(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 285 712**

(51) Int. Cl.:
A61K 31/70 (2006.01)
C07H 21/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Número de solicitud europea: **96913716 .5**
(86) Fecha de presentación : **10.05.1996**
(87) Número de publicación de la solicitud: **0824918**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **25.02.1998**

(54) Título: **Medicamento para la terapia y profilaxis de varias enfermedades relacionadas con NF-κB.**

(30) Prioridad: **12.05.1995 JP 7-114990**
02.11.1995 JP 7-285504

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2007

(73) Titular/es: **AnGes MG, Inc.**
7-7-15, Saito-Asagi
Ibaraki, Osaka 567-0085, JP

(72) Inventor/es: **Morishita, Ryuichi;**
Ogihara, Toshio;
Sugimoto, Toshiko;
Maeda, Kazuhiro;
Kawamura, Ikuo y
Chiba, Toshiyuki

(74) Agente: **Urízar Anasagasti, José Antonio**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Medicamento para la terapia y profilaxis de varias enfermedades relacionadas con NF-κB.

Campo técnico de la invención

La presente invención se relaciona con el uso de un señuelo específico NF-κB para la fabricación de un medicamento para la terapia y profilaxis de varias enfermedades relacionadas con NF-κB como se define en la reivindicación 1. Es conocido que NF-κB es un factor regulador en la transcripción de citoquinas y factores de adhesión.

Antecedentes de la invención

Una variedad de enfermedades, que incluyen asma, cáncer, enfermedades del corazón, enfermedades autoinmunes e infecciones virales, manifiesta diferentes síntomas y señales que incluso ha sido sugerido que cualquier sobre expresión o represión de una o algunas proteínas en muchos casos es un factor etiológico muy importante. Asimismo, la variedad de factores reguladores transcripcionales como los activadores de transcripción e inhibidores de transcripción está involucrada en la expresión de proteínas. NF-κB, es una sustancia conocida por que uno de tales factores reguladores transcripcionales es un heterodimero de las proteínas p65 y p50. En el citoplasma, NF-κB está generalmente presente como una sustancia que se une con IκB, un factor de inhibición, y por esta razón se previene la migración hacia dentro del núcleo. Sin embargo, cuando la célula es estimulada por citoquinas, isquemia, o reperfusión por cualquier razón, el IκB es fosforilado y se descompone con el propósito de que NF-κB se active y penetre dentro del núcleo. NF-κB se adhiere por sí mismo al sitio de unión de NF-κB al cromosoma y luego promociona la transcripción del gen ubicado descendentemente. El gen controlado por NF-κB incluye citoquinas tales como IL-1, IL-6, IL-8, etc, y factores de adherencia tales como VCAM - 1, ICAM - 1, etc.

Oligonucleótidos de señuelo, que contienen el sitio NF-κB en el tratamiento de varias enfermedades tales como la inflamación, restinosis, cáncer y metástasis, ya han sido revelados en los documentos WO-A-95/12415. Además, el documento WO-A-95/11687 revela la participación de NF-κB en inflamación, respuestas inmunes, rechazo de trasplantes, lesión de reperfusión, infartación del miocardio, dermatitis y glomerolonefritis, y sugiere el uso de los oligonucleótidos señuelos para tratar dichas afecciones.

Revelación de la invención

Prediciendo que el estímulo de la producción de aquellas citoquinas y factores de adhesión es causativo de morbilidad de varias enfermedades tales como enfermedades isquémicas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmune, metástasis de cáncer e invasión, y caquexia, los inventores de esta invención hicieron mucha investigación y descubrieron que en un enfoque terapéutico recompensado en suprimir la expresión de aquellos genes, que son activados por NF-κB al administrar un señuelo de NF-κB que se une al sitio del cromosoma, en otras palabras un compuesto que antagoniza especificamente con el sitio de unión al cromosoma al que el NF-κB es conjugado. La presente invención ha sido desarrollada en base de la conclusión anterior.

La presente invención, por tanto proporciona el uso de un señuelo NF-κB para la fabricación de un medicamento para la terapia y la profilaxis de enfermedades relacionadas a NF-κB como se define en la reivindicación 1.

