

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 427 171**

51 Int. Cl.:

A61K 38/10 (2006.01)

C07K 14/775 (2006.01)

A61K 38/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2006 E 06755636 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2013 EP 1896502**

54 Título: **Tratamiento de infecciones fúngicas y/o protistas**

30 Prioridad:

28.06.2005 GB 0513096

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

29.10.2013

73 Titular/es:

**A12 LIMITED (100.0%)
Manchester Incubator Building, Grafton Street
Manchester M13 9XX, GB**

72 Inventor/es:

DOBSON, CURTIS

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 427 171 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

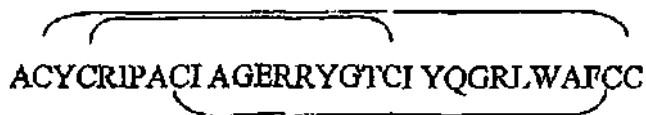
Tratamiento de infecciones fúngicas y/o protistas

- 5 La presente invención se refiere a polipéptidos con actividad antifúngica y/o antiprotista para su uso como medicamentos, y también en métodos de tratamiento.

10 Los péptidos antimicrobianos son un componente clave del sistema inmunitario innato, que contienen generalmente 20-40 aminoácidos, que tienen una carga positiva neta y que se han identificado la mayoría hasta la fecha en especies no mamíferas. Ambos de estos factores limitan su utilidad como compuestos terapéuticos en seres humanos o mamíferos. Esto se debe a dificultades en la producción comercial de dichos péptidos grandes, y el riesgo de efectos adversos de péptidos de origen no humano. En 2006, de las aproximadamente 890 secuencias enumeradas en la base de datos de péptidos antimicrobianos internacional de Trieste (<http://www.bbcm.units.it/~tossi/amsdb.html>), solamente 35 fueron de origen humano, y de estas solamente 3 son de
15 menos de 20 aminoácidos de longitud. También se han desarrollado algunos péptidos antimicrobianos sintéticos cortos. Sin embargo, estos tienen la desventaja de riesgos asociados de efectos antigénicos o tóxicos debido a su origen no humano.

20 Dichos péptidos se han clasificado en seis grupos (Bradshaw, J. P., *Biodrugs*, 2003: 17: 235-240), siendo las tres clases siguientes las más estudiadas (Bowman H. G., *Journal of Internal Medicine*, 2003: 254: 197-215):

- (i) Péptidos lineales que carecen de cisteínas y con frecuencia con una estructura anfipática α helicoidal en solución, por ejemplo LL-37 Humano (SEC ID N°: 1): -LLGDFFRKSKEKIGKEKRI VQRIKDFLRN LVPRTES;
(ii) Péptidos con 3 enlaces disulfuro, que proporcionan a los péptidos una lámina beta dimérica plana, por ejemplo, defensina α Humana: -HNP-1 (SEC ID N°: 2)



25 (iii) Péptidos con preferencia inusual en ciertos aminoácidos tales como prolina, arginina, triptófano, o histidina, por ejemplo, PR-39 de cerdo (SEC ID N°: 3): -RRRPRPPYLP RPRPPFFFP RLPPRIPPGF PPRFPPRF; o indolicidina de vaca (SEC ID N°: 4): -ILPWKWPWWP WRR.

30 Se han descubierto algunos péptidos que tienen la capacidad de inhibir el crecimiento de hongos. Los ejemplos de dichos péptidos incluyen Cecropinas, Buforinas, Pleuoridina, Pirrocoricina, metalnikowina, seperinas, AcAMP1 y AcAMP2, Histatinas, Taquiplesina II, Androctonina, Protegrina I, Defensinas α y Defensinas β , Penaeidinas, Taquicitina, Heliomicina, proteína defensina WT1, defensina alfAFP, So-d1-7, DmAMP1. Además, se ha descubierto que algunos péptidos inhiben adicionalmente protozoos (por ejemplo Megainina, y dermaseptina). Se ha mostrado
35 que otros inhiben tanto hongos como protozoos (por ejemplo Gambicina). Sin embargo, en la actualidad, el mecanismo de dichos agentes para transmitir sus actividades antifúngicas y/o antiprotozoarias no se entiende completamente.

40 Varios de los péptidos antibacterianos que se han descrito en la bibliografía científica tienen fuerte carácter catiónico, y con frecuencia consisten en restos de arginina y lisina. Sin embargo, no todos los péptidos que contienen arginina y lisina tienen actividad antimicrobiana. Por ejemplo, Azuma *et al.* (*Peptides*, 21: 327-330 (2000)) han indicado que los derivados peptídicos de apolipoproteína E tienen una fuerte acción antibacteriana, comparable con la de gentamicina. Sin embargo, el péptido de Azuma apoE₁₃₄₋₁₅₁ (18 aminoácidos de longitud) no tuvo actividad en absoluto a pesar de contener argininas en las posiciones tanto 142 como 147. De forma similar, Azuma demostró
45 que el péptido apoE₁₃₄₋₁₅₅ (22 aminoácidos de longitud) tuvo actividad antibacteriana muy baja, y el péptido apoE₁₃₄₋₁₅₉ (26 aminoácidos de longitud) tuvo actividad antibacteriana reducida en gran medida. Finalmente, Azuma *et al.* solamente investigaron la actividad antibacteriana de los péptidos derivados de apoE, y no evaluaron ningún otro efecto antimicrobiano, por ejemplo, actividad contra hongos o protistas.

50 El documento WO 02/15923 describe polipéptidos que se usan para el tratamiento de infecciones fúngicas que conducen a complicaciones cardiovasculares.

El documento WO 2005/039534 describe partículas que comprenden uno o varios polipéptidos de unión a lípidos (incluyendo dominio de unión a receptor de LDL ApoE o ApoB) y uno o más agentes bioactivos.

55 Continuando a partir de la investigación llevada a cabo por Azuma *et al.*, el inventor de la presente invención investigó la acción de ciertos polipéptidos basados en apolipoproteínas B y E, contra virus. El inventor estableció que ciertos polipéptidos tienen actividad antiviral. Los resultados de su investigación se describen en los documentos PCT/GB2004/005438 y PCT/GB2004/005360. Estos polipéptidos antivirales comprenden repeticiones en tándem, y variantes de las mismas, de los péptidos: apoE₁₄₁₋₁₄₉ (LRKLRKRL - SEC ID N°: 5) y apoB₃₃₅₉₋₃₃₆₇ (RLTRKRGLK -
60 SEC ID N°: 6) así como repeticiones de modificaciones estrechamente relacionadas de SEC ID N°: 5 o SEC ID N°: 6.

Estos péptidos derivan de o comprenden la región de unión al receptor de LDL / receptor HSPG de las apolipoproteínas E y B. Aunque el inventor no desea quedar ligado a ninguna hipótesis, considera probable que estos polipéptidos antivirales ejerzan sus acciones antivirales por varios mecanismos, estando particularmente favorecidos los que afectan a la unión viral. El inventor sugiere que la dimerización de péptidos derivados de la

5 región de unión al receptor HSPG / receptor de LDL de estas apolipoproteínas (como una repetición en tándem o variantes de la misma) es importante para un efecto antiviral.

A pesar del hecho de que los agentes antivirales no están relacionados con agentes antibacterianos debido a sus modos diferentes de acción en virus y bacterias, respectivamente, el inventor también decidió investigar si los

10 polipéptidos, basados en los péptidos antivirales analizados anteriormente, también tenían alguna propiedad antiviral. Los resultados de esta investigación se describen en el documento PCT/GB2005/000769. Para su sorpresa, el inventor descubrió que, además de la actividad antiviral, estos polipéptidos también mostraban actividad antibacteriana.

El inventor de la presente invención continuó sus investigaciones sobre estos polipéptidos basándose en las apolipoproteínas B y E. En consecuencia, a pesar del hecho de que los agentes antivirales y agentes antibacterianos no están relacionados con agentes antifúngicos y agentes que muestran actividad para otros microorganismos, debido a sus modos diferentes de acción en virus, bacterias y hongos, respectivamente, el inventor de la presente invención también decidió investigar si los polipéptidos, basados en los péptidos antivirales/antibacterianos

15 analizados anteriormente, tuvieron alguna propiedad antifúngica, o mostraron alguna actividad contra cualquier otro microorganismo.

Específicamente, el inventor se planteó si la construcción de una repetición (por ejemplo repeticiones en tándem) de péptidos derivados de la región de unión al receptor HSPG / receptor de LDL de estas apolipoproteínas puede tener

25 otros efectos antimicrobianos, por ejemplo, contra hongos u otros microorganismos, tales como protozoos. En particular, el inventor se planteó si las repeticiones de la región apoE₁₄₁₋₁₄₉ podrían mostrar inesperadamente actividad antifúngica y/o antiprotista. Para su sorpresa, descubrió que los polipéptidos, como se definen posteriormente, muestran actividad antifúngica, y también actividad contra otros microorganismos, además de las actividades antivirales y antibacterianas, que se habían demostrado previamente.

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona la reivindicación 1.

Por la expresión “derivado o análogo del mismo”, los inventores entienden un polipéptido dentro del que se reemplazan restos de aminoácidos por restos (aminoácidos naturales, aminoácidos no naturales o miméticos de

35 aminoácidos) con propiedades de cadena principal peptídica o cadenas laterales similares. Adicionalmente, uno o ambos terminales de dichos péptidos pueden protegerse por grupos protectores N y C terminales, por ejemplo, grupos con propiedades similares a los grupos acetilo o amida. Se apreciará que la secuencia de aminoácidos puede variarse, truncarse o modificarse una vez que se forme el polipéptido final o durante el desarrollo de los péptidos repetidos (por ejemplo, el nonúmero).

Los polipéptidos de acuerdo con la invención comprenden dímeros o polímeros de péptidos ligados N terminal a C terminal de una manera que se conocería por un experto en la materia como una repetición en tándem. En consecuencia, a no ser que el contexto dicte otra cosa, cuando se hace referencia a “repeticiones en tándem” en el presente documento, se entiende una repetición de péptidos que son, o derivan de, una región de unión al receptor

40 HSPG de una apolipoproteína. Dichas repeticiones en tándem pueden ser homodímeros (o polímeros de un único péptido) o pueden comprender un heterodímero (o polímero o péptidos relacionados) como se ha analizado anteriormente.

La expresión “péptidos derivados de” como se usa en el presente documento pretende describir o incluir péptidos de la región de unión al receptor HSPG de una apolipoproteína que se han modificado. La modificación adecuada puede incluir sustitución, adición o delección de aminoácidos. El péptido derivado o péptido modificado se dispone como una repetición en tándem de acuerdo con el primer aspecto de la invención. Sorprendentemente, y de forma completamente contraria a las expectativas, se ha mostrado que los polipéptidos, derivados o análogos de los

50 mismos de acuerdo con el primer aspecto de la invención muestran actividad antifúngica y/o antiprotista.

Cuando se usa en el presente documento la expresión “un truncamiento del mismo”, se entiende que el polipéptido de acuerdo con la invención o el péptido constituyente se reduce en tamaño por retirada o delección de uno o más aminoácidos. La reducción de aminoácidos puede ser por retirada de restos del extremo C o N terminal del polipéptido o puede ser por delección de uno o más aminoácidos dentro de los péptidos constituyentes.

60

Los inventores han descubierto previamente que los polipéptidos como se han definido anteriormente tienen actividad antiviral y antibacteriana. Sin embargo para la sorpresa de los inventores, cuando se ensayaron los polipéptidos de acuerdo con el primer aspecto en hongos y protistas, también mostraron eficacia antifúngica y también actividad contra protistas, como se muestra en los ejemplos. Por lo tanto, los inventores creen que han

65 mostrado por consiguiente una nueva indicación médica para estos polipéptidos.

El medicamento de acuerdo con el primer aspecto de la invención puede usarse en el tratamiento médico de seres humanos o para su uso veterinario. El medicamento se usa preferentemente para tratar infecciones fúngicas de seres humanos y otros mamíferos.

- 5 El polipéptido usado para prevenir o tratar infecciones fúngicas y/o protistas deriva preferentemente de la misma especie que el sujeto que se trate. Cuando ese sujeto es un ser humano se prefiere que el polipéptido se base en repeticiones derivadas de apolipoproteínas humanas.

10 Por la expresión "infección fúngica", se entiende una infección con, o provocada por, un hongo. Las infecciones que pueden tratarse incluyen: blastomicosis, coccidiomicosis, criptococosis, histoplasmosis, esporotricosis, cromoblastomicosis, lobomicosis, dermatofitosis, dermatomicosis, onicomosis, piedra, micetoma, fusariosis, pitiriasis versicolor, tinea barbae, tinea capitis, tinea corporis, tinea cruris, tinea favosa, tinea nigra, tinea pedis, feohifomicosis, rinosporidiosis, aspergilosis, queratitis micótica, candidiasis.

15 Por la expresión "infección de protista", se entiende una infección con, o provocada por, un protista. Las enfermedades provocadas por infección con *Protista* incluyen giardiasis y otros trastornos gastrointestinales incluyendo disentería y diarrea amébrica, leishmaniasis cutánea y visceral, enfermedad de Chagas, coccidiosis, infección por *Ichthyophthirius multifiliis*, tricomoniasis, enfermedad del sueño Africana, mareas rojas, toxoplasmosis, malaria y queratitis microbiana, incluyendo queratitis por *Acanthamoeba*.

20 En general, los agentes antivirales, tales como aciclovir, ribavirina o enfuvirtida (T-20), casi nunca son útiles contra infecciones antifúngicas debido a sus modos de acción completamente diferentes. De forma similar, los agentes antifúngicos, tales como Butenafina, Butoconazol o Naftifina, casi nunca son útiles contra infecciones virales. En consecuencia, el inventor de la presente invención se sorprendió mucho de que los polipéptidos de acuerdo con el primer aspecto de la invención mostraran eficacia antiviral y antibacteriana, y también actividad contra infecciones fúngicas y/o protistas. Era completamente inesperado que los péptidos de acuerdo con la invención tuvieran actividad entre reinos, es decir actividad en el Reino Monera (bacterias y virus) y el Reino Hongos, y también el Reino Protista. El inventor se sorprendió de que los péptidos de acuerdo con la invención tuvieran dicha versatilidad y un intervalo tan amplio de actividad, ya que esto casi nunca sucede.

30 Aunque el inventor no desea quedar ligado a ninguna hipótesis, ha sugerido que el mecanismo antifúngico/antiprotista de la acción por los polipéptidos de acuerdo con la invención, puede implicar un efecto perjudicial directo al hongo o protista, mediado a través de la membrana, o dirigiendo a un sitio dentro del hongo o protista. Además, también es posible el bloqueo de la unión o entrada de parásitos intracelulares (por ejemplo, *Plasmodium*) en células hospedadoras. Posiblemente es por estas razones que se ha descubierto solamente un número sorprendentemente pequeño de secuencias peptídicas (es decir las definidas por el primer aspecto de la invención) que sean eficaces contra hongos y/o protistas.

40 La mayoría de los polipéptidos de acuerdo con la invención son sorprendentemente activos como agentes antifúngicos y/o antiprotistas, y también agentes antivirales y agentes antibacterianos. Es posible que en algunas realizaciones de la invención los péptidos puedan mostrar combinaciones de las actividades antimicrobianas anteriores. Por ejemplo, los péptidos pueden mostrar actividad antifúngica o antiprotista (y diversas combinaciones de actividad antibacteriana y antiviral). Los polipéptidos preferidos de acuerdo con el primer aspecto muestran actividad antifúngica y antiprotista y además actividad antibacteriana y/o actividad antiviral. Resultará evidente que esta actividad cuádruple mostrada por los polipéptidos es muy ventajosa, ya que pueden usarse para prevenir o tratar infecciones fúngicas, infecciones protistas y también infecciones virales y bacterianas, preferentemente, de forma simultánea.

50 Los polipéptidos de acuerdo con el primer aspecto de la invención pueden comprender repeticiones de péptidos derivados de una región de unión al receptor Heparán Sulfato Proteoglicano (HSPG) de apolipoproteína B humana o apolipoproteína E humana. Se prefiere que el polipéptido de acuerdo con el primer aspecto de la invención comprenda una repetición en tándem (como se ha definido anteriormente) de péptidos derivados de un grupo B de dominio de unión al receptor de LDL de apolipoproteína B, como se define por Law y Scott (J. Lipid Res. 1990, 31: 1109-20), o como alternativa, de un grupo B de dominio de unión al receptor de LDL de apolipoproteína E (J. Lipid Res. 1995, 36: 1905-1918). El grupo B de dominio de unión al receptor de LDL de apolipoproteína B puede localizarse dentro de una región de unión al receptor HSPG de apolipoproteína B, y el grupo B del dominio de unión al receptor de LDL de apolipoproteína E de apolipoproteína E puede localizarse dentro de un dominio de unión de HSPG de apolipoproteína E.

