizaciones de la presente invención.

55 Los PEG también están disponibles con diferentes geometrías: los PEG ramificados tienen de tres a diez cadenas de PEG que emanan de un grupo de núcleo central; los PEG de tipo estrella tienen de 10 a 100 cadenas de PEG que emanan de un grupo de núcleo central; los PEG de tipo peine tienen múltiples cadenas de PEG normalmente injertadas sobre una cadena principal polimérica. Los PEG también pueden ser lineales. Los números que a menudo se incluyen en los nombres de los PEG indican sus pesos moleculares promedio (por ejemplo, un PEG con n = 9 tendría un peso molecular promedio de aproximadamente 400 Da y se denominaría PEG 400).

60 65 Como se emplea en esta memoria, la "PEGilación" es el acto de acoplar covalentemente una estructura de PEG al péptido de la invención, que entonces se denomina "péptido PEGilado". En algunas realizaciones, el resto X de la fórmula I, el resto Y de la fórmula I, el resto R<sup>1</sup> de la fórmula I, el resto R<sup>2</sup> de la fórmula I, o cualquier combinación de los mismos, está PEGilado. En algunas realizaciones, el resto X' de la fórmula I', el resto Y' de la fórmula I', el resto

R<sup>1'</sup> de la fórmula I', el resto R<sup>2'</sup> de la fórmula I', o cualquier combinación de los mismos, está PEGilado. En algunas realizaciones, el resto X'' de la fórmula I'', el resto Y'' de la fórmula I'', el resto R<sup>1''</sup> de la fórmula I'', el resto R<sup>2''</sup> de la fórmula I'', o cualquier combinación de los mismos, está PEGilado. En algunas realizaciones, una o más cadenas laterales de un aminoácido del péptido de fórmula I, fórmula I' o fórmula I'' están PEGiladas. En ciertas realizaciones, el PEG de la cadena lateral PEGilada es un PEG con un peso molecular de aproximadamente 200 a aproximadamente 40 000 Da. En algunas realizaciones, un espaciador de un péptido de fórmula I, fórmula I' o fórmula I'' está PEGilado. En ciertas realizaciones, el PEG de un espaciador PEGilado es PEG3, PEG4, PEG5, PEG6, PEG7, PEG8, PEG9, PEG10 o PEG11. En ciertas realizaciones, el PEG de un espaciador PEGilado es PEG3 o PEG8.

10 Otros restos poliméricos adecuados incluyen poliaminoácidos tales como polilisina, polí(ácido aspártico) y polí(ácido glutámico) (véanse, por ejemplo, los documentos Gombotz, et al. (1995), Bioconjugate Chem., vol. 6: 332-351; Hudecz, et al. (1992), Bioconjugate Chem., vol. 3, 49-57 y Tsukada, et al. (1984), J. Natl. Cancer Inst., vol. 73, : 721-729. El resto polimérico puede ser de cadena lineal o ramificada. En algunas realizaciones, tiene un peso molecular de 500-40 000 Da, por ejemplo, 500-10 000 Da, 1000-5000 Da, 10 000-20 000 Da o 20 000-40 000 Da.

15 En algunas realizaciones, un compuesto de la invención puede comprender dos o más de dichos restos poliméricos, en este caso, el peso molecular total de todos estos restos generalmente se encontrará dentro de los intervalos proporcionados anteriormente.

20 En algunas realizaciones, el resto polimérico se puede acoplar (mediante enlace covalente) a un grupo amino, carboxilo o tiol de una cadena lateral aminoacídica. Los ejemplos preferidos son el grupo tiol de los residuos de Cys y el grupo amino épsilon de los residuos de Lys, y también pueden estar implicados los grupos carboxilo de los residuos de Asp y Glu.

25 El experto en la materia conocerá bien las técnicas adecuadas que se pueden utilizar para realizar la reacción de acoplamiento. Por ejemplo, un resto de PEG que lleva un grupo metoxi se puede acoplar a un grupo tiol de Cys mediante un enlace maleimido utilizando reactivos comercializados por Nektar Therapeutics AL. Véase también la solicitud de patente WO 2008/101017 y las referencias citadas anteriormente para obtener detalles de la química adecuada. Un PEG funcionalizado con maleimida también puede estar conjugado al grupo sulfhidrilo de la cadena 30 lateral de un residuo de Cys.

Como se emplea en esta memoria, la oxidación del enlace disulfuro se puede producir en una única etapa o puede ser un procedimiento en dos etapas. Como se emplea en esta memoria, para la oxidación en una única etapa, a menudo se emplea el grupo protector tritilo durante el ensamblaje, lo que permite la desprotección durante la escisión, seguida de la oxidación de la solución. Cuando se requiere un segundo enlace disulfuro, se tiene la opción de la oxidación natural o selectiva. Para la oxidación selectiva que requiere grupos protectores ortogonales se utilizan Acm y tritilo como grupos protectores para la cisteína. La escisión da como resultado la retirada de un par protector de la cisteína que permite la oxidación de este par. A continuación, se realiza la segunda etapa de desprotección oxidativa del grupo Acm de la cisteína protegida. Para la oxidación natural, se utiliza el grupo protector tritilo para todas las 40 cisteínas, lo que permite el plegamiento natural del péptido.

Un experto en la materia conocerá bien las técnicas adecuadas que se pueden utilizar para realizar la reacción de oxidación.

#### 45 Dímeros peptídicos

El término "dímero", como en un dímero peptídico, se refiere a compuestos en los dos cadenas peptídicas, idénticas (homodímero) o no idénticas (heterodímero), están enlazadas mediante un resto enlazador. Así, un dímero de cisteína son dos cadenas peptídicas enlazadas a través del enlace disulfuro del aminoácido cisteína.

50 Se describe además en esta memoria que los péptidos, como se describen en esta memoria, pueden ser activos en una conformación de dímero o en una conformación de heterodímero, en particular cuando están presentes residuos de cisteína libres en el péptido. En ciertas realizaciones, esto ocurre como un dímero sintetizado o, en particular, cuando está presente un péptido monomérico con residuos de cisteína libres y en condiciones oxidantes dimeriza. En 55 algunas realizaciones, el dímero es un homodímero. El dímero puede ser un heterodímero.

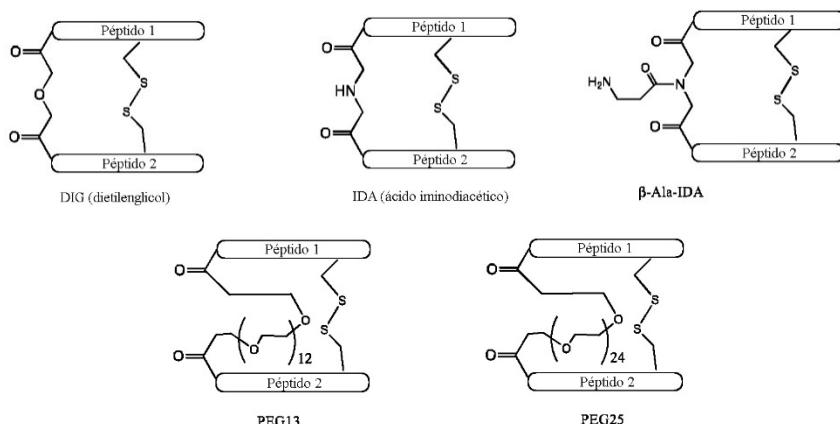
60 Se describe además en esta memoria que un análogo peptídico, como se describe en esta memoria, puede ser un dímero peptídico que comprende un péptido de la invención. Los dímeros peptídicos pueden comprender un péptido de fórmula I, un péptido de fórmula I' o un péptido de fórmula I''. Los dímeros peptídicos pueden comprender dos péptidos de fórmula I, dos péptidos de fórmula I' o dos péptidos de fórmula I''. Los dímeros peptídicos pueden ser homodímeros. El dímero peptídico puede comprender un péptido de fórmula I, X tiene la fórmula Ia, Ib, Ic o Id. En las variantes donde el dímero peptídico comprende un péptido de fórmula I, Y tiene la fórmula IIa, IIb, IIc, IID, IIe, IIf o IIg. En las variantes donde el dímero peptídico comprende un péptido de fórmula I', X' tiene la fórmula Ia', Ib', Ic' o Id'. En las variantes donde el dímero peptídico comprende un péptido de fórmula I', Y' tiene la fórmula IIa', IIb', IIc', IID', IIe', IIf' o IIg'. En las variantes donde el dímero peptídico comprende un péptido de fórmula I'', X'' tiene la fórmula Ia'', Ib'', Ic'' o Id''. En las variantes donde el dímero peptídico comprende un péptido de fórmula I'', Y'' tiene la fórmula IIa'' o IIb''.

El dímero puede ser entre dos grupos X de la fórmula I, dos grupos X' de la fórmula I' o dos grupos X" de la fórmula I". Por ejemplo, los dos péptidos del dímero están enlazados a través de dos grupos X de la fórmula I, dos grupos X' de la fórmula I' o dos grupos X" de la fórmula I". El dímero puede comprender dos grupos X de la fórmula I, dos grupos X' de la fórmula I' o dos grupos X" de la fórmula I". Los dos grupos X, grupos X' o grupos X" de los dímeros pueden comprender los mismos residuos aminoácidos. Los dos grupos X, grupos X' o grupos X" de los dímeros pueden comprender diferentes residuos aminoácidos (es decir, cada aminoácido de cada uno de los dos grupos X, X' o X" se selecciona independientemente). El dímero puede ser entre dos grupos Y de la fórmula I, dos grupos Y' de la fórmula I' o dos grupos Y" de la fórmula I". Por ejemplo, los dos péptidos del dímero están enlazados a través de dos grupos Y de la fórmula I, dos grupos Y' de la fórmula I' o dos grupos Y" de la fórmula I". El dímero puede comprender dos grupos Y de la fórmula I, dos grupos Y' de la fórmula I' o dos grupos Y" de la fórmula I". Los dos grupos Y, grupos Y' o grupos Y" del dímero pueden comprender los mismos residuos aminoácidos. Los dos grupos Y, grupos Y' o grupos Y" del dímero pueden comprender diferentes residuos aminoácidos (es decir, cada aminoácido de cada uno de los dos grupos Y, Y' o Y" se selecciona independientemente). Un dímero puede ser entre un grupo X de la fórmula I y un grupo Y de la fórmula I (por ejemplo, los dos péptidos del dímero están enlazados a través de un grupo X de la fórmula I y un grupo Y de la fórmula I), un grupo X' de la fórmula I' y un grupo Y' de la fórmula I (por ejemplo, los dos péptidos del dímero están enlazados a través de un grupo X' de la fórmula I' y un grupo Y' de la fórmula I'), o un grupo X" de la fórmula I" y un grupo Y" de la fórmula I" (por ejemplo, los dos péptidos del dímero están enlazados a través de un grupo X" de la fórmula I" y un grupo Y" de la fórmula I").

Un dímero peptídico, como se describe en esta memoria, puede comprender un péptido que comprende: una secuencia peptídica expuesta en una cualquiera de las tablas 5-15 o las SEQ ID NO: 1-334 y 338-375; o una secuencia peptídica que tiene al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % de identidad con una secuencia peptídica expuesta en una cualquiera de las tablas 5-15 o las SEQ ID NO: 1-334 y 338-375. Un dímero peptídico, como se describe en esta memoria, puede ser un homodímero que comprende dos péptidos, que comprenden cada uno: una secuencia peptídica expuesta en una cualquiera de las tablas 5-15 o las SEQ ID NO: 1-334 y 338-375; o una secuencia peptídica que tiene al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % de identidad con una secuencia expuesta en una cualquiera de las tablas 5-15 o las SEQ ID NO: 1-334 y 338-375. Un dímero peptídico, como se describe en esta memoria, puede comprender un compuesto expuesto en una cualquiera de las tablas 5-15. Un dímero peptídico, como se describe en esta memoria, puede ser un homodímero que comprende dos péptidos, que comprenden cada uno un compuesto expuesto en una cualquiera de las tablas 5-15.

Los dímeros peptídicos pueden comprender dos péptidos dimerizados mediante un enlace disulfuro entre un residuo de cisteína presente en uno de los péptidos y un residuo de cisteína presente en el segundo péptido, es decir, un enlace disulfuro intermolecular entre estos residuos de cisteína.

Los dímeros peptídicos pueden comprender dos péptidos dimerizados mediante la fijación covalente de cada péptido a un resto enlazador común, es decir, un enlazador. Se conocen en la técnica varios enlazadores adecuados para dimerizar dos péptidos y están comercializados, que incluyen, por ejemplo, dietilenglicol (DIG), ácido iminodiacético (IDA), β-Ala-IDA, PEG13 y PEG25. Los dímeros peptídicos pueden incluir cualquiera de los restos enlazadores que se muestran a continuación o tener cualquiera de las estructuras que se muestran a continuación. Los dímeros peptídicos se pueden dimerizar tanto mediante un resto enlazador como mediante un enlace disulfuro entre un residuo de cisteína de un péptido y un residuo de cisteína del otro péptido del dímero.



50 El resto enlazador puede comprender la fórmula: -NH-R<sub>20</sub>-NH-, donde R<sub>20</sub> es un alquilo (C<sub>1-20</sub>) inferior. El resto enlazador puede comprender la fórmula: -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(X-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>)<sub>o</sub>-X-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CO-, donde n es 1-3, m es 1-3, p es 1-3, o es 0-24 y X es O u NH. En una variante, cada uno de n, m y p es 2, o es 1-25, X es O.

El resto enlazador puede comprender la fórmula:  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)^\alpha-\text{[O}-(\text{CH}_2)^\beta\text{]}_\gamma-\text{O}_\delta-(\text{CH}_2)^\epsilon-\text{Y}-$ , donde  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\epsilon$  son números enteros cuyos valores se seleccionan independientemente de entre 1 a 6,  $\delta$  es 0 o 1,  $\gamma$  es un número entero seleccionado de entre 0 a 10 e  $\gamma$  se selecciona de entre NH o CO, siempre que  $\beta$  sea 2 cuando  $\gamma$  sea mayor que 1.

5 El enlazador puede estar fijado al aminoácido aminoterminal de uno o ambos péptidos del dímero, el enlazador puede estar fijado al aminoácido carboxiterminal de uno o ambos péptidos del dímero, o el enlazador puede estar fijado a un aminoácido interno de uno o ambos péptidos del dímero. El enlazador puede estar fijado a residuos de lisina en cada uno de los péptidos del dímero. El enlazador puede no estar fijado al aminoácido aminoterminal de uno o ambos péptidos del dímero.

10 Uno o ambos péptidos presentes en un dímero pueden comprender un residuo aminoacídico que está conjugado (es decir, fijado covalentemente) a un sustituyente lipófilo, que incluye cualquiera de los descritos en esta memoria. Uno o ambos péptidos presentes en un dímero pueden comprender un residuo aminoacídico que está conjugado a un resto polimérico, que incluye cualquiera de los descritos en esta memoria. Uno o ambos péptidos presentes en los dímeros peptídicos pueden estar conjugados a un compuesto ácido, por ejemplo, ácido isovalérico, ácido isobutírico, ácido valérico o similares.

15 Un resto enlazador presente en un dímero puede estar conjugado (es decir, fijado covalentemente) a un sustituyente lipófilo, que incluye cualquiera de los descritos en esta memoria. Un resto enlazador presente en un dímero puede estar conjugado a un resto polimérico, que incluye cualquiera de los descritos en esta memoria. El resto enlazador IA presente en un dímero peptídico puede estar conjugado a un compuesto ácido, por ejemplo, ácido isovalérico, ácido isobutírico, ácido valérico o similares.

### **Composiciones farmacéuticas**

20 Debe entenderse que la inclusión de un análogo peptídico de la invención (es decir, uno o más análogos peptídicos) en una composición farmacéutica también abarca la inclusión de una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de un análogo peptídico.

25 La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un análogo peptídico, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, según la invención. En realizaciones particulares, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un dímero peptídico, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, según la invención. En realizaciones particulares, las composiciones farmacéuticas comprenden además uno o más portadores, excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

30 La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un análogo peptídico, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para tratar varias afecciones, enfermedades o trastornos, como se describen en otra parte de esta memoria (véanse, por ejemplo, los usos terapéuticos indicados anteriormente). En realizaciones particulares, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un dímero peptídico, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, para tratar varias afecciones, enfermedades o trastornos, como se describen en otra parte de esta memoria (véanse, por ejemplo, los usos terapéuticos indicados anteriormente).

35 Los análogos peptídicos de la presente invención se pueden formular como composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración con o sin almacenamiento, y que habitualmente comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un análogo peptídico de la invención, junto con un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

40 El término "portador farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera de los portadores farmacéuticos convencionales. Los portadores farmacéuticamente aceptables para uso terapéutico son muy conocidos en la técnica farmacéutica y se describen, por ejemplo, en el documento "Remington's Pharmaceutical Sciences", 17th edition, Alfonso R. Gennaro (Ed.), Mark Publishing Company, Easton, PA, USA, 1985. Por ejemplo, se puede utilizar solución salina estéril y solución salina tamponada con fosfato a pH fisiológico o ligeramente ácido. Los agentes tamponadores del pH adecuados pueden ser, por ejemplo, fosfato, citrato, acetato, tris(hidroximetil)aminometano (TRIS), ácido N-tris(hidroximetil)metil-3-aminopropanosulfónico (TAPS), bicarbonato de amonio, dietanolamina, histidina, arginina, lisina o acetato (por ejemplo, en forma de acetato de sodio), o mezclas de los mismos. El término abarca además cualquier agente portador enumerado en la farmacopea de los Estados Unidos para uso en animales, lo que incluye los seres humanos.

45 Una composición farmacéutica de la invención puede estar en una forma farmacéutica unitaria. En dicha forma, la composición se divide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente o los componentes activos. La forma farmacéutica unitaria se puede presentar como un preparado envasado, conteniendo el envase cantidades discretas del preparado, por ejemplo, comprimidos, cápsulas o polvos envasados en viales o ampollas. La forma farmacéutica unitaria también puede ser, por ejemplo, una cápsula, un sello o un comprimido, o puede ser un número apropiado de cualquiera de estas formas envasado. Una forma farmacéutica unitaria también se puede proporcionar en forma de dosis únicas inyectables, por ejemplo, en forma de un dispositivo de pluma que contiene

una composición en fase líquida (habitualmente acuosa). Las composiciones se pueden formular para cualquier vía y medio de administración adecuados. Los portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen los utilizados en las formulaciones adecuadas para, por ejemplo, administración por vía oral, intravítreo, rectal, vaginal, nasal, tópica, enteral o parenteral (que incluye la vía subcutánea (s.c.), intramuscular (i.m.), intravenosa (i.v.), intradérmica y transdérmica) o la administración por inhalación. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en una forma farmacéutica unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos muy conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica.

Los modos de administración subcutánea o transdérmica pueden ser particularmente adecuados para los análogos peptídicos de la invención.

Las realizaciones adicionales de la invención se refieren a dispositivos, formas farmacéuticas y envases utilizados para administrar las formulaciones farmacéuticas de la presente invención. Por tanto, se puede administrar al menos un análogo peptídico, o una porción o variante especificada, en las formulaciones o soluciones estables o conservadas descritas en esta memoria a un paciente según la presente invención mediante varios procedimientos de administración, que incluyen la inyección subcutánea o intramuscular; la administración transdérmica, pulmonar, transmucosa, mediante un implante, un bomba osmótica, un cartucho, una microbomba u otros medios reconocidos por el experto en la materia como muy conocidos en la técnica.

Otras realizaciones adicionales de la invención se refieren a formulaciones orales y a la administración por vía oral. Las formulaciones para administración por vía oral pueden basarse en la coadministración de adyuvantes (por ejemplo, resorcinales y/o tensioactivos no iónicos tales como el oleil polioxietilen éter y el n-hexadecil polietilen éter) para aumentar de forma artificial la permeabilidad de las paredes intestinales y/o en la coadministración de inhibidores enzimáticos (por ejemplo, inhibidores de la tripsina pancreática, diisopropilfluorofosfato (DFF) o trasilol) para inhibir la degradación enzimática. El compuesto activo de una forma farmacéutica de tipo sólido para administración por vía oral se puede mezclar con al menos un aditivo, tal como sacarosa, lactosa, celulosa, manitol, trehalosa, rafinosa, maltitol, dextrano, almidones, agar, alginatos, quitinas, quitosanos, pectinas, goma de tragacanto, goma arábiga, gelatina, colágeno, caseína, albúmina, polímero sintético o semisintético, o glicérido. Estas formas farmacéuticas también pueden contener otro u otros tipos de aditivos, por ejemplo, agente diluyente inactivo, lubricante, tal como esteарато de magnesio, parabeno, agente conservante, tal como ácido sórbico, ácido ascórbico, alfa-tocoferol, antioxidantes, tales como cisteína, desintegrantes, aglutinantes, espesantes, agentes tamponadores, agentes de ajuste del pH, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes o agentes perfumantes.

### **Pautas posológicas**

Una pauta posológica habitual de un análogo peptídico, por ejemplo, un péptido de la invención, como se emplea en el contexto de la presente invención, puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg/kg peso corporal al día, tal como de aproximadamente 0,0005 a aproximadamente 50 mg/kg peso corporal al día, tal como de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 mg/kg peso corporal al día, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 mg/kg peso corporal al día, administrados en una o más dosis, tal como de una a tres dosis. Como ya se indicó en cierta medida anteriormente, la pauta posológica exacta empleada dependerá, entre otras cosas, de: la naturaleza y la gravedad de la enfermedad o el trastorno que se va a tratar; el sexo, la edad, el peso corporal y el estado general del sujeto que se va a tratar; la posible presencia de otra enfermedad o trastorno simultáneos que se estén padeciendo o para los que se vaya a someter a tratamiento; así como de otros factores que conocerá un médico experto en la materia.

Un análogo peptídico, por ejemplo, un péptido de la invención se puede administrar de forma continua (por ejemplo, mediante administración por vía intravenosa u otro procedimiento de administración continua de fármacos), o se puede administrar a un sujeto a intervalos, habitualmente a intervalos de tiempo regulares, dependiendo de la pauta posológica deseada y la composición farmacéutica seleccionada por el médico experto en la materia para el sujeto en particular. Los intervalos de administración regulares incluyen, por ejemplo, una vez al día, dos veces al día, una vez cada dos, tres, cuatro, cinco o seis días, una o dos veces a la semana, una o dos veces al mes y similares.

Dichas pautas de administración regulares de los péptidos o análogos peptídicos de la invención se pueden interrumpir ventajosamente en ciertas circunstancias, tal como, por ejemplo, durante la administración crónica a largo plazo, durante un periodo de tiempo para que el sujeto medicado reduzca el nivel de la medicación o la interrumpe, lo que a menudo se denomina un "periodo de descanso del fármaco". Los periodos de descanso del fármaco son útiles para, por ejemplo, mantener o recuperar la sensibilidad a un fármaco, especialmente durante un tratamiento crónico a largo plazo, o para reducir los efectos secundarios no deseados del tratamiento crónico a largo plazo del sujeto con el fármaco. La programación de un periodo de descanso del fármaco depende de la programación de la pauta posológica regular y de la finalidad del periodo de descanso del fármaco (por ejemplo, para recuperar la sensibilidad al fármaco y/o para reducir los efectos secundarios no deseados de la administración continua a largo plazo). En algunas realizaciones, el periodo de descanso del fármaco puede ser una reducción en la posología del fármaco (por ejemplo, a una cantidad inferior a la cantidad terapéuticamente efectiva durante un cierto intervalo de tiempo). En otras realizaciones, la administración del fármaco se interrumpe durante un cierto intervalo de tiempo antes de retomar la administración utilizando la misma pauta posológica o una diferente (por ejemplo, a una dosis y/o frecuencia de

administración inferiores o superiores). Por tanto, se puede seleccionar un periodo de descanso del fármaco de la invención entre una amplia gama de periodos de tiempo y pautas posológicas. Un periodo ejemplar de descanso del fármaco es de dos o más días, una o más semanas, o uno o más meses, o hasta aproximadamente 24 meses de periodo de descanso del fármaco. Así, por ejemplo, una pauta posológica diaria regular con un péptido, un análogo peptídico o un dímero de la invención interrumpirse, por ejemplo, durante un periodo de descanso del fármaco de una semana, dos semanas o cuatro semanas, y después de este tiempo reanudarse la pauta posológica regular anterior (por ejemplo, una pauta posológica diaria o semanal). Se prevé que varias otras pautas de descanso del fármaco sean útiles para administrar los péptidos, los dímeros y los análogos peptídicos de la invención.

10 Por tanto, el péptido o análogo peptídico se puede administrar mediante una pauta de administración que comprende dos o más fases de administración separadas por las fases de descanso del fármaco correspondientes.

15 Durante cada fase de administración, el análogo peptídico, o el péptido, se administra al sujeto receptor en una cantidad terapéuticamente efectiva según un patrón de administración predeterminado. El patrón de administración puede comprender la administración continua del fármaco al sujeto receptor a lo largo de la fase de administración. Alternativamente, el patrón de administración puede comprender la administración de una pluralidad de dosis del análogo peptídico al sujeto receptor, donde dichas dosis están espaciadas por intervalos de administración.

20 Un patrón de administración puede comprender al menos dos dosis por fase de administración, al menos cinco dosis por fase de administración, al menos 10 dosis por fase de administración, al menos 20 dosis por fase de administración, al menos 30 dosis por fase de administración, o más.

25 Dichos intervalos de administración pueden ser intervalos de administración regulares, que pueden ser como se expusieron anteriormente, que incluyen una vez al día, dos veces al día, una vez cada dos, tres, cuatro, cinco o seis días, una o dos veces a la semana, una o dos veces al mes, o un intervalo de administración regular e incluso menos frecuente, dependiendo de la formulación de administración, la biodisponibilidad y el perfil farmacocinético particulares del análogo peptídico, el péptido o el dímero peptídico de la presente invención.

30 Una fase de administración puede tener una duración de al menos dos días, al menos una semana, al menos 2 semanas, al menos 4 semanas, al menos un mes, al menos 2 meses, al menos 3 meses, al menos 6 meses, o más.

35 Cuando un patrón de administración comprende una pluralidad de dosis, la duración de la siguiente fase de descanso del fármaco es superior al intervalo de administración utilizado en ese patrón de administración. Cuando el intervalo de administración es irregular, la duración de la fase de descanso del fármaco puede ser superior al intervalo medio entre las dosis a lo largo de la fase de administración. Alternativamente, la duración del periodo de descanso del fármaco puede ser superior al intervalo más largo entre dosis consecutivas durante la fase de administración.

40 La duración de la fase de descanso del fármaco puede ser al menos el doble del intervalo de administración relevante (o la media del mismo), al menos 3 veces, al menos 4 veces, al menos 5 veces, al menos 10 veces, o al menos 20 veces la duración del intervalo de administración relevante o la media del mismo.

45 Con estas limitaciones, una fase de descanso del fármaco puede tener una duración de al menos dos días, al menos una semana, al menos 2 semanas, al menos 4 semanas, al menos un mes, al menos 2 meses, al menos 3 meses, al menos 6 meses, o más, dependiendo del patrón de administración durante la fase de administración previa.

50 Una pauta de administración comprende al menos 2 fases de administración. Las fases de administración consecutivas están separadas por las fases de descanso del fármaco correspondientes. Por tanto, la pauta de administración puede comprender al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 10, al menos 15, al menos 20, al menos 25, o al menos 30 fases de administración, o más, cada una separada por las fases de descanso del fármaco correspondientes.

55 Las fases de administración consecutivas pueden utilizar el mismo patrón de administración, aunque esto puede que no sea siempre deseable o necesario. Sin embargo, si se administran otros fármacos o agentes activos en combinación con un análogo peptídico, un péptido o un dímero peptídico de la invención, entonces habitualmente se administra la misma combinación de fármacos o agentes activos en las fases de administración consecutivas. En ciertas realizaciones, el sujeto receptor es un ser humano.

### **Dispositivos y Kits**

60 Se describe además en esta memoria un dispositivo que comprende uno o más péptidos, análogos peptídicos, dímeros peptídicos, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, de la invención para la administración del compuesto de la presente invención a un sujeto. Por tanto, se pueden administrar uno o más análogos peptídicos, péptidos, dímeros o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables a un paciente, según la presente invención, mediante varios procedimientos de administración que incluyen la inyección intravenosa, subcutánea, intramuscular o intraperitoneal; la administración por vía oral, transdérmica, pulmonar o transmucosa, mediante un implante o una bomba osmótica, mediante un cartucho o una microbomba, o mediante otros medios reconocidos por el experto en la materia como muy conocidos en la técnica.

Se describe además en esta memoria un kit que comprende uno o más análogos peptídicos, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, de la invención. Se describe además en esta memoria un kit que comprende uno o más dímeros peptídicos, como se describen en esta memoria, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos; el kit puede comprender una o más composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más análogos peptídicos, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos El kit puede comprender además un envase o instrucciones de uso. En otras realizaciones, el kit puede comprender una o más composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más dímeros peptídicos, como se describen en esta memoria, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. El kit puede comprender además un envase o instrucciones de uso.

## 10 Politerapia

Como se indicó anteriormente, se entenderá que la referencia a un análogo peptídico de la invención (por ejemplo, los compuestos enumerados en una cualquiera de las tablas 5-15, por ejemplo, los compuestos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 73, 74, 75, 76, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 293, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, o dímeros de los mismos, por ejemplo, uno cualquiera de los dímeros peptídicos descritos en las tablas 12-15, por ejemplo, los compuestos 311-353, también se extiende a una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como a una composición que comprende más de un péptido, análogo peptídico o dímero peptídico diferentes de la invención.

30 En ciertas realizaciones, un análogo peptídico o un dímero peptídico de la invención puede tener algún beneficio si se administra en combinación con un quelante de hierro, tal como deferoxamina y deferasirox (Exjade™).