Las enfermedades en las que la composición profiláctica/terapéutica de la invención se indican que son enfermedades especificas relacionadas con NF-κB, en otras palabras, las enfermedades causadas por la activación no deseada de genes bajo el control del factor regulador transcripcional de NF-κB, y estas enfermedades son las enfermedades isquémicas, las enfermedades inflamatorias, las enfermedades autoinmunes, la metástasis de cáncer y la invasión, y caquexia. Las enfermedades isquémicas incluyen enfermedades isquémicas de órganos (por ejemplo las enfermedades isquémicas del corazón como la infartación de miocardio, la insuficiencia cardíaca aguda, la insuficiencia cardíaca crónica, etcétera las enfermedades isquémicas del cerebro como la infartación cerebral, y las enfermedades isquémicas del pulmón como infartación pulmonar).

La enfermedad inflamatoria mencionada arriba incluye varias enfermedades inflamatorias como la nefritis, la hepatitis, etc, la insuficiencia renal aguda, y la insuficiencia renal crónica. La enfermedad autoinmune mencionada arriba incluye pero no esta limitada a la esclerosis múltiple, y la tiroiditis de Hashimoto. Particularmente la composición farmacéutica que contiene el señuelo NF-κB se usa de acuerdo con la presente invención cuando un ingrediente activo es muy adecuado para la terapia y la profilaxis de los trastornos de reperfusión en las enfermedades isquémicas, la metástasis de cáncer y la invasión, y caquexia, tales como la pérdida de peso seguida del inicio de un cáncer.

El señuelo de NF-κB que se usa en la presente invención es un compuesto que es antagonista del NF-κB unido específicamente al sitio del cromosoma. Dicho señuelo de NF-κB es la secuencia de un nucleótido representado por SEQ ID: NO:1 en el Listado de secuencias.

El señuelo de NF-κB más preferido incluye los oligonucleótidos de doble hebra de la secuencia de nucleótido de más arriba.

El oligonucleótido que puede ser usado en la presente invención incluye oligonucleótidos modificados por ser menos propenso a la biodegradación, como aquellos oligonucleótidos que contienen el enlace diester de tiofosfórico disponible para la sustitución del azufre por el oxígeno del resto del diester fosfórico (S - oligo) y aquellos oligonucleótidos disponibles para la sustitución de un grupo de fosfato de metilo que no traía ninguna carga eléctrica para el resto del diester fosfórico.

Respecto a una tecnología para producir el señuelo de NF-κB para el uso en la presente invención, pueden ser utilizados los métodos químicos y bioquímicos convencionales de síntesis.

Los métodos para la síntesis del ácido nucleico que se usan comúnmente en ingeniería genética pueden ser empleados. Por ejemplo, el oligonucleótido del señuelo diana puede ser sintetizado directamente sobre un sintetizador de ADN. O un ácido nucleico o sus fragmentos, sintetizados de antemano, pueden ser amplificados por PCR o usando un vector clonado de este. Además, el ácido nucleico deseado puede ser obtenido por tales procedimientos como el corte con enzimas de restricción de este y/o la ligación por medio de ligasas del ADN de la misma. Para obtener un nucleótido del señuelo que sea más estable dentro de las células, la base, y/o mitades del ácido fosfórico del ácido nucleico podrían ser alquilados, acilados, o por además modificados químicamente.

La composición farmacéutica que contiene el señuelo de NF-κB cuando un ingrediente activo usado de acuerdo con la presente invención no esta limitado en la forma sólo si el ingrediente activo puede ser tomado por las células en el sitio afectado o por las células del tejido diana. Por lo tanto, el señuelo de NF-κB, a solas o en mezcla con el mensajero farmacéutico común, puede ser administrado de forma oral, parenteralmente, topicalmente o exteriormente. La composición farmacéutica puede ser suministrada en formularios de dosis líquidas como las soluciones, las suspensiones, los jarabes, los liposomas, las lociones, etc o en las formas de dosis sólidas como pastillas, gránulos, polvos, y cápsulas. Donde es necesario, que esos compuestos farmacéuticos puedan ser complementados con varios vehículos, excipientes, estabilizadores, lubricantes, y/o otros aditivos farmacéuticos convencionales, como lactosa, el ácido citrico, el ácido tartárico, el ácido estearico, esterato de magnesio, tierra alba, la sacarosa, el almidón de maíz, talco, gelatina, agar, la pectina, el aceite de maní, el aceite de oliva, la mantequilla de cacao, el etilenglicol, etc.