60 El inventor realizó experimentos exhaustivos para evaluar la actividad antifúngica y antiprotista de péptidos de apolipoproteínas y derivados de los mismos. Se puso particular atención en los péptidos y derivados de ApoE y ApoB. El inventor descubrió que la secuencia monomérica de apoE₁₄₁₋₁₄₉ (véase Tabla 1 y SEC ID N°: 5); el apoB₃₃₅₉₋₃₃₆₇ (véase Tabla 1 y SEC ID N°: 6) y el apoB₃₃₅₉₋₃₃₆₇ modificado (véase Tabla 1 y SEC ID N°: 7) no tuvo actividad antifúngica detectable. Sin embargo, sorprendentemente, el inventor descubrió que las repeticiones de dichos péptidos (es decir, polipéptidos de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención), muestran actividad antifúngica y/o antiprotista. Los Ejemplos 1 y 4 ilustran la eficacia antifúngica de los polipéptidos de

acuerdo con la invención y los Ejemplos 2 y 5 ilustran la actividad antiprotista de los polipéptidos de acuerdo con la invención.

5 Aunque el inventor no desea quedar ligado a ninguna hipótesis, el inventor cree que los restos de aminoácidos catiónicos en los péptidos apoE₁₄₁₋₁₄₉ (basados en SEC ID N°: 5) y péptidos apoB₃₃₅₉₋₃₃₆₇ (basados en SEC ID N°: 6) y péptidos apoB₃₃₅₉₋₃₃₆₇ modificados (basados en SEC ID N°: 7) cuando están en forma de repeticiones en tándem permiten que se produzca actividad antifúngica y actividad antiprotista. El inventor también ha establecido que ciertos derivados de estos péptidos tienen además actividad antifúngica y/o antiprotista, incluyendo modificaciones y truncamientos de las secuencias peptídicas.

10 El inventor llevó a cabo algún análisis detallado de polipéptidos con actividad antifúngica y antiprotista y en particular los basados en repeticiones de péptidos derivados de la región de unión al receptor Heparán Sulfato Proteoglicano (HSPG) de apolipoproteína B o apolipoproteína E. El inventor produjo un alineamiento de secuencia entre los aminoácidos de apoE₁₄₁₋₁₄₉ (es decir el nonúmero de SEC ID N°: 5), alineados con los aminoácidos de apoB₃₃₅₉₋₃₃₆₇ (es decir el nonúmero de SEC ID N°: 6) y también la forma modificada de apoB₃₃₅₉₋₃₃₆₇ (es decir el nonúmero de SEC ID N°: 7). El alineamiento de secuencias se muestra en la Tabla 1. Se apreciará que estos tres nonúmeros, o derivados de los mismos, se repiten en los polipéptidos de acuerdo con la presente invención para formar al menos un 18mero, que puede estar opcionalmente truncado.

20 **Tabla 1: Análisis de secuencias peptídicas eficaces que muestran propiedades antifúngicas/antiprotistas**

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
L	R	K	L	R	K	R	L	L	-	apoE (141-149) – SEC ID N°: 5
-	R	L	T	R	K	R	G	L	K	apoB (3359-3367) – SEC ID N°: 6
-	L	R	T	R	K	R	G	R	K	apoB (3359-3367) modificado – SEC ID N°: 7

Los restos indicados son los mismos restos en apoB 3359-3367 y apoE (141-149)

25 A la luz de estos datos de alineamiento, el inventor se dio cuenta de que había un motivo de aminoácidos recurrente (conservado) en cada uno de los polipéptidos antifúngicos que comprenden repeticiones en tándem de un péptido derivado de una región de unión al receptor Heparán Sulfato Proteoglicano (HSPG) de apolipoproteína B (apoB₃₃₅₉₋₃₃₆₇ (SEC ID N°: 6)), o la apolipoproteína B modificada (apoB₃₃₅₉₋₃₃₆₇ (SEC ID N°: 7)), o apolipoproteína E (apoE₁₄₁₋₁₄₉ (SEC ID N°: 5)), o un truncamiento de la misma. Este motivo corresponde a un tripéptido: Arginina-Lisina-Arginina (RKR), que se encuentra en los restos de aminoácidos designados: 4, 5, 6 de SEC ID N°: 5, SEC ID N°: 7 y SEC ID N°: 6. El inventor se dio cuenta de que todos los polipéptidos de acuerdo con la invención que mostraban actividad antifúngica y/o antiprotista comprendían estos motivos RKR.

30 El polipéptido de acuerdo con la invención comprende al menos dos motivos RKR (es decir el polipéptido comprende una repetición en tándem de péptidos que comprenden motivos RKR).

35 Se apreciará que los polipéptidos de acuerdo con la presente invención comprenden al menos dos o más motivos RKR (es decir un motivo RKR por repetición). En situaciones en las que el polipéptido comprenda una repetición trimérica (3x), o repetición tetramérica (4x), o un número aún mayor de repeticiones, el polipéptido comprende preferentemente al menos tres o al menos cuatro motivos RKR, respectivamente.

40 Los péptidos preferidos comprenden dos motivos RKR y consisten en 18 aminoácidos o menos.

45 En una realización de la invención, el polipéptido de acuerdo con el primer aspecto puede comprender una repetición dimérica del péptido que comprende el motivo RKR y preferentemente tiene la fórmula I:

$$\{abcRKRxyz\} + \{a'b'c'RKRx'y'z'\}$$

50 donde a, b, c, a', b', c', x, y, z, x', y', z' son restos de aminoácidos, y donde el polipéptido comprende el péptido abcRKRxyz y péptido a'b'c'RKRx'y'z' que son repeticiones de SEC ID N°: 5, SEC ID N°: 6 o SEC ID N°: 7 y derivados de las mismas. Dichos derivados pueden comprender SEC ID N°: 5, SEC ID N°: 6 o SEC ID N°: 7, donde al menos un resto de aminoácido de ese péptido, distinto de los motivos RKR, puede reemplazarse por una Arginina (R), Tirosina (Y), Metionina (M), Isoleucina (I), Fenilalanina (F), Triptófano (W), Cisteína (C) o un derivado de los mismos. El péptido también puede comprender una sustitución de Histidina (H).

55 Se prefiere que las sustituciones de aminoácidos sean con un resto de Arginina (R), Fenilalanina (F) o Triptófano (W) y más preferentemente, un resto de Triptófano (W), o un derivado del mismo.

Convenientemente, uno o más, más convenientemente dos o más, y aún más convenientemente tres o más restos

de aminoácidos pueden reemplazarse por una Arginina (R), Tirosina (Y), Metionina (M), Isoleucina (I), Fenilalanina (F), Triptófano (W), Cisteína (C) o derivado del mismo. En una realización de la invención se prefiere que cuatro o más, más preferentemente cinco o más, y aún más preferentemente, seis o más restos de aminoácidos del polipéptido de acuerdo con el primer aspecto de la invención puedan reemplazarse por estos aminoácidos o un derivado de los mismos. Preferentemente, el resto reemplazado o sustituido es el primer, segundo, tercer, séptimo, octavo, noveno, décimo, undécimo, duodécimo, decimosexto, decimoséptimo o decimoctavo resto del péptido definido por la fórmula I.

El polipéptido de acuerdo con la invención puede comprender 18 aminoácidos (o derivados de los mismos) y corresponder por lo tanto a la secuencia definida por la fórmula I con o sin las sustituciones analizadas anteriormente. En este caso, la posición de aminoácido 1 corresponde a a; la posición 2 corresponde a b, la posición 3 corresponde a c, la posición 4 corresponde al aminoácido R (del motivo RKR), y así sucesivamente.

Sin embargo, el inventor ha descubierto sorprendentemente que los polipéptidos truncados basados en fórmula I también tienen eficacia como agentes antifúngicos y/o agentes antiprotistas. En consecuencia, los polipéptidos preferidos o derivados de los mismos pueden tener menos de 18 aminoácidos. Por ejemplo, algunos polipéptidos de acuerdo con el primer aspecto de la invención pueden ser de 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10 o menos aminoácidos de longitud. Las deleciones se realizan preferentemente en las posiciones 1, 2, 8, 9, 10, 11, 17 y/o 18 del polipéptido definido por fórmula I.

El inventor ha descubierto sorprendentemente también que los polipéptidos basados en fórmula I, pero que tienen restos de aminoácidos adicionales, también tienen eficacia como agentes antifúngicos/antiprotistas. En consecuencia, los polipéptidos preferidos o derivados de los mismos pueden tener más de 18 aminoácidos. Por ejemplo, algunos polipéptidos de acuerdo con el primer aspecto de la invención pueden ser de 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o más aminoácidos de longitud. Pueden realizarse adiciones al N o C terminal o en el núcleo del polipéptido. Pueden realizarse adiciones antes del resto "a" (es decir en el extremo N terminal del polipéptido), o antes de "a" (es decir, en el núcleo del polipéptido), como se define en fórmula I. Pueden realizarse adiciones después del resto "z" (es decir en el núcleo del péptido) o después de "z" (en el extremo C terminal del péptido), como se define en fórmula I.

Sin embargo, la adición se realiza preferentemente en la posición 0, 1, 2, 8, 9, 10, 11, 17 y/o 18 del péptido definido por fórmula I. Más preferentemente, se realizan adiciones antes de la posición 0 del péptido, es decir se añaden aminoácidos al extremo N terminal antes del primer aminoácido en el resto "a" definido por fórmula I.

El polipéptido de acuerdo con fórmula I puede comprender preferentemente los siguientes aminoácidos:

a y a' = se selecciona de forma independiente de Arginina (R); Tirosina (Y); Metionina (M); Isoleucina (I); Fenilalanina (F); Triptófano (W); Leucina (L); Lisina (K); Histidina (H); Cisteína (C); o se suprime;

b y b' = se selecciona de forma independiente de Arginina (R); Tirosina (Y); Metionina (M); Isoleucina (I); Fenilalanina (F); Triptófano (W); Leucina (L); Lisina (K); Cisteína (C); o se suprime;

c y c' = se selecciona de forma independiente de Arginina (R); Tirosina (Y); Metionina (M); Isoleucina (I); Fenilalanina (F); Triptófano (W); Leucina (L); Lisina (K); Histidina (H); Cisteína (C); Treonina (T); o se suprime;

x y x' = se selecciona de forma independiente de Arginina (R); Tirosina (Y); Metionina (M); Isoleucina (I); Fenilalanina (F); Triptófano (W); Leucina (L); Lisina (K); Histidina (H); Cisteína (C), Glicina (G); o se suprime;

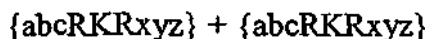
y y y' = se selecciona de forma independiente de Arginina (R); Tirosina (Y); Metionina (M); Isoleucina (I); Fenilalanina (F); Triptófano (W); Leucina (L); Lisina (K); Cisteína (C); Histidina (H); o se suprime;

z y z' = se selecciona de forma independiente de Arginina (R); Tirosina (Y); Metionina (M); Isoleucina (I); Fenilalanina (F); Triptófano (W); Leucina (L); Lisina (K); Cisteína (C); Histidina (H); o se suprime.

El polipéptido de fórmula I puede comprender al menos un aminoácido adicional, que puede seleccionarse de forma independiente de Arginina (R); Tirosina (Y); Metionina (M); Isoleucina (I); Fenilalanina (F); Triptófano (W); Leucina (L); Lisina (K); Histidina (H). Preferentemente, el aminoácido adicional se añade antes del aminoácido en la posición "a" en el péptido de fórmula I, es decir al extremo N terminal.

Por lo tanto, se apreciará que el polipéptido de acuerdo con la invención puede comprender un 18mero de {abcRKRxyz} y {a'b'c'RKRx'y'z'}, en el que abc, a'b'c', xyz y x'y'z' se definen como anteriormente, o un truncamiento de los mismos. Se apreciará que, por ejemplo, a puede ser diferente de a', b puede ser diferente de b', c puede ser diferente de c' y así sucesivamente.

El polipéptido de acuerdo con el primer aspecto puede ser preferentemente un homodímero de fórmula II:



donde a, b, c, x, y y z son como se ha definido para fórmula I.

5 Como con el polipéptido de fórmula I, el polipéptido de fórmula II puede comprender al menos un aminoácido adicional que puede seleccionarse de forma independiente de Arginina (R); Tirosina (Y); Metionina (M); Isoleucina (I); Fenilalanina (F); Triptófano (W); Leucina (L); Lisina (K); Histidina (H). Preferentemente, el aminoácido adicional se añade antes del aminoácido en la posición "a" en el péptido de fórmula II, es decir al extremo N terminal.

Por lo tanto, se apreciará que el polipéptido de acuerdo con la invención comprende un 18mero de {abcRKRxyz} y {abcRKRxyz}, en el que abc y xyz se definen como anteriormente, o un truncamiento de los mismos.

10 El polipéptido definido por fórmula II preferentemente comprende los siguientes aminoácidos:

a = se selecciona de forma independiente de Arginina (R); Tirosina (Y); Metionina (M); Isoleucina (I); Fenilalanina (F); Triptófano (W); Cisteína (C); o se suprime;

15 b = se selecciona de forma independiente de Arginina (R); Tirosina (Y); Metionina (M); Isoleucina (I); Fenilalanina (F); Triptófano (W); Cisteína (C); o se suprime;

c = se selecciona de forma independiente de Fenilalanina (F); Triptófano (W); Cisteína (C); o se suprime;

x = se selecciona de forma independiente de Fenilalanina (F); Triptófano (W); Cisteína (C); o se suprime;

y = se selecciona de forma independiente de Fenilalanina (F); Triptófano (W); Cisteína (C); o se suprime;

20 z = se selecciona de forma independiente de Arginina (R); Tirosina (Y); Metionina (M); Isoleucina (I); Fenilalanina (F); Triptófano (W); Cisteína (C); o se suprime.

Estos polipéptidos preferidos pueden comprender al menos un aminoácido adicional, que puede ser Fenilalanina (F) o Triptófano (W) o Leucina (L). Preferentemente, el aminoácido adicional se añade antes del aminoácido en la posición "a" en el polipéptido de fórmula II, es decir en el extremo N terminal.

25 Los inventores también han apreciado que los polipéptidos pueden emplearse de acuerdo con la invención que comprende más de solamente una repetición dimérica en tándem (2x) de un péptido derivado de una región de unión al receptor Heparán Sulfato Proteoglicano (HSPG) de apolipoproteína B o apolipoproteína E, o un truncamiento de los mismos. Por ejemplo, los polipéptidos que comprenden una repetición trimérica (3x) o repetición tetramérica (4x), o un número aún mayor de repeticiones de un péptido derivado de una región de unión al receptor Heparán Sulfato Proteoglicano (HSPG) de apolipoproteína B o apolipoproteína E pueden emplearse como agentes antifúngicos y/o antirotistas útiles.

35 En consecuencia, se prefiere que el polipéptido pueda tener fórmula III:



donde a, b, c, x, y y z son como se ha definido anteriormente con referencia a fórmula I o II, y donde n es igual a 2, 3, 4 o 5, o más.

40 Otros polipéptidos preferidos pueden comprender repeticiones del péptido un 18mero (o truncamiento del mismo) definido por fórmula I (por ejemplo, repeticiones de un heterodímero de los nonámeros que comprende el péptido de fórmula I).

45 Se prefiere más que el polipéptido pueda comprender una repetición de apoE₁₄₁₋₁₄₉ (SEC ID N°: 5), o derivados y truncamientos del mismo. Dichos péptidos representan una realización importante de la invención. Por lo tanto, se proporciona uso de un polipéptido, derivado o análogo del mismo que comprende una repetición del péptido apoE₁₄₁₋₁₄₉ (SEC ID N°: 5) o un truncamiento del mismo; o una repetición de una variante del péptido apoE₁₄₁₋₁₄₉ en la que al menos un resto de Leucina (L) se reemplaza por Triptófano (W), Arginina (R), Lisina (K), Tirosina (Y) o Cisteína (C) o Fenilalanina (F), para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección fúngica y/o protista, o contaminación.