## Ejemplos

35 Los siguientes ejemplos demuestran ciertas realizaciones específicas de la presente invención. Los siguientes ejemplos se llevaron a cabo utilizando técnicas convencionales que son muy conocidas y rutinarias para los expertos en la materia, excepto cuando se describan pormenorizadamente de otro modo. Debe entenderse que estos ejemplos tienen únicamente fines ilustrativos y no pretenden ser totalmente definitivos en cuanto a las condiciones o el alcance de la invención. Como tales, no se deben interpretar de ninguna manera como limitantes del alcance de la presente invención.

## Abreviaturas:

45 DCM:	diclorometano
DMF:	N,N-dimetilformamida
NMP:	N-metilpirrolidona
HBTU:	hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HATU:	hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
50 DCC:	diciclohexilcarbodiimida
NHS:	N-hidroxisuccinimida
DIPEA:	diisopropiletilamina
EtOH:	etanol
Et <sub>2</sub> O:	éter dietílico
55 Hy:	hidrógeno
TFA:	ácido trifluoroacético
TIS:	triisopropilsilano
ACN:	acetonitrilo
HPLC:	cromatografía líquida de alta resolución
60 ESI-MS:	espectrometría de masas de ionización por electrospray
PBS:	solución salina tamponada con fosfato
Boc:	t-butoxicarbonilo
Fmoc:	fluorenilmetoxcarbonilo
Acm:	acetamidometilo
65 IVA:	ácido isovalérico (o isovalerilo)
K( ):	en las secuencias peptídicas proporcionadas en esta memoria, donde un compuesto o grupo químico

se presenta entre paréntesis directamente después de un residuo de lisina, debe entenderse que el compuesto o grupo químico entre paréntesis es una cadena lateral conjugada al residuo de lisina. Así, por ejemplo, pero sin estar limitado de ninguna manera, K(PEG8) indica que un resto de PEG8 está conjugado a una cadena lateral de esta lisina. Para algunos ejemplos no limitantes de dichas lisina conjugadas, véanse, por ejemplo, los compuestos 54 y 90.

5 Palm: indica la conjugación de un ácido palmítico (palmitoilo).

Como se emplea en esta memoria, "C( )" se refiere a un residuo de cisteína implicado en un puente disulfuro en particular. Por ejemplo, en la hepcidina, hay cuatro puentes disulfuro: el primero entre los dos residuos C(1); el segundo entre los dos residuos C(2); el tercero entre los dos residuos C(3) y el cuarto entre los dos residuos C(4). Por consiguiente, en algunas realizaciones, la secuencia para la hepcidina se escribe como se indica a continuación:

10 Hy-DTHFPIC(1)IFC(2)C(3)GC(2)C(4)HRSKC(3)GMC(4)C(1)KT-OH (SEQ ID NO: 335); y la secuencia para otros péptidos también se puede escribir opcionalmente de la misma manera.

15 Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar ciertas realizaciones de la invención, pero no están destinados a limitar el alcance de la invención.

### Ejemplo 1

#### 20 Síntesis de compuestos

A menos que se especifique de otro modo, los reactivos y disolventes empleados a continuación estaban comercializados como reactivos de laboratorio o de grado analítico convencionales y se utilizaron sin purificación adicional.

#### 25 Procedimiento para la síntesis peptídica en fase sólida

30 Los compuestos ilustrativos de la invención (por ejemplo, el compuesto n.º 2) se sintetizaron utilizando protocolos optimizados de síntesis peptídica en fase sólida con 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc). Para las amidas carboxiterminales, se utilizó resina de amida de Rink, aunque también se utilizaron resinas de Wang y trítilo para producir ácidos carboxiterminales. Los grupos protectores de la cadena lateral fueron los siguientes: Glu, Thr y Tyr: O-t-butilo; Trp y Lys: t-Boc (t-butíloxycarbonilo); Arg: N-gamma-2,2,4,6,7-pentametildihidrobenzofuran-5-sulfonilo; His, Gln, Asn, Cys y trítilo. Para la formación selectiva de puentes disulfuro, también se utilizó Acm (acetamidometilo) como grupo protector de la Cys. Para el acoplamiento, se añadió un exceso de cuatro a diez veces de una solución que contenía el aminoácido protegido con Fmoc, HBTU y DIPEA (1:1:1,1) en DMF a la resina hinchada [HBTU: hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; DIPEA: diisopropiletilamina; DMF: dimetilformamida]. Se utilizó HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,3,3-tetrametiluronio) en lugar de HBTU para mejorar la eficacia del acoplamiento en las regiones difíciles. La retirada del grupo protector Fmoc se logró mediante tratamiento con una solución de DMF y piperidina (2:1).

#### 40 Procedimiento para la escisión de péptidos de la resina

45 La desprotección de la cadena lateral y la escisión de los péptidos de la invención (por ejemplo, el compuesto n.º 2) se logró agitando la resina seca en una solución que contenía ácido trifluoroacético, agua, etanoditilo y triisopropilsilano (90:5:2,5:2,5) durante de 2 a 4 horas. Después de la retirada del TFA, se precipitó el péptido utilizando dietil éter enfriado con hielo. La solución se centrifugó y el éter se decantó, seguido de un segundo lavado con dietil éter. El péptido se disolvió en una solución de acetonitrilo y agua (1:1) que contenía TFA (ácido trifluoroacético) al 0,1 % y la solución resultante se filtró. La calidad del péptido lineal se evaluó mediante espectrometría de masas de ionización por electrospray (ESI-MS).

#### 50 Procedimiento para la purificación de los péptidos

55 La purificación de los péptidos de la invención (por ejemplo, el compuesto n.º 2) se logró utilizando cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa (RP-HPLC). El análisis se realizó utilizando una columna C18 (3 µm, 50 x 2 mm) con un caudal de 1 mL/min. La purificación de los péptidos lineales se logró utilizando RP-HPLC preparativa con una columna C18 (5 µm, 250 x 21,2 mm) con un caudal de 20 mL/min. La separación se logró utilizando gradientes lineales de tampón B en A (tampón A: TFA acuoso al 0,05 %; tampón B: TFA al 0,043 %, acetonitrilo al 90 % en agua).

#### 60 Procedimiento para la oxidación de los péptidos

65 **Procedimiento A (oxidación de un único disulfuro).** La oxidación de los péptidos desprotegidos de la invención (por ejemplo, el compuesto n.º 2) se logró añadiendo gota a gota yodo en MeOH (1 mg por 1 mL) al péptido en una solución (ACN:H<sub>2</sub>O, 7:3, TFA al 0,5 %). Después de agitar durante 2 minutos, se añadió ácido ascórbico poco a poco hasta que la solución fue transparente y la muestra se cargó inmediatamente en el cromatógrafo HPLC para su purificación.

**Procedimiento B (oxidación selectiva de dos disulfuros).** Cuando estaba presente más de un disulfuro (por

ejemplo, en el compuesto 30), a menudo se realizó la oxidación selectiva. La oxidación de las cisteínas libres se logró a pH 7,6, solución de NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub> a 1 mg/10 mL de péptido. Después de 24 h de agitación y antes de la purificación, la solución se acidificó a pH 3 con TFA, seguida de liofilización. Los péptidos oxidados individuales resultantes (con cisteínas protegidas con ACM) se oxidaron/desprotegieron selectivamente a continuación utilizando solución de yodo.

5 El péptido (1 mg por 2 ml) se disolvió en MeOH/H<sub>2</sub>O, 80:20, y se añadió a la reacción yodo disuelto en el disolvente de reacción (concentración final: 5 mg/mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 7 minutos antes de añadir poco a poco ácido ascórbico hasta que la solución fuera transparente. A continuación, la solución se cargó directamente en el cromatógrafo HPLC.

10 **Procedimiento C (oxidación natural).** Cuando estaba presente más de un disulfuro y no se realizaban oxidaciones selectivas, se realizó la oxidación natural (por ejemplo, este procedimiento se utilizó para el compuesto 19). La oxidación natural se logró con una solución de NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub> 100 mM (pH 7,4) en presencia de glutatión oxidado y reducido (péptido/GSH/GSSG, relación molar de 1:100:10) de (péptido:GSSG:GSH, 1:10, 100). Después de 24 h de agitación y antes de la purificación mediante RP-HPLC, la solución se acidificó a pH 3 con TFA, seguido de liofilización.

15 **Procedimiento de oxidación de la cisteína para producir dímeros.** La oxidación de los péptidos desprotegidos de la invención (por ejemplo, el compuesto n.<sup>o</sup> 1) se logró añadiendo gota a gota yodo en MeOH (1 mg por 1 mL) al péptido en una solución (ACN:H<sub>2</sub>O, 7:3, TFA al 0,5 %). Después de agitar durante 2 minutos, se añadió ácido ascórbico poco a poco hasta que la solución fue transparente y la muestra se cargó inmediatamente en el cromatógrafo HPLC para su purificación.

20 **Procedimiento para la dimerización.** Se preactivó ácido glicoílico, IDA o Fmoc-β-Ala-IDA en forma del éster de N-hidroxisuccinimida tratando el ácido (1 equivalente) con 2,2 equivalentes de N-hidroxisuccinimida (NHS) y diciclohexil carbodiimida (DCC) en NMP (N-metilpirrolidona) a una concentración final de 0,1 M. Para los enlazadores de PEG13 y PEG25, estas entidades químicas se adquirieron preformadas en forma del éster de succinimida activado. Se añadieron lentamente □0,4 equivalentes del éster activado al péptido en NMP (1 mg/mL) poco a poco. Se dejó que la solución se agitara durante 10 min antes de añadir lentamente 2-3 alícuotas adicionales de □0,05 equivalentes del enlazador. Se dejó que la solución se agitara durante 3 h adicionales antes de retirar el disolvente al vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa. Se realizó una etapa adicional de agitación del péptido en piperidina al 20 % en DMF (2 x 10 min) antes de realizar una purificación adicional mediante HPLC de fase inversa.

25 Un experto en la materia apreciará que se pueden utilizar procedimientos convencionales de síntesis peptídica para generar los compuestos de la invención.

## Ejemplo 2

### Metodología de los ensayos de actividad

30 Los péptidos diseñados se ensayaron *in vitro* para determinar la inducción de la degradación de la proteína ferroportina humana.

35 El ADNc que codifica la ferroportina humana (SLC40A1) se clonó a partir de un clón de ADNc de Origene (NM\_014585). El ADN que codifica la ferroportina se amplificó mediante PCR utilizando cebadores que también codifican sitios de restricción terminales para la subclonación, pero sin el codón de terminación. El receptor de ferroportina se subclonó en un vector de expresión de GFP de mamífero que contenía un marcador de resistencia a la neomicina (G418) de modo tal que el marco de lectura de la ferroportina se fusionó en el marco con la proteína GFP. La fidelidad del ADN que codifica la proteína se confirmó mediante secuenciación del ADN. Se utilizaron células HEK293 para la transfección del plásmido de expresión del receptor de ferroportina-GFP. Las células se hicieron crecer según el protocolo convencional en medio de crecimiento y se transfecaron con los plásmidos utilizando lipofectamina (protocolo del fabricante, Invitrogen). Las células que expresan de manera estable la ferroportina-GFP se seleccionaron utilizando G418 en el medio de crecimiento (en el que solo sobreviven las células que han absorbido e incorporado el plásmido de expresión de ADNc) y se clasificaron varias veces en un clasificador de células Cytomation MoFlo™ para obtener las células positivas en GFP (488 nm/530 nm). Las células se propagaron y se congelaron en alícuotas.

40 Para determinar la actividad del compuesto sobre la ferroportina humana, las células se incubaron en placas de 96 pocillos en medio convencional, sin rojo fenol. El compuesto se añadió a la concentración final deseada durante al menos 18 horas en la incubadora. Después de la incubación, se determinó la fluorescencia de la GFP restante mediante la fluorescencia de la GFP de las células completas (lector de placas Envision, par de filtro de 485/535), o mediante el citómetro de flujo Quanta™ de Beckman Coulter (expresada como la media geométrica de la intensidad de la fluorescencia a 485 nm/525 nm). El compuesto se añadió a la concentración final deseada durante al menos 18 horas, pero como máximo 24 horas, en la incubadora.

45 50 55 60 65 Los compuestos de referencia incluyeron la hepcidina natural, la minihepcidina y la RI-minihepcidina, que es un análogo de la minihepcidina. El término "RI" en RI-minihepcidina se refiere al análogo retroinverso. Un péptido retroinverso es un péptido con una secuencia inversa en todos los D-aminoácidos. Un ejemplo es que Hy-Glu-Thr-His-NH<sub>2</sub> se convierte en Hy-DHis-DThr-Dglu-NH<sub>2</sub>. La CE<sub>50</sub> de estos compuestos de referencia para la degradación de la ferroportina se determinó según el ensayo de actividad descrito anteriormente. Estos péptidos sirvieron como patrones de control para muchos de los estudios posteriores.

**Tabla 4: Compuestos de referencia**

Nombre	Secuencia (SEQ)	SEQ ID NO	CE <sub>50</sub> (nM)
Hepcidina	Hy-DTHFPIC(1)IFC(2)C(3)GC(2)C(4)HRSK C(3)GMC(4)C(1)KT-OH	335	169
Minihepcidina 1-9	Hy-DTHFPICIF-NH <sub>2</sub>	336	712
RI-minihepcidina	Hy-DPhe-DIle-DCys-DIle-DPro-DPhe-DHis-DThr-DAsp-NH <sub>2</sub>	337	>10 μM

5 Para determinar si un péptido determinado modifica la internalización y degradación de la ferroportina endógena, se pueden ensayar los niveles de proteína y la distribución celular de la ferroportina en hepatocitos y macrófagos tratados con el péptido utilizando inmunoelectrotransferencia, inmunohistoquímica y anticuerpos antiferroportina conocidos en la técnica.

### 10 Ejemplo 3

#### Barrido de la sustitución de cisteína de la minihepcidina

15 Los estudios anteriores indican que el segmento aminoterminal de Hep25 es importante por su actividad de hepcidina y es probable que forme la interfase con la ferroportina. Además, se pensaba que la Cys en la posición 7º es crítica para la actividad. Los enlaces disulfuro pueden actuar por medios estructurales, catalíticos o funcionales. Se supone que la hepcidina se une a la ferroportina a través de un enlace disulfuro que posteriormente internaliza el receptor. Una inspección más detallada de la hepcidina reveló que hay 4 disulfuros presentes y que una cualquiera de estas cisteínas podría ser responsable de la unión a la ferroportina. Como tal, el tiol libre de la ferroportina posee un equivalente de "enlace alostérico funcional". Con el fin de entender más a fondo la relación entre la estructura y la actividad en lo que respecta a la posición de las cisteínas en la hepcidina, se realizó un barrido de cisteína hasta el residuo 15º de un péptido de minihepcidina y se analizaron los péptidos para determinar su capacidad de presentar actividad de hepcidina. Los péptidos se sintetizaron utilizando los procedimientos descritos en el ejemplo 1 y su potencia para la degradación de ferroportina se ensayó como se describe en el ejemplo 2. Los resultados de este estudio se muestran en la tabla 5, con la potencia indicada mediante valores de CE<sub>50</sub>.

25

**Tabla 5. Barrido de la sustitución de cisteína de los derivados de minihepcidina**

Número de compuesto	SEQ ID NO	Secuencia	CE <sub>50</sub> (nM) (n > 3)
269	292	DTHFPIAIFAAG <u>C</u> I-NH <sub>2</sub>	No activo
270	293	DTHFPIAIFA <u>A</u> <u>C</u> I-NH <sub>2</sub>	No activo
271	294	DTHFPIAIFA <u>A</u> <u>C</u> I-NH <sub>2</sub>	No activo
272	295	DTHFPIAIF <u>C</u> I-NH <sub>2</sub>	No activo
273	296	DTHFPIAI <u>C</u> I-NH <sub>2</sub>	No activo
274	297	DTHFPIAI <u>C</u> I-NH <sub>2</sub>	No activo
275	298	DTHFPI <u>C</u> I-NH <sub>2</sub>	No activo
Minihepcidina 1-9	336	Hy-DTHFP <u>C</u> IIF-NH <sub>2</sub>	712 nM
1	28	DTHFPC <u>I</u> IIF-NH <sub>2</sub>	133 nM
276	299	DTH <u>C</u> IAIF-NH <sub>2</sub>	No activo
277	300	DTH <u>C</u> PIAIF-NH <sub>2</sub>	No activo
Inactivo = no activo a una dosis de 30 μM y/o inferior			

30 La alteración de la posición de la cisteína eliminó la actividad para la mayoría de los péptidos que se ensayaron; sin embargo, sorprendentemente, estos datos demostraron que el compuesto 1 es activo a pesar de tener una cisteína en la 6º posición. La figura 1 muestra una comparación de las curvas de respuesta a la dosis para el compuesto 1, en comparación con la hepcidina y el control de minihepcidina. Estos datos demuestran claramente que el compuesto 1 tiene una potencia *in vitro* similar a la hepcidina.

**Ejemplo 4****Barridos de alanina del compuesto 1 identificado en el barrido de cisteína**

Para validar los resultados del ejemplo 3, se realizó un barrido de Ala en el compuesto 1. Los péptidos se sintetizaron como se describe en el ejemplo 1 y se ensayaron para determinar su actividad como se describe en el ejemplo 2. Los resultados de este estudio se muestran en la tabla 6. Comparando este resultado con las relaciones conocidas entre la estructura y la actividad de la hepcidina y otros análogos de minihepcidina, hemos aumentado la potencia. Asimismo, estos datos demuestran claramente la importancia de varios residuos para la actividad. Por otra parte, estos datos también identifican varios residuos que se pueden modificar sin eliminar la actividad.

10

**Tabla 6: Barrido de alanina del compuesto 1**

Número de compuesto	SEQ ID NO	Secuencia	CE <sub>50</sub> (nM) (n > 3)
1	28	DTHFPCIIF-NH <sub>2</sub>	133 nM
278	301	DTHFPCII <u>A</u> -NH <sub>2</sub>	>1 μM
51	78	DTHFPCI <u>A</u> F-NH <sub>2</sub>	382 nM
279	302	DTHFPC <u>A</u> IF-NH <sub>2</sub>	>1 μM
280	303	DTH <u>A</u> CIIF-NH <sub>2</sub>	>1 μM
282	305	DTH <u>A</u> PCIIF-NH <sub>2</sub>	No activo
283	306	DT <u>A</u> FCIIF-NH <sub>2</sub>	739 nM
52	79	DAHFPCIIF-NH <sub>2</sub>	388 nM
284	307	<u>A</u> THFPCIIF-NH <sub>2</sub>	>1 μM
281	304	DTHF- [(D)- <u>A1A</u> ] -CIIF- NH <sub>2</sub>	No activo

**Ejemplo 5**

15

**Análisis de las actividades de los péptidos in vitro**

20

En base en parte a las relaciones entre la estructura y la actividad (SAR) determinadas a partir de los resultados de los experimentos descritos en los ejemplos 3 y 4, se sintetizaron varios péptidos similares a la hepcidina de la presente invención utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 1 y se ensayó su actividad in vitro como se describe en el ejemplo 2. Los compuestos de referencia (mostrados en la tabla 4) incluyeron hepcidina natural, minihepcidina y R1-minihepcidina. Los valores de CE<sub>50</sub> de los péptidos se muestran en la tabla resumen 7.

**Tabla 7. Actividad *in vitro* de los péptidos análogos a la hepcidina**

N.º	SEQ ID NO	Secuencia	Potencia CE <sub>50</sub> (nM)
1	28	Hy-DTHFPCIIF-NH <sub>2</sub>	133
2	29	Ácido isovalérico-DTHFPICIFGPRSKGWVC-NH <sub>2</sub>	5
3	30	Ácido isovalérico-DTHFPCIIFGPRSRGWVCK-NH <sub>2</sub>	15
4	31	Ácido isovalérico-DTHFPCIIFGPRSKGWVC-NH <sub>2</sub>	19
5	32	[Ida]-TH-[Dpa]-[bhPro]-ICIFGPRSKGWVCM-NH <sub>2</sub>	17
6	33	Ácido isovalérico-DTHFPCIFFGPRSKGWVCK-NH <sub>2</sub>	23
7	34	Ácido isovalérico-DTHFPCIIFGPRSKGWTCK-NH <sub>2</sub>	24
8	35	[Ida]-TH-[Dpa]-[bh-Pro]-CIIFGPRSRGWVCK-NH <sub>2</sub>	29
9	36	Ácido isovalérico-DTHFPCIKGPRSKGWVCK-NH <sub>2</sub>	32
10	37	Ácido isovalérico-DTHFPCIQFGPRSKGWVCK-NH <sub>2</sub>	35
11	38	Ácido isovalérico-DTHFPCIIFGPRSKGWVCK-NH <sub>2</sub>	9
12	39	Hy-DTHFPIC <sub>1</sub> IFVC <sub>2</sub> GHRSIC <sub>2</sub> YRRC <sub>1</sub> R-NH <sub>2</sub>	77
13	40	Ácido isobutírico-DTHFPIC <sub>1</sub> IFVC <sub>2</sub> HRSGC <sub>2</sub> YRRC <sub>1</sub> R-NH <sub>2</sub>	63

# ES 2 901 704 T3

N.º	SEQ ID NO	Secuencia	Potencia CE <sub>50</sub> (nM)
14	41	Hy-DTHFPIC <sub>1</sub> IFVC <sub>2</sub> HRSKGC <sub>2</sub> YRAC <sub>1</sub> -NH <sub>2</sub>	69
15	42	Ácido isovalérico-DTHFPCIEFGPRSKGWVCK-NH <sub>2</sub>	79
16	43	Hy-DTHFPICIFGPRAKGWVCM-NH <sub>2</sub>	88
17	44	Ácido isobutírico-DTHFPIC <sub>1</sub> IFVC <sub>2</sub> HRSKGC <sub>2</sub> YRRC <sub>1</sub> R-NH <sub>2</sub>	93
18	45	Hy-DTHFPICIFGPRSKGWVCM-NH <sub>2</sub>	125
19	46	Hy-DTHFPIC <sub>1</sub> IFVC <sub>2</sub> HRSKGC <sub>2</sub> YRRC <sub>1</sub> R-NH <sub>2</sub>	140
20	47	Hy-DTHFPICIFGPRSRGWVCK-NH <sub>2</sub>	101
21	48	Hy-DTHFPICIFGPRSKGWVCM-NH <sub>2</sub>	46
22	49	Hy-DTHFPICIFAPRSKGWVCM-NH <sub>2</sub>	9430
23	50	Hy-DTHFPICIFGPRSKGWVCM-OH	131
24	51	Hy-DTHFPCIQF-NH <sub>2</sub>	138
25	52	Hy-DTHFPICIFVC <sub>2</sub> GHRSKGC <sub>2</sub> YRRCR-NH <sub>2</sub>	144
26	53	Hy-DTHFAICIFGPRSKGWVCM-NH <sub>2</sub>	147
27	54	Hy-DTHFPICIFGPHRSKGWVCM-NH <sub>2</sub>	149
28	55	Hy-DTHFPICIFGPRAKGWVCM-NH <sub>2</sub>	88
29	56	Hy-DTHFPACIFGPRSKGWVCM-NH <sub>2</sub>	157
30	57	Hy-DTHFPC <sub>1</sub> IFVC <sub>2</sub> HRPKGC <sub>2</sub> YRRVC <sub>1</sub> R-NH <sub>2</sub>	173
31	58	Hy-DTHFPICIFGPRSKAWVCM-NH <sub>2</sub>	175
32	59	Hy-DTHFPIC <sub>1</sub> IFVC <sub>2</sub> GHRGKGC <sub>2</sub> YRRC <sub>1</sub> R-NH <sub>2</sub>	182
33	60	Hy-ATHFPICIFGPRSKGWVCM-NH <sub>2</sub>	184
34	61	Hy-DTHFPICIFGPASKGWVCM-NH <sub>2</sub>	206
35	62	Hy-DTHFPIC <sub>1</sub> IFVC <sub>2</sub> HRSKGC <sub>2</sub> YARC <sub>1</sub> -NH <sub>2</sub>	214
36	63	Ac-DTHFPICIFGPRSKGWVCM-NH <sub>2</sub>	239
37	64	Hy-DTHFPICIFGPRSAGWVCM-NH <sub>2</sub>	239
38	65	Hy-DTHAPICIFGPRSKGWVCM-NH <sub>2</sub>	254
39	66	Hy-DTHFPIC <sub>1</sub> IFVC <sub>2</sub> HRSKGC <sub>2</sub> YRRC <sub>1</sub> -NH <sub>2</sub>	256
40	67	pGlu-THFPIC <sub>1</sub> IFVC <sub>2</sub> HRSKGC <sub>2</sub> YRRC <sub>1</sub> R-NH <sub>2</sub>	260
41	68	Ac-DTHFPICIFKPRSKGWVCM-NH <sub>2</sub>	262
42	69	Hy-DTHFPIC <sub>1</sub> IFVC <sub>2</sub> GHRSKGC <sub>2</sub> YMRC <sub>1</sub> KT-NH <sub>2</sub>	265
43	70	Hy-DAHFPICIFGPRSKGWVCM-NH <sub>2</sub>	265
44	71	Hy-DTHFPIC <sub>1</sub> IFVC <sub>2</sub> YRGIC <sub>2</sub> YRRC <sub>1</sub> R-NH <sub>2</sub>	269
45	72	Ac-DTHFPICIFGPRSKGWVCM-NH <sub>2</sub>	272
46	73	Hy-[bhAsp]-THFPICIFGPRSKGWVC-NH <sub>2</sub>	274
47	74	Hy-DTHFPICIFGPRSKGWACM-NH <sub>2</sub>	313
48	75	[Ida]-TH-[Dpa]-[bhPro]-RCR-[bhPhe]-GPRSKGWVCM-NH <sub>2</sub>	331
49	76	Hy-DTHFPCIIRF-NH <sub>2</sub>	334
50	77	Ácido isovalérico-THFPC <sub>1</sub> IFGPRSKGWVCM-NH <sub>2</sub>	345
51	78	Hy-DTHFPCIAF-NH <sub>2</sub>	382

ES 2 901 704 T3

N.º	SEQ ID NO	Secuencia	Potencia CE <sub>50</sub> (nM)
52	79	Hy-DAHFPCIIF-NH <sub>2</sub>	388
53	80	Hy-DTHFPIC <sub>1</sub> IFVC <sub>2</sub> HRSKGC <sub>2</sub> YRRC <sub>1</sub> P-NH <sub>2</sub>	393
54	81	Ac-DTHFPICIFKPRS-K(PEG8)-GWVCM-NH <sub>2</sub>	479
55	82	Hy-DTHFPCIIFK-NH <sub>2</sub>	419
56	83	Hy-DTHFPCIFF-NH <sub>2</sub>	441
57	84	Hy-DTHFPICIFGPRSK-K(PEG8)-WVCM-NH <sub>2</sub>	462
58	85	Ac-DTHFPICIFGPRSKKWVCM-NH <sub>2</sub>	472
59	86	Hy-DTHFPIC <sub>1</sub> IFC <sub>2</sub> PWGM <sub>2</sub> C <sub>2</sub> K-NH <sub>2</sub>	495
60	87	Hy-DTAFPICIFGPRSKGWVCM-NH <sub>2</sub>	498
65	88	Hy-DTHFPIC <sub>1</sub> IFVC <sub>2</sub> YRGIC <sub>1</sub> YMRC <sub>2</sub> KT-NH <sub>2</sub>	763
66	89	Hy-DTHFPICIFGPRSKGAVCM-NH <sub>2</sub>	520
67	90	Hy-DTHFPIAGPRSKGWVCM-NH <sub>2</sub>	2466
68	91	Hy-DTHFPIAGPRSKGWVCM-NH <sub>2</sub>	>10 μM
69	92	Hy-DTHFPIAIFGPRSKGWVAM-NH <sub>2</sub>	Inactivo
70	93	Hy-DTHFPCRRFGPRSKGWVC-NH <sub>2</sub>	Inactivo
71	94	[Ida]-THF-[bh-Pro]-CRR-[bh-Phe]-GPRSKGWVC-NH <sub>2</sub>	N/A
73	96	Hy-DTIVPC <sub>1</sub> IIFVC <sub>2</sub> HRSKGC <sub>2</sub> YWAVC <sub>1</sub> -NH <sub>2</sub>	2640
74	97	Hy-DTHFP-(D)Cys <sub>1</sub> -IIFVC <sub>2</sub> HRSKGC <sub>2</sub> YWAV-(D)Cys <sub>1</sub> -F-NH <sub>2</sub>	356
75	98	Hy-DTHFPC <sub>1</sub> IIFVC <sub>2</sub> HRSKGC <sub>2</sub> YWAVC <sub>1</sub> FW-NH <sub>2</sub>	No ensayado
76	99	Ac-DTHFPICIF-K(PEG8)-PRSKGWVCM-NH <sub>2</sub>	610
78	101	Hy-DTH-[Dpa]-PCIIFGPRSRGWRCK-NH <sub>2</sub>	>1 μM
79	102	Hy-DTHF-[bh-Pro]-CIIFGPRSRGWRCK-NH <sub>2</sub>	>1 μM
80	103	Hy-DTHFPCIIFGPRSRGWRCK-NH <sub>2</sub>	>1 μM
81	104	Hy-DTHFPCIRFGPRSRGWRCK-NH <sub>2</sub>	>1 μM
82	105	Hy-DTHFPCIRFGPRSRGWRCK-NH <sub>2</sub>	>1 μM
83	106	Hy-DTHFPCIIFGPRSRGWRCK-NH <sub>2</sub>	>1 μM
84	107	Hy-DTHFPCIIFGPRSRGWRCK-NH <sub>2</sub>	>1 μM
85	108	Hy-DTHFPCIYFGPRSKGWVCK-NH <sub>2</sub>	705
86	109	Hy-DTHFPCIIFGPRSKGWVCK-NH <sub>2</sub>	>1 μM
87	110	Hy-DTHFPCIIFGPRARGWRCK-NH <sub>2</sub>	>1 μM
88	111	Ácido octanoico-DTHFPCIIFGPRSRGWRCK-NH <sub>2</sub>	>1 μM
89	112	Palm-PEG11-DTHFPCIIFGPRSRGWRCK-NH <sub>2</sub>	>1 μM
90	113	Ac-DTHFPICIF-K(2K PEG)-PRSKGWVCK-NH <sub>2</sub>	107
91	114	Hy-DTHFPCIIFGPRSKGWKCK-NH <sub>2</sub>	No ensayado
92	115	Hy-DTHFPCIKGPRSKGWKCK-NH <sub>2</sub>	No ensayado
93	116	Ácido isovalérico-DTHFPCIFGPRSKGWVCK-NH <sub>2</sub>	19
94	117	Ácido isovalérico-DTHFPCVFIFGPRSKGWVCK-NH <sub>2</sub>	41
95	118	Ácido isovalérico-DTHFPCSIFGPRSKGWVCK-NH <sub>2</sub>	78
96	119	Ácido isovalérico-DTHFPCQIFGPRSKGWVCK-NH <sub>2</sub>	157