Particularmente cuando un ácido nucleico o un producto de modificación de este son usados como señuelo de NF-κB, la forma de la dosis preferida incluye aquellas que son usadas en general en la terapia génica, como liposomas incluso liposomas de membranas de fusión utilizando el virus de Sendai y los liposomas utilizando endocitosis, preparaciones que contienen lípidos catiónicos como Lipofectamina (tecnología de la vida oriental) o virosomas utilizando un vector de retrovirus, vector adenovirus, o el mismo. Particularmente preferidos son los liposomas de membrana de fusión.

La estructura de tales preparaciones de liposomas debe ser cualquier vesícula unilaminar grande (LUV), vesícula multilaminar (MLV), y una vesícula unilaminar pequeña (SUV). El tamaño aproximado de las vesículas podría extenderse de 200 a 1000 nm para LUV, de 400 a 3500 nm para MLV, y de 20 a 50 nm para SUV pero en el caso de las preparaciones de liposomas de membranas de fusión del virus de Sendai, por ejemplo, MLV con un sistema vesicular de 200-1000 nm de diámetro que es preferentemente empleado.

No existen limitaciones sobre la tecnología para la producción de liposomas sólo si el señuelo puede ser con éxito atrapado en las vesículas. Por lo tanto, tales liposomas pueden ser fabricados por las técnicas convencionales como el método de evaporación de fase invertida (*Szoka, F, y col. Biochim. Biofys. Act*, Vol. **601** 559 (**1980**)), Método de inyección de éter (*Deamer, D W*: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, Vol. **308 250** (**1978**)), y método de agente tensioactivo (*Brunner, J*, *et al: Biochim. Biofys. Act*, Vol. **455 322** (**1976**)), para nombrar solamente algunos ejemplos.

El lípido que puede ser usado para construir una estructura de liposoma incluye fosfolípidos, colesterol y sus derivados, y lípidos que contienen nitrógeno, pero los fosfolípidos son los preferidos en general. Los fosfolipidos que pueden ser usados incluyen fosfolípidos que ocurren naturalmente como fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, fosfatidiletanolamina, el ácido fosfatidico, cardiolipina, sfingomielina, lecitina de yema de huevo, lecitina de haba de soya, lisolecitina, etc, los fosfolípidos hidrogenados correspondientes por método convencional, y los fosfolípidos sintéticos como fosfato de dicetilo, distearoilfosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidiletanolamina, dipalmitoilfosfatidilserina, eleostearoilfosfatidilcolina, eleostearoilfosfatidiletanolamina, eleostearoilfosfatidilserina, etc.

Los lípidos considerados dentro de los fosfolípidos pueden ser usados a solas o en una combinación apropiada. Usando un lípido que contiene un grupo atómico cargado positivamente tal como etanolamina o colina dentro de la molécula, la razón de la unión de un nucleótido señuelo electricamente negativo puede ser aumentada. Además del fosfolípido principal varios compuestos como el colesterol y sus derivados, estearilamina, α - tocoferol, etc, que son conocidos como aditivos de liposomas, pueden ser adicionados en la fabricación de liposomas.

Para los liposomas resultantes pueden ser adicionados un promotor de membrana de fusión como el virus Sendai, virus Sendai inactivado, una proteina purificada promotora de membrana de fusión del virus Sendai, de polietilenglicol, o el mismo que puede ser adicionado para ayudar con el consumo intracelular por las células en el sitio afectado o del tejido diana.

Un procedimiento normal para la producción de liposomas farmacéuticos es descrito ahora en detalle. La sustancia formada como liposoma arriba mencionada es como el colesterol o el mismo que se disuelve en un solvente orgánico como tetrahidrofurano, cloroformo, etanol, o semejante. En un recipiente apropiado, el solvente es destilado y bajo presión reducida deja una película de la sustancia liposoma sobre la pared interior del recipiente. Luego, un tampón que contiene el señuelo NF-κB se adiciona y la mezcla se agita. Después de la adición opcional de dicho promotor de membrana de fusión, los liposomas son aislados. Los liposomas en que el señuelo NF-κB ha sido atrapadopor tanto, se resuspende en un medio apropiado o un liofilizado del mismo y se redispersa en un medio apropiado para el uso en terapia. El promotor de membrana de fusión puede ser adicionado en el período después del aislamiento de los liposomas y antes del uso.