50 Por "una repetición del péptido apoE₁₄₁₋₁₄₉", los inventores entienden un polipéptido que comprende una repetición de la secuencia peptídica: LRKLRKRL (SEC ID N°: 5), es decir un nonámero. El polipéptido preferentemente comprende la secuencia de aminoácidos: LRKLRKRLRLKLRKRL (SEC ID N°: 8), es decir un 18mero, que es un dímero de repetición en tándem de SEC ID N°: 5. SEC ID N°: 8 también se denomina en el presente documento GIN 1 o GIN1p (donde p significa protección N terminal (por ejemplo por un grupo acetilo), y protección C terminal (por ejemplo por un grupo amida)). GIN 1p también se denomina en el presente documento MU 10.

60 Por "un truncamiento del mismo", los inventores entienden que la repetición (por ejemplo el 18mero de SEC ID N°: 8) se reduce en tamaño por la retirada de aminoácidos. La reducción de aminoácidos puede ser por retirada de restos del extremo C y/o N terminal o puede ser por delección de uno o más aminoácidos dentro del núcleo del polipéptido (por ejemplo los aminoácidos 2-17 de SEC ID N°: 8).

65 El inventor ha identificado que Triptófano (W), Arginina (R), Lisina (K), Tirosina (Y), Cisteína (C) o Fenilalanina (F) pueden sustituirse por Leucina en repeticiones en tándem de apoE₁₄₁₋₁₄₉, y que dichos polipéptidos tienen actividad

antifúngica/antiprotista sorprendente.

Se prefiere más que los polipéptidos comprendan un polipéptido, derivado o análogo del mismo que comprenda una repetición dimérica de apoE₁₄₁₋₁₄₉ o un truncamiento de la misma, caracterizado porque al menos un resto de Leucina (L) del dímero de SEC ID N°: 8 se reemplaza por un resto de Triptófano (W), o una Fenilalanina (F).

Se prefiere más que al menos un resto de Leucina (L) del dímero de SEC ID N°: 8 se reemplace por un resto de Triptófano (W).

Como se analiza en más detalle posteriormente, SEC ID N°: 8 puede manipularse con varias sustituciones y deleciones diferentes para realizar polipéptidos con actividad antifúngica y/o antiprotista. Se prefiere que el polipéptido de acuerdo con la invención tenga al menos dos sustituciones seleccionadas de forma independiente de: sustituciones de Triptófano (W), Arginina (R), Lisina (K), Tirosina (Y), Cisteína (C) o Fenilalanina (F), y más preferentemente tres o más sustituciones. Se prefiere que estas sustituciones múltiples sean con Triptófano (W), Arginina (R), Lisina (K), Tirosina (Y), o Fenilalanina (F) y se prefiere más que haya múltiples sustituciones con Triptófano (W).

Además de una o más sustituciones de L con K, R, Y, F, C o W, se prefiere que al menos un aminoácido más (preferentemente al menos un resto de Leucina más) se reemplace con Arginina (R), Tirosina (Y), Metionina (M), Isoleucina (I), Fenilalanina (F) o Triptófano (W). Se prefiere particularmente que dicha sustitución adicional sea F o W.

El inventor también ha apreciado que pueden emplearse polipéptidos de acuerdo con la invención que comprenden más de solamente una repetición en tándem dimérica de ApoE₁₄₁₋₁₄₉ o un truncamiento o variante de la misma. Por ejemplo, puede emplearse un trímero o tetrámero o un mayor número de repeticiones como agentes antifúngicos y/o antiprotistas.

Los polipéptidos pueden sintetizarse de modo que se añadan a los mismos más aminoácidos. Por ejemplo, pueden añadirse uno, dos, tres o más aminoácidos al extremo C o N terminal o un péptido de SEC ID N°: 8 o un derivado de dicho péptido como se ha definido anteriormente. Como alternativa, el polipéptido puede comprender una repetición en tándem de un péptido que sea mayor que los nueve aminoácidos de SEC ID N°: 5. Dichos péptidos pueden tener aminoácidos añadidos al extremo N terminal, C terminal y/o entre el 9° y 10° aminoácidos de SEC ID N°: 8. Se prefiere más que el aminoácido se añada al C terminal y también entre el 9° y 10° aminoácidos de SEC ID N°: 8. Se apreciará que dichos péptidos pueden modificarse después como se ha descrito anteriormente para polipéptidos derivados de SEC ID N°: 8.

El polipéptido sustituido puede comprender 18 aminoácidos (o derivados de los mismos) y corresponden por lo tanto a la longitud completa de una repetición en tándem dimérica de apoE₁₄₁₋₁₄₉. Sin embargo, los inventores han descubierto sorprendentemente que algunos polipéptidos truncados seleccionados basados en SEC ID N°: 8 también tienen eficacia como agentes antifúngicos y/o antiprotistas. En consecuencia, los polipéptidos preferidos o derivados de los mismos pueden tener menos de 18 aminoácidos. Por ejemplo, algunos polipéptidos de acuerdo con el segundo aspecto de la invención pueden ser de 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10 o menos aminoácidos de longitud.

Se apreciará que las formas modificadas de W, Y, R, K, C o F pueden sustituirse en la repetición en tándem de apoE₁₄₁₋₁₄₉ con varias variantes de aminoácidos que pueden conocerse por los expertos en la materia. Dichos polipéptidos aún tendrán actividad antifúngica y/o antiprotista siempre que la modificación no altere significativamente sus características químicas. Por ejemplo, los hidrógenos en las aminas de cadenas laterales de R o K pueden reemplazarse con grupos de metileno (-NH₂ → -NH(Me) o -N(Me)₂).

Otros polipéptidos preferidos de acuerdo con la invención (que comprenden repeticiones en tándem de péptidos derivados de apoE₁₄₁₋₁₄₉) pueden comprender una de las siguientes secuencias de aminoácidos:

(a) WRKWRKRWWWWRKRKRWW (SEC ID N°: 9). Este polipéptido corresponde a una repetición dimérica en tándem de longitud completa de apoE₁₄₁₋₁₄₉ (SEC ID N°: 8) con todas las Leucinas sustituidas por restos de Triptófano. Este polipéptido se designa GIN 7 o MU 4 cuando se hace referencia a él en el presente documento.

(b) WRKWRKRWRKWRKR (SEC ID N°: 10). Este polipéptido corresponde a la repetición dimérica en tándem de longitud completa de apoE₁₄₁₋₁₄₉ (SEC ID N°: 8) con todas las Leucinas sustituidas por restos de Triptófano y truncada por la escisión de los aminoácidos 9, 10, 17 y 18, es decir es un 14mero. Este polipéptido se designa GIN 32 cuando se hace referencia a él en el presente documento.

(c) WRKWRKRWWLRKLRKRL (SEC ID N°: 11). Este polipéptido corresponde a la repetición dimérica en tándem de longitud completa de apoE₁₄₁₋₁₄₉ (SEC ID N°: 8) con un subconjunto de Leucinas sustituidas por restos de Triptófano, es decir, es un 18mero. Este polipéptido se designa GIN 34 cuando se hace referencia a él en el presente documento.

(d) YRKYRKRYYYRKRYKRY (SEC ID N°: 12). Este polipéptido corresponde a la repetición dimérica en tándem de longitud completa de apoE₁₄₁₋₁₄₉ (SEC ID N°: 8) con todas las Leucinas sustituidas por restos

(z) HRKHRKRHHHRKHRKRHH (SEC ID N°: 34). Este polipéptido corresponde a la repetición dimérica en tándem de longitud completa de apoE₁₄₁₋₁₄₉ (SEC ID N°: 8) con todas las Leucinas sustituidas por restos de Histidina, es decir es un 18mero. Este polipéptido se designa MU 19 cuando se hace referencia a él en el presente documento.

5 En la mayoría de las realizaciones preferidas, los polipéptidos de la invención (que comprenden repeticiones en tándem de péptidos derivados de apoE₁₄₁₋₁₄₉) comprenden una de las siguientes secuencias de aminoácidos:

10 (i) WRKWRKRWWWRKWRKRWW (SEC ID N°: 9). Este polipéptido corresponde a una repetición dimérica en tándem de longitud completa de apoE₁₄₁₋₁₄₉ (SEC ID N°: 8) con todas las Leucinas sustituidas por restos de Triptófano. Este polipéptido se designa GIN 7 o MU 4 cuando se hace referencia a él en el presente documento;

15 (ii) FRKFRKRFFFFRKRKRFF (SEC ID N°: 15). Este polipéptido se designa MU 7 cuando se hace referencia a él en el presente documento;

(iii) LRKLRKRLLLRKLKRLL (SEC ID N°: 8), es decir un 18mero, que es un dímero de repetición en tándem de SEC ID N°: 4. SEC ID N°: 8 también se denomina en el presente documento GIN 1 o GIN1p (donde p significa protección N terminal (por ejemplo por un grupo acetilo) y protección C terminal (por ejemplo por un grupo de amida). GIN 1p también se denomina en el presente documento MU 10; y

20 (iv) NVRKWRKRLLLRKLKRLL (SEC ID N°: 26). Este polipéptido corresponde a SEC ID N°: 4 con los restos L en las posiciones 1 y 4 sustituidos con restos W. Este polipéptido se designa MU 114 cuando se hace referencia a él en el presente documento.

25 De acuerdo con otra realización de la invención los polipéptidos preferidos comprenden repeticiones de péptidos derivados de una región de unión al receptor HSPG de apolipoproteína B, o una variante o truncamiento de los mismos.

30 El polipéptido, derivado o análogo del mismo puede comprender una repetición que deriva de un grupo B de dominio de unión al receptor de LDL de apolipoproteína B. Dicho polipéptido comprende una repetición del péptido apoB₃₃₅₉₋₃₃₃₆₇ (SEC ID N°: 6) o un truncamiento o variante del mismo.

35 El polipéptido de acuerdo con la invención puede ser una repetición dimérica en tándem de apoB₃₃₅₉₋₃₃₆₁ (SEC ID N°: 6) con la secuencia de aminoácidos: RLTRKRGLKRLTRKRGLK, es decir una un 18mero (SEC ID N°: 36).

40 Los péptidos de acuerdo con la invención también pueden estar truncados como se define en el presente documento. La reducción de aminoácidos puede ser por retirada de restos del extremo C y/o N terminal, o puede ser por delección de uno o más aminoácidos dentro del núcleo del péptido (es decir aminoácidos 2-17 de SEC ID N°: 36).

45 Se prefiere que los polipéptidos de acuerdo con la presente realización comprendan al menos dos motivos RKR, o más si el polipéptido es un trímero, o tetrámero, y así sucesivamente.

50 Los polipéptidos preferidos de acuerdo con la presente realización comprenden la repetición dimérica en tándem del péptido apoB₃₃₅₉₋₃₃₆₇ (es decir el polipéptido de SEC ID N°: 36) o un truncamiento del mismo, caracterizado porque se ha reemplazado al menos un resto de aminoácido, distinto de los motivos RKR, por un resto de Glicina (G), Treonina (T), Histidina (H), Triptófano (W), Arginina (R) o Leucina (L) o derivados de los mismos.

55 Convenientemente, uno o más, más convenientemente, dos o más, y aún más convenientemente, tres o más restos de aminoácidos pueden reemplazarse por un resto de Glicina (G), Treonina (T), Histidina (H), Triptófano (W), Arginina (R) o Leucina (L) o derivado del mismo. Preferentemente, cuatro o más, más preferentemente, cinco o más, y aún más preferentemente, seis o más restos de aminoácidos pueden reemplazarse por estos aminoácidos o derivados de los mismos. Preferentemente, el resto reemplazado o sustituido es el primer, segundo, tercero, séptimo, octavo, noveno, décimo, undécimo, duodécimo, decimosexto, decimoséptimo o decimoctavo resto de SEC ID N°: 36.

60 Preferentemente, el polipéptido de acuerdo con el tercer aspecto comprende el polipéptido de SEC ID N°: 36 o un truncamiento del mismo, caracterizado porque al menos un resto de aminoácido se ha reemplazado por un resto de Triptófano (W), Arginina (R) o Leucina (L) o derivado del mismo.

65 Convenientemente, uno o más, más convenientemente, dos o más, y aún más convenientemente, tres o más restos de aminoácidos pueden reemplazarse por un resto de Triptófano (W), Arginina (R) o Leucina (L) o derivado del mismo. Preferentemente, cuatro o más, más preferentemente, cinco o más, y aún más preferentemente, seis o más restos de aminoácidos pueden reemplazarse por un resto de Triptófano (W), Arginina (R) o Leucina (L) o derivado del mismo. Preferentemente, el resto reemplazado o sustituido es el primer, segundo, tercero, séptimo, octavo y/o noveno resto de la secuencia de aminoácidos repetida de apoB₃₃₅₉₋₃₃₆₇, o combinaciones de los mismos.

El polipéptido de acuerdo con la invención puede comprender 18 aminoácidos (o derivados de los mismos) y corresponder por lo tanto a la longitud completa de SEC ID N°: 36 con o sin las sustituciones analizadas

anteriormente. Sin embargo, los inventores han descubierto sorprendentemente que los polipéptidos truncados basados en SEC ID N°: 36 también tienen eficacia como agentes antifúngicos y/o antiprotistas. En consecuencia, los polipéptidos preferidos o derivados de los mismos pueden tener menos de 18 aminoácidos. Por ejemplo, algunos polipéptidos de acuerdo con el tercer aspecto de la invención pueden ser de 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10 o menos aminoácidos de longitud. Las deleciones se realizan preferentemente en las posiciones 1, 2, 8, 9, 10, 11, 17 y/o 18 de SEC ID N°: 36.

Otro polipéptido preferido de acuerdo con la invención puede comprender una de las siguientes secuencias de aminoácidos:

- a) RTRKRGRTRKRGR (SEC ID N°: 37). Este polipéptido se designa GIN 36 cuando se hace referencia a él en el presente documento;
- b) LRKRKLLRKRKRL (SEC ID N°: 38). Este polipéptido se designa GIN 37 cuando se hace referencia a él en el presente documento;
- c) LRKRKRLRKLXRKRLR (SEC ID N°: 39). Este polipéptido se designa GIN 38 cuando se hace referencia a él en el presente documento;
- d) WRWRKRWRKWRWRKRWRK (SEC ID N°: 40). Este polipéptido se designa GIN 33 cuando se hace referencia a él en el presente documento;
- e) LLRKLKRLLLRKLKRL (SEC ID N°: 41). Este polipéptido se designa MU 24 cuando se hace referencia a él en el presente documento;
- f) RRWRKRWRKWRWRKRWRK (SEC ID N°: 42). Este polipéptido se designa MU 28 cuando se hace referencia a él en el presente documento;
- g) KRWRKRWRKWRVJRKRWRK (SEC ID N°: 43). Este polipéptido se designa MU 29 cuando se hace referencia a él en el presente documento;
- h) LRWRKRWRKWRWRKRWRK (SEC ID N°: 44). Este polipéptido se designa MU 30 cuando se hace referencia a él en el presente documento;
- i) HRWRKRWRKWRWRKRWRK (SEC ID N°: 45). Este polipéptido se designa MU 31 cuando se hace referencia a él en el presente documento;
- j) RWRKRWRKWRWRKRWRK (SEC ID N°: 46). Este polipéptido se designa MU 32 cuando se hace referencia a él en el presente documento;
- k) RRWRKRWRKRWRWRKRWRK (SEC ID N°: 47). Este polipéptido se designa MU 33 cuando se hace referencia a él en el presente documento;
- l) LRWRKRWRKLRWRKRWRK (SEC ID N°: 48). Este polipéptido se designa MU 35 cuando se hace referencia a él en el presente documento;
- m) HRWRKRWRKHRWRKRWRK (SEC ID N°: 49). Este polipéptido se designa MU 36 cuando se hace referencia a él en el presente documento;
- n) RWRKRWRKRVVRKRVTRK (SEC ID N°: 50). Este polipéptido se designa MU 37 cuando se hace referencia a él en el presente documento;
- o) RWRKRGRKRWRKRGRK (SEC ID N°: 51). Este polipéptido se designa MU 69 cuando se hace referencia a él en el presente documento;
- p) RWRKRWRKWRWRKRWRK (SEC ID N°: 52). Este polipéptido se designa MU 71 cuando se hace referencia a él en el presente documento;
- q) RKRKGWKWRKRGWKW (SEC ID N°: 53). Este polipéptido se designa MU 73 cuando se hace referencia a él en el presente documento;
- r) RLTRKRGRLTRKRG (SEC ID N°: 54). Este polipéptido se designa MU 74 cuando se hace referencia a él en el presente documento; y
- s) WRWRKRWRKWRWRKRWRK (SEC ID N°: 55). Este polipéptido se designa MU 27 cuando se hace referencia a él en el presente documento.