# ES 2 901 704 T3

N.º	SEQ ID NO	Secuencia	Potencia CE <sub>50</sub> (nM)
97	120	Hy-THFPCIIFGPRSKGVVCK-NH <sub>2</sub>	Inactivo
98	121	Ácido isovalérico-THFPCIIFGPRSKGVVCK-NH <sub>2</sub>	Inactivo
99	122	Hy-HFPCIIFGPRSKGVVCK-NH <sub>2</sub>	Inactivo
100	123	Ácido isovalérico-HFPCIIFGPRSKGVVCK-NH <sub>2</sub>	Inactivo
101	124	Hy-DTHFPCISFGPRSKGVVCK-NH <sub>2</sub>	>1 µM
102	125	Hy-DTHFPCIKFGPRSKGVVCK-NH <sub>2</sub>	>1 µM
103	126	Hy-EDTHFPCIIFGPRSKGVVCK-NH <sub>2</sub>	>1 µM
105	128	Ácido isovalérico-DTHFPCIIFEPRSKGVVCK-NH <sub>2</sub>	10
106	129	Ácido isovalérico-DTHFPCIIFSPRSKGVVCK-NH <sub>2</sub>	44
107	130	Ácido isovalérico-DTHFSCIIFGPRSKGVVCK-NH <sub>2</sub>	50
108	131	Ácido octanoico-PEG11-DTHFPCIIFGPRSRGVVCK-NH <sub>2</sub>	>1 µM
109	132	Ácido isobutírico-PEG11-DTHFPCIIFGPRSRGVVCK-NH <sub>2</sub>	>1 µM
110	133	[Ida]-THFPCIIFGPRSRGVVCK-NH <sub>2</sub>	>300 nM
111	134	Ácido isovalérico-DTHFPCIIFGPKSKGVVCK-NH <sub>2</sub>	12
112	135	Ácido isovalérico-DTHFPCIKGPKSKGVVCK-NH <sub>2</sub>	15
113	136	Ácido isovalérico-DTHFPCIIFGPRSKGVVCK-NH <sub>2</sub>	15
114	137	Ácido isovalérico-DTHFPCIIFGPRSKGVVC-NH <sub>2</sub>	18
115	138	Ácido isovalérico-DTHFPCIIFGPRSKGCK-NH <sub>2</sub>	21
117	140	Ácido isovalérico-DTHFPC-[Dapa]-IFGPRSKGWCK-NH <sub>2</sub>	65
118	141	Ácido isovalérico-DTHFPCI-[Dapa]-FGPRSKGWCK-NH <sub>2</sub>	17
119	142	Ácido isovalérico-DTHFPC-[Dapa]-IFGPRSKGWECK-NH <sub>2</sub>	151
120	143	Ácido isovalérico-DTHFPCI-[Dapa]-FGPRSKGWECK-NH <sub>2</sub>	15
121	144	Ácido isovalérico-DTHFPCIKGPRSKGWECK-NH <sub>2</sub>	14
122	145	Ácido isovalérico-DTHFGCIIFGPRSKGVVCK-NH <sub>2</sub>	57
123	146	Hy-DTHFGCIIFGPRSKGVVCK-NH <sub>2</sub>	Inactivo
124	147	Ácido isovalérico-DTHFRCIIFGPRSKGVVCK-NH <sub>2</sub>	106
125	148	Hy-DTHFRCIIFGPRSKGVVCK-NH <sub>2</sub>	Inactivo
126	149	Ácido isovalérico-DTHF-[Sarc]-CIIFGPRSKGVVCK-NH <sub>2</sub>	31
127	150	Hy-DTHF-[Sarc]-CIIFGPRSKGVVCK-NH <sub>2</sub>	Inactivo
128	151	Ácido isovalérico-DTHF-[\beta-Ala]-CIIFGPRSKGVVCK-NH <sub>2</sub>	264
129	152	Hy-DTHF-[\beta-Ala]-CIIFGPRSKGVVCK-NH <sub>2</sub>	Inactivo
130	153	Ácido isovalérico-DTHFKCIIFGPRSKGVVCK-NH <sub>2</sub>	150
131	154	Hy-DTHFKCIIFGPRSKGVVCK-NH <sub>2</sub>	Inactivo

# ES 2 901 704 T3

N.º	SEQ ID NO	Secuencia	Potencia CE <sub>50</sub> (nM)
132	155	Hy-THFPCIIFGPRSKGWVCM-NH <sub>2</sub>	>1 µM
133	156	Hy-HFPCIIFGPRSKGWVCM-NH <sub>2</sub>	>1 µM
134	157	Ácido isovalérico-HFPCIIFGPRSKGWVCM-NH <sub>2</sub>	>1 µM
135	158	Hy-DTHFPCISFGPRSKGWVCM-NH <sub>2</sub>	545
136	159	Hy-DTHFPCIKGPRSKGWVCM-NH <sub>2</sub>	669
137	160	Hy-EDTHFPCIIFGPRSKGWVCM-NH <sub>2</sub>	873
139	162	Hy-DTHFPCIIFEPRSKGWVCM-NH <sub>2</sub>	N/A
140	163	Ácido isovalérico-DTHFKCIEFGPRSKGWVCK-NH <sub>2</sub>	>1 µM
141	164	Ácido isovalérico-DTHFPCIIFGPRSKGWACK-NH <sub>x</sub>	11
142	165	Ácido isovalérico-DTHFPCIIFEPRSKGWVCK-NH <sub>2</sub>	9
143	166	Ácido isovalérico-DTHFPCIIFGPRSKGWVCKKKK-NH <sub>2</sub>	24
144	167	Ácido isovalérico-DTHFPCIIFEPRSKGWVCKKKK-NH <sub>2</sub>	15
145	168	Ácido isovalérico-DTHFPCIIFGPRSKGWVCKK-NH <sub>2</sub>	9
146	169	Ácido isovalérico-DTAFPCIIFGPRSKGWVCK-NH <sub>2</sub>	24
147	170	Ácido isovalérico-DTKFPCIIFGPRSKGWVCK-NH <sub>2</sub>	20
148	171	Ácido isovalérico-DTHFPC <sub>1</sub> IIFVC <sub>2</sub> HRPKGC <sub>2</sub> YRRVC <sub>1</sub> R-NH <sub>2</sub>	2,2
149	172	Ácido isovalérico-DTHFPCI-K(PEG8)-FGPRSKGWVCK-NH <sub>2</sub>	9
150	173	Ácido isovalérico-DTHFPCIKF-K(PEG8)-PRSKGWVCK-NH <sub>2</sub>	7
151	174	Ácido isovalérico-DTHFPCIKFGP-K(PEG8)-SKGWVCK-NH <sub>2</sub>	13
152	175	Ácido isovalérico-DTHFPCIKGPRS-K(PEG8)-GWVCK-NH <sub>2</sub>	16
153	176	Ácido isovalérico-DTHFPCIKGPRSKGWVC-K(PEG8)-NH <sub>2</sub>	18
154	177	Ácido isovalérico-DTHFPCIKGPRSKGWTC-NH <sub>2</sub>	18
155	178	Ácido isovalérico-DTHFPCIEGPRSKGWTC-NH <sub>2</sub>	38
156	179	Ácido isovalérico-DTHFPIKGPRS-K(Betaina)-GWVC-NH <sub>2</sub>	No ensayado
157	180	Ácido isovalérico-DTHFPCIKGPRS-K(Betaina)-GWVCK-NH <sub>2</sub>	18
158	181	Ácido isovalérico-DTHFPCI-K(Betaina)-FGPRSKGWVCK-NH <sub>2</sub>	16
159	182	Ácido isovalérico-DTHFPCIKGPRS-K(Betaina)-K(Betaina)-NH <sub>2</sub>	17
160	183	Ac-DTHFPCIKGPRS-KGWVCK-NH <sub>2</sub>	464
161	184	Ácido isovalérico-PEG3-DTHFPCIKGPRS-KGWVCK-NH <sub>2</sub>	666

# ES 2 901 704 T3

N.º	SEQ ID NO	Secuencia	Potencia CE <sub>50</sub> (nM)
162	185	Ácido isobutírico-DTHFPCIKFGPRSKGWVCK-NH <sub>2</sub>	41
163	186	Ácido valérico-DTHFPCIKFGPRSKGWVCK-NH <sub>2</sub>	64
164	187	Hy-VDTHFPCIKFGPRSKGWVCK-NH <sub>2</sub>	146
165	188	Hy-LDTHFPCIKFGPRSKGWVCK-NH <sub>2</sub>	107
166	189	Ácido hexanoico-DTHFPCIKFGPRSKGWVCK-NH <sub>2</sub>	36
167	190	Ácido 5-metilpentanoico-DTHFPCIKFGPRSKGWVCK-NH <sub>2</sub>	99
168	191	Ciclohexanoico-DTHFPCIKFGPRSKGWVCK-NH <sub>2</sub>	30
169	192	Ácido heptanoico-DTHFPCIKFGPRSKGWVCK-NH <sub>2</sub>	91
170	193	Ácido octanoico-DTHFPCIKFGPRSKGWVCK-NH <sub>2</sub>	183
171	194	Ácido isovalérico-DTHFPCIIFGPRSKGWCK-NH <sub>2</sub>	48
172	195	Ácido isovalérico-DTHFPCIIFGPRSKGWECK-NH <sub>2</sub>	15
173	196	Ácido isovalérico-DTHFPCRRFGPRSKGWVCK-NH <sub>2</sub>	No ensayado
176	199	Ácido isovalérico-DTHFPICIFGPRS-K(PEG8)-GWVC-NH <sub>2</sub>	6
177	200	Ácido isovalérico-DTHFPICIFGPRS-K(PEG4)-GWVC-NH <sub>2</sub>	6
178	201	Ácido isovalérico-DTHFPCIIIFGPRSRGWVC-K(PEG8)-NH <sub>2</sub>	3
179	202	Ácido isovalérico-DTHFPCIIIFGPRS RGWVC-K(PEG4)-NH <sub>2</sub>	4
180	203	Ácido isovalérico-DTHFPCIIIFGPRSRGWVC-K(PEG2)-NH <sub>2</sub>	9
181	204	Ácido isovalérico-DTHFPCIKFEPRSKGWVCK-NH <sub>2</sub>	15
182	205	Ácido isovalérico-DTHFPCIKFEPRSKGWTCK-NH <sub>2</sub>	13
183	206	Ácido isovalérico-DTHFPCIKFEPRSKGWCK-NH <sub>2</sub>	17
184	207	Ácido isovalérico-DTHFPCIKFEPRSKGCK-NH <sub>2</sub>	23
185	208	Ácido isovalérico-DTHFPCIFEPRSKGCK-NH <sub>2</sub>	54
186	209	Ácido isovalérico-DTHFPCIFEPRSKGWCK-NH <sub>2</sub>	12
187	210	Ácido isovalérico-DTHFPCIKFGPRSKCK-NH <sub>2</sub>	21
188	211	Ácido isovalérico-DTHFPCIKFGPRSCK-NH <sub>2</sub>	30
189	212	Ácido isovalérico-DTHFPCIKFGPRCK-NH <sub>2</sub>	36
190	213	Ácido isovalérico-DTHFPCIKFGPCK-NH <sub>2</sub>	55
191	214	Ácido isovalérico-DTHFPCIKFGCK-NH <sub>2</sub>	97
192	215	Ácido isovalérico-DTHFPCIKFCK-NH <sub>2</sub>	48
193	216	Ácido isovalérico-DTHFPCIKFC-NH <sub>2</sub>	80
194	217	Ácido isovalérico-DTHFPCI-K(Palm)-FGPRSKGWVCK-NH <sub>2</sub>	4
195	218	Ácido isovalérico-DTHFPCIKF-K(Palm)-PRSKGWVCK-NH <sub>2</sub>	9

# ES 2 901 704 T3

N.º	SEQ ID NO	Secuencia	Potencia CE <sub>50</sub> (nM)
196	219	Ácido isovalérico-DTHFPCIKFGP-K(Palm)-SKGVCK-NH <sub>2</sub>	2
197	220	Ácido isovalérico-DTHFPCIKFGPRS-K(Palm)-GWVCK-NH <sub>2</sub>	1
198	221	Ácido isovalérico-DTHFPCIKFGPRSKGWVC-K(Palm)-NH <sub>2</sub>	7
199	222	Ácido isovalérico-DTHFPCI-K(PEG3-Palm)-FGPRSKGWVCK-NH <sub>2</sub>	7
200	223	Ácido isovalérico-DTHFPCIKF-K(PEG3-Palm)-PRSKGWVCK-NH <sub>2</sub>	6
201	224	Ácido isovalérico-DTHFPCIKFGP-K(PEG3-Palm)-SKGVCK-NH <sub>2</sub>	4
202	225	Ácido isovalérico-DTHFPCIKFGPRS-K(PEG3-Palm)-GWVCK-NH <sub>2</sub>	3
203	226	Ácido isovalérico-DTHFPCIKFGPRS-K(PEG3-Palm)-GWVCK-NH <sub>2</sub>	4
204	227	Hy-DTHFPCI-K(IVA)-FGPRSKGWVCK-NH <sub>2</sub>	>300 nM
205	228	Hy-DTHFPCIKF-K(IVA)-PRSKGWVCK-NH <sub>2</sub>	>300 nM
206	229	Hy-DTHFPCIKFGP-K(IVA)-SKGVCK-NH <sub>2</sub>	624
207	230	Hy-DTHFPCIKFGPRS-K(IVA)-GWVCK-NH <sub>2</sub>	318
208	231	Hy-DTHFPCIKFGPRSKGWVC-K(IVA)-NH <sub>2</sub>	109
209	232	Hy-DTHFPCI-K(PEG3-IVA)-FGPRSKGWVCK-NH <sub>2</sub>	342
210	233	Hy-DTHFPCIKF-K(PEG3-IVA)-PRSKGWVCK-NH <sub>2</sub>	457
211	234	Hy-DTHFPCIKFGP-K(PEG3-IVA)-SKGVCK-NH <sub>2</sub>	>300 nM
212	235	Hy-DTHFPCIKFGPRS-K(PEG3-IVA)-GWVCK-NH <sub>2</sub>	>300 nM
213	236	Hy-DTHFPCIKFGPRSKGWVC-K(PEG3-IVA)-NH <sub>2</sub>	233
214	237	Ácido isovalérico-DTHFPCIKFEPRSKKWVCK-NH <sub>2</sub>	15
215	238	Hy-DTHFPCIKFGPRS-KGWVCK-NH <sub>2</sub>	>1 µM
216	239	Palm-DTHFPCIKFGPRS-KGWVCK-NH <sub>2</sub>	>1 µM
217	240	Palm-PEG3-DTHFPCIKFGPRS-KGWVCK-NH <sub>2</sub>	>1 µM
218	241	Ácido isovalérico-DTHFPCI-K(isoglu-Palm)-FEPRSKGCK-NH <sub>2</sub>	10
219	242	Ácido isovalérico-DTHFPCIKF-K(isoglu-Palm)-PRSKGCK-NH <sub>2</sub>	9
220	243	Ácido isovalérico-DTHFPCIKFEP-K(isoglu-Palm)-SKGCK-NH <sub>2</sub>	5
221	244	Ácido isovalérico-DTHFPCIKFEPRS-K(isoglu-Palm)-GCK-NH <sub>2</sub>	4

# ES 2 901 704 T3

N.º	SEQ ID NO	Secuencia	Potencia CE <sub>50</sub> (nM)
222	245	Ácido isovalérico-DTHFPCIKFEPRSK-K(isoglu-Palm)-CK-NH <sub>2</sub>	4
223	246	Ácido isovalérico-DTHFPCIKFEPRSKGK-C-K(isoglu-Palm)-NH <sub>2</sub>	5
224	247	Ácido isovalérico-DTHFPCIKFEPRSKGCK-K(isoglu-Palm)-NH <sub>2</sub>	4
225	248	Ácido isovalérico-DTHFPCI-K(dapa-Palm)-FEPRSKGCK-NH <sub>2</sub>	17
226	249	Ácido isovalérico-DTHFPCIKF-K(dapa-Palm)-PRSKGCK-NH <sub>2</sub>	14
227	250	Ácido isovalérico-DTHFPCIKFEP-K(dapa-Palm)-SKGCK-NH <sub>2</sub>	10
228	251	Ácido isovalérico-DTHFPCIKFEPRS-K(dapa-Palm)-GCK-NH <sub>2</sub>	7
229	252	Ácido isovalérico-DTHFPCIKFEPRSK-K(dapa-Palm)-CK-NH <sub>2</sub>	13
230	253	Ácido isovalérico-DTHFPCIKFEPRSKGCK-K(dapa-Palm)-K-NH <sub>2</sub>	10
231	254	Ácido isovalérico-DTHFPCIKFEPRSKGCK-K(dapa-Palm)-NH <sub>2</sub>	11
232	255	Ácido isovalérico-DTHFPCIKFGPRSKGVVCK-NH <sub>2</sub>	No ensayado
233	256	Ácido isovalérico-AAHFPCIKFGPRSKGVVCK-NH <sub>2</sub>	320
234	257	Ácido isovalérico-ATHFPCIKFGPRSKGVVCK-NH <sub>2</sub>	60
235	258	Ácido isovalérico-DAHFPCIKFGPRSKGVVCK-NH <sub>2</sub>	203
236	259	Ácido isovalérico-DTHAPCIKFGPRSKGVVCK-NH <sub>2</sub>	>500 nM
237	260	Ácido isovalérico-DTHFPCIKAGPRSKGVVCK-NH <sub>2</sub>	50
238	261	Ácido isovalérico-DTHFPCIKFEPRSKGWVCK-OH	47
239	262	Ácido isovalérico-DTHFPCIKFEPRSKGWECK-OH	101
240	263	Ácido isovalérico-DTHFPCIIFEPRSKGWEC-OH	139
241	264	Ácido isovalérico-DTHFPCIKF(isoGlu-Palm)-PRSKGWECK-NH <sub>2</sub>	6
242	265	Ácido isovalérico-DTHFPCIKFEPK(isoGlu-Palm)-SKGWECK-NH <sub>2</sub>	8
243	266	Ácido isovalérico-DTHAPCIKFEPRSKGWECK-NH <sub>2</sub>	Inactivo
244	267	Ida-THFPCIKFEPRSK-K(isoGlu-Palm)CK-NH <sub>2</sub>	25
245	268	Ácido isovalérico-DTHFPCI-K(isoGlu-Palm)-FEPRSKGWECK-OH	131
246	269	4,4-5,5-6,6,6-Ácido heptafluorohexanoico-DTHFPCIKFGPRSKGVVCK-NH <sub>2</sub>	480
247	270	Ácido isovalérico-DTHFPCIKF-K(ácido mistérico)-PRSKGWVC-NH <sub>2</sub>	7
248	271	Ácido isovalérico-DTHFPCIKF-K(ácido láurico)-PRSKGWVC-NH <sub>2</sub>	10

# ES 2 901 704 T3

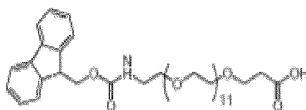
N.º	SEQ ID NO	Secuencia	Potencia CE <sub>50</sub> (nM)
249	272	Ácido isovalérico-DTHFPCIKF-K(ácido decanoico)- PRSKGWVC-NH <sub>2</sub>	22
250	273	Ácido isovalérico-DTHFPCIKF-K(ácido octanoico)- PRSKGWVC-NH <sub>2</sub>	30
251	274	Ácido isovalérico-DTHFPCIKF-K(ácido hexanoico)- PRSKGWVC-NH <sub>2</sub>	21
252	275	Ácido isovalérico-DTHFPCIKF-K(ácido butírico)- PRSKGWVC-NH <sub>2</sub>	37
253	276	Ácido isovalérico-DTHFPCIKF-K(Ac)-PRSKGWVC- NH <sub>2</sub>	29
254	277	Ida-THFPCIKFEPRSKGWVC-K(ácido mistérico)- NH <sub>2</sub>	20
255	278	[Ida]-THFPCIKFEPRSKGWVC-K(ácido láurico) -NH <sub>2</sub>	52
256	279	[Ida]-THFPCIKFEPRSKGWVC-K(ácido decanoico)- NH <sub>2</sub>	116
257	280	[Ida]-THFPCIKFEPRSKGWVC-K(ácido octanoico)- NH <sub>2</sub>	129
258	281	[Ida]-THFPCIKFEPRSKGWVC-K(ácido hexanoico)- NH <sub>2</sub>	191
259	282	[Ida]-THFPCIKFEPRSKGWVC-K(ácido butírico)- NH <sub>2</sub>	355
260	283	[Ida]-THFPCIKFEPRSKGWVC-K(Ac)-NH <sub>2</sub>	502
261	284	Ácido isovalérico-HFPCIKFEPRSKGWVC-K(Ácido octanoico)-NH <sub>2</sub>	>300 nM
262	285	.cido isovalérico-HFPCIKFEPRSKGWVC-K(Ácido láurico)-NH <sub>2</sub>	77
263	286	Ácido isovalérico-DTHFPCIKFEPHSKGCK-NH <sub>2</sub>	62
264	287	Ácido isovalérico-DTHFPCIHFEPHSKGCG-NH <sub>2</sub>	118
265	288	Ácido isovalérico-DTHFPCIKFEPHS-K(Albu)-GCK- NH <sub>2</sub>	6
266	289	Ácido isovalérico-DTHFPCIKFEPREKEC-NH <sub>2</sub>	183
267	290	Ácido isovalérico-DTAFPCIKFEPRSKEC-NH <sub>2</sub>	>1 µM
268	291	Ácido isovalérico-DTHFPCIKFEC-K-NH <sub>2</sub>	107
269	292	Hy-DTHFPIAIFAAGICI-NH <sub>2</sub>	Inactivo
270	293	Hy-DTHFPIAIFAAICI-NH <sub>2</sub>	Inactivo
271	294	Hy-DTHFPIAIFAICI-NH <sub>2</sub>	Inactivo
272	295	Hy-DTHFPIAIFICI-NH <sub>2</sub>	Inactivo
273	296	Hy-DTHFPIAIICI-NH <sub>2</sub>	Inactivo
274	297	Hy-DTHFPIAICI-NH <sub>2</sub>	Inactivo
275	298	Hy-DTHFPIIICI-NH <sub>2</sub>	Inactivo
276	299	Hy-DTHICIAIF-NH <sub>2</sub>	Inactivo
277	300	Hy-DTHCPPIAIF-NH <sub>2</sub>	Inactivo

N.º	SEQ ID NO	Secuencia	Potencia CE <sub>50</sub> (nM)
278	301	Hy-DTHFPCIIA-NH <sub>2</sub>	>1 µM
279	302	Hy-DTHFPCAIF-NH <sub>2</sub>	>1 µM
280	303	Hy-DTHFACIIF-NH <sub>2</sub>	>1 µM
281	304	Hy-DTHF-(D)-Ala-CIIF-NH <sub>2</sub>	Inactivo
282	305	Hy-DTHAPCIIF-NH <sub>2</sub>	Inactivo
283	306	Hy-DTAFPCIIF-NH <sub>2</sub>	739 nM
284	307	Hy-ATHFPCIIF-NH <sub>2</sub>	>1 µM
285	308	[Ida]-THF-[bh-Pro]-CIIF-NH <sub>2</sub>	>1 µM
287	310	Hy-DTHFPCIEF-NH <sub>2</sub>	>1 µM
288	311	Ácido isovalérico-DTHFPCIIF-NH <sub>2</sub>	16 nM
289	312	Ácido isovalérico-DTHFPかい-NH <sub>2</sub>	Inactivo
290	313	Ácido isovalérico-DTHFPSIIF-NH <sub>2</sub>	Inactivo
291	314	Ácido isovalérico-DTHFPCIKF-NH <sub>2</sub>	7 nM
293	316	Hy-DTHFPCIF-NH <sub>2</sub>	52 % a 1 µM
297	320	Hy-DTHFPCIKF-NH <sub>2</sub>	64 % 1 µM+
298	321	Hy-YTHFPCIIF-NH <sub>2</sub>	No ensayado
299	322	Hy-LTHFPCIIF-NH <sub>2</sub>	64 % a 1 µM
300	323	Hy-ETHFPCIIF-NH <sub>2</sub>	77 % a 1 µM
301	324	Hy-DRHFPCIIF-NH <sub>2</sub>	No ensayado
302	325	Hy-DTKFPCIIF-NH <sub>2</sub>	60 % a 1 µM
303	326	Hy-DTHFECIIF-NH <sub>2</sub>	No ensayado
304	327	Hy-DTHFPCIIK-NH <sub>2</sub>	55 % a 1 µM
305	328	Hy-DTHFPCIIR-NH <sub>2</sub>	62 % a 1 µM
306	329	Hy-DTHFPCIEF-NH <sub>2</sub>	No ensayado
307	330	Hy-DTHFPCIVF-NH <sub>2</sub>	75 % a 1 µM
308	331	Hy-DTHFPCILF-NH <sub>2</sub>	89 % a 1 µM
309	332	Hy-DTHFPCILK-NH <sub>2</sub>	55 % a 1 µM
310	333	Hy-DTHFPCIEK-NH <sub>2</sub>	0 % a 1 µM
355	369	Ácido isovalérico-DTHFPCIKFEPRSKECK-NH <sub>2</sub>	48
356	370	Ácido isovalérico-DTHFPCIKFEPHSKECK-NH <sub>2</sub>	181
357	371	Ácido isovalérico-DTHFPCIKKEPHSKECK-NH <sub>2</sub>	>1 µM
358	372	Ácido isovalérico-DTHFPCIKF(isoglu-Palm)-PHSKECK-NH <sub>2</sub>	6
359	373	Ácido isovalérico-DTHFPCIKFEPRECK-NH <sub>2</sub>	64
360	374	Ácido isovalérico-DTHFPCIKFEPHECK-NH <sub>2</sub>	138
361	375	Ácido isovalérico-DTHFPCIKFEPRCK-NH <sub>2</sub>	29

Inactivo = no activo a una dosis de 30 µM y/o inferior

Para la tabla 7, los paréntesis, por ejemplo, ( ), representan conjugaciones de cadenas laterales y los corchetes, por ejemplo, [ ], representan sustituciones de aminoácidos no naturales.

Para ciertos compuestos que comprenden un resto de PEG11 aminoterinal (por ejemplo, los compuestos 89, 108 y 109) se utilizó el siguiente compuesto en su síntesis:

**Ácido Fmoc-amino PEG propiónico****Ejemplo 6**

5

**Barrido de alanina del compuesto 18**

Para comprender mejor la relación entre la estructura y la actividad de la hepcidina, se realizó un barrido de alanina en el compuesto 18, que es un análogo de la hepcidina de la presente invención que comprende una cisteína en la posición 7. Los péptidos se sintetizaron como se describe en el ejemplo 1 y se ensayaron para determinar su actividad como se describe en el ejemplo 2; los resultados se muestran en la tabla 8 en esta memoria.

**Tabla 8: Barrido de alanina del compuesto 18**

Número	N.º		
18	45	DTHFPICIFGPRSKGWVCM-NH <sub>2</sub>	125
47	74	DTHFPICIFGPRSKGW <u>A</u> CM-NH <sub>2</sub>	313
66	89	DTHFPICIFGPRSKG <u>A</u> VCM-NH <sub>2</sub>	520
31	58	DTHFPICIFGPRSK <u>A</u> VVCM-NH <sub>2</sub>	175
37	64	DTHFPICIFGPRS <u>A</u> GWVCM-NH <sub>2</sub>	239
16	43	DTHFPICIFGPR <u>A</u> KGWVCM-NH <sub>2</sub>	88
34	61	DTHFPICIFGP <u>A</u> SKGWVCM-NH <sub>2</sub>	206
354	334	DTHFPICIFG <u>A</u> RSKGWVCM-NH <sub>2</sub>	153
22	49	DTHFPICIF <u>A</u> PRSKGWVCM-NH <sub>2</sub>	9430
67	90	DTHFPIC <u>A</u> GPRSKGWVCM-NH <sub>2</sub>	2466
68	91	DTHFPIC <u>A</u> FGPRSKGWVCM-NH <sub>2</sub>	>10 µM
69	92	DTHFP <u>A</u> IFGPRSKGWVAM-NH <sub>2</sub>	Inactivo
29	56	DTHFP <u>A</u> CIFGPRSKGWVCM-NH <sub>2</sub>	157
26	53	DTHF <u>A</u> ICIFGPRSKGWVCM-NH <sub>2</sub>	147
38	65	DTH <u>A</u> PICIFGPRSKGWVCM-NH <sub>2</sub>	254
60	87	DT <u>A</u> FPICIFGPRSKGWVCM-NH <sub>2</sub>	498
43	70	DA <u>H</u> FPICIFGPRSKGWVCM-NH <sub>2</sub>	265
33	60	<u>A</u> THFPICIFGPRSKGWVCM-NH <sub>2</sub>	184
Inactivo = no activo a una dosis de 30 µM y/o inferior			

Como ocurrió con el barrido de alanina del compuesto 1 (cisteína en la posición 6), este barrido identificó residuos en el compuesto 18 (cisteína en la posición 7) que son importantes para la actividad, así como varios residuos que parecen ser menos importantes para la actividad y, por tanto, se pueden modificar sin eliminar la actividad.