No existen limitaciones sobre el contenido de señuelo en la composición farmacéutica que contiene el señuelo NF-κB como un ingrediente activo solamente si el señuelo se contiene en las cantidades efectivas para controlar las enfermedades relacionadas con el NF-κB. Por lo tanto, el contenido de señuelo puede ser seleccionado generosamente de acuerdo con la enfermedad a ser controlada, el sitio diana, la forma de dosis, y el programa de dosis.

La composición farmacéutica que contiene el señuelo NF-κB como un ingrediente activo es suministrada de la manera anterior y puede ser administrada por varios métodos de acuerdo con el tipo de enfermedad a controlar y al tipo de señuelo que contiene. Tomando las enfermedades isquémicas, las enfermedades inflamatorias, las enfermedades autoinmunes, la metástasis de cáncer o la invasión, y caquexia como ejemplos, la composición puede ser infundida intravascularmente, aplicada directamente al área afectada, inyectada en la lesión, o administrada en el vaso sanguíneo local en la región afectada. Como un ejemplo específico adicional, cuando PTCA es efectuado por la infartación de un órgano, la composición farmacéutica puede ser administrada en el vaso sanguíneo local simultáneamente con la intervención quirúrgica pre - ó post operatoria. Para el transplante de órgano, el material de injerto puede ser previamente tratado con la composición de la invención. Además, la composición puede estar inyectada directamente en la articulación.

La dosis del señuelo NF-κB es seleccionado con referencia a la edad del paciente y a otros factores, el tipo de enfermedad, la clase de señuelo usado, etcétera pero para intravascular, intramuscular, o administración intraarticular, por ejemplo, una unidad de dosis de 10 - 10,000 nmoles puede generalmente ser administrada una vez al día ó pocas veces al día.

Mejor modo para llevar la invención

Los siguientes ejemplos intentan describir la presente invención en detalles adicionales.

Ejemplo 1

La síntesis de señuelo NF-κB (oligonucleótido señuelo)

En un sintetizador de ADN, un oligonucleótido del señuelo NF-κB y un oligonucleótido señuelo mezclado (un oligonucleótido tiene la misma composición base como el oligonucleótido señuelo NF-κB excepto que en una secuencia aleatoria), las secuencias de nucleótidos que se muestra abajo, son sintetizados respectivamente desde S - oligonucleótidos. Esos nucleótidos fueron calentados a 80ºC durante 30 minutos y luego es permitido el enfriarse a la temperatura ambiente durante 2 horas para proporcionar ADN de doble hebra.

Oligonucleótido señuelo NF-κB

CCTTGAAGGGATTTCCCTCC

GGAACTTCCCTAAAGGGAGG

Oligonucleotido señuelo

TTGCCGTACCTGACTTAGCC

AACGGCATGGACTGAATCGG

Ejemplo 2

Producción de los preparaciones de liposomas

Fosfatidilserina, fosfatidilcolina, y colesterol, suministrado en una razón de peso de 1: 4,8: 2 (en un total de 10 mg), se disuelve en tetrahidrofurano. Usando un evaporador rotario, el tetrahidrofurano es retirado de la solución de lípido para dejar el lípido en forma de una película adherida a la pared del matraz. Esto fue adicionar 200 ml de salino (BSS; 139 mM NaCl, 5,4 mM KCl, 10 mM de Tris - HCl, pH = 7,6) conteniendo el oligonucleótido señuelo NF-κB