Los derivados de polipéptidos de acuerdo con la invención pueden usarse para tratar infecciones fúngicas y/o protistas. Dichos derivados pueden aumentar o reducir la semivida *in vivo* del polipéptido. Los ejemplos de derivados capaces de aumentar la semivida de polipéptidos de acuerdo con la invención incluyen derivados peptoides de los polipéptidos, derivados de aminoácidos D de los polipéptidos e híbridos péptido-peptoide.

Los polipéptidos de acuerdo con la invención pueden someterse a degradación por varios medios (tales como actividad proteasa en sistemas biológicos). Dicha degradación puede limitar la biodisponibilidad de los polipéptidos y de este modo la capacidad de los polipéptidos para conseguir su función biológica. Hay una amplia serie de técnicas bien establecidas por las que los derivados que tienen estabilidad potenciada en contextos biológicos pueden diseñarse y producirse. Dichos derivados polipeptídicos pueden tener biodisponibilidad mejorada como resultado de resistencia aumentada a degradación mediada por proteasa. Preferentemente, un derivado o análogo adecuado para su uso de acuerdo con la invención es más resistente a proteasa que el péptido del que deriva.

Preferentemente, el polipéptido puede hacerse más resistente a proteasa protegiendo el extremo N y/o C terminal. Por ejemplo, el extremo N terminal puede protegerse por un grupo de acetilo, o por un grupo de alquilo o arilo, o un grupo de alquil-CO o aril-CO, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente. El extremo C terminal puede protegerse por un grupo de amida o por un grupo de amida sustituida.

La resistencia a proteasa de un derivado polipeptídico y el polipéptido del que deriva puede evaluarse por medio de ensayos de degradación proteica bien conocidos. Los valores relativos de resistencia a proteasa para el derivado polipeptídico y polipéptido pueden después compararse.

5 Los derivados peptoides de los polipéptidos de la invención pueden diseñarse fácilmente a partir del conocimiento de la estructura del polipéptido de acuerdo con el primer, segundo o tercer aspecto de la invención. Puede usarse software disponible en el mercado para desarrollar derivados peptoides de acuerdo con protocolos bien establecidos.

10 Los retropeptoides (en los que todos los aminoácidos se reemplazan por restos peptoides en orden inverso) también pueden asemejarse a los polipéptidos antibacterianos derivados de apolipoproteínas. Se espera que un retropeptido se una en la dirección opuesta en el surco de unión a ligando, en comparación con un péptido o híbrido peptoide-péptido que contiene un resto de peptoide. Como resultado, las cadenas laterales de los restos de peptoide pueden apuntar en la misma dirección que las cadenas laterales en el péptido original.

15 Una realización adicional de una forma modificada de polipéptido de acuerdo con la invención comprende formas de aminoácido D del polipéptido. La preparación de péptidos usando aminoácidos D en lugar de aminoácidos L reduce en gran medida cualquier degradación no deseada de dicho agente por procedimientos metabólicos normales, reduciendo las cantidades de agente que es necesario administrar, junto con la frecuencia de su administración.

20 También se prevén otras modificaciones en secuencias polipeptídicas y están dentro del alcance de la invención reivindicada, es decir las que se producen durante o después de la traducción, por ejemplo por acetilación, amidación, carboxilación, fosforilación, escisión proteolítica o enlace con un ligando.

25 El inventor cree que los polipéptidos, derivados o análogos de acuerdo con la invención pueden usarse en la prevención o tratamiento de cualquier infección fúngica o protista. De acuerdo con una realización preferida de la invención pueden tratarse especies médicamente importantes (por ejemplo animales y seres humanos) de acuerdo con el primer, segundo o tercer aspectos de la invención para prevenir o tratar una infección provocada por un hongo. Por el término "hongo" se entiende cualquiera de los numerosos organismos eucariotas del reino Fungi. Estos tienden a carecer de clorofila, y pueden variar en forma de unicelular a multicelular, y pueden ser hifas filamentosas ramificadas que producen con frecuencia cuerpos fructíferos. Por lo tanto, el hongo puede ser filamentosos.

30 Los ejemplos de especies fúngicas, que provocan infecciones fúngicas médicamente importantes (por ejemplo en seres humanos o en situaciones veterinarias), y que pueden tratarse por los péptidos de acuerdo con la invención pueden seleccionarse de forma independiente de un grupo que consiste en: *Chytridiomycota*; *Zygomycota*; *Ascomycota*; *Basidiomycota*; líquenes; *Deuteromycota*; *Mitosporidia*; y *Straminipila*.

35 Los *Chytridiomycota* preferidos contra los que los péptidos de acuerdo con la invención pueden tener actividad pueden seleccionarse de forma independiente de un grupo que consiste en: *Neocallimasticales*; *Blastocladales*; *Chytridiales*; *Spizellomycetales*; y *Monoblepharidales*.

40 Los *Zygomycota* preferidos contra los que los péptidos de acuerdo con la invención pueden tener actividad pueden seleccionarse de forma independiente de: *Mucorales*; o *Entomophthorales*.

45 Los *Basidiomycota* preferidos contra los que los péptidos son activos pueden seleccionarse de forma independiente de un grupo que consiste en: *Sporidiales*, y *Hymenomycetes*. Los esporidiales preferidos pueden incluir *Cryptococcus neoformans*, y los *Hymenomycetes* preferidos pueden incluir *Malassezia* spp.

50 Los *Mucorales* preferidos contra los que los péptidos de acuerdo con la invención son activos pueden seleccionarse de forma independiente de un grupo que consiste en: *Mucoraceae*; *Absidia*; *Apophysomyces*; *Mucor*; *Rhizomucor*; *Syncephalastraceae*; *Mortierellaceae*; *Saksenaaceae*; *Thamnidaceae*; y *Cunninghamellaceae*.

55 Los *Mucoraceae* preferidos contra los que los péptidos son activos pueden incluir *Rhizopus*, por ejemplo, *Rhizopus arrhizus*. Los *Absidia* preferidos incluyen *Absidia corymbifera*. Los *Apophysomyces* preferidos incluyen *Apophysomyces elegans*. Los *Syncephalastraceae* preferidos incluyen *Syncephalastrum racemosum*. Los *Saksenaaceae* preferidos incluyen *Saksena vasisformis*. Los *Thamnidaceae* preferidos incluyen *Cokeromyces recurvatus*. Los *Cunninghamellaceae* preferidos incluyen *Cunninghamella bertholletiae*.

60 Los *Entomophthorales* preferidos contra los que los péptidos de acuerdo con la invención son activos pueden seleccionarse de forma independiente de un grupo que consiste en: *Basidiobolaceae*; *Entomophthoraceae*; *Completoiriaceae*; *Ancylistaceae*; *Meristacraceae*; y *Neozygitaceae*. Los *Basidiobolaceae* preferidos incluyen *Basidiobolus ranarum* y *Lacazia loboi*. Los *Ancylistaceae* preferidos incluyen *Conidiobolus coronatus* y *Conidiobolus incongruus*.

65

Los *Ascomycota* preferidos contra los que los péptidos son activos pueden seleccionarse de forma independiente de un grupo que consiste en: *Ascomycetes* y *Endomycetes*.

5 Los *Ascomycetes* preferidos contra los que los péptidos de acuerdo con la invención son activos pueden seleccionarse de forma independiente de un grupo que consiste en: *Onygenales*; *Histoplasma* spp.; *Onygenaceae*; *Laboulbeniomycetes*; *Protoascomycetes*; *Euascomycetes*; *Chaetothyriales*; *Ascomycotina*; *Paracoccidioides*; *Cladosporium*; *Endomycetes*; *Saccharomycetales*; *Dipodascaceae*; y *Saccharomycetaceae*.

10 Los *Onygenales* preferidos incluyen *Arthrodermataceae*, por ejemplo, *Epidermophyton* spp.; *Microsporium* spp. y *Trichophyton* spp. Los *Histoplasma* spp. preferidos incluyen *Histoplasma capsulatum*. Los *Euascomycetes* preferidos puede seleccionarse de forma independiente de un grupo que consiste en *Bipolaris* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Coccidioides posadasii*, *Curvularia* spp., *Fonsecaea*, *Leptosphaeria* spp., *Madurella*, *Neotestudina* spp., *Phialophora*, *Piedraia* spp., *Pseudallescheria*, *Pyrenochaeta*, *Scedosporium* spp., *Scopulariopsis* spp. y *Sporothrix schenckii*. Los *Chaetothyriales* preferidos incluyen *Exophiala* spp. y *Wangiella* spp.

15 Los *Ascomycotina* preferidos incluyen *Acremonium* spp. Los *Paracoccidioides* preferidos incluyen *Paracoccidioides brasiliensis*. Los *Endomycetes* preferidos incluyen *Saccharomycetales*, incluyendo *Dipodascaceae* y *Saccharomycetaceae*. Los *Dipodascaceae* preferidos incluyen *Dipodascus* y *arthroconidia*.

20 Los *Saccharomycetaceae* más preferidos contra los que los péptidos de acuerdo con la invención son activos pueden seleccionarse de forma independiente de un grupo que consiste en: *Candida*; *Eurotiales*; e *Hypocreales*.

25 Los ejemplos de *Candida* spp. preferidos contra los que los péptidos de acuerdo con la invención pueden ser activos pueden seleccionarse de forma independiente de un grupo que consiste en: *Candida tropicalis*; *Candida glabrata*; *Candida parapsilosis*; *Candida krusei*; *Candida lusitanae*; y más preferentemente, *Candida albicans*. Una *Candida albicans* más preferida es *Candida albicans* 6862.

30 Los *Eurotiales* preferidos incluyen *Aspergillus* spp. Los *Aspergillus* preferidos contra los que los péptidos de acuerdo con la invención pueden ser activos pueden seleccionarse de forma independiente de un grupo que consiste en: *Aspergillus flavus*; *Aspergillus fumigatus*; *Aspergillus glaucus*; *Aspergillus nidulans*; *Aspergillus niger*; y *Aspergillus terreus*. Un *A. fumigatus* más preferido es AF293.

35 Los *Hypocreales* preferidos incluyen *Fusarium* spp. Los *Fusarium* preferidos contra los que los péptidos de acuerdo con la invención pueden ser activos pueden seleccionarse de forma independiente de un grupo que consiste en: *Fusarium solani*; *Fusarium oxysporum*; y *Fusarium chlamydosporum*. Los *Fusarium* spp. más preferidos incluyen *Fusarium* spp 5889 o *Fusarium* spp 6507.

40 Los polipéptidos, derivados o análogos de acuerdo con la invención pueden usarse en el tratamiento contra cualquier protista, o infección protista, o contaminación con los mismos. Por el término "protista", los inventores entienden cualquiera de los numerosos organismos eucariotas generalmente unicelulares del reino Protista. Sin embargo, se apreciará que algunos protistas son multicelulares. El protista puede ser un protozoo. Algunas formas de Protistas son responsables de provocar enfermedad, especialmente en seres humanos.

45 Por ejemplo, los protistas (o Protocistas) preferidos contra los que los péptidos de acuerdo con la presente invención son eficaces pueden seleccionarse de forma independiente de un grupo que consiste en: *Chlorophyta* (Algas Verdes); *Phaeophyta* (Algas Pardas); *Pyrrophyta* (Dinoflagelados); *Chrysophyta* (Diatomeas); *Rhodophyta* (Algas Rojas); *Charophyta* (Caraceas); y *Euglenophyta* (Euglena).

50 Más ejemplos de protistas preferidos incluyen organismos dentro del Filo *Apicomplexa*, tales como, organismos seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en: *Coccidia*; *Hemogregarina* spp.; *Eimeria*; *Isospora*; *Sarcocystis cruzi*; *Toxoplasma* spp.; *Cyptosporidium* spp.; y *Cyclospora cayetanensis*.

55 Más ejemplos preferidos incluyen *Haemosporoina*. Los *Haemosporoina* más preferidos incluyen *Plasmodium* spp. Se apreciará que *Plasmodium* spp. es el protista responsable de portar y transmitir la malaria, una enfermedad que provoca millones de muertes anualmente. Los *Plasmodium* spp preferidos pueden seleccionarse de forma independiente de un grupo que consiste en *Plasmodium vivax*; *Plasmodium malariae*; *Plasmodium ovale*; y más preferentemente, *Plasmodium falciparum*.

60 Los *Isospora* preferidos incluyen *Isospora belli*. Los *Toxoplasma* spp. preferidos incluyen *Toxoplasma gondii*. Los *Cyptosporidium* spp. preferidos incluyen *Cyptosporidium parvum*.

Más ejemplos preferidos de protistas contra los que los péptidos de acuerdo con la presente invención son eficaces pueden incluir organismos dentro del filo *myxozoa*, por ejemplo, *Myxobolus cerebralis*.

65 Más ejemplos preferidos de protistas contra los que los péptidos de acuerdo con la presente invención son eficaces pueden incluir organismos dentro del filo *Ciliophora*. Los *Ciliophora* preferidos contra los que los péptidos de acuerdo con la presente invención son eficaces pueden seleccionarse de forma independiente de un grupo que consiste en:

Ichthyophthirius multifiliis; *Trichodina* sp. y los que están dentro de la Clase *Litostomatea*, incluyendo *Balantidium coli*.

Más ejemplos preferidos de protistas contra los que los péptidos de acuerdo con la presente invención son eficaces pueden incluir organismos dentro del Filo *Sarcomastigophora*. Estos organismos pueden incluir: (i) los que están dentro del subfilo *Mastigophora* (los flagelados); y (ii) los que están dentro del subfilo *Sarcodina*.

Los ejemplos preferidos de organismos dentro del subfilo *Mastigophora* pueden seleccionarse de forma independiente de un grupo que consiste en *Chilomastix mesnili*; *Dientamoeba fragilis*; *Trichomonas vaginalis*; *Giardia lamblia*; *Cryptobia salmositica*; *Leishmania* spp.; y *Trypanosoma* spp., por ejemplo, *Trypanosoma cruzi*.

Los ejemplos preferidos de organismos dentro del subfilo *Sarcodina* pueden seleccionarse de forma independiente de un grupo que consiste en: *Entamoeba histolytica*; y ameba de vida libre, por ejemplo, *Naegleris fowleri*, *Balamutzia mandrillaris*, y *Acanthamoeba* spp. Los *Acanthamoeba* spp. preferidos contra los que los péptidos de acuerdo con la presente invención son eficaces pueden incluir organismos que pueden seleccionarse de forma independiente de un grupo que consiste en: *A. astronyxis*; *A. comandoni*; *A. divionensis*; *A. griffini*; *A. hatchetti*; *A. healyi*; *A. jacobsi*; *A. lenticulata*; *A. culbertsoni*; *A. lugdunensis*; *A. mauritaniensis*; *A. palestinensis*; *A. pearcei*; *A. polyphaga*; *A. pustulosa*; *A. quina*; *A. rhyodes*; *A. royreba*; *A. terricola*; *A. triangularis*; *A. tubiashi*; *A. polyphaga*; y *A. castellanii*.

El inventor realizó experimentos (Ejemplo 1) para determinar la actividad antifúngica contra los hongos de ensayo *Aspergillus fumigatus* AF293, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus*, *Candida albicans* 6862, *Fusarium* spp 5889, y *Fusarium* spp 6507. La actividad antifúngica de los polipéptidos de acuerdo con la invención puede verse en la Tabla 2. Por lo tanto, los polipéptidos de acuerdo con la invención muestran actividad antifúngica contra al menos uno, preferentemente al menos dos, y más preferentemente todos de *Aspergillus* spp. *Candida* spp., y *Fusarium* spp. Preferentemente, los polipéptidos de acuerdo con la invención muestran actividad antifúngica contra todos de *Aspergillus*, *Candida albicans* 6862, *Fusarium* spp 5889, y *Fusarium* spp 6507.

Los inventores han descubierto que MU4, MU10 y MU114 son particularmente activos contra *Aspergillus* spp., en particular, *A. fumigatus*. AF293, *Aspergillus niger* y *Aspergillus terreus*. Además, los inventores han descubierto que MU4, MU10 y MU114 son particularmente eficaces contra *Candida* spp., y en particular, *Candida albicans*. Además, los inventores descubrieron que MU4, MU10 y MU114 son particularmente eficaces contra *Fusarium* spp., y en particular, *F. graminearum*.