**Ejemplo 7**

20

**Estabilidad plasmática**

Se llevaron a cabo experimentos de estabilidad sérica para complementar los resultados *in vivo* y ayudar al diseño de agonistas de la ferroportina potentes y estables. Con el fin de predecir la estabilidad en los seres humanos, primero se realizaron estudios de estabilidad *ex vivo* en suero humano.

Los péptidos clave (10 µM) se incubaron con suero humano precalentado (Sigma) a 37 grados Celsius. Se tomaron muestras en diversos momentos, hasta las 24 horas. Las muestras se separaron de las proteínas séricas y se analizaron para detectar la presencia del péptido de interés utilizando LC-MS. La cantidad de péptido intacto en cada muestra se calculó utilizando el área del pico del analito con respecto al momento de tiempo cero. Los resultados de este estudio se muestran en la tabla 9.

**Tabla 9. Estabilidad de los compuestos clave en suero humano**

N.º de compuesto	t1/2 (h)
Hepcidina	2,76
Minihepcidina 1-9	0,10
1	0,18
18	2,32
46	2,10
2	1,99
47	□40
8	0,51
3	0,51

**Ejemplo 8**

5

**Reducción del hierro plasmático libre en ratas**

Para investigar si el compuesto mimético de la hepcidina n.º 2 era efectiva para reducir el Fe<sup>2+</sup> libre en el suero, se utilizó minihepcidina retroinversa como péptido de referencia. Aunque la RI-minihepcidina tiene una potencia muy baja in vitro, es muy activa in vivo, como se describe en el documento Presza et al. J Clin Invest. 2011.

En el día 1, los animales se estudiaron para detectar la presencia de Fe<sup>2+</sup> libre en el suero. Con el fin de alcanzar un nivel sérico homogéneo, se analizó el Fe<sup>2+</sup> y se aleatorizó una cohorte homogénea de 7 u 8 animales a cada grupo de tratamiento. En el día 2, se realizó un experimento agudo en el que los animales se sometieron a la administración por vía intraperitoneal del compuesto de ensayo y a la extracción posterior de muestras de sangre de la vena caudal. Antes de la administración, los animales se colocaron bajo una lámpara de calentamiento durante 3-5 minutos. Se extrajeron muestras de sangre de la vena caudal de todos los animales con el fin de determinar los niveles de hierro sérico antes de la administración del vehículo o el compuesto. Los animales recibieron por vía intraperitoneal 1 ml de la sustancia de ensayo en el vehículo o simplemente el vehículo y se extrajeron muestras de sangre de 250 µl de cada animal en t = 0, 60, 120, 240, 360 min y 24 horas para el estudio del compuesto de referencia. El estudio de la respuesta a la dosis realizado con minihepcidina retroinversa (RI) (compuesto de referencia) y el estudio de eficacia realizado con el compuesto n.º 2 se realizaron como dos experimentos independientes.

El análisis del Fe<sup>2+</sup> a partir del día 0 y 1 se realizó en un momento posterior, pero no superior a 10 días. Los productos químicos y equipos utilizados en este ejemplo se muestran en la tabla 10.

**Tabla 10. Productos químicos y equipos utilizados en este ejemplo**

Nombre del fármaco	N.º de comp.	SEQ ID NO	PM (g/mol)	Contenido de péptidos calculado (%)	Contenido de péptidos determinado (%)	Pureza (%)	Disolvente
Ácido isovalérico-DTHFPICIF GPRSKGW VC-NH <sub>2</sub>	2	29	2144,52	86,2	86,2	90	Tampón de acetato de sodio
RI-hepcidina1-9		337	1091,3	82,7	82,7	94,2	PBS fuerte

Primeramente, se solubilizaron todos los péptidos H<sub>2</sub>O ácida a pH = 2,5 y a una concentración de API de 3 mg/ml. A continuación, se disolvieron los compuestos en tampón de acetato de sodio (ácido acético 50 mM, NaCl 125 mM, pH 5,0) o en PBS fuerte, (fósforo de sodio 25 mM, NaCl 125 mM, pH 7,4).

En el estudio se utilizaron ratas Sprague-Dawley macho que pesaban 200-250 g. Las ratas se colocaron en grupos de n = 2 en una habitación con luz, temperatura y humedad controladas (ciclo de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad, encendido/apagado de las luces a las 06:00/18:00 horas; 23 grados Celsius; 50 % de humedad relativa). Se aplicaron criterios de valoración humanitarios, según las "Directrices para la adopción de puntos finales humanitarios en las propuestas de estudios con animales" de la OCDE. Los animales se monitorizaron diariamente. En caso de que los animales presentaran un estado significativamente afectado (en base a signos tales como pérdida de peso superior al 30 % (animales obesos); postura anómala; capa de pelaje áspera; exudado alrededor de los ojos y/o nariz; lesiones cutáneas; respiración anómala; dificultad para la deambulación; ingesta anómala de alimentos o agua; o automutilación), u otros estados que causen dolor o angustia significativos, se sacrificaban inmediatamente.

Se midió el contenido de hierro en el plasma/suero para determinar el contenido de hierro utilizando un ensayo colorímetro en el analizador Cobas c111 según las instrucciones del fabricante del ensayo (ensayo: IRON2: ACN 661).

- 5 Los datos obtenidos del análisis del hierro 2 en el analizador Cobas se presentan como valores medios +/- error estándar de la media (EEM).
- 10 Como se muestra en las figuras 2 y 3, la administración por vía intraperitoneal del compuesto 2 dio como resultado una reducción en el nivel de hierro sérico que fue comparable a la observada después de la inyección de la minihepcidina retroinversa (RI-minihepcidina) de control positivo. La reducción inducida por la RI-minihepcidina y el compuesto 2 no fue significativa en ninguno de los dos casos, lo que probablemente fue debido a una variación grande de las mediciones entre grupos.

## 15 Ejemplo 9

### **Validación in vivo de los péptidos seleccionados**

- 20 Los péptidos seleccionados de la presente invención se ensayaron para determinar la actividad *in vivo*, como se describe en el ejemplo 8, con los siguientes cambios. En lugar de ratas, se estudiaron ratones (C57-BL6). Se administraron péptidos o controles de vehículo a los ratones ( $n = 8/\text{grupo}$ ), con los compuestos de la presente invención administrados a 3000 nmol/kg y un control de hepcidina administrado mediante inyección subcutánea a 1000 nmol/kg. El objetivo principal de este experimento era validar, en un modelo de ratón, la actividad de varios péptidos que demostraron ser activos en las ratas. Los niveles de hierro sérico se evaluaron como en el ejemplo 8, dos horas después de la administración del péptido o el vehículo. Como se muestra en la figura 4, a estas dosis, se observó una reducción significativa en el hierro sérico en los animales tratados con compuesto en comparación con los tratados con control de vehículo. Además, las respuestas a la dosis máxima de los compuestos de la invención fueron muy similares a la respuesta a la dosis máxima lograda con la hepcidina.
- 25
- 30 Se realizó un experimento similar con dosis inferiores para evaluar la respuesta a la dosis de estos compuestos para inducir la reducción del hierro sérico. Los procedimientos fueron como se describieron anteriormente en este ejemplo, a excepción de los siguientes parámetros:  $n = 4$  ratones/grupo, sin embargo  $n = 8$  para el vehículo, ya que se agruparon dos grupos. Los ratones recibieron los compuestos de ensayo a dos dosis independientes (300 nmol/kg o 1000 nmol/kg) mediante inyección subcutánea. Los niveles de hierro sérico se evaluaron como en el ejemplo 8, dos horas después de la inyección del péptido o el vehículo. Como se muestra en la figura 5, estos péptidos indujeron reducciones del hierro similares a las de la hepcidina natural *in vivo*. Asimismo, resultó evidente que varios de los compuestos eran capaces de inducir efectos máximos a dosis tan bajas como 300 nmol/kg.
- 35

- 40 Se ensayaron otros péptidos de manera similar, tanto en ratas, como se describe en el ejemplo 8, como en ratones, como se describió anteriormente en el presente ejemplo, y los resultados de estos ensayos se presentan en la tabla 11, en esta memoria, en la columna que tiene el título "actividad *in vivo*". En esta tabla, la administración se indica en los subtítulos enumerados en la primera fila de la columna "actividad *in vivo*"; los datos de la actividad *in vivo* se presentan como una determinación de "sí" o "no", indicando "sí" que se observó actividad *in vivo* para la reducción del hierro sérico e indicando "no" que no se observó dicha actividad. La vía de administración de los péptidos fue mediante inyección subcutánea, a menos que se indique que ha sido mediante inyección intraperitoneal (esto se indica en la tabla mediante "i.p." entre paréntesis después de la determinación de "sí" o "no").
- 45

- 50 Los péptidos también se ensayaron para determinar otros parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos (FC/FD) utilizando procedimientos conocidos habitualmente por el experto en la materia. Los resultados de estos ensayos también se indican en la tabla 11. Estos parámetros incluyeron determinaciones relativas a la estabilidad (horas que permanece estable en el plasma del ser humano o la rata indicados), la semivida en ratones y la actividad *in vitro* ( $CE_{50}$ ), ensayada como se describe en el ejemplo 2. Un ejemplo de dicho estudio se presenta en la figura 6, donde las propiedades FC/FD de dos compuestos de la presente invención (n.º 153 y n.º 181) se compararon con la hepcidina para determinar sus efectos FC/FD en ratones C57BL6. Cada uno de estos compuestos produjo una reducción rápida del hierro sérico, que fue transitoria en el caso del compuesto n.º 181 y mantenida en el caso del compuesto n.º 153.
- 55

- 60 Estos datos, además de los datos presentados en esta memoria en la tabla 11, demostraron la actividad y las propiedades FC/FD beneficiosas de los péptidos de la presente invención, una pluralidad de los cuales muestran perfiles FC/FD mejorados en comparación con la hepcidina.

**Tabla 11: Actividades de los péptidos *in vivo***

N. <sup>o</sup> de comp.	Secuencia	Estabilidad		T <sub>1/2</sub> (min) en ratones	Actividad <i>in vitro</i> , CE <sub>50</sub> (nM)	Actividad <i>in Vivo</i> (s.c.)	
		Ratas	Seres humanos			300 nmol/kg	1000 nmol/kg
Hepcidina	Hy-DTHFPICIFCCGCCHRSKCGMCKT-OH SEQ ID NO: 335	Var	2,76		34	Sí	Sí
2	Ácido isovalérico-DTHFPICIFGPRSKGWV-C <sub>NH</sub> <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 29)	0,15	1,99	17,4	5	Sí	Sí
3	Ácido isovalérico-DTHFPCIIFGPRSRGWVCK-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO:30)	0,08	0,43		15	No (i.p.)	No (i.p.)
105	Ácido isovalérico-DTHFPCIIFEPRSKGWVCK-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO:128)	0,68	2,22	36,9	10	Sí	Sí
9	Ácido isovalérico-DTHFPCIKFGPRSKGWVCK-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO:36)	0,14	0,57	22,5	32	Sí	Sí
10	Ácido isovalérico -DTHFPCIQFGPRSKGWVCK-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO:37)	0,12			35	-	Pequeña
15	Ácido isovalérico -DTHFPICIEFGPRSKGWVCK-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO:42)	0,15			79	-	Pequeña
115	Ácido isovalérico -DTHFPCIIFGPRSKGCK-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO:138)				21	-	No
150	Ácido isovalérico -DTHFPCIKF(K(PEG8)PRSKGWVCK-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO:173)	0,42	1,35	31,6	7	Sí	
153	Ácido isovalérico -DTHFPCIKFGPRSKGWVCK(PEG8)-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO:176)	0,41	3,36		18	Sí	Sí
176	Ácido isovalérico -DTHFPICIFGPRSK(PEG8)GWV-C <sub>NH</sub> <sub>2</sub> (SEQ ID NO:199)	1,62	15		6	Sí	

N.º de comp.	Secuencia	Estabilidad		T <sub>1/2</sub> (min) en ratones	Actividad in vitro, CE <sub>50</sub> (nM)	Actividad in Vivo (s.c.)	
		Ratas	Seres humanos			300 nmol/kg	1000 nmol/kg
184	Ácido isovalérico - DTHFPCIKFEPRSKGK K-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO:207)	2,12	8,16	36,9	16	Sí	Sí
181	Ácido isovalérico- DTHFPCIKFEPRSKGW VCK-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO:204)				15	Sí	

A menos que se indique de otro modo, todos los compuestos se inyectaron por vía subcutánea (s.c.). Cabe señalar que el compuesto 2 se inyectó por vía intraperitoneal (i.p.).

**Ejemplo 10****Actividad in vitro de los dímeros peptídicos seleccionados**

5

Los dímeros peptídicos seleccionados de la presente invención se ensayaron para determinar la actividad *in vitro*, como se describe en el ejemplo 2.

10

Se determinó la CE<sub>50</sub> y el porcentaje de actividad a 1 μM para los monómeros peptídicos y dímeros peptídicos mostrados en la tabla 12. Estos dímeros peptídicos se dimerizaron a través un único enlace disulfuro entre un residuo de cisteína presente en cada monómero peptídico. Los resultados de estos experimentos se muestran en la tabla 12.

**Tabla 12. Actividad in vitro de los péptidos dimerizados a través de un único enlace disulfuro entre residuos de cisteína**

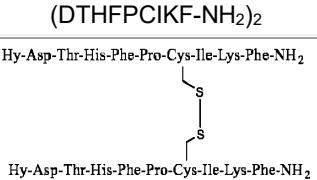
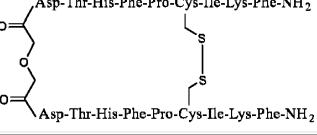
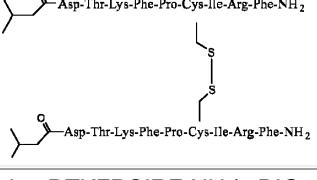
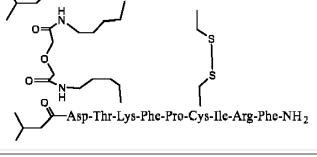
N.º de comp.	Secuencia	CE <sub>50</sub> (nM) (n = 3)	% de actividad a 1 uM	N.º de comp.	Secuencia	CE <sub>50</sub> (nM) (n = 3)	% de actividad a 1 uM
1	Hy-D1HFPCIIF-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 28)	133	92	311	(Hy-DTHFPCIIF-NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 338)	35	96
293	Hy-DTHFPCIIF-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 316)	>1 μM	52	312	(Hy-DTHFPCI_F-NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 339)	>300 nM	51
297	Hy-DTHFPCIKFF-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 320)	>300 nM	64	314	(Hy-DTHFPCIKFF-NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 341)	130	100
299	Hy-LTHFPCIIF-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 322)	>300 nM	64	315	(Hy-LTHFPCIIF-NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 342)	35	97
300	Hy-ETHFPCIIF-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 323)	>300 nM	77	316	(Hy-ETHFPCIIF-NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 343)	63	100
302	Hy-DTKFPCIIF-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 325)	>1 μM	60	317	(Hy-DTKFPCIIF-NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 344)	137	87
304	Hy-DTHFPCIIK-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 327)	>1 μM	55	318	(Hy-DTHFPCIIK-NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 345)	>300 nM	49
305	Hy-DTHFPCIIR-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 328)	>1 μM	62	319	(Hy-DTHFPCIIR-NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 346)	268	79
307	Hy-DTHFPCIVF-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 330)	>300 nM	75	320	(Hy-DTHFPCIVF-NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 347)	50	93

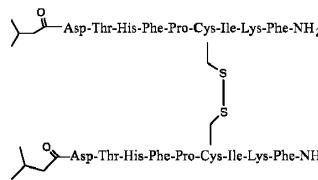
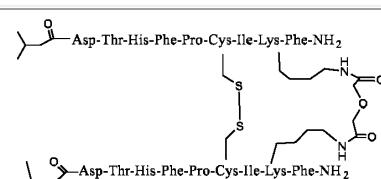
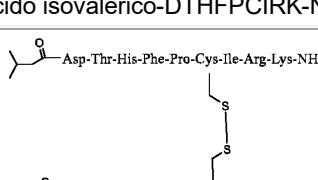
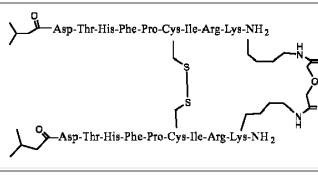
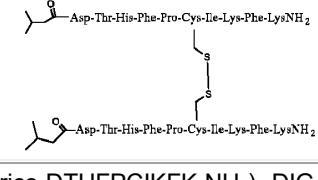
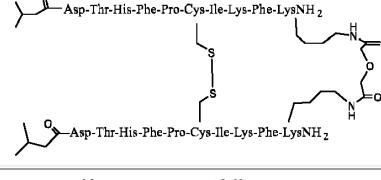
N.º de comp.	Secuencia	CE <sub>50</sub> (nM) (n = 3)	% de actividad a 1 uM	N.º de comp.	Secuencia	CE <sub>50</sub> (nM) (n = 3)	% de actividad a 1 uM
308	Hy-DTHFPCILF-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 331)	>300 nM	89	321	(Hy-DTHFPCILF-NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 348)	83	94
309	Hy-DTHFPCILK-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 332)	>300 nM	55	322	(Hy-DTHFPCILK-NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 349)	>300 nM	47
310	Hy-DTHFPCIEK-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 333)	>1 μM	0	323	(Hy-DTHFPCIEK-NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 350)	>1 μM	0
288	Ácido isovalérico-DTHFPCIIF-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 311)	16	100	325	(Ácido isovalérico-DTHFPCIIF-NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 351)	4	100
291	Ácido isovalérico-DTHFPCIKF-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 314)	7	100	326	(Ácido isovalérico-DTHFPCIKF-NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 352)	3	100

También se determinaron los valores de CE<sub>50</sub> para los dímeros peptídicos que tienen las secuencias mostradas en la tabla 10. La actividad de los dímeros peptídicos dimerizados solo a través de un enlace disulfuro entre los dos monómeros peptídicos se comparó con la actividad de los dímeros peptídicos de los mismos monómeros dimerizados tanto a través del enlace disulfuro como mediante un resto enlazador de DIG. Además, se examinó la actividad de los dímeros peptídicos dimerizados mediante un resto enlazador de DIG acoplado al extremo aminoterminal de los monómeros, al extremo carboxiterminal de los monómeros o a diferentes residuos internos de lisina. Los resultados de estos experimentos se muestran en la tabla 13.

10

**Tabla 13. Posición del dímero explorada (DIG como enlazador representativo explorado)**

N.º de comp.	Secuencia	CE <sub>50</sub> (nM)
327 (SEQ ID NO: 353)	(DTHFPCIKF-NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 	(n > 3) 193
328 (SEQ ID NO: 354)	DIG-(DTHFPCIKF-NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> DIG a través del extremo amínico 	>1000
329 (SEQ ID NO: 355)	(Ácido isovalérico-DTKFPCIRF-NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 	9
340 (SEQ ID NO: 356)	(Ácido isovalérico-DTKFPCIRF-NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> DIG a través de K3 	212
326 (SEQ ID NO: 357)	(Ácido isovalérico-DTHFPCIKF-NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	3

N.º de comp.	Secuencia	CE <sub>50</sub> (nM)
		
342 (SEQ ID NO: 358)	(Ácido isovalérico-DTHFPCIKF-NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> DIG a través de K8 	10
343 (SEQ ID NO: 359)	(Ácido isovalérico-DTHFPCIRK-NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 	11
344 (SEQ ID NO: 360)	(Ácido isovalérico-DTHFPCIRK-NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> DIG a través de K9 	45
345 (SEQ ID NO: 361)	(Ácido isovalérico-DTHFPCIKFK-NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 	8
346 (SEQ ID NO: 362)	(Ácido isovalérico-DTHFPCIKFK-NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> DIG a través de K10 	15
<p>Se determinaron los valores de CE<sub>50</sub> para dímeros peptídicos que comprenden diferentes restos enlazadores y en comparación con el enlace mediante un puente disulfuro entre los dos monómeros peptídicos.</p>		

Se determinaron los valores de CE<sub>50</sub> para dímeros peptídicos que comprenden diferentes restos enlazadores y en comparación con el enlace mediante un puente disulfuro entre los dos monómeros peptídicos, que incluyen los dímeros peptídicos mostrados en la tabla 14. Cuando no se indica un resto enlazador en particular, el dímero peptídico se dimerizó mediante un puente disulfuro entre los residuos de cisteína presentes en cada uno de los monómeros peptídicos del dímero peptídico. En la tabla 14 se muestran los resultados de este experimento y en la figura 7 se muestran diversos tipos de enlazadores de forma esquemática.

**Tabla 14. Dimerización utilizando diversos enlazadores en diferentes posiciones**

N.º de comp.	Secuencia	Diluciones logarítmicas CE <sub>50</sub> (nM) (n > 3)
327	(Hy-DTHFPCIKF-NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 353)	193
348	(Hy-DTHFPCIKF-NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -[IDA-(P-Ala)] (SEQ ID NO: 363)	18
326	(Ácido isovalérico-DTHFPCIKF-NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 357)	6
349	(Ácido isovalérico-DTHFPCIKF-NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -[IDA-(β-Ala)-Palm] (SEQ ID NO: 364)	5
345	(Ácido isovalérico-DTHFPCIKFK-NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 361)	8
346	(Ácido isovalérico-DTHFPCIKFK-NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -[DIG] DIG a través de K10 (SEQ ID NO: 362)	15
327	(Hy-DTHFPCIKF-NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 353)	193
351	[PEG25]-(DTHFPCIKF-NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 366)	>1000

En la Tabla 14, los corchetes indican un enlazador y cualquier conjugado de enlazador (si está presente), por ejemplo, [enlazador].

Se determinaron los valores de CE<sub>50</sub> para los dímeros peptídicos dimerizados mediante un enlazador de glicol fijado a los residuos ε<sub>N</sub> de lisina en las cadenas peptídicas en comparación con los monómeros peptídicos. Como se muestra en la tabla 15, los dímeros peptídicos tenían CE<sub>50</sub> inferiores a sus monómeros peptídicos correspondientes. En este caso, el enlace disulfuro existe intramolecularmente en cada resto peptídico (por ejemplo, el compuesto n.º 2 y el compuesto n.º 3) antes de la dimerización con DIG mediante la acilación del N<sub>c</sub> de la lisina.

**Tabla 15. Dimerización a través de un enlazador de glicol fijado al ε<sub>N</sub> de la lisina en la cadena peptídica**

Comp.	N.º de secuencia	Diluciones logarítmicas CE <sub>50</sub> (nM) (n > 3)
3	Ácido isovalérico-DTHFPCIIFGPRSRGVCK-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 30)	15
352	(Ácido isovalérico-DTHFPCIIFGPRSRGVCK-NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -[DIG] (SEQ ID NO: 367)	5
2	Ácido isovalérico-DTHFPICIFGPRSKGWVC-NH <sub>2</sub> (SEQ ID NO: 29)	4,1
353	(Ácido isovalérico-DTHFPICIFGPRSKGWVC-NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -[DIG] (SEQ ID NO: 368)	2,2

**Listado de secuencias**

<110> Protagonist Therapeutics, Inc.

5      <120> ANÁLOGOS DE HEPCIDINA Y USOS DE LOS MISMOS

      <130> PRTH-001/01WO 321085-2001

10     <150> US 61/800,048  
       <151> 15/03/2013

      <150> US 61/800,284  
       <151> 15/03/2013

15     <160> 375

      <170> PatentIn versión 3.5

20     <210> 1  
       <211> 10  
       <212> PRT  
       <213> Secuencia artificial

25     <220>  
       <223> Motivo de análogo peptídico de hepcidina

      <220>  
       <221> MISC\_FEATURE

30     <222> (1)..(1)  
       <223> Xaa = Asp, Glu, Ala, Gly Thr, Tyr, Leu, D-Asp, ácido iminodiacético, ácido piroglutámico, ácido beta-homoaspártico o ausente

35     <220>  
       <221> MISC\_FEATURE

      <222> (2)..(2)  
       <223> Xaa = Thr, Ala, Arg, D-Thr, ácido alfa-aminoisobutírico o ausente

40     <220>  
       <221> MISC\_FEATURE

      <222> (3)..(3)  
       <223> Xaa = His, Lys, Ala o D-His

45     <220>  
       <221> MISC\_FEATURE

      <222> (4)..(4)  
       <223> Xaa = Phe, Ala, D-Phe, beta,beta-difenilalanina o beta-homofenilalanina

50     <220>  
       <221> MISC\_FEATURE

      <222> (5)..(5)  
       <223> Xaa = Pro, Glu, Ser, Gly, Arg, Lys, Val, Ala, D-Pro, beta-homoprolina, ácido 4-aminobutírico, sarcosina o ausente

55     <220>  
       <221> MISC\_FEATURE

      <222> (6)..(6)  
       <223> Xaa = Ile, Cys, Arg, Leu, Lys, His, Glu, D-Ile, D-Arg, D-Cys, Val, Ser o Ala

60     <220>  
       <221> MISC\_FEATURE

      <222> (7)..(7)

65     <220>  
       <221> MISC\_FEATURE

5           <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa = Cys, Ile, Ala, Leu, Val, Ser, Phe, D-Ile, D-Cys o (ácido 2,3-diaminopropanoico)  
  
 10          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa = Ile, Lys, Arg, Ala, Gln, Phe, Glu, Asp, Tyr, Ser, Leu, Val, D-Ile, D-Lys, D-Arg o (ácido 2,3-diaminopropanoico)  
  
 15          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
  
 20          <222> (9)..(9)  
 <223> Xaa = Phe, Ala, Ile, Tyr, Lys, Arg, beta-homoprolina o D-Phe  
  
 25          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 30          <222> (10)..(10)  
 <223> Xaa = Lys, Phe o ausente  
  
 35          <400> 1  
  
 40          Xaa  
 45          1                 5                 10  
  
 50          <210> 2  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 55          <220>  
 <223> Motivo de análogo peptídico de hepcidina  
  
 60          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
  
 65          <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = Asp, Glu, ácido iminodiacético, ácido piroglutámico, ácido beta-homoaspártico o ausente  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa = Phe o (beta,beta-difenilalanina)  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Xaa = Pro o beta-homoprolina  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Xaa = Ile, Cys o Arg  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa = Cys, Ile, Leu o Val

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 5      <222> (8)..(8)  
       <223> Xaa = Ile, Lys, Glu, Phe, Gln o Arg  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 10     <222> (10)..(10)  
       <223> Xaa = Lys, Phe o ausente  
  
 <400> 2

Xaa	Thr	His	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Phe	Xaa
1					5				10

15     <210> 3  
       <211> 10  
       <212> PRT  
 20     <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
       <223> Motivo de análogo peptídico de hepcidina  
  
 25     <220>  
       <221> MISC\_FEATURE  
  
 <222> (1)..(1)  
       <223> Xaa = Asp, Glu, ácido iminodiacético, ácido piroglutámico, ácido beta-homoaspártico o ausente  
 30     <220>  
       <221> MISC\_FEATURE  
  
 <222> (4)..(4)  
       <223> Xaa = Phe o (beta,beta-difenilalanina)  
  
 35     <220>  
       <221> MISC\_FEATURE  
  
 40     <222> (5)..(5)  
       <223> Xaa = Pro o beta-homoprolina  
  
 45     <220>  
       <221> MISC\_FEATURE  
       <222> (8)..(8)  
       <223> Xaa = Ile, Lys, Glu, Phe, Gln o Arg  
  
 50     <220>  
       <221> MISC\_FEATURE  
  
 <222> (10)..(10)  
       <223> Xaa = Lys o ausente  
  
 55     <400> 3

Xaa	Thr	His	Xaa	Xaa	Cys	Ile	Xaa	Phe	Xaa
1					5				10

60     <210> 4  
       <211> 10  
       <212> PRT  
       <213> Secuencia artificial  
  
 <220>

<223> Motivo de análogo peptídico de hepcidina  
 5           <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = Asp, Glu o ácido iminodiacético  
 10          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Xaa = Pro o beta-homoprolina  
 15          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa = Ile Lys o Phe  
 20          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Xaa = ausente  
 25          <400> 4  
 30          Xaa Thr His Phe Xaa Cys Ile Xaa Phe Xaa  
                1                           5                           10  
 <210> 5  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 35          <220>  
 <223> Motivo de análogo peptídico de hepcidina  
 40          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = Gly, Cys, Ala, Phe, Pro, Glu, Lys, D-Pro, Val, Ser o ausente  
 45          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Xaa = Pro, Ala, Cys, Gly o ausente  
 50          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa = Arg, Lys, Pro, Gly, His, Ala, Trp o ausente  
 55          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 60          <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa = Ser, Arg, Gly, Trp, Ala, His, Tyr o ausente  
 65          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE

<222> (5)..(5)  
 <223> Xaa = Lys, Met, Arg, Ala o ausente  
 5       <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Xaa = Gly, Ser, Lys, Ile, Arg, Ala, Pro, Val o ausente  
 10      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa = Trp, Lys, Gly, Ala Ile, Val o ausente  
 15      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa = Val, Thr, Gly, Cys, Met, Tyr, Ala, Glu, Lys, Asp, Arg o ausente  
 20      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Xaa = Cys, Tyr o ausente  
 25      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 30      <222> (10)..(10)  
 <223> Xaa = Met, Lys, Arg, Tyr o ausente  
  