(0,7 mg) preparado en el Ejemplo 1 y la mezcla fue agitada y sonicada bajo las condiciones normales de proporcionar una suspensión de liposomas que contiene oligonucleótido señuelo NF-κB. Esta suspensión de vesículas de liposomas (0,5 ml, contenido de lípido 10 mg) se mezcla con virus Sendai purificado (cepa Z, 10000 unidades de hemaglutinado) expuesto a la radiación UV (110 erg/mm^2/seg) 3 minutos antes del uso y la mezcla se hace hasta 4 ml con BSS. Esta mezcla se somete a 4ºC durante 5 minutos y, luego, se somete a un zarandeo ligero a 37ºC durante 30 minutos. Después de que el virus Sendai no esta comprometido a los liposomas se elimina por centrifugación de gradiente de densidad de sacarosa, la capa más alta fue separada y su concentración fue ajustada con BSS para proporcionar una preparación de liposomas que contiene 8 μM de oligonucleótido señuelo NF-κB atrapado. Una preparación de liposomas que fue producida similarmente usando el oligonucleótido señuelo atrapado del Ejemplo 1 de forma similar en lugar del oligonucleótido señuelo de NF-κB.

Ejemplo 3

Un modelo experimental de reperfusión

(1) *Método*

Después de que las ratas SD de 9 ~ 10 semanas de edad fueron anestesiadas con pentobarbital de sodio, una cánula se inserta en la arteria carótida izquierda adyacente a la ruta y habita dentro, cerca de la válvula aórtica del corazón (cerrando la abertura de la arteria coronaria). Además, la tráquea fue canulada y el animal fue colocado sobre una respiración animada conectando la cánula de la tráquea a un respirador artificial. De allí en adelante, una incisión intercostal izquierda se hace y la rama anterior descendente izquierda del corazón de la rata se ata para producir la isquemia. Después de 30 minutos, la sutura de atadura se corta para empezar la reperfusion. Inmediatamente de allí en adelante, 1,5 ml/rata del nucleótido señuelo NF-κB atrapado liposomalmente o del nucleótido señuelo mezclado preparado en el Ejemplo 2 se administra vía una cánula que habita dentro y que cierra la válvula aórtica del corazón. Después de que el pecho es cerrado, la tráquea también se sutura y el animal se mantiene vivo. Después de 24 horas, la rata fue reanestesiada y el corazón fue enucleado y lavado con salino. El ventrículo del corazón de rata fue cortado en seis secciones que estaban teñidas con cloruro de tetrazolio (TTC). Las seis secciones se le hacen una fotografía respectivamente y se someten al análisis de imagen. El área infartada se calcula por medio de la siguiente ecuación.

Tasa de infartación (%) = La suma de las áreas de infartación de 6 secciones/La suma de las áreas de infartación de 6 secciones x 100

El análisis estadístico fue hecho por comparación múltiple (ANOVA).

(2) *Resultados*

Los resultados se presentan en la Tabla 1. En el grupo control sin tratar y el grupo tratado con señuelo mezclado, fueron encontrados infartos del miocardio en grados aproximadamente iguales. En el grupo que da el nucleótido señuelo NF-κB, el infarto fue suprimido por un 19% con una diferencia significativa de ($P < 0.01$) del grupo sin tratar y del grupo de señuelo mezclado.

TABLA 1

	GRUPO NUCLEOTIDO SEÑUELO NF-kB	GRUPO SEÑUELO MEZCLADO	GRUPO SIN TRATAR
AREA INFARTO MIOCARDIO/ AREA TOTAL	19,2%	28,1%	28,1%

Un efecto inhibitorio similar fue encontrado cuando los liposomas fueron administrados inmediatamente antes de la inducción de la infartación.

Ejemplo 4

La inhibición de metástasis de cáncer

(1) *Método*

Para ratones del sexo femenino de 7 semanas de edad de la cepa C57BL/6, células M5076 del sarcoma de células de reticulo murino, $1x10^4$ fue administrado por vía intravenosa y 24 horas después 0,2 ml (6 nmoles) de un nucleótido señuelo NF-κB preparado de la misma manera que el Ejemplo 2, fue administrado por vía intravenosa. Un grupo control recibió 0,2 ml salino de la misma manera. Sobre 14 días después de la administración intravenosa de M5076, el animal se le hace una autopsia y el número de nódulos del tumor aparentemente del hígado fue contado bajo el microscopio estereoscópico. Cada grupo constaba de 10 ratones. Análisis estadísticos fueron usados, Prueba Kruskal - Wallis y de comparación múltiple de Dunnett.