Además de ensayar la actividad de polipéptidos que se ha desvelado en el presente documento que destruyen hongos, el inventor también realizó experimentos (Ejemplo 2) para determinar la actividad antiprotista contra los protistas de ensayo, es decir *Acanthamoeba polyphaga* (trofozoos). Como puede verse en la Tabla 3, los tres péptidos de acuerdo con la invención (MU4, MU7, MU10 y MU114 en ensayo) fueron reactivos contra *Acanthamoeba*, y en particular, *Acanthamoeba polyphaga*.

Se describen aplicaciones antifúngicas y antiprotistas preferidas adicionales en los Ejemplos 4 y 5 respectivamente.

Los polipéptidos de acuerdo con la invención pueden usarse para tratar infecciones fúngicas y/o protistas como una monoterapia (es decir uso del polipéptido como el único antimicrobiano) o en combinación con otros compuestos o tratamientos usados en terapia antifúngica o antiprotista. Por ejemplo, los polipéptidos pueden combinarse con agentes antifúngicos convencionales tales como: Amorolfina, Butenafina, Naftifina, Terbinafina, Flucitosina, Fluconazol, Butoconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Ravuconazol, Voriconazol, Clotrimazol, Econazol, Miconazol, Oxiconazol, Sulconazol, Terconazol, Tioconazol, Nicomicina Z, Caspofungina, Micafungina (FK463), Anidulafungina (LY303366), Anfotericina B. (AmB), Complejo Lipídico de AmB, Dispersión Coloidal de AmB, AmB Liposomal, Suspensión Oral de AmB, Nistatina Liposomal, Nistatina Tópica, Pimaricina, Griseofulvina, Ciclopiroxolamina, Haloprogina, Tolnaftato, Undecilenato.

Como alternativa los polipéptidos pueden combinarse con agentes antiprotistas convencionales tales como: isetionato de propamidina, brolina, imidazoles (por ejemplo, miconazol), aminoglicósidos tópicos (por ejemplo neomicina) y antisépticos tópicos (por ejemplo polihexametilen biguanida), clorhexidina propamidina, Cloroquina, Fansidar (Pirimetamina, Sulfadoxina), Amodiaquina Quinina/Quinidina, Halofantrina, Mefloquina, Artemeter/Artesunato, Malarone, Cloroquina, Proguanilo y Doxiciclina.

Los polipéptidos de acuerdo con la invención pueden formularse en composiciones que tienen varias formas diferentes dependiendo, en particular, de la manera en que vaya a usarse el polipéptido. Por lo tanto, por ejemplo, la composición puede estar en forma de un polvo, comprimido, cápsula, líquido, pomada, crema, gel, hidrogel, aerosol, pulverización, micela, parche transdérmico, liposoma o cualquier otra forma adecuada que pueda administrarse a una persona o animal. Se apreciará que el vehículo de la composición de la invención debería ser uno que se tolere bien por el sujeto al que se proporciona, y preferentemente permite el suministro de los polipéptidos o derivados a un tejido diana.

Las composiciones que comprenden polipéptidos, agentes, ácidos nucleicos o derivados de acuerdo con la

invención pueden usarse de varias maneras. Por ejemplo, puede requerirse administración oral en cuyo caso el compuesto puede estar contenido dentro de una composición que puede, por ejemplo, ingerirse por vía oral en forma de un comprimido, cápsula o líquido. Como alternativa, la composición puede administrarse por vía sistémica mediante inyección al torrente sanguíneo. Las inyecciones pueden ser intravenosa (embolada o infusión) o subcutánea (embolada o infusión). Los compuestos pueden administrarse por inhalación (por ejemplo por vía intranasal).

Las composiciones que comprenden polipéptidos de acuerdo con la invención pueden administrarse por vía oral o administrarse por vía sistémica. Además, las composiciones pueden administrarse por aerosol, por ejemplo, usando un atomizador, que puede administrarse por vía nasal, o mediante un inhalador a través de los pulmones. Como alternativa, las composiciones pueden aplicarse por vía tópica, por ejemplo, en forma de una crema o gel. La administración tópica es útil cuando un sujeto para tratar tiene una infección cutánea bacteriana. La composición puede aplicarse por vía intravaginal (por ejemplo, si se requiere proteger el sujeto de enfermedades de transmisión sexual) o por vía rectal.

Los polipéptidos y derivados de los mismos también pueden incorporarse dentro de un dispositivo de liberación lenta o retardada. Dichos dispositivos pueden, por ejemplo, insertarse en o bajo la piel, y el compuesto puede liberarse a lo largo de semanas o incluso meses. Dichos dispositivos pueden ser particularmente ventajosos cuando se requiera tratamiento a largo plazo con un polipéptido o derivado de acuerdo con la invención y que normalmente requeriría administración frecuente (por ejemplo al menos inyección diaria).

Se apreciará que la cantidad de un polipéptido derivado que se requiere se determina por su actividad biológica y biodisponibilidad que a su vez depende del modo de administración, las propiedades físico químicas del polipéptido, agente, ácido nucleico derivado empleado y si el polipéptido, agente, ácido nucleico o derivado se usa como una monoterapia o en una terapia combinada. La frecuencia de administración también se verá influida por los factores anteriormente mencionados y particularmente la semivida del polipéptido, agente, ácido nucleico o derivado dentro del sujeto que se trate.

Las dosificaciones óptimas para administrar pueden determinarse por los expertos en la materia, y variarán con el polipéptido particular en uso, la fuerza de la preparación, el modo de administración, el tipo de infección que se trate o se prevenga y el avance de la enfermedad. Factores adicionales que dependan del sujeto particular que se trate darán como resultado la necesidad de ajustar dosificaciones, incluyendo la edad, peso, sexo, dieta del sujeto y el momento de administración.

Un experto en la materia apreciará que un conocimiento de la CI_{50} de los polipéptidos le permitirá calcular la concentración de polipéptido en una formulación particular y también la cantidad de un polipéptido que debería administrarse a un sujeto que necesite tratamiento. El inventor ha descubierto que los polipéptidos, y derivados de los mismos, de acuerdo con la invención preferentemente tienen una eficacia para inhibir el crecimiento fúngico de modo que su valor de CI_{50} es de aproximadamente $75 \mu\text{M}$ o menos, más preferentemente, aproximadamente $60 \mu\text{M}$ o menos, aún más preferentemente, aproximadamente $50 \mu\text{M}$ o menos, y aún más preferentemente, aproximadamente $40 \mu\text{M}$ o menos. Sin embargo, se prefiere que el valor de CI_{50} sea aproximadamente $30 \mu\text{M}$ o menos, más preferentemente, aproximadamente $20 \mu\text{M}$ o menos, y más preferentemente aproximadamente $10 \mu\text{M}$ o menos. De hecho, en el caso de al menos algunos de los péptidos de acuerdo con la invención, el inventor se sorprendió mucho al establecer que podían obtenerse valores de CI_{50} de aproximadamente $5 \mu\text{M}$ o menos, e incluso de aproximadamente $2,5 \mu\text{M}$ o menos (por ejemplo MU4). El técnico experto apreciará cómo pueden calcularse los valores de CI_{50} para hongos.

Los polipéptidos, y derivados de los mismos, de acuerdo con la invención preferentemente tienen una eficacia para inhibir el crecimiento de protistas de modo que su valor de CI_{50} sea de aproximadamente $250 \mu\text{M}$ o menos. Se prefiere más que el valor de CI_{50} para inhibir el crecimiento de protistas sea de aproximadamente $100 \mu\text{M}$ o menos, más preferentemente, aproximadamente $50 \mu\text{M}$ o menos, y más preferentemente, aproximadamente $40 \mu\text{M}$ o menos. Como anteriormente, el técnico experto apreciará cómo pueden calcularse los valores de CI_{50} para protistas.

Pueden usarse procedimientos conocidos, tales como los empleados convencionalmente por la industria farmacéutica (por ejemplo, experimentación *in vivo*, ensayos clínicos, etc.), para establecer formulaciones específicas de polipéptidos o derivados de acuerdo con la invención y regímenes terapéuticos precisos (tales como dosis diarias y la frecuencia de administración).

Generalmente, puede usarse una dosis diaria de entre $0,01 \mu\text{g/kg}$ de peso corporal y $0,5 \text{g/kg}$ de peso corporal de polipéptidos o derivados de acuerdo con la invención para la prevención y/o tratamiento de una infección viral, dependiendo de qué polipéptido, agente, ácido nucleico o derivado específico se use. Más preferentemente, la dosis diaria está entre $0,01 \text{mg/kg}$ de peso corporal y 200mg/kg de peso corporal, y más preferentemente, entre aproximadamente 1mg/kg y 100mg/kg .

Las dosis diarias pueden proporcionarse como una única administración (por ejemplo una única inyección diaria).

Como alternativa, el polipéptido o derivado del mismo usado puede requerir la administración dos veces o más durante un día. Como ejemplo, los polipéptidos de acuerdo con la invención pueden administrarse como dos (o más dependiendo de la gravedad de la afección) dosis diarias de entre 25 mg y 7000 mg (es decir suponiendo un peso corporal de 70 kg). Un paciente que recibe tratamiento puede tomar una primera dosis tras despertarse y después una segunda dosis por la tarde (si tiene un régimen de dos dosis) o a 3 o 4 intervalos horarios a continuación. Como alternativa, puede usarse un dispositivo de liberación lenta para proporcionar dosis óptimas a un paciente sin la necesidad de administrar dosis repetidas.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un polipéptido o derivado de acuerdo con la invención y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, la cantidad del polipéptido o derivado del mismo es una cantidad de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 800 mg. En otra realización, la cantidad del polipéptido, agente, ácido nucleico o derivado es una cantidad de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg. En otra realización, la cantidad del polipéptido o derivado es una cantidad de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 250 mg. En otra realización, la cantidad del polipéptido o derivado es una cantidad de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 60 mg. En otra realización, la cantidad del polipéptido o derivado es una cantidad de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20 mg.

La presente invención proporciona un proceso para realizar una composición farmacéutica que comprende combinar una cantidad terapéuticamente eficaz de un polipéptido o derivado del mismo de acuerdo con la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" es cualquier cantidad de un polipéptido o derivado de acuerdo con la invención que, cuando se administra a un sujeto proporciona prevención y/o tratamiento de una infección fúngica y/o protista. Un "sujeto" puede ser un vertebrado, mamífero, animal doméstico o ser humano.

Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" como se denomina en el presente documento es cualquier vehículo fisiológico conocido por los expertos habituales en la materia útil para formular composiciones farmacéuticas.

En una realización preferida, el vehículo farmacéutico es un líquido y la composición farmacéutica está en forma de una solución. En otra realización, el vehículo farmacéuticamente aceptable es un sólido y la composición está en forma de un polvo o comprimido. En una realización adicional, el vehículo farmacéutico es un gel y la composición está en forma de una crema o similares.

Un vehículo sólido puede incluir una o más sustancias, que también pueden actuar como agentes saboríferos, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, cargas, emolientes, adyuvantes de compresión, aglutinantes o agentes disgregantes de comprimidos; también puede ser un material encapsulante. En polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que está en mezcla con el polipéptido o derivado activo finamente dividido. En comprimidos, el polipéptido o derivado activo se mezcla con un vehículo que tenga las propiedades de compresión necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados. Los polvos y comprimidos preferentemente contienen hasta el 99% del polipéptido o derivado activo. Los vehículos sólidos adecuados incluyen, por ejemplo, fosfato cálcico, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, polivinilpirrolidona, ceras de fusión baja y resinas de intercambio iónico.

Se usan vehículos líquidos al preparar soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires y composiciones presurizadas. El polipéptido o derivado activo puede disolverse o suspenderse en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, un disolvente orgánico, una mezcla de ambos o aceites o grasas farmacéuticamente aceptables. El vehículo líquido puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados tales como solubilizantes, emulsionantes, tampones, conservantes, edulcorantes, agentes saboríferos, agentes de suspensión, agentes espesantes, colorantes, reguladores de la viscosidad, estabilizadores u osmorreguladores. Los ejemplos adecuados de vehículos líquidos para administración oral y parenteral incluyen agua (que contiene parcialmente aditivos como anteriormente, por ejemplo derivados de celulosa, preferentemente solución de carboximetilcelulosa sódica), alcoholes (incluyendo alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos, por ejemplo glicoles) y sus derivados, y aceites (por ejemplo aceite de coco fraccionado y aceite de cacahuete). Para administración parenteral, el vehículo también puede ser un éster oleoso tal como etil oleato e isopropil miristato. Los vehículos líquidos estériles son útiles en composiciones de forma líquida estéril para administración parenteral. El vehículo líquido para composiciones presurizadas puede ser hidrocarburo halogenado u otro propulsor farmacéuticamente aceptable.

Pueden utilizarse composiciones farmacéuticas líquidas que son soluciones o suspensiones estériles, por ejemplo, por inyección intramuscular, intratecal, epidural, intraperitoneal, intravenosa y particularmente subcutánea, intracerebral o intracerebroventricular. El polipéptido derivado puede prepararse como una composición sólida estéril que puede disolverse o suspenderse en el momento de administración usando agua estéril, solución salina u otro medio inyectable estéril apropiado. Se pretende que los vehículos incluyan aglutinantes necesarios e inertes, agentes de suspensión, lubricantes, saboríferos, edulcorantes, conservantes, colorantes y recubrimientos.

Los polipéptidos o derivados de acuerdo con la invención pueden administrarse por vía oral en forma de una

solución o suspensión estéril que contenga otros solutos o agentes de suspensión (por ejemplo, suficiente solución salina o glucosa para hacer la solución isotónica), sales biliares, goma arábiga, gelatina, sorbitán monooleato, polisorbato 80 (ésteres de oleato de sorbitol y sus anhídridos copolimerizados con óxido de etileno) y similares.

5 Los polipéptidos también pueden administrarse por vía oral en forma de composición líquida o sólida. Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, cápsulas, gránulos, comprimidos y polvos, y formas líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires y suspensiones. Las formas útiles para administración parenteral incluyen soluciones estériles, emulsiones y suspensiones.

10 Los polipéptidos o derivados pueden usarse para tratar cualquier mamífero, por ejemplo, ser humano, ganado, mascotas, para evitar que se produzca infección.

Como ejemplo, los polipéptidos o derivados de acuerdo con la invención pueden usarse para evitar infecciones por candida. Cuando este sea el caso el medicamento puede formularse como una crema y puede usarse en forma de un pesario.

Como ejemplo adicional, los polipéptidos o derivados de acuerdo con la invención pueden usarse para prevenir infecciones de "pie de atleta". Cuando este sea el caso el medicamento puede formularse como una crema y puede aplicarse al área afectada de la piel.

20 Como ejemplo adicional, los polipéptidos o derivados de acuerdo con la invención pueden usarse para prevenir o tratar malaria. Cuando se usan para prevenir infección entonces se prefiere administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del polipéptido (por ejemplo aproximadamente 10 mg del polipéptido) a la piel del sujeto en una composición adecuada, por ejemplo, mediante una crema, loción o aerosol. Se apreciará que existen métodos que se dirigen a prevenir o tratar malaria en seres humanos. Uno de dichos métodos de tratamiento (o régimen) consiste en administrar por vía intravenosa el compuesto quinina a un paciente. La dosis de carga es de aproximadamente 15 mg/kg de base de quinina en aproximadamente 10 mg/kg de solución salina normal o 5% de dextrosa, y se inyecta al sujeto durante un periodo de aproximadamente 4 horas. Después se administran por infusión dosis de mantenimiento posteriores de aproximadamente 8,3 mg/kg de base de quinina al paciente o sujeto durante 4 horas, y cada 8 horas, hasta que sea posible una administración de quinina oral. En pacientes que requieran más de 72 horas de tratamiento intravenoso, la dosis puede reducirse a aproximadamente 5,6 mg de base por kg proporcionada cada 8 horas. El inventor de la presente invención cree que los péptidos de acuerdo con la invención pueden usarse por sí solos, o junto con, o como un complemento de, regímenes de tratamiento de malaria existentes. Por ejemplo, pueden añadirse cantidades terapéuticamente eficaces (por ejemplo aproximadamente 10 mg) del péptido de acuerdo con la invención a la solución de quinona para inyectar en el sujeto. El péptido de acuerdo con la invención puede administrarse o no por vía oral. Sin embargo, se prefiere que los péptidos no se administren por vía oral.