 <220>  
 35      <221> MISC\_FEATURE  
  
 <222> (11)..(11)  
 <223> Xaa = Arg, Met, Cys, Lys o ausente  
 40      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
  
 <222> (12)..(12)  
 <223> Xaa = Arg, Lys, Ala o ausente  
 45      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
  
 <222> (13)..(13)  
 <223> Xaa = Arg, Cys, Lys, Val o ausente  
  
 <220>  
 50      <221> MISC\_FEATURE  
  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Xaa = Arg, Lys, Pro, Cys, Thr o ausente  
  
 <220>  
 55      <221> MISC\_FEATURE  
 60      <222> (15)..(15)  
 <223> Xaa = Thr, Arg o ausente  
  
 <400> 5  
 65

Xaa													
1				5					10				15

5           <210> 6  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 10          <220>  
 <223> Motivo de análogo peptídico de hepcidina  
 15          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(1)  
 15          <223> Xaa = Gly, Ala, Lys, Pro o D-Pro  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 20          <222> (2)..(2)  
 <223> Xaa = Pro, Ala o Gly  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 25          <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa = Arg, Ala, Lys o Trp  
 <220>  
 30          <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa = Ser, Gly o Ala  
 35          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Xaa = Lys, Met, Arg o Ala  
 40          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (6)..(6)  
 45          <223> Xaa = Gly, Arg o Ala  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 50          <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa = Trp, Ala o ausente  
 <220>  
 55          <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa = Val, Thr, Lys, Ala, Glu o ausente  
 <220>  
 60          <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Xaa = Met, Lys o ausente  
 65          <400> 6

Xaa	Cys	Xaa						
1				5				10

5           <210> 7  
       <211> 10  
       <212> PRT  
       <213> Secuencia artificial

10          <220>  
       10    <223> Motivo de análogo peptídico de hepcidina

15          <220>  
       15    <221> MISC\_FEATURE

20          <222> (1)..(1)  
       20    <223> Xaa = Gly, Pro o D-Pro

25          <220>  
       25    <221> MISC\_FEATURE

30          <222> (2)..(2)  
       30    <223> Xaa = Pro o Gly

35          <220>  
       35    <221> MISC\_FEATURE

40          <222> (3)..(3)  
       40    <223> Xaa = Arg o Lys

45          <220>  
       45    <221> MISC\_FEATURE

50          <222> (8)..(8)  
       50    <223> Xaa = Val o Thr

55          <220>  
       55    <221> MISC\_FEATURE

60          <222> (10)..(10)  
       60    <223> Xaa = Met, Lys o ausente

65          <400> 7

Xaa	Xaa	Xaa	Ser	Lys	Gly	Trp	Xaa	Cys	Xaa
1				5				10	

70          <210> 8  
       70    <211> 15  
       <212> PRT  
       <213> Secuencia artificial

75          <220>  
       75    <223> Motivo de análogo peptídico de hepcidina

80          <220>  
       80    <221> MISC\_FEATURE

85          <222> (1)..(1)  
       85    <223> Xaa = Val, Ala o ausente

90          <220>  
       90    <221> MISC\_FEATURE

95          <222> (3)..(3)  
       95    <223> Xaa = Gly, Pro o ausente

5        <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa = His, Trp o Tyr  
 10      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Xaa = Ser, Gly o Pro  
 15      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa = Ile, Gly o Lys  
 20      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa = Gly, Met o ausente  
 25      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Xaa = Tyr o Cys  
 30      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (11)..(11)  
 <223> Xaa = Arg, Lys, Met o Ala  
 35      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (12)..(12)  
 <223> Xaa = Arg o Ala  
 40      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (13)..(13)  
 <223> Xaa = Cys o Val o ausente  
 45      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Xaa = Cys, Lys, Pro, Arg, Thr o ausente  
 50      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Xaa = Arg, Thr o ausente  
 55      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <400> 8

Xaa	Cys	Xaa	Xaa	Arg	Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1					5				10				15

5 <210> 9  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 10 <220>  
 <223> Motivo de análogo peptídico de hepcidina  
 <220>  
 15 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa = Gly o ausente  
 20 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Xaa = Ser o Pro;  
 25 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa = Ile o Lys  
 30 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa = Gly o ausente  
 35 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (12)..(12)  
 <223> Xaa = Arg o Ala  
 40 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (13)..(13)  
 <223> Xaa = Cys o Val o ausente  
 45 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Xaa = Cys, Arg, Thr o ausente  
 50 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Xaa = Arg o ausente  
 55 <400> 9

Val	Cys	Xaa	His	Arg	Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Tyr	Arg	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1					5						10			

60 <210> 10  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5           <220>  
 <223> Motivo de análogo peptídico de hepcidina  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 10          <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = Gly, Glu, Val o Lys  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 15          <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa = Arg o Lys  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 20          <222> (5)..(5)  
 <223> Xaa = Arg o Lys  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 25          <222> (6)..(6)  
 <223> Xaa = Gly, Ser, Lys, Ile o Arg  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 30          <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa = Trp o ausente  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 35          <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa = Val, Thr, Asp, Glu o ausente  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 40          <222> (10)..(10)  
 <223> Xaa = Lys o ausente  
 45          <400> 10  

Xaa	Pro	Xaa	Ser	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Xaa
1				5					10

 50          <210> 11  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 55          <220>  
 <223> Motivo de análogo peptídico de hepcidina  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 60          <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = Glu o Lys  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE

5           <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa = Arg o Lys  
 10          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Xaa = Arg o Lys  
 15          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Xaa = Gly, Ser, Lys, Ile o Arg  
 20          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa = Trp o ausente  
 25          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa = Val, o ausente  
 30          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Xaa = Lys o ausente  
 35          <400> 11

Xaa	Pro	Xaa	Ser	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Xaa
1				5					10

40          <210> 12  
 <211> 25  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 45          <220>  
 <223> Motivo de análogo peptídico de hepcidina  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE

50          <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = Asp, Glu, Ala, Gly Thr, Tyr, Leu, D-Asp, ácido iminodiacético, ácido piroglutámico, ácido beta-homoaspártico o ausente  
 55          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Xaa = Thr, Ala, Arg, D-Thr, ácido alfa-aminoisobutírico o ausente

60          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa = His, Lys, Ala o D-His

5           <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa = Phe, Ala, D-Phe, beta,beta-difenilalanina o beta-homofenilalanina  
 10          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Xaa = Pro, Glu, Ser, Gly, Arg, Lys, Val, Ala, D-Pro, beta-homoprolina, ácido 4-aminobutírico, sarcosina o ausente  
 15          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Xaa = Ile, Cys, Arg, Leu, Lys, His, Glu, D-Ile, D-Arg, D-Cys, Val, Ser o Ala  
 20          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa = Cys, Ile, Ala, Leu, Val, Ser, Phe, D-Ile, D-Cys o (ácido 2,3-diaminopropanoico)  
 25          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa = Ile, Lys, Arg, Ala, Gln, Phe, Glu, Asp, Tyr, Ser, Leu, Val, D-Ile, D-Lys, D-Arg o (ácido 2,3-diaminopropanoico)  
 30          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (9)..(9)  
 <223> Xaa = Phe, Ala, Ile, Tyr, Lys, Arg, beta-homoprolina o D-Phe  
 35          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Xaa = Lys, Phe o ausente  
 40          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (11)..(11)  
 <223> Xaa = Gly, Cys, Ala, Phe, Pro, Glu, Lys, D-Pro, Val, Ser o ausente  
 45          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (12)..(12)  
 <223> Xaa = Pro, Ala, Cys, Gly o ausente  
 50          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (13)..(13)  
 <223> Xaa = Arg, Lys, Pro, Gly, His, Ala, Trp o ausente  
 55          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (14)..(14)

<223> Xaa = Ser, Arg, Gly, Trp, Ala, His, Tyr o ausente  
 <220>  
 5 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Xaa = Lys, Met, Arg, Ala o ausente  
 <220>  
 10 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (16)..(16)  
 <223> Xaa = Gly, Ser, Lys, Ile, Arg, Ala, Pro, Val o ausente  
 <220>  
 15 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (17)..(17)  
 <223> Xaa = Trp, Lys, Gly, Ala Ile, Val o ausente  
 20 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (18)..(18)  
 25 <223> Xaa = Val, Thr, Gly, Cys, Met, Tyr, Ala, Glu, Lys, Asp, Arg o ausente  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 30 <222> (19)..(19)  
 <223> Xaa = Cys, Tyr o ausente  
 <220>  
 35 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (20)..(20)  
 <223> Xaa = Met, Lys, Arg, Tyr o ausente  
 <220>  
 40 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (21)..(21)  
 <223> Xaa = Arg, Met, Cys, Lys o ausente  
 <220>  
 45 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (22)..(22)  
 <223> Xaa = Arg, Lys, Ala o ausente  
 50 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (23)..(23)  
 55 <223> Xaa = Arg, Cys, Lys, Val o ausente  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 60 <222> (24)..(24)  
 <223> Xaa = Arg, Lys, Pro, Cys, Thr o ausente  
 <220>  
 65 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (25)..(25)

<223> Xaa = Thr, Arg o ausente

<400> 12

5 Xaa  
20 25

<210> 13

<211> 10

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Motivo de análogo peptídico de hepcidina

15 <220>  
<221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = Asp, Glu, Ala, Gly Thr, Tyr, Leu, D-Asp, ácido iminodiacético, ácido piroglutámico, ácido beta-homoaspártico o ausente

<220>  
<221> MISC\_FEATURE

25 <222> (2)..(2)  
<223> Xaa = Thr, Ala, Arg, D-Thr, ácido alfa-aminoisobutírico o ausente

<220>  
<221> MISC\_FEATURE

30 <222> (3)..(3)  
<223> Xaa = His, Lys, Ala o D-His

35 <220>  
<221> MISC\_EFEATURE

<222> (4)..(4)  
<223> Xaa = Phe Ala D-Phe beta beta-difenilalanina o beta-homofenilalanina

40 <220>  
<221> MISC\_EFEATURE

<222> (5)..(5)  
<223> Xaa = Pro, Glu, Ser, Gly, Arg, Lys, Val, Ala, D-Pro, beta-homoprolina, ácido 4-aminobutírico, sarcosina o ausente

<220>  
<221> MISC\_FEATURE

50 <222> (6)..(6)  
<223> Xaa = Ile, Cys, Arg, Leu, Lys, His, Glu, D-Ile, D-Arg, D-Cys, Val, Ser o Ala

<220>  
<221> MISC\_FEATURE

<222> (7)..(7)  
<223> Xaa = Cys, Ile, Ala, Leu, Val, Ser, Phe, D-Ile, D-Cys o (ácido 2,3-diaminopropanoico)

60 <220>  
60 <221> MISC\_FEATURE

5           <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa = Ile, Lys, Arg, Ala, Gln, Phe, Glu, Asp, Tyr, Ser, Leu, Val, D-Ile, D-Lys, D-Arg o (ácido 2,3-diaminopropanoico)

10          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE

15          <222> (9)..(9)  
 <223> Xaa = Phe, Ala, Ile, Tyr, Lys, Arg, beta-homoprolina o D-Phe

20          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE

25          <222> (10)..(10)  
 <223> Xaa = Lys, Phe o ausente

30          <400> 13

Xaa									
1				5					10

35          <210> 14  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40          <220>  
 <223> Motivo de análogo peptídico de hepcidina

45          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE

50          <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = Asp, ácido iminodiacético, ácido piroglutámico, ácido beta-homoaspártico o ausente

55          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE

60          <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa = Phe o (beta,beta-difenilalanina)

65          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE

70          <222> (5)..(5)  
 <223> Xaa = Pro o beta-homoprolina

75          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE

80          <222> (6)..(6)  
 <223> Xaa = Ile, Cys o Arg

85          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE

90          <222> (7)..(7)  
 <223> Xaa = Cys, Ile, Leu o Val

95          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE

100         <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa = Ile, Lys, Glu, Phe, Gln o Arg

105         65          <220>

5           <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Xaa = Lys o ausente  
 <400> 14

Xaa	Thr	His	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Phe	Xaa
1					5			10

10          <210> 15  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15          <220>  
 <223> Motivo de análogo peptídico de hepcidina

20          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = Asp, ácido iminodiacético, ácido piroglutámico, ácido beta-homoaspártico o ausente

25          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa = Phe o (beta,beta-difenilalanina)

30          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Xaa = Pro o beta-homoprolina

35          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Xaa = Ile, Lys, Glu, Phe, Gln o Arg

40          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (10)..(10)  
 <223> Xaa = Lys o ausente

45          <400> 15

Xaa	Thr	His	Xaa	Xaa	Cys	Ile	Xaa	Phe	Xaa
1						5			10

50          <210> 16  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

55          <220>  
 <223> Motivo de análogo peptídico de hepcidina

60          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = Gly, Cys, Ala, Phe, Pro, Glu, Lys, D-Pro, Val, Ser o ausente

```

<220>
<221> MISC_FEATURE
5   <222> (2)..(2)
<223> Xaa = Pro, Ala, Cys, Gly o ausente

<220>
<221> MISC_FEATURE
10  <222> (3)..(3)
<223> Xaa = Arg, Lys, Pro, Gly, His, Ala, Trp o ausente

<220>
15   <221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)
<223> Xaa = Ser, Arg, Gly, Trp, Ala, His, Tyr o ausente

20   <220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)
<223> Xaa = Lys, Met, Arg, Ala o ausente
25   <220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)
30   <223> Xaa = Gly, Ser, Lys, Ile, Arg, Ala, Pro, Val o ausente

<220>
<221> MISC_FEATURE

35   <222> (7)..(7)
<223> Xaa = Trp, Lys, Gly, Ala Ile, Val o ausente

<220>
40   <221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)
<223> Xaa = Val, Thr, Gly, Cys, Met, Tyr, Ala, Glu, Lys, Asp, Arg o ausente

45   <220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)
<223> Xaa = Cys, Tyr o ausente

50   <220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (10) .. (10)
<223> Xaa = Met, Lys, Arg, Tyr o ausente
55   <220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (11) .. (11)
60   <223> Xaa = Arg, Met, Cys, Lys o ausente

<220>
<221> MISC_FEATURE

65   <222> (12) .. (12)
<223> Xaa = Arg, Lys, Ala o ausente

```

5       <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (13) .. (13)  
 <223> Xaa = Arg, Cys, Lys, Val o ausente  
 10      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (14) .. (14)  
 <223> Xaa = Arg, Lys, Pro, Cys, Thr o ausente  
 15      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (15) .. (15)  
 <223> Xaa = Thr, Arg o ausente  
 20      <400> 16

Xaa														
1					5					10				15

25      <210> 17  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 30      <220>  
 <223> Motivo de análogo peptídico de hepcidina  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 35      <222> (1) .. (1)  
 <223> Xaa = Gly, Ala, Lys, Pro o D-Pro  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 40      <222> (2) .. (2)  
 <223> Xaa = Pro, Ala o Gly  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 45      <222> (3) .. (3)  
 <223> Xaa = Arg, Ala, Lys o Trp  
 50      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (4) .. (4)  
 <223> Xaa = Ser, Gly o Ala  
 55      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (5) .. (5)  
 <223> Xaa = Lys, Met, Arg o Ala  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 60      <222> (6) .. (6)

<223> Xaa = Gly, Arg o Ala  
 5       <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7) .. (7)  
 <223> Xaa = Trp o Ala  
 10      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (8) .. (8)  
 <223> Xaa = Val, Thr, Lys, Ala o Glu  
 15      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (10) .. (10)  
 <223> Xaa = Met, Lys o ausente  
 20      <400> 17  
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa  
 1                         5                             10  
 25      <210> 18  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 30      <220>  
 <223> Motivo de análogo peptídico de hepcidina  
 <220>  
 35      <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1) .. (1)  
 <223> Xaa = Gly, Pro o D-Pro  
 <220>  
 40      <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (2) .. (2)  
 <223> Xaa = Pro o Gly  
 <220>  
 45      <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (3) .. (3)  
 <223> Xaa = Arg o Lys  
 50      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (8) .. (8)  
 <223> Xaa = Val o Thr  
 <220>  
 55      <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (10) .. (10)  
 <223> Xaa = Met, Lys o ausente  
 <400> 18

Xaa	Xaa	Xaa	Ser	Lys	Gly	Trp	Xaa	Cys	Xaa
1				5				10	

5                   <210> 19  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 10                  <220>  
 <223> Motivo de análogo peptídico de hepcidina  
 15                  <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1) .. (1)  
 <223> Xaa = Val, Ala o ausente  
 20                  <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (3) .. (3)  
 <223> Xaa = Gly, Pro o ausente  
 25                  <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (4) .. (4)  
 <223> Xaa = His, Trp o Tyr  
 30                  <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (6) .. (6)  
 <223> Xaa = Ser, Gly o Pro  
 35                  <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7) .. (7)  
 <223> Xaa = Ile, Gly o Lys  
 40                  <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (8) .. (8)  
 <223> Xaa = Met o ausente  
 45                  <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (10) .. (10)  
 <223> Xaa = Tyr o Cys  
 50                  <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (11) .. (11)  
 <223> Xaa = Arg, Lys, Met o Ala  
 55                  <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (12) .. (12)  
 <223> Xaa = Arg o Ala  
 60                  <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (13) .. (13)  
 <223> Xaa = Arg o Ala  
 65                  <220>

<221> MISC\_FEATURE  
 <222> (13) .. (13)  
 <223> Xaa = Cys o Val o ausente  
 5  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (14) .. (14)  
 10 <223> Xaa = Cys, Lys, Pro, Arg, Thr o ausente  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 15 <222> (15) .. (15)  
 <223> Xaa = Arg, Thr o ausente  
 <400> 19

Xaa	Cys	Xaa	Xaa	Arg	Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5				10					15	

20 <210> 20  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 25 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Motivo de análogo peptídico de hepcidina

30 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (3) .. (3)  
 <223> Xaa = Gly o ausente  
 35 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (6) .. (6)  
 40 <223> Xaa = Ser o Pro;  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7) .. (7)  
 <223> Xaa = Ile o Lys  
 45 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (8) .. (8)  
 50 <223> Xaa = Gly o ausente  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (12) .. (12)  
 <223> Xaa = Arg o Ala  
 55 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (13) .. (13)  
 <223> Xaa = Cys o Val o ausente  
 60 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (13) .. (13)  
 <223> Xaa = Cys o Val o ausente  
 65

5 <220> (14) .. (14)  
 <223> Xaa = Cys, Arg, Thr o ausente  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 10 <222> (15) .. (15)  
 <223> Xaa = Arg o ausente  
 <400> 20

Val	Cys	Xaa	His	Arg	Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Tyr	Arg	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5						10				15

15 <210> 21  
 <211> 25  
 <212> PRT  
 20 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Motivo de análogo peptídico de hepcidina  
 25 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1) .. (1)  
 <223> Xaa = Asp, Glu, Ala, Gly Thr, Tyr, Leu, D-Asp, ácido iminodiacético, ácido piroglutámico, ácido beta-homoaspártico o ausente  
 30 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (2) .. (2)  
 <223> Xaa = Thr, Ala, Arg, D-Thr, ácido alfa-aminoisobutírico o ausente  
 35 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (3) .. (3)  
 <223> Xaa = His, Lys, Ala o D-His  
 40 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (4) .. (4)  
 <223> Xaa = Phe, Ala, D-Phe, beta,beta-difenilalanina o beta-homofenilalanina  
 45 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (5) .. (5)  
 <223> Xaa = Pro, Glu, Ser, Gly, Arg, Lys, Val, Ala, D-Pro, beta-homoprolina, ácido 4-aminobutírico, sarcosina o ausente  
 50 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (6) .. (6)  
 <223> Xaa = Ile, Cys, Arg, Leu, Lys, His, Glu, D-Ile, D-Arg, D-Cys, Val, Ser o Ala  
 55 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE

<222> (7) .. (7)  
 <223> Xaa = Cys, Ile, Ala, Leu, Val, Ser, Phe, D-Ile, D-Cys o (ácido 2,3-diaminopropanoico)

5       <220>  
 <221> MISC\_FEATURE

<222> (8) .. (8)  
 <223> Xaa = Ile, Lys, Arg, Ala, Gln, Phe, Glu, Asp, Tyr, Ser, Leu, Val, D-Ile, D-Lys, D-Arg o (ácido 2,3-diaminopropanoico)

10      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE

<222> (9) .. (9)  
 15      <223> Xaa = Phe, Ala, Ile, Tyr, Lys, Arg, beta-homoprolina o D-Phe

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE

20      <222> (10) .. (10)  
 <223> Xaa = Lys, Phe o ausente

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE

25      <222> (11) .. (11)  
 <223> Xaa = Gly, Cys, Ala, Phe, Pro, Glu, Lys, D-Pro, Val, Ser o ausente

<220>  
 30      <221> MISC\_FEATURE

<222> (12) .. (12)  
 <223> Xaa = Pro, Ala, Cys, Gly o ausente

35      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE

<222> (13) .. (13)  
 <223> Xaa = Arg, Lys, Pro, Gly, His, Ala, Trp o ausente

40      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE

<222> (14) .. (14)  
 45      <223> Xaa = Ser, Arg, Gly, Trp, Ala, His, Tyr o ausente

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE

50      <222> (15) .. (15)  
 <223> Xaa = Lys, Met, Arg, Ala o ausente

<220>  
 55      <221> MISC\_FEATURE

<222> (16) .. (16)  
 <223> Xaa = Gly, Ser, Lys, Ile, Arg, Ala, Pro, Val o ausente

<220>  
 60      <221> MISC\_FEATURE

<222> (17) .. (17)  
 <223> Xaa = Trp, Lys, Gly, Ala Ile, Val o ausente

65      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE



5        <222> (1) .. (1)  
 <223> Xaa = Asp, Glu, Ala, Gly Thr, Tyr, Leu, D-Asp, ácido iminodiacético, ácido piroglutámico, ácido beta-homoaspártico o ausente  
 10      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (2) .. (2)  
 <223> Xaa = Thr, Ala, Arg, D-Thr, ácido alfa-aminoisobutírico o ausente  
 15      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (3) .. (3)  
 <223> Xaa = His, Lys, Ala o D-His  
 20      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (4) .. (4)  
 <223> Xaa = Phe, Ala, D-Phe, beta,beta-difenilalanina o beta-homofenilalanina  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 25      <222> (5) .. (5)  
 <223> Xaa = Pro, Glu, Ser, Gly, Arg, Lys, Val, Ala, D-Pro, beta-homoprolina, ácido 4-aminobutírico, sarcosina o ausente  
 30      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (6) .. (6)  
 <223> Xaa = Ile, Cys, Arg, Leu, Lys, His, Glu, D-Ile, D-Arg, D-Cys, Val, Ser o Ala  
 35      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7) .. (7)  
 <223> Xaa = Cys, Ile, Ala, Leu, Val, Ser, Phe, D-Ile, D-Cys o (ácido 2,3-diaminopropanoico)  
 40      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (8) .. (8)  
 <223> Xaa = Ile, Lys, Arg, Ala, Gln, Phe, Glu, Asp, Tyr, Ser, Leu, Val, D-Ile, D-Lys, D-Arg o (ácido 2,3-diaminopropanoico)  
 45      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (9) .. (9)  
 <223> Xaa = Phe, Ala, Ile, Tyr, Lys, Arg, beta-homoprolina o D-Phe  
 50      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (10) .. (10)  
 <223> Xaa = Lys, Phe o ausente  
 55      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 60      <400> 22

Xaa								
1				5				10

65      <210> 23

5       <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 10      <220>  
 <223> Motivo de análogo peptídico de hepcidina  
 15      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 20      <222> (1) .. (1)  
 <223> Xaa = Asp, ácido iminodiacético, ácido piroglutámico, ácido beta-homoaspártico o ausente  
 25      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 30      <222> (4) .. (4)  
 <223> Xaa = Phe o (beta,beta-difenilalanina)  
 35      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 40      <222> (5) .. (5)  
 <223> Xaa = Pro o beta-homoprolina  
 45      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 50      <222> (6) .. (6)  
 <223> Xaa = Ile, Cys o Arg  
 55      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 60      <222> (7) .. (7)  
 <223> Xaa = Cys, Ile, Leu o Val  
 65      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 70      <222> (8) .. (8)  
 <223> Xaa = Ile, Lys, Glu, Phe, Gln o Arg  
 75      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 80      <222> (9) .. (9)  
 <223> Xaa = Lys, Phe o ausente  
 85      <220> 23

Xaa	Thr	His	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Phe	Xaa
1							10	

55      <210> 24  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 60      <220>  
 <223> Motivo de análogo peptídico de hepcidina  
 65      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 70      <222> (1) .. (1)

<223> Xaa = Asp, ácido iminodiacético, ácido piroglutámico, ácido beta-homoaspártico o ausente  
 5       <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (4) .. (4)  
 <223> Xaa = Phe o (beta,beta-difenilalanina)  
 10      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (5) .. (5)  
 <223> Xaa = Pro o beta-homoprolina  
 15      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (8) .. (8)  
 <223> Xaa = Ile, Lys, Glu, Phe, Gln o Arg  
 20      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (10) .. (10)  
 <223> Xaa = Lys o ausente  
 25      <400> 24

Xaa	Thr	His	Xaa	Xaa	Cys	Ile	Xaa	Phe	Xaa
1					5				10

30      <210> 25  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 35      <220>  
 <223> Motivo de análogo peptídico de hepcidina  
 40      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1) .. (1)  
 <223> Xaa = Gly, Ala, Pro, Lys o D-Pro  
 45      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (2) .. (2)  
 <223> Xaa = Pro, Ala o Gly  
 50      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (3) .. (3)  
 <223> Xaa = Arg, Lys, Ala o Trp  
 55      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (4) .. (4)  
 <223> Xaa = Ser, Gly o Ala  
 60      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 65

<222> (5) .. (5)  
 <223> Xaa = Lys, Met, Arg o Ala  
 5       <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (6) .. (6)  
 <223> Xaa = Gly, Arg o Ala  
 10      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (7) .. (7)  
 <223> Xaa = Trp, Ala o ausente  
 15      <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (8) .. (8)  
 20      <223> Xaa = Val, Thr, Ala, Glu, Lys o ausente  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (10) .. (10)  
 25     <223> Xaa = Met, Lys o ausente  
 <400> 25

Xaa	Cys	Xaa							
30	1			5				10	

<210> 26  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 35     <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Motivo de análogo peptídico de hepcidina  
 40     <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1) .. (1)  
 <223> Xaa = Gly, Pro o D-Pro  
 45     <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (2) .. (2)  
 50     <223> Xaa = Pro o Gly  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 55     <222> (3) .. (3)  
 <223> Xaa = Arg o Lys  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 60     <222> (8) .. (8)  
 <223> Xaa = Val o Thr  
 65     <220>  
 <221> MISC\_FEATURE

<222> (10) .. (10)

<223> Xaa = Met, Lys o ausente

5 <400> 26

Xaa	Xaa	Xaa	Ser	Lys	Gly	Trp	Xaa	Cys	Xaa
1					5				10

10 <210> 27

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Motivo de análogo peptídico de hepcidina

<220>

<221> MISC\_FEATURE

20 <222> (1) .. (1)

<223> Xaa = Asp, Glu, Ala, Gly Thr, Tyr, Leu, D-Asp, ácido iminodiacético, ácido piroglutámico, ácido beta-homoaspártico o ausente

25 <220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa = Thr, Ala, Arg, D-Thr, ácido alfa-aminoisobutírico o ausente

30 <220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (3) .. (3)

<223> Xaa = His, Lys, Ala o D-His

35 <220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (4) .. (4)

40 <223> Xaa = Phe, Ala, D-Phe, beta,beta-difenilalanina o beta-homofenilalanina

<220>

<221> MISC\_FEATURE

45 <222> (5) .. (5)

<223> Xaa = Pro, Glu, Ser, Gly, Arg, Lys, Val, Ala, D-Pro, beta-homoprolina, ácido 4-aminobutírico, sarcosina o ausente

50 <220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (6) .. (6)

<223> Xaa = Ile, Cys, Arg, Leu, Lys, His, Glu, D-Ile, D-Arg, D-Cys, Val, Ser o Ala

55 <220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (7) .. (7)

<223> Xaa = Cys, Ile, Ala, Leu, Val, Ser, Phe, D-Ile, D-Cys o (ácido 2,3-diaminopropanoico)

60 <220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (8) .. (8)

65 <223> Xaa = Ile, Lys, Arg, Ala, Gln, Phe, Glu, Asp, Tyr, Ser, Leu, Val, D-Ile, D-Lys, D-Arg o (ácido 2,3-

diaminopropanoico)

5           <220>  
       <221> MISC\_FEATURE  
       <222> (9) .. (9)  
       <223> Xaa = Phe, Ala, Ile, Tyr, Lys, Arg, beta-homoprolina o D-Phe

10          <220>  
       <221> MISC\_FEATURE  
       <222> (10) .. (10)  
       <223> Xaa = Lys, Phe o ausente

15          <220>  
       <221> MISC\_FEATURE  
       <222> (11) .. (11)  
       <223> Xaa = Gly, Ala, Pro, Lys o D-Pro

20          <220>  
       <221> MISC\_FEATURE  
       <222> (12) .. (12)  
       <223> Xaa = Pro, Ala o Gly

25          <220>  
       <221> MISC\_FEATURE  
       <222> (13) .. (13)  
       <223> Xaa = Arg, Lys, Ala o Trp

30          <220>  
       <221> MISC\_FEATURE  
       <222> (14) .. (14)  
       <223> Xaa = Ser, Gly o Ala