(2) *Resultados*

Mientras que el número medio de nódulos de tumor en el grupo control fue 166 con un valor de mediana de 173 (116-198), el grupo tratado con el señuelo NF-κB indicaba un número medio de 29 y un número de mediana de 27 (19-54). Por lo tanto, entre el grupo de tratamiento de señuelo NF-κB y el grupo control, una diferencia significativa fue encontrada al nivel 1%.

Ejemplo 5

La inhibición de caquexia

(1) *Método*

Usando ratones de BALB/c machos con 7 semanas de edad, una masa de tumor de 2 mm cúbico de una línea de cáncer de colon 26 murino fue trasplantada subdermalmente. Comenzando 7 días después del transplante, 0,2 ml (6 nmoles) de señuelo NF-κB o el señuelo mezclado fue administrado dentro de la masa del tumor y el peso corporal y el peso del tumor fueron determinados en serie. Al animal se le hace una autopsia sobre el día 13 y la grasa epidérmica y el músculo gastrocnemio fueron aislados y pesados. Además, el peso húmedo del cadáver del animal primativo de todos los órganos remanentes y del tumor fue determinado. El peso del tumor fue calculado de los diámetros menores y mayores de cada masa del tumor por medio de la siguiente ecuación.

$$\text{Peso del tumor (mg)} = \text{diámetro mayor} \times \text{diámetro menor}^2/2$$

Cada grupo constaba de 10 ratones. Los análisis estadísticos fueron hechos por ANOVA en un diseño y la comparación múltiple de diseño de manera y Dunnett.

(2) *Resultados*

En el grupo en que se localiza el tumor, resulta el crecimiento del tumor, resultando en un decrecimiento importante en el peso corporal, el peso de la grasa epidérmica, el peso del músculo gastrocnemio, y el peso húmedo del cadáver del animal. En el grupo del señuelo NF-κB, las mejoras fueron obtenidas, para un total del 47% del peso del cuerpo, 42% para el peso de grasa epidérmica, 60% para el peso del gastrocnemio, y 52% para el peso húmedo del cadáver del animal. Sin embargo, ninguna mejora fue encontrada en el grupo de señuelo mezclado. No había ningún efecto positivo sobre el peso del tumor.

REIVINDICACIONES

1. El uso de un señuelo NF-κB para la fabricación de un medicamento para la terapia y la profilaxis de las enfermedades relacionadas con NF-κB, en el que el señuelo NF-κB es la secuencia del nucleótido representado por SEQ ID: NO: 1, en el que las enfermedades relacionadas con NF-κB son una enfermedad seleccionada entre el grupo que consta de enfermedad inflamatoria, enfermedad isquémica, enfermedad autoinmune, metástasis de cáncer o invasión y caquexia.

2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la enfermedad relacionada con NF-κB es una enfermedad seleccionada entre el grupo que consta de enfermedad isquémica cardíaca, enfermedad isquémica del cerebro, enfermedad isquémica del pulmón, nefritis, hepatitis, insuficiencia renal aguda, esclerosis múltiple y tiroiditis de Hashimoto.

3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la enfermedad relacionada a NF-κB es un trastorno de reperfusion en enfermedad isquémica seleccionada entre un grupo que consta de enfermedad isquémica cardíaca, enfermedad isquémica del cerebro y enfermedad isquémica del pulmón.

4. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la enfermedad relacionada con NF-κB es un trastorno de reperfusión en enfermedad isquémica cardíaca.

5. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la enfermedad relacionada con NF-κB es metástasis de cáncer o invasión o caquexia.

LISTA DE SECUENCIAS

(1) SEQ ID NO: 1

(i) SECUENCIA CARÁCTERISTICA:
LONGITUD: 20 pares de bases
TIPO: ácido nucleico
TRENZADO: Doble hebra
TOPOLOGIA: lineal

(ii) TIPO DE MOLECULA: ADN sintético

(iii) SECUENCIA: SEQ ID NO:1 CCTTGAAGGG ATTTCCCTCC

(1) SEQ ID NO: 2

(i) SECUENCIA CARÁCTERISTICA:
LONGITUD: 20 pares de bases
TIPO: ácido nucleico

(ii) TIPO DE MOLECULA: ADN sintético

(iii) SECUENCIA: SEQ NO:2 TTGCCGTACC TGACTTAGCC