40 El inventor se ha dado cuenta de que los polipéptidos de acuerdo con la invención también pueden utilizarse para varios otros usos antimicrobianos (en un contexto clínico o de otro modo). Por ejemplo, además de administrar los polipéptidos a un paciente, o animal, se pueden usar para recubrir superficies y objetos para evitar o tratar contaminación fúngica y/o protista.

45 Por lo tanto, en un aspecto adicional se proporciona un método *ex vivo* para prevenir y/o tratar una contaminación fúngica y/o protista que comprende recubrir un objeto o una superficie que lo necesite con una cantidad de un polipéptido de acuerdo con la invención, que sea eficaz para destruir o prevenir el crecimiento de hongos y/o protistas.

50 Se apreciará que el polipéptido puede ser particularmente útil para recubrir superficies u objetos que se requiera que sean asépticos. Como se ha analizado anteriormente, muchos de los polipéptidos tienen la ventaja de que son antifúngicos, antiprotistas, y además, también antivirales y antibacterianos. En consecuencia, el polipéptido tendrá un efecto antimicrobiano muy amplio a lo largo de varios reinos. Además, como se analiza en más detalle posteriormente, los polipéptidos pueden adherirse a superficies y son por tanto eficaces durante periodos de tiempo más largos.

55 Los polipéptidos pueden usarse para recubrir cualquier objeto o dispositivo que se use en una situación médica o biológica, tal como un dispositivo médico, y para lo que puede ser importante prevenir una contaminación fúngica o protista que pueda conducir a cualquier infección en un paciente. Los ejemplos de dispositivos médicos que pueden recubrirse de acuerdo con el sexto aspecto de la invención incluyen lentes, lentes de contacto, catéteres, endoprótesis, apósitos de curación de heridas, anticonceptivos, implantes quirúrgicos y articulaciones de reemplazo.

60 Los polipéptidos son particularmente útiles para recubrir biomateriales y objetos y dispositivos realizados a partir de los mismos. La contaminación/infección fúngica o protista de biomateriales puede ser particularmente problemática debido a que el hongo o el protista puede usar dicho material como un sustrato para el crecimiento. Los biomateriales (por ejemplo colágenos y otros polímeros biológicos) pueden usarse para revestir articulaciones artificiales. Como alternativa ciertos implantes pueden comprender sustancialmente dichos biomateriales.

- Los polipéptidos pueden usarse para recubrir superficies en ambientes que se requiera que sean asépticos. Por ejemplo, los polipéptidos pueden usarse en ambientes médicos. Los polipéptidos pueden usarse para mantener los pabellones hospitalarios limpios. Pueden usarse para limpiar superficies del equipamiento (por ejemplo mesas de operaciones) en quirófanos así como paredes y suelos del quirófano. Los inventores creen que los polipéptidos serán útiles para mejorar la esterilidad en general.
- Los polipéptidos pueden formularse en soluciones para limpiar objetos y superficies. Por ejemplo, pueden ser un constituyente rutinario de soluciones fisiológicas (por ejemplo como un constituyente de solución salina fisiológica).
- El Ejemplo 3 ilustra lo bien que los polipéptidos de acuerdo con la invención se adhieren a lentes de contacto. Por lo tanto, los péptidos de acuerdo con la invención son muy útiles ya que se ha mostrado que se adhieren fuertemente a un artículo o superficie usado en un escenario biológico.
- Se apreciará que la lista anterior de objetos y superficies a los que pueden aplicarse los polipéptidos de acuerdo con la invención no es exhaustiva. Por lo tanto, los polipéptidos pueden administrarse a cualquier superficie, que sea propensa a una contaminación fúngica o protista, por ejemplo, superficies y productos de cocina y baño, tales como un asiento de inodoro o el inodoro en sí mismo.
- En una realización preferida, los polipéptidos pueden incluirse en solución salina usada para almacenar lentes de contacto.
- Los polipéptidos preferidos de acuerdo con la invención están altamente cargados positivamente. Esto los hace particularmente adecuados para recubrir superficies y objetos para evitar el crecimiento de amplias categorías de hongos y protistas. El Ejemplo 3 y la Figura 3 y 4 ilustran claramente lo bien que los polipéptidos de acuerdo con la invención se adhieren a una serie de superficies diferentes, es decir, vidrio (cubreobjetos), vidrio previamente recubierto con el biomaterial Poli(lactida-co-glicolida) (PLGA) y lentes de contacto.
- Preferentemente, el recubrimiento del objeto o la superficie puede llevarse a cabo preparando una solución acuosa a un pH y temperatura apropiados para dichos polipéptidos de acuerdo con la invención. El objeto o superficie se expone a dicha solución durante tiempo suficiente para permitir la inmovilización o absorción de una cantidad adecuada de los polipéptidos a la superficie del mismo o para permitir suficiente tiempo para destruir el hongo o protista.
- En una realización preferida de este aspecto de la invención, se prepara una solución suficientemente concentrada de un polipéptido de acuerdo con la invención, y se pone en contacto con el objeto para recubrir durante un periodo adecuado de tiempo. El técnico experto apreciará cómo realizar una solución polipeptídica de la concentración requerida, ya que esto dependerá del polipéptido en particular que se use y el hongo o protista para tratar, y la superficie que se recubra. Por ejemplo, el objeto puede insertarse en la solución (por ejemplo que comprende aproximadamente 40 μ M del polipéptido) y dejarse durante aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 20 °C. Después de la exposición al polipéptido, el objeto puede lavarse, por ejemplo, en un tampón adecuado, tal como PBS. Puede ser necesario dejar el objeto en el tampón de lavado durante una noche. Después de lavar, el polipéptido se ha adherido al objeto, y el objeto, recubierto con el polipéptido protector, está listo para su uso.
- Un objeto preferido es una lente de contacto al menos parcialmente recubierta con un polipéptido, de acuerdo con la invención. El polipéptido aplicado a la superficie de la lente de contacto evita que se produzca contaminación fúngica y/o protista que pueda dar como resultado infecciones que se producen en el ojo del usuario.
- En una realización, la lente puede ser una lente desechable de un día (es decir que se lleva durante un día y después se desecha), en cuyo caso, la contaminación fúngica protista se evita antes de que se use la lente y también cuando se retira de su envase. En consecuencia, la lente puede pretratarse con el polipéptido y/o puede envasarse en una solución que contenga el polipéptido. La lente recubierta con el polipéptido reduce la probabilidad de una infección fúngica en el usuario que pueda producirse mientras se lleva puesta la lente de contacto.
- Como alternativa, una lente puede llevarse repetidamente diariamente durante varios meses o años, pero quitarse y lavarse y almacenarse en solución durante la noche. Cuando este sea el caso, un polipéptido que recubre la lente (antes de su primer uso) y/o preferentemente uso de los polipéptidos en soluciones de lavado de lentes, reducirá significativamente la probabilidad de que se produzca una infección fúngica o protista del usuario mientras se lleva puesta la lente, o de que se contamine la lente mientras se almacena y se lava durante una noche.
- En otra realización, la lente puede ser una lente de uso prolongado, que se lleva constantemente en el ojo durante periodos prolongados de tiempo, por ejemplo, más de un día, varios días, una semana o incluso un mes o más. Los usuarios de dichas lentes de contacto tienen un alto riesgo de desarrollar una infección fúngica o protista. Por lo tanto, en este caso, el polipéptido puede usarse para recubrir la lente antes de que se use por primera vez. El uso de dicha lente recubierta reducirá en gran medida la probabilidad de que se produzca una infección fúngica o protista mientras que la lente se lleva puesta durante dichos periodos de tiempo prolongados.

En una realización preferida, una lente de contacto se recubre con un polipéptido de acuerdo con la invención, y cuando sea apropiado, se almacena y/o se lava en una solución que comprende el polipéptido.

- 5 El inventor ha establecido adicionalmente que pueden combinarse varios polipéptidos de acuerdo con la invención y usarse para prevenir o tratar una amplia serie de infecciones/contaminaciones fúngicas o protistas (así como infecciones/contaminaciones virales y bacterianas). Por ejemplo, puede preferirse tratar una infección/contaminación fúngica o protista con una combinación de polipéptidos seleccionados de forma independiente de un grupo que consiste en MU4, MU7, MU10 o MU114. Sin embargo, se apreciará que pueden usarse diferentes combinaciones de polipéptidos para prevenir o tratar diferentes infecciones fúngicas o protistas.

Además, el polipéptido y los agentes de acuerdo con la invención pueden usarse para minimizar, prevenir o tratar contaminación o crecimiento fúngico o protista mediante su uso como, o junto con, un conservante. Por lo tanto, los polipéptidos y agentes pueden usarse como un conservante en productos alimentarios. Además, los polipéptidos y agentes pueden usarse para minimizar o prevenir el crecimiento fúngico o protista en cultivos, por ejemplo, en trabajo de cultivo tisular, para complementar, o para reemplazar antibióticos y otros agentes antifúngicos/antiprotistas. Además, los polipéptidos pueden usarse como agentes selectivos como un agente de diagnóstico, por ejemplo, para crecimiento fúngico o protista en medio de cultivo. Por ejemplo, puede añadirse un primer polipéptido a los medios, que sea particularmente activo contra un primer hongo, y puede añadirse un segundo polipéptido a los medios, que sea particularmente activo contra un segundo hongo. Podría usarse un método similar para diagnosticar protistas.

Se describirán ahora adicionalmente realizaciones de la invención, solamente como ejemplo, con referencia al siguiente ejemplo y las figuras en las que:

- 25 La **Figura 1** muestra datos de espectrometría de masas típica e ilustra que el péptido tuvo >95% de pureza; La **Figura 2** muestra datos de HPLC típico e ilustra que el péptido tuvo >95% de pureza; La **Figura 3** ilustra lentes de contacto Acuvue de Johnson and Johnson, que se habían tratado durante 15 minutos con GIN1p 40 μ M (que se había sintetizado con la adición de un resto de cisteína que tenía un marcador fluorescente), después lavado 4 veces, incluyendo un remojo durante una noche en 25 ml de PBS como se analiza en el Ejemplo 3;
- 30 La **Figura 4** ilustra cubreobjetos de vidrio (BG), o cubreobjetos previamente recubiertos con el biomaterial Poli(lactida-co-glicolida) (PLGA), que se habían tratado durante 15 minutos con GTN1p 40 μ M (que se había sintetizado con un marcador fluorescente), después lavado 4 veces, incluyendo un remojo durante una noche en 25 ml de PBS como se analiza en el Ejemplo 3; y
- 35 La **Figura 5** ilustra la inhibición de la invasión de hepatocitos por *Plasmodium* spp. mediada por péptidos de acuerdo con la invención para: (A) células incubadas con *Plasmodium* y péptido; y (B) células incubadas con *Plasmodium*, lavadas, y después con adición de péptidos como se analiza en el Ejemplo 5.

40 Ejemplos

El inventor llevó a cabo varios experimentos para investigar la actividad antifúngica y también antiprotista de polipéptidos de acuerdo con la invención. La actividad de los polipéptidos se ensayó frente a varios hongos (Ejemplos 1 y 4) y protistas (Ejemplos 2 y 5) diferentes. Además, el inventor investigó la capacidad de los polipéptidos para adherirse a una diversidad de superficies, por ejemplo, lentes de contacto, vidrio y superficies recubiertas con el biomaterial "PLGA" (Ejemplo 3) y evitar de este modo contaminación fúngica o protista.

Péptidos

50 Se obtuvieron péptidos (incluyendo polipéptidos de acuerdo con la invención) en forma liofilizada de un proveedor comercial (AltaBioscience, Universidad de Birmingham), y se produjeron a una escala de 5 micromoles. El técnico experto conocerá las técnicas convencionales que están disponibles para sintetizar péptidos, una vez que se haya puesto a disposición una secuencia de aminoácidos. Los extremos N terminales se protegieron mediante adición de un grupo acetilo, y los extremos C terminales se protegieron mediante adición de un grupo amida. Se pesaron pequeñas cantidades de péptido en tubos Eppendorf estériles, antes de la adición de suficiente PBSA para producir una solución de reserva 0,4 mM, que se congeló a -85 °C en alícuotas.

60 El peso molecular de los péptidos se confirmó por espectrometría de masas de desorción por láser usando un analizador de masas de MALDI-tiempo de vuelo Finnigan LASER-MAT 2000 o un espectrómetro de masas MALDI-TOF del Scientific Analysis Group. Se realizó purificación por HPLC de péptidos usando una columna de fase inversa C-4 analítica Vydac, usando TFA al 0,1% y TFA al 0,1%/acetonitrilo al 80% como disolventes, o para algunos péptidos en columna de Fase Inversa ACE C18, usando TFA al 0,05% y acetonitrilo al 60% como disolventes. Se muestran datos de espectrometría de masas típica y rastros de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) (pureza >95%) para péptido GIN1p en las Figuras 1 y 2.

65

Ejemplo 1 – Experimento para ensayar la actividad antifúngica de péptidos

Se proporcionaron cuatro compuestos como una solución acuosa, 400 μM . Se prepararon diluciones en serie de cada péptido de ensayo además de un control, que era un fármaco antifúngico convencional, Anfotericina B. Se obtuvo Anfotericina B de Invitrogen o laboratorios Melford.

Los péptidos ensayados fueron:

- (i) MU4 - WRKWRKRWWWRKWRKRWW (SEC ID N°: 9);
 (ii) MU10 - LRKLRKRLLLRKLKRL (SEC ID N°: 8); y
 (iii) MU114 - WRKWRKRLLLRKLKRL (SEC ID N°:26).

Se llevaron a cabo ensayos iniciales de los péptidos frente a los siguientes organismos:

- 1) *Aspergillus fumigatus* AF293 (cepa de recogida de cultivo NCPF7367)
- 2) *Candida albicans* 6862 (aislado clínico)
- 3) *Fusarium* spp 5889 (aislado clínico)
- 4) *Fusarium* spp 6507 (aislado clínico)
- 5) *Aspergillus terreus* (aislado clínico)
- 6) *Aspergillus niger* (aislado clínico)
- 7) *Staphylococcus aureus* (cepa de Oxford, que es una cepa de referencia convencional usada en los ensayos de MIC).

La bacteria *S. aureus* se ensayó con cada uno de los péptidos como un control. Se añadió una suspensión de cada organismo en un medio de crecimiento apropiado a las diluciones de los péptidos para proporcionar intervalos de concentración de 40 μM a 0,04 μM para cada uno de los péptidos, y 64-0,025 $\mu\text{g/ml}$ para anfotericina B. Las cepas fúngicas se ensayaron en medio RPMI. RPMI es medio del Instituto Roswell Park Memorial (Morton, H. C., (1970) A survey of Commercially Available Tissue Culture Media. In Vitro 6: 89-108).

Se ensayó *S. aureus* en caldo Isosensitest. El agar Isosentitest es un medio de MIC convencional usado por muchos laboratorios de hospitales para MIC bacterianos usando un método de difusión en disco. El patrón de referencia es Oxoid CM471. También está disponible en forma de caldo de cultivo, CM473, para el método de ensayo de dilución de caldo bacteriano. NCCLS ref M7-A4. Ambos métodos de NCCLS citados son los métodos convencionales.

El inóculo final para *S. aureus* fue de 5×10^4 ufc/ml. El inóculo final para *C. albicans* fue de 2×10^3 ufc/ml. El inóculo final para *Aspergillus fumigatus* y para *Fusarium* spp. fue de 2×10^4 ufc/ml.

Se leyeron placas de *Candida* y *S. aureus* después de 24 horas de incubación y las cepas de *Aspergillus* y *Fusarium* se leyeron después de 48 horas. Se tomó el MIC como la menor concentración de fármaco o compuesto que provocó >80% de reducción del crecimiento en comparación con un control sin fármacos.

Tabla 2 – Efectos antifúngicos de péptidos

	MIC de anfotericina en $\mu\text{g/ml}$	MU_4 MIC en μM	MU_10 MIC en μM	MU_114 MIC en μM
<i>C. albicans</i> 6862	0,6	10	>40	>40
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0,6	2,5	>40	>40
<i>Fusarium</i> spp 5889	2,5	2,5	10	5
<i>Fusarium</i> spp 6507	1,25	10	>40	40
<i>Aspergillus terreus</i>	1,25	>40	>40	>40
<i>Aspergillus niger</i>	0,15	1,25	>40	20
<i>Staph aureus</i> (Oxford)	>40	5	>40	40

A partir de la Tabla 2, se verá que el péptido MU4 es el más activo de los péptidos ensayados que tienen actividad contra las cuatro especies fúngicas ensayadas, y también sorprendentemente, contra *S. aureus* (una bacteria gram positiva). El péptido MU4 también es activo contra *Aspergillus niger*. Sin embargo, MU4 muestra menor actividad contra *Aspergillus terreus*, que se sabe que es resistente a diversos fármacos antifúngicos.