35          <220>  
       <221> MISC\_FEATURE  
       <222> (15) .. (15)  
       <223> Xaa = Lys, Met, Arg o Ala

40          <220>  
       <221> MISC\_FEATURE  
       <222> (16) .. (16)  
       <223> Xaa = Gly, Arg o Ala

45          <220>  
       <221> MISC\_FEATURE  
       <222> (17) .. (17)  
       <223> Xaa = Trp, Ala o ausente

50          <220>  
       <221> MISC\_FEATURE  
       <222> (18) .. (18)  
       <223> Xaa = Val, Thr, Ala, Glu, Lys o ausente

55          <220>  
       <221> MISC\_FEATURE  
       <222> (20) .. (20)

<223> Xaa = Met, Lys o ausente

<400> 27

Xaa													
1				5				10					15

5                   Xaa Xaa Cys Xaa  
                      20

<210> 28

<211> 9

<212> PRT

10                  <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

15                  <400> 28

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Ile	Phe
1								5

20                  <210> 29

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25                  <223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 29

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Ile	Cys	Ile	Phe	Gly	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1					5				10					15	

30                  Val Cys

<210> 30

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35                  <220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 30

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Ile	Phe	Gly	Pro	Arg	Ser	Arg	Gly	Trp
1					5				10					15	

40                  Val Cys Lys

<210> 31

<211> 18

45                  <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

50                  <223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 31

# ES 2 901 704 T3

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

## Val Cys

<210> 32

<211> 19

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

10

<220>

<221> MOD\_RES

15

<222> (1) .. (1)

<223> Xaa es ácido iminodiacético

20

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (4) .. (4)

<223> Xaa es beta,beta-difenilalanina

25

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (5) .. (5)

<223> Xaa es beta-homoprolina

30

<400> 32

Xaa Thr His Xaa Xaa Ile Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

## Val Cys Met

<210> 33

<211> 19

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

40

<400> 33

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Phe Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

## Val Cys Lys

45

<210> 34

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 34

# ES 2 901 704 T3

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

## Thr Cys Lys

<210> 35

<211> 19

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

10

<220>

<221> MOD\_RES

15

<222> (1) .. (1)

15

<220>

<221> MOD\_RES

20

<222> (4) .. (4)

<223> Xaa es beta,beta-difenilalanina

<220>

<221> MOD\_RES

25

<222> (5) .. (5)

<223> Xaa es beta-homoprolina

<400> 35

Xaa Thr His Xaa Xaa Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Arg Gly Trp  
1 5 10 15

30

## Val Cys Lys

<210> 36

<211> 19

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

40

<400> 36

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

## Val Cys Lys

<210> 37

<211> 19

45 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

50 <223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 37

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Gln Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
 1                   5                   10                   15

**Val Cys Lys**

5           <210> 38

      <211> 19

      <212> PRT

      <213> Secuencia artificial

10          <220>

      <223> Análogo peptídico de hepcidina

15          <400> 38

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
 1                   5                   10                   15

**Val Cys Lys**

20          <210> 39

      <211> 22

      <212> PRT

      <213> Secuencia artificial

25          <220>

      <223> Análogo peptídico de hepcidina

30          <400> 39

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Val Cys Gly His Arg Ser Ile  
 1                   5                   10                   15

**Cys Tyr Arg Arg Cys Arg**  
 25                   20

35          <210> 40

      <211> 23

      <212> PRT

      <213> Secuencia artificial

40          <220>

      <223> Análogo peptídico de hepcidina

45          <400> 40

Ala Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Val Cys His Arg Ser Lys  
 1                   5                   10                   15

**Gly Cys Tyr Arg Arg Cys Arg**  
 25                   20

50          <210> 41

      <211> 21

      <212> PRT

      <213> Secuencia artificial

55          <220>

      <223> Análogo peptídico de hepcidina

60          <400> 41

ES 2 901 704 T3

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Val Cys His Arg Ser Lys Gly  
1 5 10 15

Cys Tyr Arg Ala Cys  
20

<210> 42

<211> 19

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

10

<400> 42

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Glu Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

15

<210> 43

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 43

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ala Lys Gly Trp  
1 5 10 15

25

Val Cys Met

<210> 44

<211> 23

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

35

<400> 44

Ala Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Val Cys His Arg Ser Lys  
1 5 10 15

Gly Cys Tyr Arg Arg Cys Arg  
20

<210> 45

<211> 19

40 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

45 <223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 45

ES 2 901 704 T3

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Met

<210> 46

<211> 22

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

10

<400> 46

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Val Cys His Arg Ser Lys Gly  
1 5 10 15

Cys Tyr Arg Arg Cys Arg  
20

15

<210> 47

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 47

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ser Arg Gly Trp  
1 5 10 15

25

Val Cys Lys

<210> 48

<211> 19

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

35

<400> 48

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Met

<210> 49

<211> 19

<212> PRT

40

<213> Secuencia artificial

<220>

45

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 49

ES 2 901 704 T3

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Ala Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Met

<210> 50

<211> 20

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

10

<400> 50

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Met His  
20

15

<210> 51

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 51

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Gln Phe  
1 5

25

<210> 52

<211> 23

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

35

<400> 52

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Val Cys Gly His Arg Ser Lys  
1 5 10 15

Gly Cys Tyr Arg Arg Cys Arg  
20

40

<210> 53

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

45

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 53

ES 2 901 704 T3

Asp Thr His Phe Ala Ile Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Met

<210> 54

<211> 20

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

10

<400> 54

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Gly Pro His Arg Ser Lys Gly  
1 5 10 15

Trp Val Cys Met  
20

15

<210> 55

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 55

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ala Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Met

30

<210> 56

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 56

Asp Thr His Phe Pro Ala Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Met

40

<210> 57

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 57

50

ES 2 901 704 T3

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Val Cys His Arg Pro Lys Gly  
1 5 10 15

Cys Tyr Arg Arg Val Cys Arg  
20

<210> 58

<211> 19

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

10

<400> 58

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Ala Trp  
1 5 10 15

Val Cys Met

15

<210> 59

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 59

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Val Cys Gly His Arg Gly Lys  
1 5 10 15

Gly Cys Tyr Arg Arg Cys Arg  
20

25

<210> 60

<211> 19

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

35

<400> 60

Ala Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Met

40

<210> 61

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

45 <223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 61

ES 2 901 704 T3

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Gly Pro Ala Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Met

<210> 62

<211> 21

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

10

<400> 62

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Val Cys His Arg Ser Lys Gly  
1 5 10 15

Cys Tyr Ala Arg Cys  
15 20

<210> 63

<211> 19

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

25

<400> 63

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Met

<210> 64

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 64

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ser Ala Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Met

40

<210> 65

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

50

<400> 65

Asp Thr His Ala Pro Ile Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
 1               5                           10                           15

Val Cys Met

<210> 66

<211> 21

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

10

<400> 66

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Val Cys His Arg Ser Lys Gly  
 1               5                           10                           15

Cys Tyr Arg Arg Cys  
 20

15

<210> 67

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<220>

<221> MOD\_RES

25

<222> (1) .. (1)

<223> Xaa es ácido piroglutámico

30

<400> 67

Xaa Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Val Cys His Arg Ser Lys Gly  
 1               5                           10                           15

Cys Tyr Arg Arg Cys Arg  
 20

<210> 68

<211> 19

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

40

<400> 68

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Lys Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
 1               5                           10                           15

Val Cys Met

45

<210> 69

<211> 24

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Análogo peptídico de hepcidina

&lt;400&gt; 69

5

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Ile	Cys	Ile	Phe	Val	Cys	Gly	His	Arg	Ser	Lys
1															15

Gly	Cys	Tyr	Met	Arg	Cys	Lys	Thr
							20

&lt;210&gt; 70

&lt;211&gt; 19

10

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Secuencia artificial

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Análogo peptídico de hepcidina

15

&lt;400&gt; 70

Asp	Ala	His	Phe	Pro	Ile	Cys	Ile	Phe	Gly	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1															15

Val	Cys	Met
-----	-----	-----

20

&lt;210&gt; 71

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Secuencia artificial

25

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Análogo peptídico de hepcidina

&lt;400&gt; 71

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Ile	Cys	Ile	Phe	Val	Cys	Tyr	Arg	Gly	Ile	Cys
1															15

Tyr	Arg	Arg	Cys	Arg
				20

30

&lt;210&gt; 72

&lt;211&gt; 19

&lt;212&gt; PRT

35

&lt;213&gt; Secuencia artificial

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Análogo peptídico de hepcidina

40

&lt;400&gt; 72

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Ile	Cys	Ile	Phe	Gly	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1															15

Val	Cys	Met
-----	-----	-----

45

&lt;210&gt; 73

&lt;211&gt; 18

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Secuencia artificial

&lt;220&gt;

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<220>

<221> MOD\_RES

5

<222> (1) .. (1)

<223> Xaa es ácido beta-homoaspártico

<400> 73

10

Xaa	Thr	His	Phe	Pro	Ile	Cys	Ile	Phe	Gly	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1															15

Val Cys

<210> 74

<211> 19

15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

20

<400> 74

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Ile	Cys	Ile	Phe	Gly	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1															15

Ala Cys Met

25

<210> 75

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<220>

<221> MOD\_RES

35

<222> (1) .. (1)

<223> Xaa es ácido iminodiacético

<220>

40

<221> MOD\_RES

<222> (4) .. (4)

<223> Xaa es beta,beta-difenilalanina

45

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (5) .. (5)

<223> Xaa es beta-homoprolina

50

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (9) .. (9)

55

<223> Xaa es beta-homofenilalanina

<400> 75

Xaa Thr His Xaa Xaa Arg Cys Arg Xaa Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
 1                   5                   10                   15

Val Cys Met

<210> 76

<211> 9

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

10

<400> 76

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Arg Phe  
 1                   5

15

<210> 77

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 77

Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp Val  
 1                   5                   10                   15

25

Cys Met

<210> 78

<211> 9

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

35

<400> 78

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ala Phe  
 1                   5

40

<210> 79

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 79

Asp Ala His Phe Pro Cys Ile Ile Phe  
 1                   5

50

<210> 80

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 80

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Ile	Cys	Ile	Phe	Val	Cys	His	Arg	Pro	Lys	Gly
1					5				10					15	

5                   Cys Tyr Arg Arg Cys Pro

20

<210> 81

<211> 19

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

15 <400> 81

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Ile	Cys	Ile	Phe	Lys	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1					5				10					15	

Val Cys Met

20 <210> 82

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 82

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Ile	Phe	Lys	
1					5				10	

30 <210> 83

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 83

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Phe	Phe
1					5			

40 <210> 84

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

45 <223> Análogo peptídico de hepcidina

50 <400> 84

ES 2 901 704 T3

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Lys Trp  
1 5 10 15

Val Cys Met

<210> 85

<211> 19

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

10

<400> 85

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Lys Trp  
1 5 10 15

Val Cys Met

15

<210> 86

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 86

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Cys Pro Trp Gly Met Cys Cys  
1 5 10 15

25

Lys

<210> 87

<211> 19

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

35

<400> 87

Asp Thr Ala Phe Pro Ile Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Met

<210> 88

<211> 22

40 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

45

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 88

ES 2 901 704 T3

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys  
1 5 10 15

Tyr Met Arg Cys Lys Thr  
20

<210> 89

<211> 19

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

10

<400> 89

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Ala  
1 5 10 15

Val Cys Met

15

<210> 90

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 90

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Ala Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

25

Val Cys Met

<210> 91

<211> 19

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

35

<400> 91

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ala Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Met

40

<210> 92

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

45 <223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 92

ES 2 901 704 T3

Asp Thr His Phe Pro Ile Ala Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Ala Met

<210> 93

<211> 18

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

10

<400> 93

Asp Thr His Phe Pro Cys Arg Arg Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys

15 <210> 94

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<220>

<221> MOD\_RES

25

<222> (1) .. (1)

<223> Xaa es ácido iminodiacético

30

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (5) .. (5)

<223> Xaa es beta-homoprolina

35

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (9) .. (9)

<223> Xaa es beta-homofenilalanina

40

<400> 94

Xaa Thr His Phe Xaa Cys Arg Arg Xaa Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys

45 <210> 95

<400> 95

000

50

<210> 96

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Análogo peptídico de hepcidina

&lt;400&gt; 96

5

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Ile	Phe	Val	Cys	His	Arg	Ser	Lys	Gly
1															
				5					10					15	

Cys	Tyr	Trp	Ala	Val	Cys											
						20										

10

&lt;210&gt; 97

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Secuencia artificial

15

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Análogo peptídico de hepcidina

&lt;400&gt; 97

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Ile	Phe	Val	Cys	His	Arg	Ser	Lys	Gly
1															
					5					10				15	

Cys	Tyr	Trp	Ala	Val	Cys	Phe										
						20										

20

&lt;210&gt; 98

&lt;211&gt; 24

&lt;212&gt; PRT

25

&lt;213&gt; Secuencia artificial

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Análogo peptídico de hepcidina

30

&lt;400&gt; 98

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Ile	Phe	Val	Cys	His	Arg	Ser	Lys	Gly
1															
						5				10				15	

Cys	Tyr	Trp	Ala	Val	Cys	Phe	Trp									
						20										

35

&lt;210&gt; 99

&lt;211&gt; 19

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Secuencia artificial

40

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Análogo peptídico de hepcidina

&lt;400&gt; 99

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Ile	Cys	Ile	Phe	Lys	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1															
						5				10				15	

Val	Cys	Met														

45

&lt;210&gt; 100

&lt;400&gt; 100

50

000

ES 2 901 704 T3

5                   <210> 101  
                <211> 19  
                <212> PRT  
                <213> Secuencia artificial  
  
10                 <220>  
                <223> Análogo peptídico de hepcidina  
  
15                 <220>  
                <221> MOD\_RES  
  
                <222> (4) .. (4)  
                <223> Xaa es beta,beta-difenilalanina  
  
20                 <400> 101  
  
                         Asp Thr His Xaa Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Arg Gly Trp  
                          1                  5                         10                         15  
  
   Val Cys Lys  
  
25                 <210> 102  
                <211> 19  
                <212> PRT  
                <213> Secuencia artificial  
  
30                 <220>  
                <223> Análogo peptídico de hepcidina  
  
35                 <220>  
                <221> MOD\_RES  
  
                <222> (5) .. (5)  
                <223> Xaa es beta-homoprolina  
  
                <400> 102  
  
                         Asp Thr His Phe Xaa Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Arg Gly Trp  
                          1                  5                         10                         15  
  
   Val Cys Lys  
  
40                 <210> 103  
                <211> 19  
                <212> PRT  
                <213> Secuencia artificial  
  
45                 <220>  
                <223> Análogo peptídico de hepcidina  
  
50                 <400> 103  
  
                         Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Arg Gly Trp  
                          1                  5                         10                         15  
  
   Arg Cys Lys  
  
                <210> 104  
                <211> 19  
                <212> PRT  
                <213> Secuencia artificial  
  
                <220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 104

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Arg	Phe	Gly	Pro	Arg	Ser	Arg	Gly	Trp
1					5				10						15

5                   Val Cys Lys

<210> 105

<211> 19

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

15 <400> 105

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Arg	Phe	Gly	Pro	Arg	Ser	Arg	Gly	Trp
1					5				10						15

Arg Cys Lys

<210> 106

<211> 19

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 106

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Ile	Phe	Gly	Pro	Arg	Ser	Arg	Gly	Trp
1					5				10						15

Val Cys Lys

30

<210> 107

<211> 18

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

40 <400> 107

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Ile	Phe	Gly	Pro	Arg	Ser	Arg	Gly	Val
1					5				10						15

Cys Lys

<210> 108

<211> 19

45 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

50 <400> 108

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Tyr Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
 1                   5                   10                   15

**Val Cys Lys**

5                   <210> 109

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10                  <220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 109

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
 1                   5                   10                   15

**Val Cys Lys**

15

<210> 110

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 110

25

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ala Arg Gly Trp  
 1                   5                   10                   15

**Val Cys Lys**

<210> 111

<211> 19

30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

35

<400> 111

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Arg Gly Trp  
 1                   5                   10                   15

**Val Cys Lys**

40

<210> 112

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 112

ES 2 901 704 T3

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Arg Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 113

<211> 19

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

10

<400> 113

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Lys Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

15 <210> 114

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 114

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

25 Lys Cys Lys

<210> 115

<211> 19

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

35 <400> 115

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Lys Cys Lys

<210> 116

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40 <220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 116

ES 2 901 704 T3

Asp Thr His Phe Pro Cys Leu Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 117

<211> 19

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

10

<400> 117

Asp Thr His Phe Pro Cys Val Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

15

<210> 118

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 118

Asp Thr His Phe Pro Cys Ser Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

25

Val Cys Lys

<210> 119

<211> 19

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

35

<400> 119

Asp Thr His Phe Pro Cys Gln Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 120

<211> 18

40 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

45

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 120

ES 2 901 704 T3

Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp Val  
1 5 10 15

Cys Lys

<210> 121

<211> 18

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

10

<400> 121

Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp Val  
1 5 10 15

Cys Lys

15 <210> 122

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 122

His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp Val Cys  
1 5 10 15

25 Lys

<210> 123

<211> 17

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

35 <400> 123

His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp Val Cys  
1 5 10 15

Lys

40 <210> 124

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

45 <223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 124

ES 2 901 704 T3

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ser Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 125

<211> 19

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

10

<400> 125

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

15 <210> 126

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 126

Glu Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly  
1 5 10 15

Trp Val Cys Lys  
25 20

<210> 127

<400> 127

30 000

<210> 128

<211> 19

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

40

<400> 128

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Glu Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

45 <210> 129

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50 <220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 129

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Ile	Phe	Ser	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1					5				10					15	

5                   **Val Cys Lys**

<210> 130

<211> 19

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

15 <400> 130

Asp	Thr	His	Phe	Ser	Cys	Ile	Ile	Phe	Gly	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1					5				10					15	

**Val Cys Lys**

<210> 131

20 <211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 131

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Ile	Phe	Gly	Pro	Arg	Ser	Arg	Gly	Trp
1					5				10					15	

**Val Cys Lys**

30 <210> 132

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 132

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Ile	Phe	Gly	Pro	Arg	Ser	Arg	Gly	Trp
1					5				10					15	

**Val Cys Lys**

<210> 133

<211> 19

45 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

50 <223> Análogo peptídico de hepcidina

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1) .. (1)

<223> Xaa es ácido iminodiacético

5

<400> 133

Xaa	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Ile	Phe	Gly	Pro	Arg	Ser	Arg	Gly	Trp
1															15

Val Cys Lys

10

<210> 134

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 134

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Ile	Phe	Gly	Pro	Lys	Ser	Lys	Gly	Trp
1															15

Val Cys Lys

20

<210> 135

<211> 19

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

30

<400> 135

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Gly	Pro	Lys	Ser	Lys	Gly	Trp
1															15

Val Cys Lys

35

<210> 136

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 136

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Ile	Phe	Gly	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1															15

Cys Lys

45

<210> 137

<211> 17

<212> PRT

50

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 137

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Ile	Phe	Gly	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Val
1					5				10					15	

**Cys**

5

<210> 138

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 138

15

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Ile	Phe	Gly	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Cys
1					5				10					15	

**Lys**

<210> 139

20 <400> 139

000

25 <210> 140

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<220>

<221> MOD\_RES

35 <222> (7) .. (7)

<223> Xaa es ácido 2,3 diaminopropanoico

<400> 140

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Xaa	Ile	Phe	Gly	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1					5				10					15	

40

**Asp Cys Lys**

<210> 141

<211> 19

<212> PRT

45 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

50 <220>

<221> MOD\_RES

<222> (8) .. (8)

<223> Xaa es ácido 2,3 diaminopropanoico

ES 2 901 704 T3

<400> 141

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Xaa Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Asp Cys Lys

5

<210> 142

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

15

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (7) .. (7)

<223> Xaa es ácido 2,3 diaminopropanoico

20

<400> 142

Asp Thr His Phe Pro Cys Xaa Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Glu Cys Lys

25

<210> 143

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<220>

<221> MOD\_RES

35

<222> (8) .. (8)

<223> Xaa es ácido 2,3 diaminopropanoico

<400> 143

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Xaa Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

40

Glu Cys Lys

45

<210> 144

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

50

<400> 144

ES 2 901 704 T3

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Glu Cys Lys

<210> 145

<211> 19

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

10

<400> 145

Asp Thr His Phe Gly Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp

1 5 10 15

15

Val Cys Lys

<210> 146

<211> 19

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

25

<400> 146

Asp Thr His Phe Gly Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

30 <210> 147

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 147

Asp Thr His Phe Arg Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

40

<210> 148

<211> 19

45 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

50

<400> 148

Asp Thr His Phe Arg Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
 1                   5                   10                   15

**Val Cys Lys**

<210> 149

<211> 19

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

10

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (5) .. (5)

15

<223> Xaa es sarcosina

<400> 149

Asp Thr His Phe Xaa Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
 1                   5                   10                   15

**Val Cys Lys**

20

<210> 150

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

30

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (5) .. (5)

<223> Xaa es sarcosina

35

<400> 150

Asp Thr His Phe Xaa Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
 1                   5                   10                   15

**Val Cys Lys**

<210> 151

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

45

<220>

<221> MOD\_RES

50

<222> (5) .. (5)

<223> Xaa es beta-alanina

<400> 151

ES 2 901 704 T3

Asp Thr His Phe Xaa Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp

1 5 10 15

Val Cys Lys

5 <210> 152

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<220>

<221> MOD\_RES

15 <222> (5) .. (5)

<223> Xaa es beta-alanina

<400> 152

20 Asp Thr His Phe Xaa Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

25 <210> 153

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

30 <400> 153

Asp Thr His Phe Lys Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

35 <210> 154

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40 <220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 154

Asp Thr His Phe Lys Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

50 <210> 155

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

ES 2 901 704 T3

<400> 155

Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp Val  
1 5 10 15

5 Cys Met

<210> 156

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 156

15

His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp Val Cys  
1 5 10 15

Met

<210> 157

<211> 17

20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

25

<400> 157

His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp Val Cys  
1 5 10 15

Met

30

<210> 158

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 158

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ser Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

40 Val Cys Met

<210> 159

<211> 19

<212> PRT

45

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

50

<400> 159

ES 2 901 704 T3

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Met

<210> 160

<211> 20

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

10

<400> 160

Glu Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly  
1 5 10 15

Trp Val Cys Met  
20

15

<210> 161

<400> 161

000

20

<210> 162

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 162

30

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Glu Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Met

<210> 163

<211> 19

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

40

<400> 163

Asp Thr His Phe Lys Cys Ile Glu Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

45

<210> 164

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

ES 2 901 704 T3

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 164

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

5 Ala Cys Lys

<210> 165

<211> 19

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

15 <400> 165

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Glu Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 166

20 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 166

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys Lys Lys Lys  
20

30

<210> 167

<211> 22

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

40 <400> 167

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Glu Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys Lys Lys Lys  
20

45

<210> 168

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45

<400> 168

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys Lys  
20

<210> 169  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 169

Asp Thr Ala Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 170  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 170

Asp Thr Lys Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 171  
<211> 23  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 171

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Val Cys His Arg Pro Lys Gly  
1 5 10 15

Cys Tyr Arg Arg Val Cys Arg  
20

<210> 172  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Análogo peptídico de hepcidina

ES 2 901 704 T3

<400> 172

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

5 <210> 173

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 173

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Lys Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

15 Val Cys Lys

<210> 174

<211> 19

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

25 <400> 174

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Lys Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

30 <210> 175

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 175

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

40

<210> 176

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 176

50

# ES 2 901 704 T3

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 177

<211> 19

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

10

<400> 177

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Thr Cys Lys

15 <210> 178

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 178

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Glu Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

25

Thr Cys Lys

<210> 179

<211> 18

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

35

<400> 179

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys

40 <210> 180

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45 <220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 180

ES 2 901 704 T3

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 181

<211> 19

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

10

<400> 181

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

15

<210> 182

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 182

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

25

Val Cys Lys

<210> 183

<211> 19

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

35

<400> 183

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 184

<211> 19

<212> PRT

40

<213> Secuencia artificial

<220>

45

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 184

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
 1                5                      10                      15

**Val Cys Lys**

<210> 185

<211> 19

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

10

<400> 185

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
 1                5                      10                      15

**Val Cys Lys**

15 <210> 186

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 186

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
 1                5                      10                      15

25                **Val Cys Lys**

<210> 187

<211> 20

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

35 <400> 187

Val Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly  
 1                5                      10                      15

**Trp Val Cys Lys**  
 20

40 <210> 188

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 188

ES 2 901 704 T3

Leu Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly  
1 5 10 15

Trp Val Cys Lys  
20

<210> 189

<211> 19

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

10

<400> 189

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

15

<210> 190

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 190

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

25

Val Cys Lys

<210> 191

<211> 19

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

35

<400> 191

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 192

<211> 19

<212> PRT

40

<213> Secuencia artificial

<220>

45

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 192

ES 2 901 704 T3

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 193

<211> 19

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

10

<400> 193

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

15 <210> 194

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 194

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

25 Lys Cys Lys

<210> 195

<211> 19

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

35 <400> 195

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Glu Cys Lys

<210> 196

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40 <220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 196

ES 2 901 704 T3

Asp Thr His Phe Pro Cys Arg Arg Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 197

5 <400> 197

000

10 <210> 198

10 <400> 198

000

15 <210> 199

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 199

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

25 Val Cys

<210> 200

<211> 18

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

35 <400> 200

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys

40 <210> 201

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45 <220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 201

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Arg Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

50 <210> 202

ES 2 901 704 T3

<211> 19  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

5 <220>  
<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 202

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Arg Gly Trp  
1 5 10 15

10 Val Cys Lys

<210> 203  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Análogo peptídico de hepcidina

20 <400> 203

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe Gly Pro Arg Ser Arg Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

25 <210> 204  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 204

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Glu Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

35 <210> 205  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

40 <220>  
<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 205

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Glu Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Thr Cys Lys

50 <210> 206  
<211> 18  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

ES 2 901 704 T3

<220>  
<223> Análogo peptídico de hepcidina

5 <400> 206

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Glu Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Cys Lys

10 <210> 207

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 207

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Glu Pro Arg Ser Lys Gly Cys  
1 5 10 15

Lys

20

<210> 208

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

30 <400> 208

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Phe Glu Pro Arg Ser Lys Gly Cys Lys  
1 5 10 15

<210> 209

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

40

<400> 209

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Phe Glu Pro Arg Ser Lys Gly Trp Cys  
1 5 10 15

Lys

45

<210> 210

<211> 16

<212> PRT

50 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

55 <400> 210

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Cys Lys  
 1                   5                   10                   15

<210> 211

<211> 15

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

10

<400> 211

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Cys Lys  
 1                   5                   10                   15

15 <210> 212

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 212

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Cys Lys  
 1                   5                   10

25 <210> 213

<211> 13

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

35 <400> 213

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Cys Lys  
 1                   5                   10

40 <210> 214

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

45 <223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 214

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Cys Lys  
 1                   5                   10

50 <210> 215

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 215

60

ES 2 901 704 T3

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Cys Lys  
1 5 10

<210> 216

<211> 10

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

10

<400> 216

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Cys  
1 5 10

15 <210> 217

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 217

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

25 Val Cys Lys

<210> 218

<211> 20

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

35 <400> 218

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Lys Ala Pro Arg Ser Lys Gly  
1 5 10 15

Trp Val Cys Lys  
20

<210> 219

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40 <220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 219

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Lys Ala Ser Lys Gly  
1 5 10 15

Trp Val Cys Lys  
20

50 <210> 220

<211> 20  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5       <220>  
       <223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 220

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Gly	Pro	Arg	Ser	Lys	Ala	Gly
1					5					10					15

10      Trp Val Cys Lys  
                         20

<210> 221  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 15     <213> Secuencia artificial

<220>  
       <223> Análogo peptídico de hepcidina

20     <400> 221

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Gly	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1					5					10					15

Val Cys Lys Ala  
                         20

25     <210> 222  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30     <220>  
       <223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 222

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Gly	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1					5					10					15

Val Cys Lys

<210> 223  
 <211> 19  
 40     <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
       <223> Análogo peptídico de hepcidina

45     <400> 223

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Lys	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1					5				10						15

Val Cys Lys

50     <210> 224  
 <211> 19  
 <212> PRT

ES 2 901 704 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

5

<400> 224

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Lys Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

10 <210> 225

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 225

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

20 <210> 226

<211> 19

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

30 <400> 226

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

35 <210> 227

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40 <220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 227

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

45

<210> 228

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 228

5	Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Lys Pro Arg Ser Lys Gly Trp
	1                   5                   10                   15
	<b>Val Cys Lys</b>

<210> 229

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15       <223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 229

10	Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Lys Ser Lys Gly Trp
	1                   5                   10                   15

15	<b>Val Cys Lys</b>
----	--------------------

20

<210> 230

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 230

30

20	Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
	1                   5                   10                   15

25	<b>Val Cys Lys</b>
----	--------------------

35

<210> 231

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40       <223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 231

35	Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp
	1                   5                   10                   15

40	<b>Val Cys Lys</b>
----	--------------------

45

<210> 232

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 232

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
 1                   5                   10                   15

**Val Cys Lys**

5           <210> 233

      <211> 19

      <212> PRT

      <213> Secuencia artificial

10          <220>

      <223> Análogo peptídico de hepcidina

15          <400> 233

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Lys Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
 1                   5                   10                   15

**Val Cys Lys**

20          <210> 234

      <211> 19

      <212> PRT

      <213> Secuencia artificial

25          <220>

      <223> Análogo peptídico de hepcidina

30          <400> 234

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Lys Ser Lys Gly Trp  
 1                   5                   10                   15

**Val Cys Lys**

35          <210> 235

      <211> 19

      <212> PRT

      <213> Secuencia artificial

40          <220>

      <223> Análogo peptídico de hepcidina

45          <400> 235

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
 1                   5                   10                   15

**Val Cys Lys**

50          <210> 236

      <211> 19

      <212> PRT

      <213> Secuencia artificial

55          <220>

      <223> Análogo peptídico de hepcidina

60          <400> 236

ES 2 901 704 T3

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 237

<211> 19

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

10

<400> 237

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Glu Pro Arg Ser Lys Lys Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

15 <210> 238

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 238

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

25 Val Cys Lys

<210> 239

<211> 19

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

35 <400> 239

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

40 <210> 240

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

45 <223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 240

ES 2 901 704 T3

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

<210> 241

<211> 17

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

10

<400> 241

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Glu Pro Arg Ser Lys Gly Cys  
1 5 10 15

Lys

15

<210> 242

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 242

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Lys Pro Arg Ser Lys Gly Cys  
1 5 10 15

Lys

30

<210> 243

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 243

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Glu Pro Lys Ser Lys Gly Cys  
1 5 10 15

Lys

40

<210> 244

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 244

50

ES 2 901 704 T3

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Glu Pro Arg Ser Lys Gly Cys  
1 5 10 15

Lys

<210> 245

<211> 17

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

10

<400> 245

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Glu Pro Arg Ser Lys Lys Cys  
1 5 10 15

Lys

15

<210> 246

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 246

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Glu Pro Arg Ser Lys Gly Cys  
1 5 10 15

25

Lys

<210> 247

<211> 18

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

35

<400> 247

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Glu Pro Arg Ser Lys Gly Cys  
1 5 10 15

Lys Lys

40 <210> 248

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 248

ES 2 901 704 T3

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Glu Pro Arg Ser Lys Gly Cys  
1 5 10 15

Lys

<210> 249

<211> 17

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

10

<400> 249

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Lys Pro Arg Ser Lys Gly Cys  
1 5 10 15

Lys

15

<210> 250

<211> 17

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

25

<400> 250

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Glu Pro Lys Ser Lys Gly Cys  
1 5 10 15

Lys

<210> 251

30 <211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 251

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Glu Pro Arg Ser Lys Gly Cys  
1 5 10 15

Lys

40

<210> 252

<211> 17

45 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

50 <400> 252

ES 2 901 704 T3

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Glu Pro Arg Ser Lys Lys Cys  
1 5 10 15

Lys

<210> 253

<211> 18

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

10

<400> 253

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Glu Pro Arg Ser Lys Gly Cys  
1 5 10 15

Lys Lys

15

<210> 254

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 254

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Glu Pro Arg Ser Lys Gly Cys  
1 5 10 15

25

Lys Lys

<210> 255

<211> 19

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

35

<400> 255

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

40 <210> 256

<211> 19

<212> PRT

45

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 256

Ala Ala His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

50

ES 2 901 704 T3

Val Cys Lys

5 <210> 257  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Análogo peptídico de hepcidina  
<400> 257

Ala Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

15 <210> 258  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Análogo peptídico de hepcidina  
<400> 258

Asp Ala His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

25 Val Cys Lys

<210> 259  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Análogo peptídico de hepcidina

35 <400> 259

Asp Thr His Ala Pro Cys Ile Lys Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

40 <210> 260  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Análogo peptídico de hepcidina  
<400> 260

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Ala Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys Lys

50 <210> 261

<211> 19  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

5 <220>  
<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 261

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Glu	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1					5				10					15	

10                   Val Cys Lys

<210> 262  
<211> 19  
<212> PRT  
15 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Análogo peptídico de hepcidina

20 <400> 262

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Glu	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1					5				10					15	

Glu Cys Lys

25 <210> 263  
<211> 18  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 263

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Ile	Phe	Glu	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1					5				10					15	

35                   Glu Cys

40 <210> 264  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 264

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Lys	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1					5				10					15	

Glu Cys Lys

50 <210> 265  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

ES 2 901 704 T3

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

5 <400> 265

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Glu Pro Lys Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Glu Cys Lys

10 <210> 266

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 266

Asp Thr His Ala Pro Cys Ile Lys Phe Glu Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Glu Cys Lys

20 <210> 267

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<220>

<221> MOD\_RES

30

<222> (1)..(1)

<223> Xaa es ácido iminodiacético

35 <400> 267

Xaa Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Glu Pro Arg Ser Lys Lys Cys  
1 5 10 15

Lys

40 <210> 268

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45 <220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 268

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Glu Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Glu Cys

50 <210> 269

<211> 19

<212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 269

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Gly	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1					5				10					15	

Val Cys Lys

10 <210> 270  
 <211> 18  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 270

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Lys	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1					5				10					15	

Val Cys

25 <210> 271  
 <211> 18  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 271

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Lys	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1					5				10					15	

Val Cys

35 <210> 272  
 <211> 18  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 272

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Lys	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1					5				10					15	

Val Cys

45 <210> 273  
 <211> 18  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

ES 2 901 704 T3

<220>  
<223> Análogo peptídico de hepcidina

5 <400> 273

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Lys Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys

10 <210> 274

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

15 <400> 274

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Lys Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys

20 <210> 275

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

50 <400> 275

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Lys Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys

30 <210> 276

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

40 <400> 276

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Lys Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys

45 <210> 277

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50 <220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<220>  
 <221> MOD\_RES

5       <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa es ácido iminodiacético

<400> 277

Xaa	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Glu	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1															15
5															

10       Val Cys Lys

<210> 278  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15       <220>  
 <223> Análogo peptídico de hepcidina

20       <220>  
 <221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)  
 <223> Xaa es ácido iminodiacético

25       <400> 278

Xaa	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Glu	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1															15
5															

50       Val Cys Lys

<210> 279  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

35       <220>  
 <223> Análogo peptídico de hepcidina

<220>  
 <221> MOD\_RES

40       <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa es ácido iminodiacético

<400> 279

Xaa	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Glu	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1															15
5															

45       Val Cys Lys

<210> 280  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

50       <220>  
 <223> Análogo peptídico de hepcidina

<220>  
 <221> MOD\_RES

5       <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa es ácido iminodiacético

<400> 280

Xaa	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Glu	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1					5				10					15	

10       Val Cys Lys

<210> 281  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15       <220>  
 <223> Análogo peptídico de hepcidina

20       <220>  
 <221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)  
 <223> Xaa es ácido iminodiacético

25       <400> 281

Xaa	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Glu	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1					5				10					15	

50       Val Cys Lys

<210> 282  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

35       <220>  
 <223> Análogo peptídico de hepcidina

<220>  
 <221> MOD\_RES

40       <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa es ácido iminodiacético

<400> 282

Xaa	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Glu	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1					5				10					15	

45       Val Cys Lys

<210> 283  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Análogo peptídico de hepcidina

<220>  
 <221> MOD\_RES

5       <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa es ácido iminodiacético

<400> 283

Xaa	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Glu	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1															15
5															

10                   Val Cys Lys

<210> 284

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 284

20

His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Glu	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp	Val	Cys
1															15
5															

25                   Lys

<210> 285

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

30

<400> 285

His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Glu	Pro	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp	Val	Cys
1															15
5															

35                   Lys

35

<210> 286

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 286

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Glu	Pro	His	Ser	Lys	Gly	Cys
1															15
5															

45

                    Lys

<210> 287

<211> 16

<212> PRT

50

<213> Secuencia artificial

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Análogo peptídico de hepcidina

&lt;400&gt; 287

5

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	His	Phe	Glu	Pro	His	Ser	Lys	Gly	Cys
1					5				10					15	

&lt;210&gt; 288

&lt;211&gt; 17

10

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Secuencia artificial

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Análogo peptídico de hepcidina

15

&lt;400&gt; 288

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Glu	Pro	His	Ser	Lys	Gly	Cys
1					5				10					15	

Lys

20

&lt;210&gt; 289

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Secuencia artificial

25

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Análogo peptídico de hepcidina

&lt;400&gt; 289

30

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Glu	Pro	Arg	Glu	Lys	Glu	Cys
1					5				10					15	

&lt;210&gt; 290

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; PRT

35

&lt;213&gt; Secuencia artificial

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Análogo peptídico de hepcidina

40

&lt;400&gt; 290

Asp	Thr	Ala	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Glu	Pro	Arg	Ser	Lys	Glu	Cys
1					5				10					15	

&lt;210&gt; 291

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Secuencia artificial

45

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Análogo peptídico de hepcidina

&lt;400&gt; 291

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Glu	Cys	Lys
1					5				10		

55

&lt;210&gt; 292

&lt;211&gt; 15

&lt;212&gt; PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

5

<400> 292

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Ile	Ala	Ile	Phe	Ala	Ala	Gly	Ile	Cys	Ile
1					5				10					15

10

<210> 293

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 293

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Ile	Ala	Ile	Phe	Ala	Ala	Ile	Cys	Ile
1					5				10				

20

<210> 294

<211> 13

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

30

<400> 294

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Ile	Ala	Ile	Phe	Ala	Ala	Ile	Cys	Ile
1					5				10				

35

<210> 295

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 295

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Ile	Ala	Ile	Phe	Ile	Cys	Ile
1					5				10		

45

<210> 296

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 296

55

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Ile	Ala	Ile	Ile	Cys	Ile
1					5				10	

60

<210> 297

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Análogo peptídico de hepcidina

5 <400> 297

Asp Thr His Phe Pro Ile Ala Ile Cys Ile  
 1                   5                   10

10 <210> 298

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 298

Asp Thr His Phe Pro Ile Ile Cys Ile  
 1                   5

20

<210> 299

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 299

30

Asp Thr His Ile Cys Ile Ala Ile Phe  
 1                   5

<210> 300

<211> 9

35

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

40

<400> 300

Asp Thr His Cys Pro Ile Ala Ile Phe  
 1                   5

45

<210> 301

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 301

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Ala  
 1                   5

55

<210> 302

<211> 9

<212> PRT

60

<213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Análogo peptídico de hepcidina

5 <400> 302

Asp Thr His Phe Pro Cys Ala Ile Phe  
 1 5

10 <210> 303

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

15 <400> 303

Asp Thr His Phe Ala Cys Ile Ile Phe  
 1 5

20 <210> 304

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 304

Asp Thr His Phe Ala Cys Ile Ile Phe  
 1 5

30 <210> 305

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

40 <400> 305

Asp Thr His Ala Pro Cys Ile Ile Phe  
 1 5

45 <210> 306

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50 <220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 306

Asp Thr Ala Phe Pro Cys Ile Ile Phe  
 1 5

55 <210> 307

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

60 <220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 307

Ala Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe  
1 5

5

<210> 308

<211> 9

<212> PRT

10

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

15

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa es ácido iminodiacético

20

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (5)..(5)

25

<223> Xaa es beta-homoprolina

<400> 308

Xaa Thr His Phe Xaa Cys Ile Ile Phe  
1 5

30

<210> 309

<400> 309

35

000

<210> 310

<211> 9

<212> PRT

40

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

45

<400> 310

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Glu Phe  
1 5

50

<210> 311

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

55

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 311

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe  
1 5

60

<210> 312

<211> 9

<212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 312

Asp Thr His Phe Pro Ala Ile Ile Phe  
 1                   5

10 <210> 313  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 313

20 <210> 313  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Análogo peptídico de hepcidina

30 <400> 314  
 <210> 314  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 314

Asp Thr His Phe Pro Ser Ile Ile Phe  
 1                   5

35 <210> 315  
 <400> 315

000

40 <210> 316  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 316

50 <210> 316  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>

55 <400> 317  
 000

<210> 318

60 <400> 318

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe  
 1                   5

<210> 317

55 <400> 317

000

<210> 318

60 <400> 318

000

<210> 319

5 <400> 319

000

<210> 320

10 <211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 320

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Phe
1									10

20 <210> 321

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 321

Tyr	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Ile	Phe	
1									5

30 <210> 322

<211> 9

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

40 <400> 322

Leu	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Ile	Phe	
1									5

45 <210> 323

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50 <220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 323

Glu	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Ile	Phe	
1									5

55 <210> 324

<211> 9

<212> PRT

60 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 324

Asp Arg His Phe Pro Cys Ile Ile Phe  
1                       5

5

<210> 325

<211> 9

<212> PRT

10

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

15

<400> 325

Asp Thr Lys Phe Pro Cys Ile Ile Phe  
1                       5

20

<210> 326

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 326

Asp Thr His Phe Glu Cys Ile Ile Phe  
1                       5

30

<210> 327

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 327

40

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Lys

1                       5

45

<210> 328

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 328

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Arg  
1                       5

55

<210> 329

<211> 9

<212> PRT

60

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 329

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Glu Phe  
1 5

5

<210> 330

<211> 9

<212> PRT

10

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

15

<400> 330

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Val Phe  
1 5

20 <210> 331

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 331

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Leu Phe  
1 5

30

<210> 332

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

40

<400> 332

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Leu Lys  
1 5

45

<210> 333

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 333

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Glu Lys  
1 5

55

<210> 334

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

60

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 334

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Ile	Cys	Ile	Phe	Gly	Ala	Arg	Ser	Lys	Gly	Trp
1					5				10					15	

Val Met Cys

5

<210> 335

<211> 25

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<400> 335

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Ile	Cys	Ile	Phe	Cys	Cys	Gly	Cys	Cys	His	Arg
1					5				10					15	

Ser Lys Cys Gly Met Cys Cys Lys Thr  
20 25

15

<210> 336

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 336

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Ile	Cys	Ile	Phe							
1					5										

25

<210> 337

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Retroinverso de péptido de minihepcidina

<220>

<221> MISC\_FEATURE

35

<222> (1)..(9)

<223> Todos los aminoácidos son de la forma estereoisoémérica D

<400> 337

Phe	Ile	Cys	Ile	Pro	Phe	His	Thr	Asp							
1					5										

40

<210> 338

<211> 9

<212> PRT

45

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido dimerizado a través de un único enlace disulfuro entre cisteínas

50

<220>

<221> DISULFURO

<222> (6)..(6)

<223> Dímero enlazado a través de un enlace disulfuro

55

<400> 338

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe  
1                       5

5      <210> 339  
       <211> 8  
       <212> PRT  
       <213> Secuencia artificial  
  
 10     <220>  
       <223> Péptido dimerizado a través de un único enlace disulfuro entre cisteínas  
  
 15     <220>  
       <221> DISULFURO  
  
 20     <222> (6)..(6)  
  
       <400> 339

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Phe  
20                       1                       5

25     <210> 340  
  
 30     <400> 340  
  
       000  
  
       <210> 341  
       <211> 10  
       <212> PRT  
       <213> Secuencia artificial  
  
 35     <220>  
       <223> Péptido dimerizado a través de un único enlace disulfuro entre cisteínas  
  
 40     <220>  
       <221> DISULFURO  
  
       <222> (6)..(6)  
  
       <400> 341

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Phe  
45                       1                       5                       10

50     <210> 342  
       <211> 9  
       <212> PRT  
       <213> Secuencia artificial  
  
 55     <220>  
       <223> Péptido dimerizado a través de un único enlace disulfuro entre cisteínas  
  
 60     <220>  
       <221> DISULFURO  
  
       <222> (6)..(6)  
  
       <400> 342

Leu Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe  
60                       1                       5

<210> 343

ES 2 901 704 T3

<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

5 <220>  
<223> Peptido dimerizado a través de un único enlace disulfuro entre cisteínas

<220>  
<221> DISULFURO

10  
 $<222>$  (6)..(6)

<400> 343

Glu Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe  
1 5

<210> 344

<211> 9  
212 BE

<212> PRT  
<212> Semejante artificial

<220>  
<223> Péptido dimerizado a través de un único enlace disulfuro entre cisteínas

25 <220>  
<221> DISU II EURO

<222> (6) .. (6)

30 <400> 344

Asp Thr Lys Phe Pro Cys Ile Ile Phe  
1 5

<210> 345

<211> 9

<212> PRT

40 <223> Peptido dimerizado a través de un único enlace disulfuro entre cisteínas

<220>  
<221> DISULFURO

45 <222> (6)..(6)

<400> 345

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Lys  
1 5

<210> 346

<211> 9

<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido dimerizado a través de un único enlace disulfuro entre cisteínas

<220>  
<221> DISULFURO

<222> (6)..(6)

<400> 346

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Arg  
1                   5

5 <210> 347

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Péptido dimerizado a través de un único enlace disulfuro entre cisteínas

<220>

<221> DISULFURO

15 <222> (6)..(6)

<400> 347

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Val Phe  
1                   5

20 <210> 348

<211> 9

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido dimerizado a través de un único enlace disulfuro entre cisteínas

30 <220>

<221> DISULFURO

<222> (6)..(6)

35 <400> 348

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Leu Phe  
1                   5

40 <210> 349

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

45 <223> Péptido dimerizado a través de un único enlace disulfuro entre cisteínas

<220>

<221> DISULFURO

50 <222> (6)..(6)

<400> 349

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Leu Lys  
1                   5

55 <210> 350

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

60 <220>

<223> Péptido dimerizado a través de un único enlace disulfuro entre cisteínas

5           <220>  
       <221> DISULFURO

5           <222> (6)..(6)

<400> 350

10           Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Glu Lys  
             1                   5

10           <210> 351  
       <211> 9  
       <212> PRT  
       <213> Secuencia artificial

15           <220>  
       <223> Péptido dimerizado a través de un único enlace disulfuro entre cisteínas

20           <220>  
       <221> DISULFURO

25           <222> (6) .. (6)

<400> 351

25           Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Ile Phe  
             1                   5

30           <210> 352  
       <211> 9  
       <212> PRT  
       <213> Secuencia artificial

35           <220>  
       <223> Péptido dimerizado a través de un único enlace disulfuro entre cisteínas

35           <220>  
       <221> DISULFURO

40           <222> (6) .. (6)

<400> 352

40           Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe  
             1                   5

45           <210> 353  
       <211> 9  
       <212> PRT  
       <213> Secuencia artificial

50           <220>  
       <223> Péptido dimerizado a través de un único enlace disulfuro entre cisteínas

55           <220>  
       <221> DISULFURO

<222> (6) .. (6)

<400> 353

60           Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe  
             1                   5

<210> 354

5           <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 10          <220>  
 <223> Péptido dimerizado de hepcidina  
 15          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 10          <222> (1) .. (1)  
 <223> Enlazador de dietilenglicol entre residuos de Asp  
 15          <220>  
 <221> DISULFURO  
 15          <222> (6) .. (6)  
 <223> Enlace disulfuro entre residuos de Cys  
 20          <400> 354

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe
1							5	

25          <210> 355  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 30          <220>  
 <223> Péptido dimerizado de hepcidina  
 30          <220>  
 <221> DISULFURO  
 35          <222> (6) .. (6)  
 <223> enlace disulfuro entre residuos de Cys  
 35          <400> 355

Asp	Thr	Lys	Phe	Pro	Cys	Ile	Arg	Phe
1							5	

40          <210> 356  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 45          <213> Secuencia artificial  
 45          <220>  
 <223> Péptido dimerizado de hepcidina  
 50          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 50          <222> (3) .. (3)  
 <223> Enlazador de dietilenglicol  
 55          <220>  
 <221> DISULFURO  
 55          <222> (6) .. (6)

Asp	Thr	Lys	Phe	Pro	Cys	Ile	Arg	Phe
1							5	

60          <400> 356

5           <210> 357  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 10          <220>  
 <223> Péptido dimerizado de hepcidina  
 15          <220>  
 <221> DISULFURO  
 <222> (6) .. (6)  
 20          <400> 357  
 Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe  
 1                 5  
 25          <210> 358  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 25          <223> Péptido dimerizado de hepcidina  
 <220>  
 <221> DISULFURO  
 30          <222> (6) .. (6)  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 35          <222> (8) .. (8)  
 <223> Enlazador de dietilenglicol  
 <400> 358  
 40          Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe  
 1                 5  
 45          <210> 359  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 45          <223> Péptido dimerizado de hepcidina  
 50          <220>  
 <221> DISULFURO  
 <222> (6) .. (6)  
 55          <400> 359  
 Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Arg Lys  
 1                 5  
 60          <210> 360  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5           <220>  
 <223> Péptido dimerizado de hepcidina  
 <220>  
 <221> DISULFURO  
 <222> (6) .. (6)  
 10          <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (9) .. (9)  
 <223> Enlazador de dietilenglicol  
 15          <400> 360  
 Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Arg Lys  
 1                 5  
 20          <210> 361  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 25          <220>  
 <223> Péptido dimerizado de hepcidina  
 <220>  
 <221> DISULFURO  
 30          <222> (6) .. (6)  
 <400> 361  
 Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Lys  
 1                 5                         10  
 35          <210> 362  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 40          <220>  
 <223> Péptido dimerizado de hepcidina  
 <220>  
 45          <221> DISULFURO  
 <222> (6) .. (6)  
 <220>  
 50          <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (10) .. (10)  
 <223> Enlazador de dietilenglicol  
 55          <400> 362  
 Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Lys  
 1                 5                         10  
 60          <210> 363  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Péptido dimerizado de hepcidina

<400> 363

5

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe
1								
						5		

<210> 364

<211> 9

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido dimerizado de hepcidina

15

<400> 364

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe
1								
						5		

20

<210> 365

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Péptido dimerizado de hepcidina

<400> 365

30

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Lys
1									
						5			10

<210> 366

<211> 9

<212> PRT

35

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido dimerizado de hepcidina

40

<400> 366

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe
1								
						5		

45

<210> 367

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Péptido dimerizado de hepcidina

<400> 367

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Ile	Phe	Gly	Pro	Arg	Ser	Arg	Gly	Trp
1															15
							5		10						

55

Val Cys Lys

<210> 368

<211> 18

<212> PRT

ES 2 901 704 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido dimerizado de hepcidina

5

<400> 368

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Gly Pro Arg Ser Lys Gly Trp  
1 5 10 15

Val Cys

10

<210> 369

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Péptido análogo de hepcidina

<400> 369

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Glu Pro Arg Ser Lys Glu Cys  
1 5 10 15

20

Lys

<210> 370

<211> 17

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido análogo de hepcidina

30

<400> 370

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Phe Glu Pro His Ser Lys Glu Cys  
1 5 10 15

Lys

<210> 371

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Análogo peptídico de hepcidina

<400> 371

Asp Thr His Phe Pro Cys Ile Lys Lys Glu Pro His Ser Lys Glu Cys  
1 5 10 15

Lys

45

<210> 372

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Péptido análogo de hepcidina

<400> 372

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Lys	Pro	His	Ser	Lys	Glu	Cys
1					5				10					15	

5                           Lys

<210> 373

<211> 15

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido análogo de hepcidina

15 <400> 373

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Glu	Pro	Arg	Glu	Cys	Lys
1					5				10				15	

<210> 374

<211> 15

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Péptido análogo de hepcidina

<400> 374

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Glu	Pro	His	Glu	Cys	Lys
1					5				10				15	

30 <210> 375

<211> 14

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido análogo de hepcidina

40 <400> 375

Asp	Thr	His	Phe	Pro	Cys	Ile	Lys	Phe	Glu	Pro	Arg	Cys	Lys	
1					5				10				15	

## REIVINDICACIONES

1. Un péptido que tiene la siguiente fórmula estructural I

R<sup>1</sup>-X-Y-R<sup>2</sup> (I) (SEQ ID NO: 12)

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

R<sup>1</sup> es hidrógeno, un alquilo C1-C6, un arilo C6-C12, un arilo C6-C12-alquilo C1-C6, un alcanoílo C1-C20 o pGlu;

R<sup>2</sup> es -NH<sub>2</sub> u -OH;

X es una secuencia peptídica que tiene la fórmula (Ic)

10 X1-Thr-His-X4-X5-Cys-Ile-X8-Phe-X10 (Ic) (SEQ ID NO: 3)

donde:

X1 es Asp, Ida o está ausente;

X4 es Phe o Dpa;

X5 es Pro;

X8 es Ile, Lys, Glu, Phe, Gln o Arg; y

X10 es Lys o está ausente;

e

20 Y está ausente o Y es una secuencia peptídica que tiene la fórmula (IIa)

Y1-Y2-Y3-Y4-Y5-Y6-Y7-Y8-Y9-Y10-Y11-Y12-Y13-Y14-Y15 (IIa) (SEQ ID NO: 5)

donde

25 Y1 es Gly, Glu, Lys, Ser o está ausente;

Y2 es Pro, Ala, Cys, Gly o está ausente;

Y3 es Arg, Lys, Ala o está ausente;

Y4 es Ser, Ala o está ausente;

Y5 es Lys, Arg o está ausente;

30 Y6 es Gly, Ser, Lys, Ile, Arg, Ala, Pro, Val o está ausente;

Y7 es Trp, Val o está ausente;

Y8 es Val, Thr, Tyr, Ala, Glu, Lys, Asp o está ausente;

Y9 es Cys, Tyr o está ausente;

Y10 es Met, Lys, Arg, Tyr o está ausente;

35 Y11 es Arg, Met, Cys, Lys o está ausente;

Y12 es Arg, Lys, Ala o está ausente;

Y13 es Arg, Cys, Lys, Val o está ausente;

Y14 es Arg, Lys, Pro, Cys, Thr o está ausente; e

Y15 es Thr, Arg o está ausente,

40 - donde el péptido de fórmula (I) comprende dos o más residuos de cisteína; opcionalmente donde el péptido está conjugado a uno o más restos químicos adicionales; y donde el péptido, o la sal o el solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, tiene actividad de hepcidina.

45 2. El péptido, o la sal o el solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, según la reivindicación 1, donde el péptido comprende dos residuos de cisteína enlazados mediante un enlace disulfuro.

50 3. El péptido, o la sal o el solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde R<sup>1</sup> es hidrógeno, ácido isovalérico, ácido isobutírico o acetilo.

55 4. El péptido, o la sal o el solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el péptido está conjugado a uno o más restos químicos adicionales, opcionalmente donde el uno o más restos químicos adicionales son sustituyentes lipófilos y/o restos poliméricos.

55 5. El péptido, o la sal o el solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde

X es una secuencia peptídica que tiene la fórmula (Id)

55 X1-Thr-His-Phe-X5-Cys-Ile-X8-Phe-X10 (Id) (SEQ ID NO: 4)

donde

60 X1 es Asp o Ida;

X5 es Pro;

X8 es Ile, Lys o Phe; y

X10 está ausente.

65 6. El péptido, o la sal o el solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde

Y es una secuencia peptídica que tiene la fórmula (IIg)

Y1-Pro-Y3-Ser-Y5-Y6-Y7-Y8-Cys-Y10 (IIg) (SEQ ID NO: 11)

donde:

- 5 Y1 es Glu o Lys;
- Y3 es Arg o Lys;
- Y5 es Arg o Lys;
- Y6 es Gly, Ser, Lys, Ile o Arg;
- Y7 es Trp o está ausente;
- 10 Y8 es Val o está ausente; e
- Y10 es Lys o está ausente.

7. El péptido, o la sal o el solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, según la reivindicación 1, donde:  
X1 es Asp o IDA, X4 es Phe o X8 es Lys.

15 8. El péptido, o la sal o el solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, según la reivindicación 1, donde:  
X1 es Asp o IDA, X4 es Phe y X8 es Lys.

20 9. El péptido, o la sal o el solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, según la reivindicación 1, donde el péptido  
comprende una secuencia expuesta en cualquiera de las SEQ ID NO: 204-207, 210-226, 237, 241-255, 261-265, 270-  
276, 286, 288, 289, 369, 370 o 372-375.

25 10. El péptido, o la sal o el solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, según la reivindicación 1, donde el  
péptido comprende una de las secuencias o estructuras siguientes:

- Ácido isovalérico-DTHFPCIIFGPRSKGVVCK-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 38);
- Ácido isovalérico-DTHFPCIIFEPRSKGVVCK-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 128);
- Ácido isovalérico-DTHFPCIIFGPRSKGWACK-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 164);
- Ácido isovalérico-DTHFPCIIFEPRSKGVVCK-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 165);
- 30 Ácido isovalérico-DTHFPCIIFGPRSKGVVCKK-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 168);
- Ácido isovalérico-DTHFPCI-K(PEG8)-FGPRSKGVVCK-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 172);
- Ácido isovalérico-DTHFPCIKF-K(PEG8)-PRSKGVVCK-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 173);
- Ácido isovalérico-DTHFPCIIFGPRSRGVVC-K(PEG8)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 201);
- Ácido isovalérico-DTHFPCIIFGPRSRGVVC-K(PEG4)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 202);
- 35 Ácido isovalérico-DTHFPCIIFGPRSRGVVC-K(PEG2)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 203);
- Ácido isovalérico-DTHFPCI-K(Palm)-FGPRSKGVVCK-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 183);
- Ácido isobutírico-DTHFPCIKFGPRSKGVVCK-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 185);
- Ácido ciclohexanoico-DTHFPCIKFGPRSKGVVCK-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 191);
- 40 Ácido isovalérico-DTHFPCIKF-K(Palm)-PRSKGVVCK-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 217);
- Ácido isovalérico-DTHFPCIKFGP-K(Palm)-SKGVVCK-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 219);
- Ácido isovalérico-DTHFPCIKFGPSS-K(Palm)-GWVCK-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 220);
- Ácido isovalérico-DTHFPCIKFGPSS-K(Palm)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 221);
- 45 Ácido isovalérico-DTHFPCI-K(PEG3-Palm)-FGPRSKGVVCK-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 222);
- Ácido isovalérico-DTHFPCIKF-K(PEG3-Palm)-PRSKGVVCK-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 223);
- Ácido isovalérico-DTHFPCIKFGP-K(PEG3-Palm)-SKGVVCK-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 224);
- Ácido isovalérico-DTHFPCIKFGPSS-K(PEG3-Palm)-GWVCK-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 225);
- Ácido isovalérico-DTHFPCIKFGPSS-K(PEG3-Palm)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 226);
- 50 Ácido isovalérico-DTHFPCIKFGPSS-K(PEG8)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 176);
- Ácido isovalérico-DTHFPCI-K(isoGlu-Palm)-FEPRSKGCK-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 241);
- Ácido isovalérico-DTHFPCIKF-K(isoGlu-Palm)-PRSKGCK-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 242);
- Ácido isovalérico-DTHFPCIKFEP-K(isoGlu-Palm)-SKGCK-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 243);
- 55 Ácido isovalérico-DTHFPCIKFEPK(isoGlu-Palm)-SKGWECK-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 265);
- Ácido isovalérico-DTHFPCIKFEPSS-K(isoGlu-Palm)-GCK-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 244);
- Ácido isovalérico-DTHFPCIKFEPSS-K(isoGlu-Palm)-CK-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 245);
- Ácido isovalérico-DTHFPCIKFEPSS-K(isoGlu-Palm)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 246);
- Ácido isovalérico-DTHFPCI-K(Dapa-Palm)-FEPRSKGCK-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 248);
- 60 Ácido isovalérico-DTHFPCIKF(K-Dapa-Palm)-PRSKGCK-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 249);
- Ácido isovalérico-DTHFPCIKFEP-K(Dapa-Palm)-SKGCK-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 250);
- Ácido isovalérico-DTHFPCIKFEPSS-K(Dapa-Palm)-GCK-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 251);
- Ácido isovalérico-DTHFPCIKFEPSS-K(Dapa-Palm)-CK-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 252);
- Ácido isovalérico-DTHFPCIKFEPSS-K(Dapa-Palm)-K-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 253);
- 65 Ácido isovalérico-DTHFPCIKFEPSS-K(Dapa-Palm)-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 254);

DTHFPCIIFGPRSKGVVCK;

DTHFPCIIFEPRSKGVVCK;

DTHFPCIIFGPRSKGWACK;

5                    DTHFPCIIFGPRSKGWVCK;  
 DTHFPCIKGPRSKGWVCK;  
 DTHFPCIKGPRSKGWVCK;  
 DTHFPCIKFKPRSKKGWVCK;  
 DTHFPCIIFGPRSRGWVCK;  
 DTHFPCIKGPKSKKGWVCK;  
 DTHFPCIKFEPRSKGCK;  
 DTHFPCIKFEPKSKGWECK;  
 DTHFPCIKFEPRSKGCK;  
 DTHFPCIKFEPRSKGCK;  
 DTHFPCIKFEPKSKGCK; o  
 DTHFPCIKFEPKSKGCK.