MU10 y MU114 también mostraron actividad antifúngica, aunque en menor grado que MU4. Sin embargo, MU10 y MU114 mostraron actividad antifúngica contra *Fusarium* 5889. La actividad de los péptidos es sorprendente porque son más activos contra *Fusarium* spp. que contra *Aspergillus* spp.

Conclusión

Usando métodos de ensayo antifúngicos convencionales, se ha mostrado que los péptidos de acuerdo con la invención tienen actividad antifúngica. Además, sorprendentemente, también está presente algo de actividad antibacteriana. El péptido MU4 es particularmente potente contra *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger* y *Fusarium* spp. Los otros péptidos (MU10 y MU114) son menos activos, pero aún muestran actividad antifúngica.

Ejemplo 2 – Experimento para ensayar la actividad antiprotista de péptidos

Los compuestos de ensayo se exploraron contra los trofozoos de aislados clínicos de *Acanthamoeba* spp. usando un procedimiento de ensayo en placa de microtitulación. Los organismos fueron *Acanthamoeba polyphaga*. (véase para detalles sobre la cepa y metodología usada: Hughes, R. y Kilvington, S. (2001). A comparison of hydrogen peroxide contact lens disinfection systems and solutions against *Acanthamoeba polyphaga*. Antimicrob. Agents Chemother. 45: 2038-2043). La cepa Ros de *Acanthamoeba polyphaga* se usó a lo largo del estudio. La cepa se aisló originalmente de un caso no publicado de queratitis por *Acanthamoeba* en el Reino Unido en 1994.

El uso del ensayo de placa de microtitulación permitió la determinación de la concentración de trofozoos amebicidas mínima (MATC), que es la mínima concentración de trofozoos amebicidas ($\mu\text{g/ml}$)= menor concentración que destruye los trofozoos presentados (1×10^4) y también la concentración de trofozoos inhibidora mínima (MITC), que es la concentración de trofozoos inhibidora mínima ($\mu\text{g/ml}$) = menor concentración que evita que los trofozoos se dividan o destruyan aproximadamente el 50% de la población. Los valores pueden usarse después para seleccionar concentraciones farmacológicas para su uso en experimentos de tiempo-muerte para estudiar la cinética de la destrucción de *Acanthamoeba*.

Los péptidos ensayados fueron:

- (i) MU4 - WRKWRKRWWWRKWRKRWW (SEC ID N°: 9);
- (ii) MU7 - FRKFRKRFFFRKFRKRFF (SEC ID N°: 15).
- (iii) MU10 - LRKLRKRLLLRKLKRL (SEC ID N°: 8); y
- (iv) MU114 - WRKWRKRLLLRKLKRL (SEC ID N°: 26).

Tabla 3 – Efectos antiprotistas de péptidos

Valores en μM		
Fármaco	MITC	MATC
MU 4	20,8	41,7
MU 7	NR	93,1
MU 10	NR	207,1
MU 114	NR	98,7
MTTC = concentración de trofozoos inhibidora mínima (μM) MATC = concentración de trofozoos amebicida mínima (μM) NR = No registrado ya que no se observó una MITC		

Conclusión

Haciendo referencia a la Tabla 3, se puede ver que MU4 mostró la mayor actividad antiprotista, teniendo los menores valores de MITC y MATC destruyendo *Acanthamoeba polyphaga*. MU 7 y MU114 mostraron buena actividad contra *Acanthamoeba polyphaga* ya que mostraron una MATC de 93,1 y 98,8, respectivamente. Finalmente, MU10 también mostró actividad antiprotista con una MATC de 207,1.

Ejemplo 3 – Recubrimiento de dispositivos médicos con polipéptidos antifúngicos/antiprotistas

Los polipéptidos de acuerdo con la invención pueden usarse para recubrir dispositivos médicos propensos a contaminación con hongos o protistas. Los ejemplos de dichos dispositivos médicos incluyen lentes, catéteres, endoprótesis, apósitos de curación de heridas y dispositivos anticonceptivos. Los polipéptidos también pueden aplicarse a superficies en ambientes médicos, incluyendo superficies de equipamiento para su uso en quirófanos. Los inventores de la invención han mostrado que los polipéptidos de acuerdo con la invención se adhieren a lentes

de contacto, vidrio y a superficies recubiertas con el biomaterial "PLGA".

El recubrimiento de una superficie puede llevarse a cabo preparando una solución acuosa concentrada de un polipéptido (por ejemplo 200 μ M) a un pH apropiado (por ejemplo pH 7,4) para el polipéptido específico. Después se expone una superficie a la solución acuosa a una temperatura adecuada (por ejemplo 37 °C) durante tiempo suficiente (por ejemplo 2 horas) para permitir la inmovilización o absorción de una cantidad adecuada del polipéptido en la superficie del mismo.

Para ensayar si los péptidos de acuerdo con la invención podrían inmovilizarse en un biomaterial u otras superficies, los inventores obtuvieron una forma marcada con fluorescencia del GIN1p (Advanced Biomedical, Oldham, Reino Unido). Se preparó una solución de reserva 40 μ M de este polipéptido marcado en PBS, y se insertaron alícuotas de 250 μ l en los pocillos de una microplaca de 24 pocillos. Los inventores colocaron después varios materiales en estas soluciones peptídicas, siendo estos: (i) lentes de contacto Acuvue de Johnson and Johnson; (ii) cubreobjetos de vidrio desnudos; o (iii) cubreobjetos previamente recubiertos con el material Poli(lactida-co-glicolida) (PLGA: portaobjetos) recubiertos proporcionados por el Profesor Jian Lu, Departamento de Física, Universidad de Manchester).

Después de incubación a 20 °C durante 15 minutos en las soluciones peptídicas, los materiales se retiraron, y después se lavaron colocándolos en 1 ml de PBS. Los materiales se examinaron después por microscopía de fluorescencia (usando un microscopio invertido Olympus IX70 equipado con un conjunto de filtros Chroma 35002v2), y los resultados se registraron por fotografía. Los materiales se lavaron después dos veces más en 1 ml de PBS, y finalmente se dejaron en remojo durante una noche a 37 °C en 25 ml de PBS. El nivel de fluorescencia se observó y se registró después de cada lavado, de nuevo mediante observación microscópica y fotografía como se ha descrito anteriormente.

Haciendo referencia a la Figura 3, se muestran lentes de contacto Acuvue de Johnson and Johnson, que se habían tratado durante 15 minutos con GIN1p 40 μ M (es decir MU10), (que se había sintetizado con un marcador fluorescente), después lavado 4 veces, incluyendo un remojo durante una noche en 25 ml de PBS. La Figura 3(a) muestra una lente no tratada y una lente tratada con GIN1p (después de 4 lavados), con iluminación con luz blanca, o fluorescencia de GFP, usando un microscopio Olympus IX70. Por lo tanto, incluso después de lavados repetidos, la lente conserva una cantidad significativa de péptido, de modo que la fluorescencia es visible incluso por el ojo como se muestra en la Figura 3(b). Las imágenes se capturaron usando una cámara digital Canon EOS300D, usando ajuste de película ISO1600, y con un tiempo de exposición de 0,3 s para imágenes fluorescentes.

Haciendo referencia a la Figura 4, se muestran cubreobjetos de vidrio (BG), o cubreobjetos previamente recubiertos con el biomaterial Poli(lactida-co-glicolida) (PLGA), que se habían tratado durante 15 minutos con GIN1p 40 μ M (que se había sintetizado con un marcador fluorescente), después lavado 4 veces, incluyendo un remojo durante una noche en 25 ml de PBS. El nivel de fluorescencia se observó usando un microscopio Olympus IX70 para muestras después de cada lavado (W1, W2, W3 y W4). Por lo tanto, puede verse que el nivel de fluorescencia no se redujo notablemente después de ninguno de los lavados, lo que sugiere que el polipéptido se adhiere firmemente a una serie de superficies. Las imágenes se capturaron usando una cámara digital Canon EOS300D, con un tiempo de exposición de 5 s usando un ajuste de película de ISO1600.

En consecuencia, las Figuras 3 y 4 muestran que los tres tipos de material parecían conservar niveles similares de GIN1p a pesar de lavado exhaustivo, lo que sugiere que el polipéptido es adecuado para recubrir diversas superficies (como se muestra en la Figura 1a, y Figura 4). En particular, se descubrió que las lentes de contacto absorbían cantidades significativas del polipéptido (supuestamente debido a su gran área de superficie), de modo que la fluorescencia era claramente visible al ojo desnudo, incluso después del cuarto lavado durante una noche como se muestra en la Figura 3b.

Conclusiones

A partir de la Tabla 2, se verá que los polipéptidos de acuerdo con la presente invención muestran actividad antifúngica contra al menos uno, si no dos, y si no tres, de las seis cepas de hongos diferentes evaluadas. En particular, MU 4, MU 10 y MU 114 son particularmente eficaces. Uno de los péptidos más activos es MU4, que es activo contra *C. albicans* 6862, *Aspergillus fumigatus*, *Fusarium* spp 5889, *Fusarium* spp 6507, *Aspergillus terreus*, y *Aspergillus niger*.

A partir de la Tabla 3, se verá que los polipéptidos de acuerdo con la presente invención también muestran actividad antiprotista contra *Acanthamoeba polyphaga*. En particular, MU 4, MU 7, MU 10 y MU 114 son particularmente eficaces.

Es importante observar que MU 4 era sorprendentemente activo contra hongos y protistas.

Cada uno de estos polipéptidos de acuerdo con la invención derivan de una región de unión al receptor Heparán

Sulfato Proteoglicano (HSPG) de apolipoproteína E. Además, cada polipéptido es una repetición en tándem, y comprende dos motivos RKR. Los datos ilustran la propiedad sorprendente de que las repeticiones en tándem de acuerdo con la invención son agentes antifúngicos y antiprotistas eficaces.

5 **Ejemplo 4 – Eficacia antifúngica contra varios hongos**

El inventor expandió el trabajo realizado en el Ejemplo 1 ensayando una biblioteca expandida de péptidos derivados de apolipoproteína B o apolipoproteína E para evaluar adicionalmente polipéptidos de acuerdo con la invención. Estos experimentos se realizaron usando las siguientes especies fúngicas:

10

Fusarium solani 1 (FS1);

Fusarium solani 2 (FS2);

Fusarium solani 3 (FS3);

Fusarium solani 4 (FS4);

15

Aspergillus fumigatus 293(AF); y

Candida albicans (CA).

FS1-FS4 se obtuvieron de Bristol PHLS (Servicio de Laboratorio de Salud Pública Británico del Reino Unido). *Aspergillus fumigatus* 293 está públicamente disponible como la cepa de colección de cultivos NCPF7367 (Colección Nacional de Hongos Patógenos del Laboratorio de Salud Pública, Laboratorio de Referencia Micológico, Myrtle Road, Kingsdown, Bristol BS2 8EL). La *Candida albicans* fue un aislado clínico obtenido por medios convencionales.

20

Los métodos usados para determinar los valores de CI_{50} para cada péptido fueron como se ha descrito en el Ejemplo 1. Se consideró que una CI_{50} de menos de aproximadamente 40 μ M tiene buena actividad antifúngica.

25

La Tabla 4 proporciona datos para péptidos que derivan de apoE.

Tabla 4 –valores de MIC (reducción >80%) contra 6 especies fúngicas de péptidos derivados de apoE

Péptido	SEC ID Nº	Secuencia	FS1	FS2	FS3	FS4	AF	CA
MU_1 (GIN 6)	SEC ID Nº: 76	ERKERKREEERKERKREE	>40	>40	>40	>40	>40	>40
MU_2 (GIN 39)	SEC ID Nº: 77	ARKARKRAAARKARKRAA	>40	>40	>40	>40	>40	>40
MU_3	SEC ID Nº: 78	DRKDRKRDDDRKDRKRDD	>40	>40	>40	>40	>40	>40
MU_4 (GIN 7)	SEC ID Nº: 9	WRKWRKRWWWWRKWRKRWW	0,3	0,3	0,3	0,3	1.25	2.5
MU_5 (GIN 40)	SEC ID Nº: 32	MRKMRKRMMMRKMRKRMM	10	20	20	40	>40	>40
MU_6 (GIN 41)	SEC ID Nº: 12	YRKYRKRYYYRKYRKRY	10	5	5	20	>40	>40
MU_7	SEC ID Nº: 15	FRKFRKRFFFRKFRKRFF	5	2,5	5	20	>40	>40
MU_8	SEC ID Nº: 33	IRKIRKRIIRKIRKRII	40	20	20	40	>40	>40
MU_9	SEC ID Nº: 79	QRKQRKRQQQRKQRKRQQ	>40	>40	>40	>40	>40	>40
MU_10 (GIN 1p)	SEC ID Nº: 8	LRKLRKLLLRKLRKLL	2,5	5	2,5	5	>40	>40
MU_11	SEC ID Nº: 80	NRKNRKRNNNRKNRKRNN	>40	>40	40	>40	>40	>40
MU_12	SEC ID Nº: 30	CRKCRKRCCCRKCRKRCC	2,5	5	10	5	40	>40

Péptido	SEC ID N°	Secuencia	FS1	FS2	FS3	FS4	AF	CA
MU_13	SEQ ID N°: 81	SRKSRKRSSSRKSRKRSS	>40	>40	>40	>40	>40	>40
MU_14	SEC ID N°: 82	VRKVRKRVVVRKVRKRVV	>40	>40	>40	>40	>40	>40
MU_15	SEQ ID N°: 83	TRKTRKRRTTRKTRKRRT	>40	>40	>40	>40	>40	>40
MU_16	SEC ID N°: 31	RRKRRKRRRRRKRKRKR	1,25	1,25	1,25	2,5	40	10
MU_17	SEC ID N°: 84	GRKGRKRGGGRKGRKRGG	>40	>40	>40	>40	>40	>40
MU_18	SEC ID N°: 85	KRKKRKRKKKRKKRKRKK	2,5	10	2,5	>40	>40	>40
MU_19	SEC ID N°: 34	HRKHRKRHHHRKHRKRHH	20	>40	40	10	>40	>40
MU_20	SEC ID N°: 86	PRKPRKRPPPRKPRKRPP	>40	>40	>40	>40	>40	>40
GIN 34	SEC ID N°: 11	WRKWRKRWWLRKLRKRL	1,25	0,6	1,25	2,5	40	10
MU_45	SEC ID N°: 87	WRKWRKRWW	40	40	40	>40	>40	>40
MU_82	SEC ID N°: 21	LRKLRKLLLRKLRKLLR	2,5	2,5	2,5	10	>40	>40
MU_112	SEC ID N°: 24	LRKLRKLLLRKLRKRWW	2,5	2,5	2,5	5	>40	>40
Anfotericina B (control positivo antifúngico)				0,15	1,25	0,3	0,15	0,04

En la Tabla 4 se apreciará que MU1-MU20 corresponde a la repetición en tándem de péptidos basados en apoE₁₄₁₋₁₄₉, (MU10) en la que cada resto L se sustituye con otro aminoácido (MU1-MU9 y MU11-MU20). Los polipéptidos de acuerdo con la invención mostraron buena actividad antifúngica con valores de CI₅₀ <40 µM contra al menos cuatro de los hongos ensayados. MU 4, MU 6, MU 7, MU10, MU12 MU16 y MU18 son péptidos antifúngicos particularmente eficaces. El péptido más preferido MU4 tiene actividad comparable con anfotericina B. La Tabla 4 ilustra que una serie de péptidos basados en repeticiones en tándem sustituidas de péptidos basados en apoE₁₄₁₋₁₄₉, que quedan fuera de la definición de los polipéptidos de acuerdo con la invención, son ineficaces en relación con péptidos de acuerdo con la invención.

Se verá que el polipéptido preferido MU 4 (una repetición en tándem de WRKWRKRWW) tiene buena actividad antifúngica mientras que el monómero en el que se basa MU45 es ineficaz. Esto ilustra que las repeticiones en tándem de ApoE₁₄₁₋₁₄₉ y derivados de la misma (como se define en el presente documento) son agentes antifúngicos sorprendentemente eficaces.

La Tabla 5 presenta datos para péptidos que derivan de apoB.