15. El péptido, o la sal o el solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, de la reivindicación 1, donde el péptido comprende la secuencia siguiente:

20                    DTHFPCIKFEPRSKGCK,  
 DTHFPCIKFEPKSKGCK, o  
 DTHFPCIKGPRSKGWVCK.

25. El péptido, o la sal o el solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, de la reivindicación 1, donde el péptido comprende la estructura siguiente:

ácido isovalérico-DTHFPCI-K(isoGlu-Palm)-FEPRSKGCK-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 241)  
 25 y donde hay un enlace disulfuro entre los dos residuos de Cys.

30. El péptido, o la sal o el solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, de la reivindicación 1, donde el péptido comprende la estructura siguiente:

ácido isovalérico-DTHFPCIKF-K(isoGlu-Palm)-PRSKGCK-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 242)  
 30 y donde hay un enlace disulfuro entre los dos residuos de Cys.

35. El péptido, o la sal o el solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, de la reivindicación 1, donde el péptido comprende la estructura siguiente:

ácido ciclohexanoico-DTHFPCIKGPRSKGWVCK-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 191)  
 35 y donde hay un enlace disulfuro entre los dos residuos de Cys.

40. El péptido, o la sal o el solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, según la reivindicación 1, donde

Y1 es Gly, Glu, Ser o está ausente;  
 Y2 es Pro, Cys o está ausente;

Y3 es Arg, Lys, Ala o está ausente;

Y4 es Ser, Ala o está ausente;

Y5 es Lys, Arg o está ausente;

Y6 es Gly o está ausente;

Y7 es Trp, Val o está ausente;

Y8 es Val, Thr, Ala, Glu, Lys, Asp o está ausente;

Y9 es Cys o está ausente;

Y10 es Lys o está ausente;

Y11 está ausente;

Y12 está ausente;

Y13 está ausente;

Y14 está ausente; e

Y15 está ausente.

50. Una composición farmacéutica que comprende el péptido, o la sal o el solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

60. 17. Un procedimiento para unir ferroportina o inducir la internalización y degradación de ferroportina in vitro, que comprende poner en contacto la ferroportina con el péptido, o la sal o el solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 o la composición según la reivindicación 16.

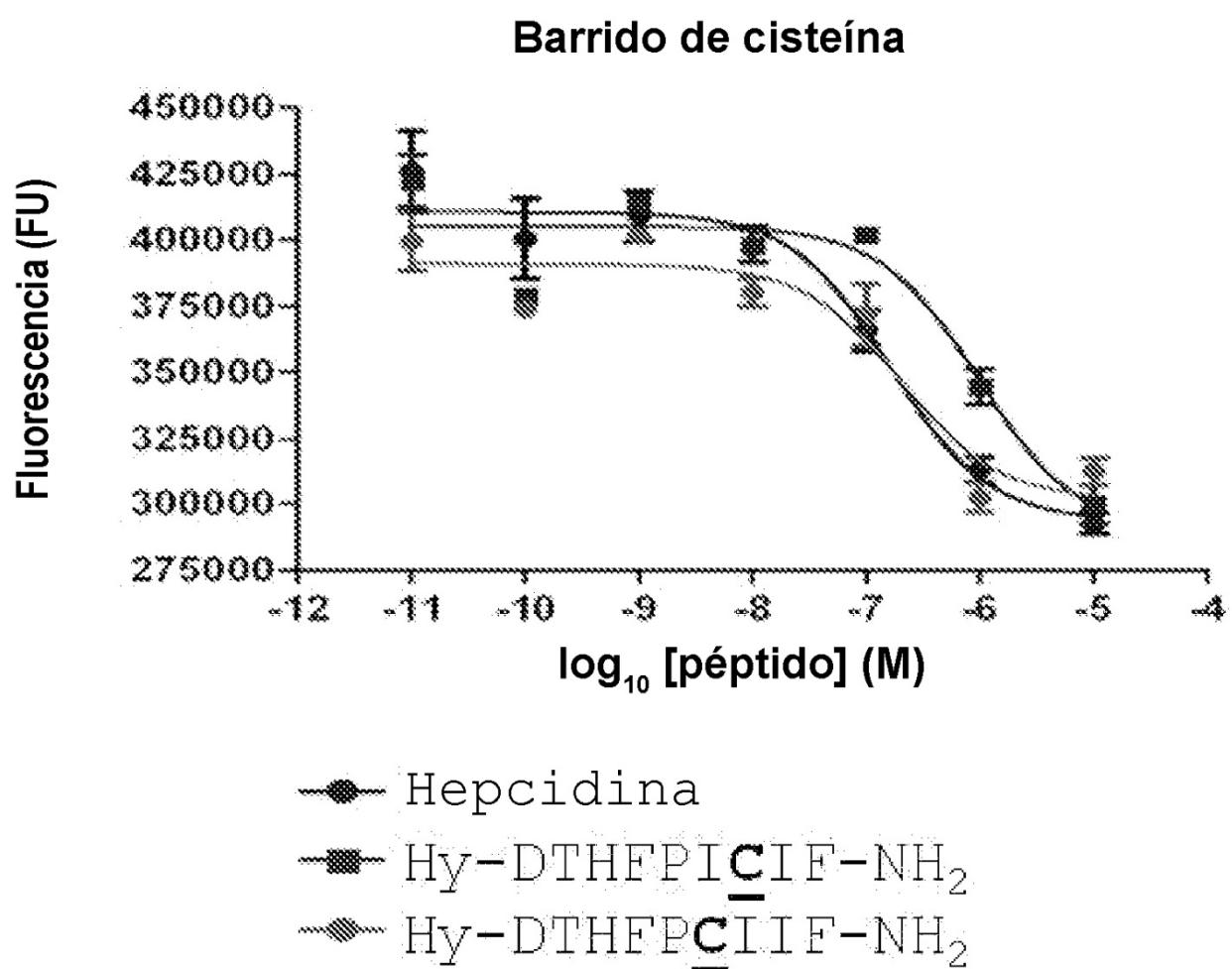
65. 18. El péptido, o la sal o el solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o la composición, según la reivindicación 16, para uso en el tratamiento de una enfermedad del metabolismo del hierro en un sujeto que lo necesita, donde la enfermedad del metabolismo del hierro se selecciona

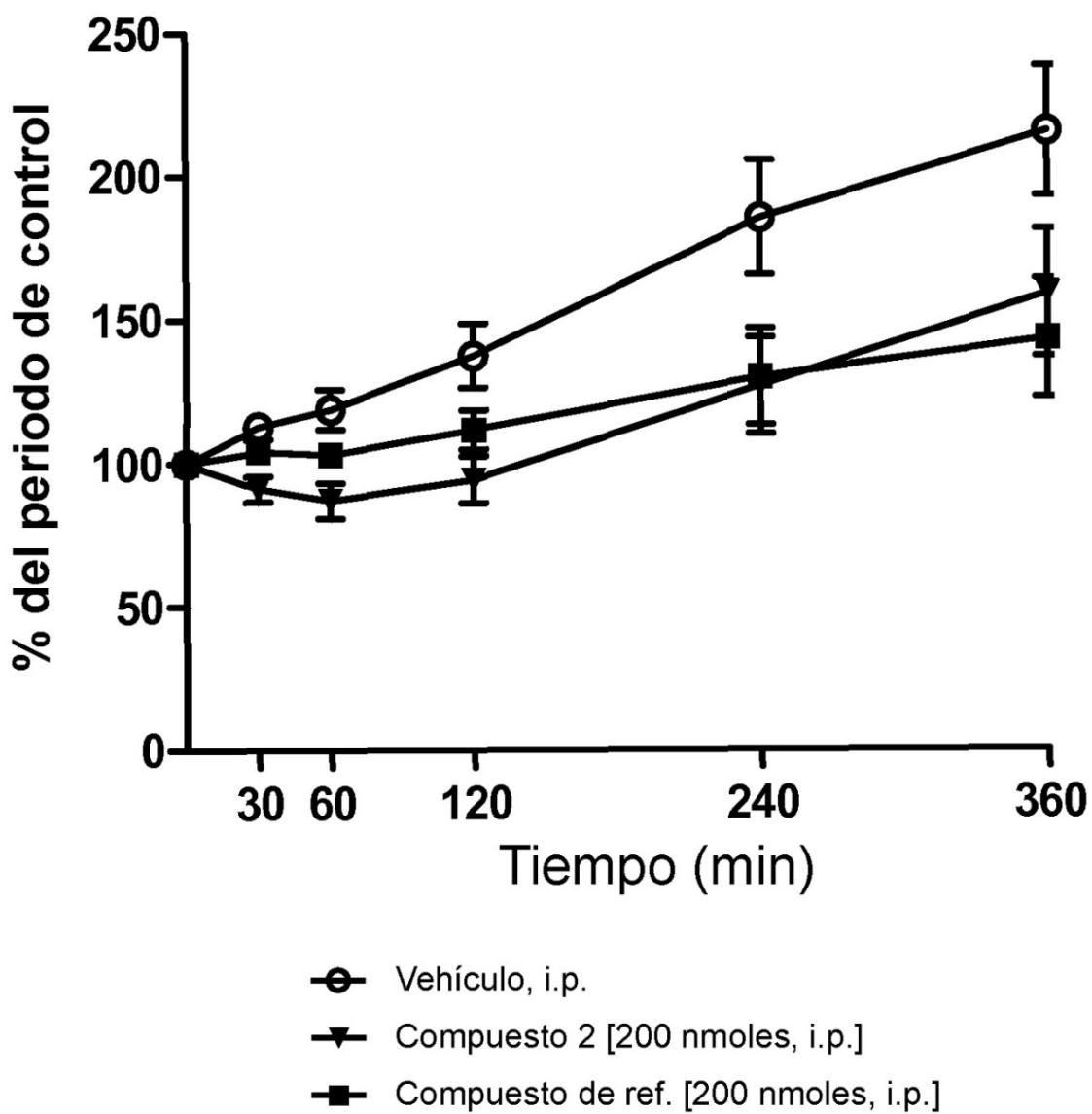
5 opcionalmente de entre hemocromatosis, hemocromatosis hereditaria, hemocromatosis por mutación del HFE, hemocromatosis por mutación de la ferroportina, hemocromatosis por mutación del receptor 2 de la transferrina, hemocromatosis por mutación de la hemojuvelina, hemocromatosis por mutación de la hepcidina, hemocromatosis juvenil, hemocromatosis neonatal, déficit de hepcidina, una enfermedad por sobrecarga de hierro, sobrecarga de hierro transfusional, talasemia, talasemia intermedia, talasemia alfa, talasemia β, anemia sideroblástica, porfiria, porfiria cutánea tarda, sobrecarga de hierro africana, hiperferritinemia, déficit de ceruloplasmina, atransferrinemia, anemia diseritropoyética congénita, anemia por enfermedad crónica, anemia por inflamación, anemia por infección, anemia microcítica hipocrómica, anemia por déficit de hierro, anemia por déficit de hierro resistente al hierro, anemia por enfermedad renal crónica, resistencia a la eritropoyetina, déficit de hierro por obesidad, otras anemias, tumores benignos o malignos que hiperproducen hepcidina o inducen su hiperproducción, afecciones con exceso de hepcidina, ataxia de Friedreich, síndrome grácil, enfermedad de Hallervorden-Spatz, enfermedad de Wilson, hemosiderosis pulmonar, carcinoma hepatocelular, cáncer, hepatitis, cirrosis hepática, pica, insuficiencia renal crónica, resistencia a la insulina, diabetes, aterosclerosis, trastornos neurodegenerativos, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y enfermedad de Alzheimer.

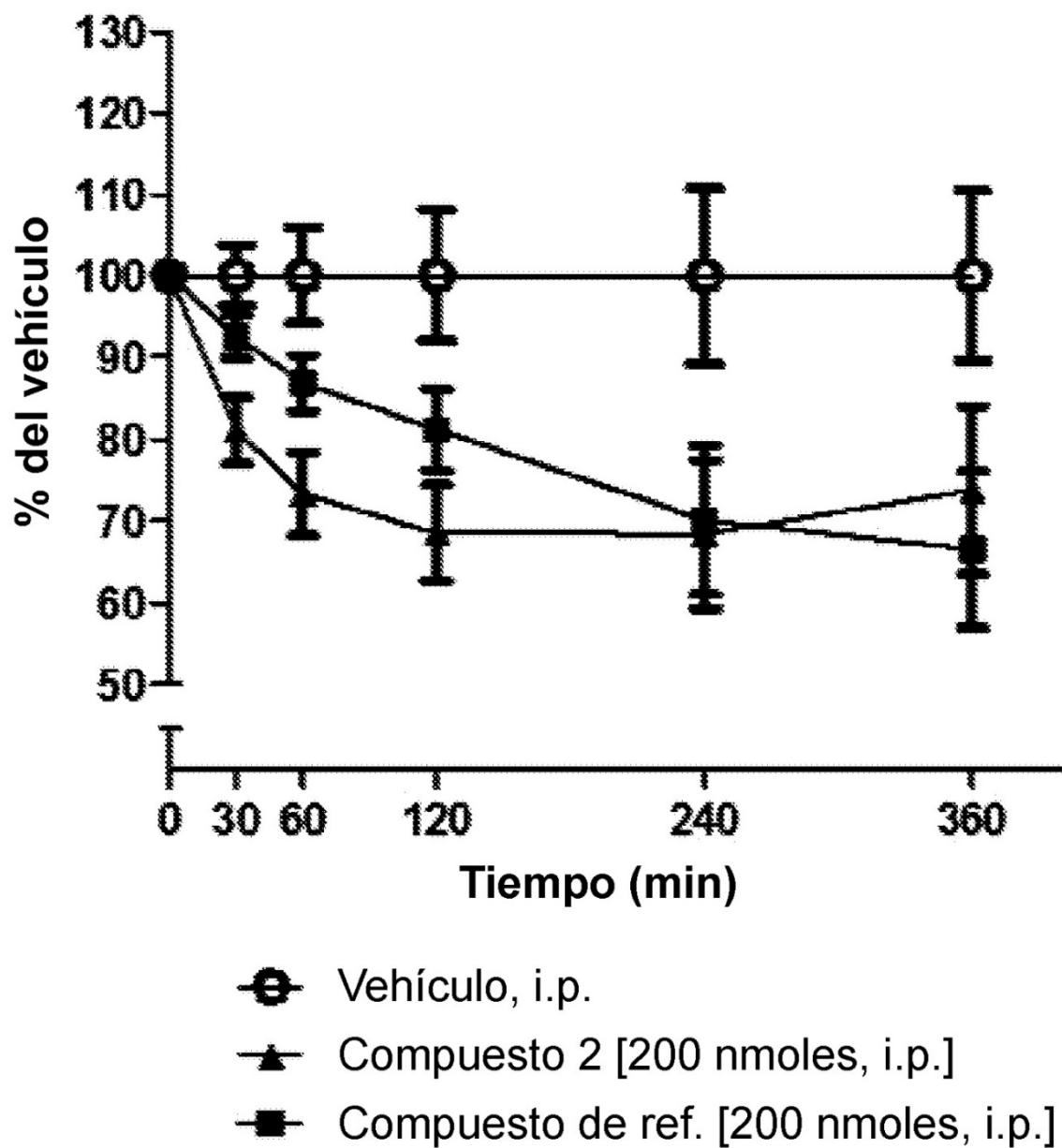
10 15 19. El péptido, o la sal o el solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, o composición para uso según la reivindicación 18, donde la enfermedad del metabolismo del hierro es una enfermedad por sobrecarga de hierro, opcionalmente seleccionada de entre hemocromatosis hereditaria, hemocromatosis por acumulación de hierro, hemocromatosis por mutación del HFE, hemocromatosis por mutación de la ferroportina, hemocromatosis por mutación del receptor 2 de la transferrina, hemocromatosis por mutación de la hemojuvelina, hemocromatosis por mutación de la hepcidina, hemocromatosis juvenil, hemocromatosis neonatal, déficit de hepcidina, sobrecarga de hierro transfusional, talasemia, talasemia intermedia, talasemia alfa y talasemia β.

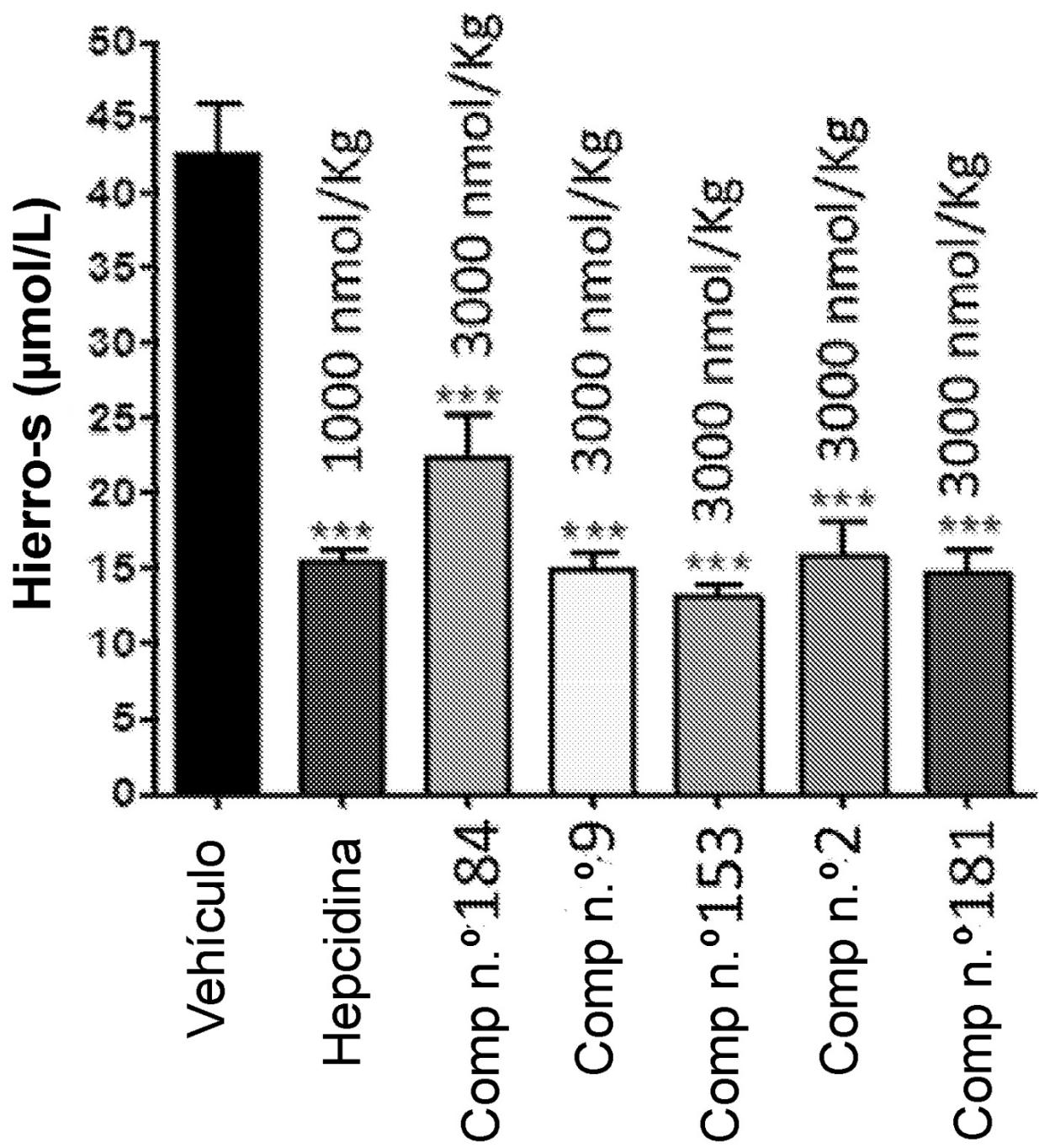
20 25 20. El péptido, o la sal o el solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, o la composición para uso según la reivindicación 19, donde la enfermedad del metabolismo del hierro es una talasemia, opcionalmente talasemia alfa o talasemia β.

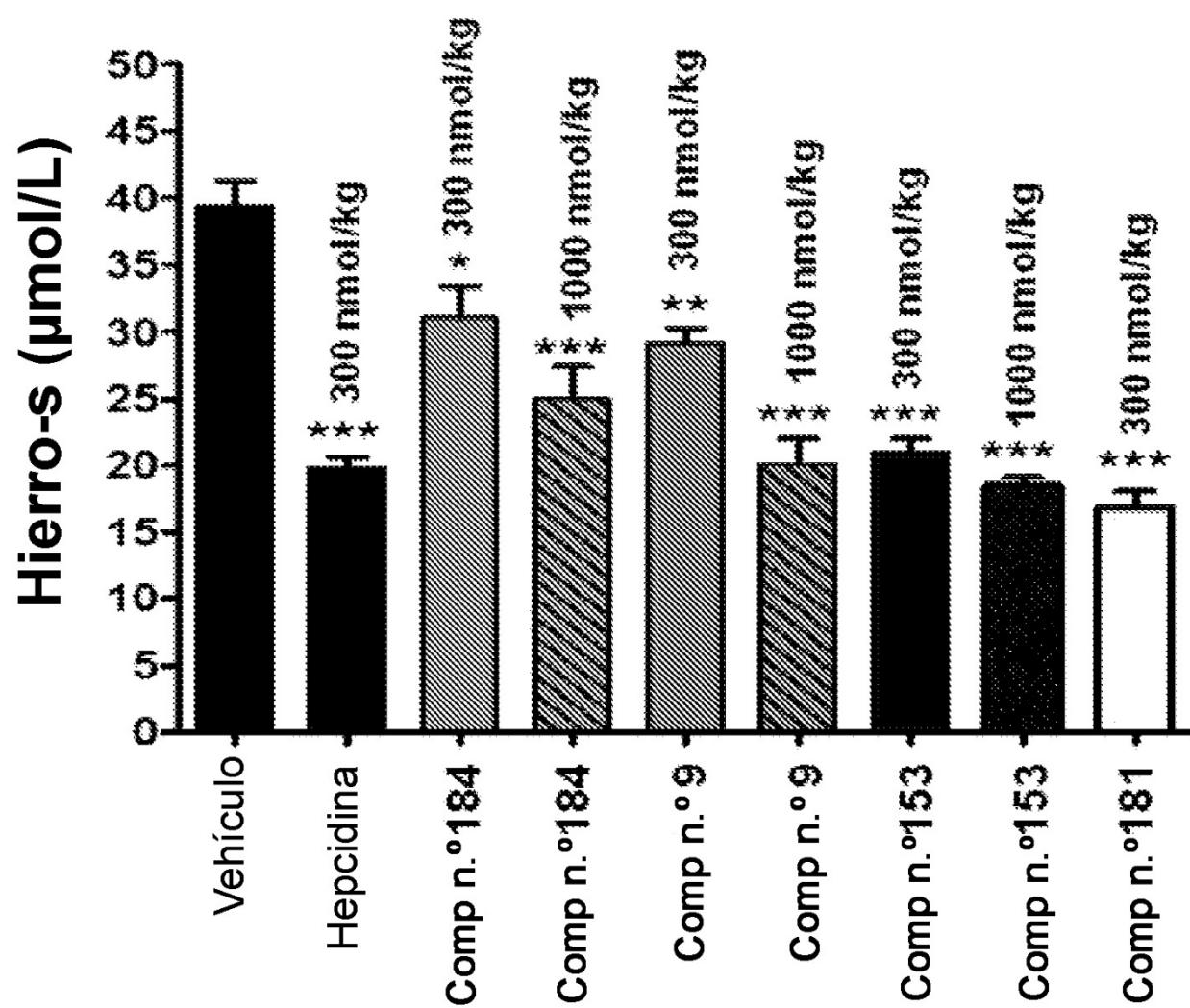
## Figura 1

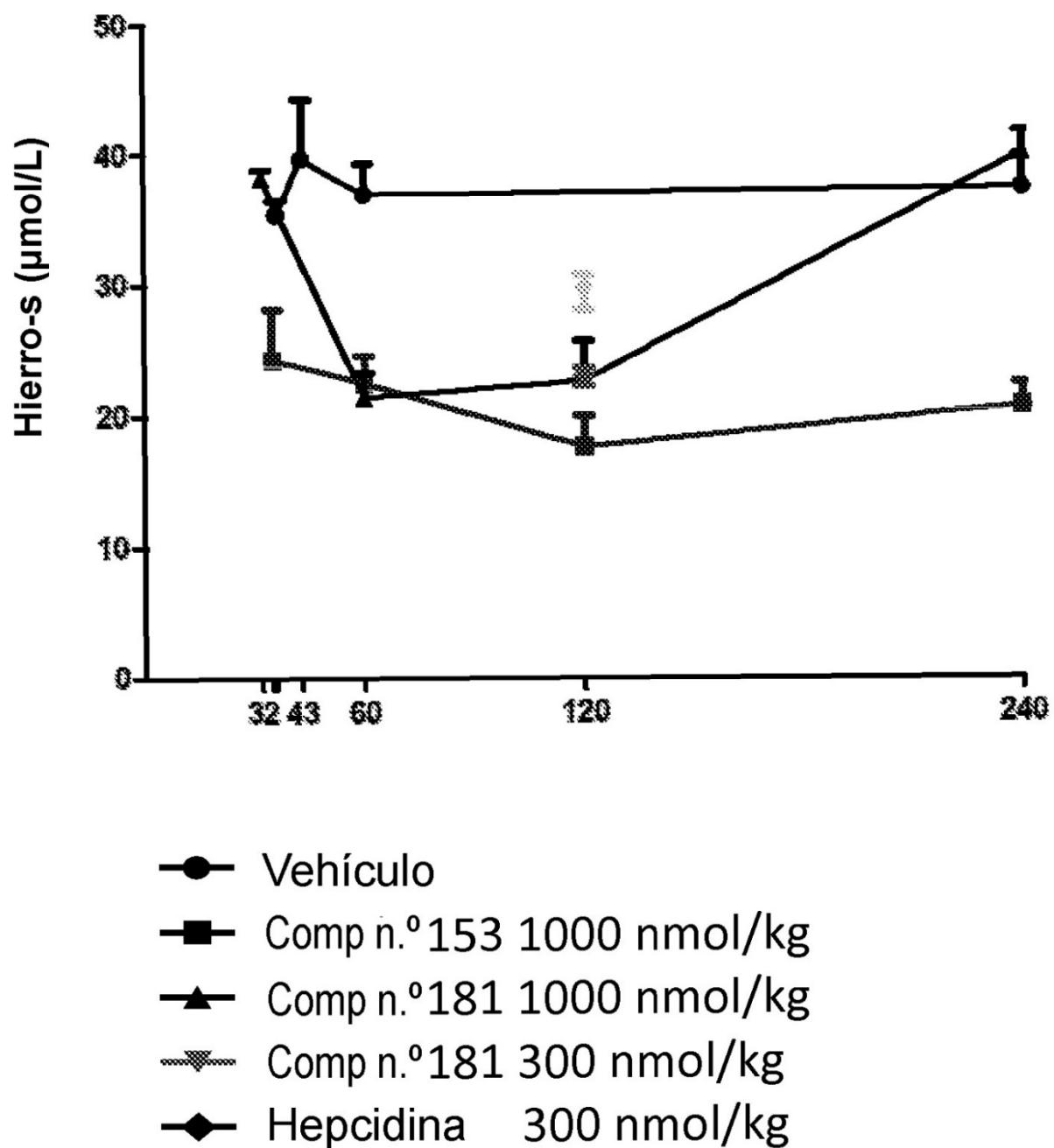


**Figura 2**

**Figura 3**

**Figura 4**

**Figura 5**

**Figura 6**

**Figura 7**