Tabla 5 – valores de MIC para péptidos derivados de apolipoproteína B

Péptido	SEC ID N°	Secuencia	FS1	FS2	FS3	FS4	AF	CA
MU_25	SEC ID N°: 88	WRWRRRWRKWRWRRRWRK	5	5	10	20	10	>40
MU_26	SEC ID N°: 89	WRWKKKWRKWRWKKKWRK	5	5	5	10	>40	>40

MU_27 (GIN 33)	SEC ID Nº: 55	WRWRKRWRKWRWRKRWRK	0,6	0,6	0,6	1,25	5	20
MU_28	SEC ID Nº: 42	RRWRKRWRKWRWRKRWRK	0,6	0,6	1,25	2,5	10	>40
Anfotericina B (control positivo antifúngico)				0,15	1,25	0,3	0,15	0,04

A partir de la Tabla 5, se verá que los péptidos MU27 y MU28, que son péptidos de acuerdo con la presente invención, muestran buena actividad antifúngica contra al menos cinco de las diferentes cepas fúngicas evaluadas.

- 5 Se apreciará que MU25 y MU26 tienen actividad reducida. Estos péptidos se asemejan estrechamente a péptidos MU27 y MU28 de acuerdo con la invención pero se han modificado o cambiado los motivos RKR.

Ejemplo 5 – Eficacia antimalaria de péptidos de acuerdo con la invención

- 10 Se realizan experimentos para ilustrar que los péptidos de acuerdo con la invención son eficaces en la prevención de infección de hepatocitos cultivados por esporozoos de *Plasmodium* y demostrar de este modo que los péptidos tienen eficacia para prevenir y tratar malaria.

Métodos

- 15 **Preparación de esporozoos de *Plasmodium*:** se alimentaron mosquitos *Anopheles stephensi* de 3-5 días de edad con ratones Swiss Webster infectados por *P. berghei* (NK65) anestesiados en los que se había comprobado por frotis sanguíneo la abundancia de parásitos de estadio de gametocito. Se recogieron esporozoos de glándulas salivales los días 18 a 21 después de alimentación sanguínea postinfecciosa. Los mosquitos se aclararon con etanol al 70% y se lavaron en Medio de Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM) antes de la disección de las glándulas salivales. Las glándulas se molieron suavemente, se centrifugaron a 80 x g durante 3 minutos para retirar los residuos de mosquito y los esporozoos se contaron en un hemocitómetro.

- 25 **Ensayo de desarrollo de esporozoos:** Se sembraron células Hepa 1-6 (ATCC CRL-1830, Colección Americana de Cultivo Tipo, Manassas, VA), una línea celular de hepatoma de ratón permisiva para desarrollo de esporozoos de *P. berghei* (8×10^4 células/pocillo) en portaobjetos de cámara permanox Lab-Tek (Nalgene Nunc Corp., Naperville, Il.) y se cultivaron hasta confluencia. El día del experimento, los esporozoos se diseccionaron de los mosquitos y se preincubaron con Medio de Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM; Invitrogen, Carlsbad, CA) con BSA 1% solamente o con el polipéptido indicado a 50 µg/ml durante 1 hora a 28 °C y se sembraron en placas en células en presencia continuada del inhibidor en DMEM que contenía suero de ternero fetal al 10% (medio completo). Después de 1 hora a 37 °C, el medio que contenía esporozoos no unidos y polipéptidos se retiró y se reemplazó con medio completo. 40 horas después las células se fijaron con metanol frío y se tiñeron los estadios exoeritrocíticos (EEF) con mAb 2E6 (Tsuji, M., D. Mattei, R. S. Nussenzweig, D. Eichinger, y F. Zavala. 1994. Demonstration of heat-shock protein 70 in the sporozoite, stage of malaria parasites. *Parasitology Research* 80:16-21) seguido de inmunoglobulina anti-ratón conjugada con FITC. El número de EEF en cada pocillo se contó con un objetivo 40X en un microscopio fluorescente Nikon. En otros experimentos, las células Hepal-6 se pretrataron con los polipéptidos a 50 µg/ml en medio completo durante 1 hora, se lavaron y después se añadieron esporozoos en medio completo sin polipéptido y el ensayo se continuó como se ha descrito anteriormente.

Resultados

- 45 La Figura 5 muestra que tanto MU10 como MU4 inhibe la entrada de *P. berghei* en células Hep 1-6. En experimentos adicionales en los que se trataron células con estos péptidos, lavados usando medio de cultivo celular, antes de la exposición final con *P. berghei*, MU4 conservó su capacidad para bloquear la entrada de *P. berghei*, lo que sugiere que este compuesto puede unir la superficie de estas células de forma irreversible, evitando esto posteriormente la entrada del parásito. Este modelo de roedor se usa ampliamente para estudiar la entrada de *Plasmodium falciparum* en el hígado; la actividad como se demuestra aquí casi con certeza significa que la entrada de *Plasmodium falciparum* (y otras especies de *Plasmodium*) en el hígado se evitarían de forma similar.

- 50 Estos datos ilustran que los péptidos de acuerdo con la invención pueden usarse en el tratamiento de malaria y otras infecciones protistas.

LISTADO DE SECUENCIAS

- 55 <110> The University of Manchester Dobson, Curtis
<120> Tratamiento de Infecciones Microbianas

<130> PCB/P89893PWO

<160> 89

5 <170> PatentIn versión 3.3

<210> 1

<211> 37

<212> PRT

10 <213> Homo sapiens

<400> 1

Leu Leu Gly Asp Phe Phe Arg Lys Ser Lys Glu Lys Ile Gly Lys Glu
1 5 10 15

Phe Lys Arg Ile Val Gln Arg Ile Lys Asp Phe Leu Arg Asn Leu Val
20 25 30

Pro Arg Thr Glu Ser
35

15

<210> 2

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 2

Ala Cys Tyr Cys Arg Ile Pro Ala Cys Ile Ala Gly Glu Arg Arg Tyr
1 5 10 15

Gly Thr Cys Ile Tyr Gln Gly Arg Leu Trp Ala Phe Cys Cys
20 25 30

25

<210> 3

<211> 39

<212> PRT

<213> Sus sp.

30

<400> 3

Arg Arg Arg Pro Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro
1 5 10 15

Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Gly Phe Pro Pro
20 25 30

Arg Phe Pro Pro Arg Phe Pro
35

35

<210> 4

<211> 13

<212> PRT

<213> Bos sp.

40

<400> 4

Ile Leu Pro Trp Lys Trp Pro Trp Trp Pro Trp Arg Arg
1 5 10

5
 <210> 5
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 5

Leu Arg Lys Leu Arg Lys Arg Leu Leu
1 5

10
 <210> 6
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 6

Arg Leu Thr Arg Lys Arg Gly Leu Lys
1 5

20
 <210> 7
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial
 25
 <220>
 <223> Secuencia artificial basada en restos de apoB humana
 <400> 7

Leu Arg Thr Arg Lys Arg Gly Arg Lys
1 5

30
 <210> 8
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial
 35
 <220>
 <223> Repetición en tándem de Secuencia ID N° 5
 <400> 8

Leu Arg Lys Leu Arg Lys Arg Leu Leu Leu Arg Lys Leu Arg Lys Arg
1 5 10 15

Leu Leu

45
 <210> 9
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial
 50
 <220>
 <223> Polipéptido artificial designado GIN 7 o MU 4
 <400> 9

Trp Arg Lys Trp Arg Lys Arg Trp Trp Trp Arg Lys Trp Arg Lys Arg
1 5 10 15

Trp Trp

5 <210> 10
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> Polipéptido artificial designado GIN 32

<400> 10

Trp Arg Lys Trp Arg Lys Arg Trp Arg Lys Trp Arg Lys Arg
1 5 10

15 <210> 11
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial

20 <220>
 <223> Polipéptido artificial designado GIN 34

<400> 11

25 **Trp Arg Lys Trp Arg Lys Arg Trp Trp Leu Arg Lys Leu Arg Lys Arg**
1 5 10 15

Leu Leu

30 <210> 12
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial

35 <220>
 <223> Polipéptido artificial designado GIN 41 o MU6

<400> 12

Tyr Arg Lys Tyr Arg Lys Arg Tyr Tyr Tyr Arg Lys Tyr Arg Lys Arg
1 5 10 15

Tyr Tyr

40 <210> 13
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

45 <220>
 <223> Polipéptido artificial designado GIN 8

<400> 13

ES 2 427 171 T3

Leu Arg Lys Leu Arg Lys Arg Leu Arg Lys Leu Arg Lys Arg
1 5 10

5 <210> 14
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

10 <220>
<223> Polipéptido artificial designado GIN 2
<400> 14

Leu Arg Lys Arg Leu Leu Leu Arg Lys Leu Arg Lys Arg Leu Leu
1 5 10 15

15 <210> 15
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial

20 <220>
<223> Polipéptido artificial designado MU7
<400> 15

Phe Arg Lys Phe Arg Lys Arg Phe Phe Phe Arg Lys Phe Arg Lys Arg
1 5 10 15

25 **Phe Phe**

30 <210> 16
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

35 <220>
<223> Polipéptido artificial designado MU 58
<400> 16

Trp Arg Lys Trp Arg Lys Arg Trp Trp Arg Lys Trp Arg Lys Arg Trp
1 5 10 15

Trp

40 <210> 17
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial

45 <220>
<223> Polipéptido artificial designado MU59
<400> 17

Trp Arg Lys Trp Arg Lys Arg Trp Arg Lys Trp Arg Lys Arg Trp
1 5 10 15

50

5
 <210> 18
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Polipéptido artificial designado MU 60

10
 <400> 18

Trp Arg Lys Trp Arg Lys Arg Trp Trp Phe Arg Lys Trp Arg Lys Arg
1 5 10 15

Trp Trp

15
 <210> 19
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Polipéptido artificial designado MU 61

20
 <400> 19

Trp Arg Lys Trp Arg Lys Arg Phe Phe Trp Arg Lys Trp Arg Lys Arg
1 5 10 15

Phe Phe

25
 <210> 20
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

30
 <220>
 <223> Polipéptido artificial designado MU 81

<400> 20

35
Trp Arg Lys Arg Trp Trp Arg Trp Arg Lys Arg Trp Trp Arg
1 5 10

40
 <210> 21
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Polipéptido artificial designado MU 82

45
 <400> 21

Leu Arg Lys Leu Arg Lys Arg Leu Leu Arg Leu Arg Lys Leu Arg Lys
1 5 10 15

Arg Leu Leu Arg
20

ES 2 427 171 T3

5 <210> 22
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Polipéptido artificial designado MU 83

10 <400> 22

Trp Arg Lys Trp Arg Lys Arg Trp Trp Arg Trp Arg Lys Trp Arg Lys
1 5 10 15

Arg Trp Trp Arg
20

15 <210> 23
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial

20 <220>
<223> Polipéptido artificial designado MU 111

<400> 23

Leu Arg Lys Leu Arg Lys Arg Leu Leu Trp Arg Lys Trp Arg Lys Arg
1 5 10 15

Trp Trp

25 <210> 24
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial

30 <220>
<223> Polipéptido artificial designado MU 112

<400> 24

Leu Arg Lys Leu Arg Lys Arg Leu Leu Leu Arg Lys Leu Arg Lys Arg
1 5 10 15

Trp Trp

35 <210> 25
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial

40 <220>
<223> Polipéptido artificial designado MU 113

45 <400> 25

Leu Arg Lys Leu Arg Lys Arg Leu Leu Trp Arg Lys Trp Arg Lys Arg
1 5 10 15

Leu Leu

5 <210> 26
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> Polipéptido artificial designado MU 114

<400> 26

Trp Arg Lys Trp Arg Lys Arg Leu Leu Leu Arg Lys Leu Arg Lys Arg
1 5 10 15

Leu Leu

15 <210> 27
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial

20 <220>
 <223> Polipéptido artificial designado MU 115

<400> 27

Trp Arg Lys Leu Arg Lys Arg Leu Leu Leu Arg Lys Leu Arg Lys Arg
1 5 10 15

Leu Leu

25 <210> 28
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial

30 <220>
 <223> Polipéptido artificial designado MU 116

35 <400> 28

Trp Arg Lys Trp Arg Lys Phe Phe Phe Arg Lys Trp Arg Lys Arg Trp
1 5 10 15

Trp

40 <210> 29
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial

45 <220>
 <223> Polipéptido artificial designado MU 117

<400> 29

Trp Arg Lys Trp Arg Lys Arg Trp Trp Phe Arg Lys Phe Arg Lys Arg
1 5 10 15

Phe Phe

5

<210> 30
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial

10

<220>
 <223> Polipéptido artificial designado MU 12

<400> 30

15

Cys Arg Lys Cys Arg Lys Arg Cys Cys Cys Arg Lys Cys Arg Lys Arg
1 5 10 15

Cys Cys

<210> 31
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial

20

<220>
 <223> Polipéptido artificial designado MU 16

25

<400> 31

Arg Arg Lys Arg Arg Lys Arg Arg Arg Arg Arg Arg Lys Arg Arg Lys Arg
1 5 10 15

Arg Arg

30

<210> 32
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial

35

<220>
 <223> Polipéptido artificial designado MU 16

<400> 32

40

Met Arg Lys Met Arg Lys Arg Met Met Met Arg Lys Met Arg Lys Arg
1 5 10 15

Met Met

<210> 33
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial

45

<220>
 <223> Polipéptido artificial designado MU 8

5 <400> 33

Ile Arg Lys Ile Arg Lys Arg Ile Ile Ile Arg Lys Ile Arg Lys Arg
1 5 10 15

Ile Ile

10 <210> 34
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial

15 <220>
 <223> Polipéptido artificial designado MU 19

<400> 34

His Arg Lys His Arg Lys Arg His His His Arg Lys His Arg Lys Arg
1 5 10 15

His His

20 <210> 35
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Artificial

25 <220>
 <223> Polipéptido artificial designado GIN 11

<400> 35

30

Gln Ser Thr Glu Glu Leu Arg Val Arg Leu Ala Ser His Leu Arg Lys
1 5 10 15

Leu Arg Lys Arg Leu Leu
20

35 <210> 36
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial

40 <220>
 <223> 18-mero artificial basado en Secuencia ID N° 6

<400> 36

Arg Leu Thr Arg Lys Arg Gly Leu Lys Arg Leu Thr Arg Lys Arg Gly
1 5 10 15

Leu Lys

45 <210> 37
 <211> 14

<212> PRT
<213> Artificial

5 <220>
<223> Polipéptido artificial designado GIN 36

<400> 37

Arg Thr Arg Lys Arg Gly Arg Arg Thr Arg Lys Arg Gly Arg
1 5 10

10 <210> 38
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Polipéptido artificial designado GIN 37

<400> 38

20 **Leu Arg Lys Arg Lys Arg Leu Leu Arg Lys Arg Lys Arg Leu**
1 5 10

25 <210> 39
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial

30 <220>
<223> Polipéptido artificial designado GIN 38

<400> 39

Leu Arg Lys Arg Lys Arg Leu Arg Lys Leu Arg Lys Arg Lys Arg Leu
1 5 10 15

Arg Lys

35 <210> 40
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial

40 <220>
<223> Polipéptido artificial designado GIN 33

<400> 40

Trp Arg Trp Arg Lys Arg Trp Arg Lys Trp Arg Trp Arg Lys Arg Trp
1 5 10 15

Arg Lys

45 <210> 41
<211> 18
<212> PRT
50 <213> Artificial

<220>

ES 2 427 171 T3

<223> Polipéptido artificial designado MU 24

<400> 41

Leu Leu Arg Lys Arg Leu Lys Arg Leu Leu Leu Arg Lys Arg Leu Lys
1 5 10 15

Arg Leu

5

<210> 42

<211> 18

<212> PRT

10 <213> Artificial

<220>

<223> Polipéptido artificial designado MU 28

15

<400> 42

Arg Arg Trp Arg Lys Arg Trp Arg Lys Trp Arg Trp Arg Lys Arg Trp
1 5 10 15

Arg Lys

20

<210> 43

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial

25

<220>

<223> Polipéptido artificial designado MU 29

<400> 43

Lys Arg Trp Arg Lys Arg Trp Arg Lys Trp Arg Trp Arg Lys Arg Trp
1 5 10 15

Arg Lys

30

<210> 44

<211> 18

<212> PRT

35 <213> Artificial

<220>

<223> Polipéptido artificial designado MU 30

40

<400> 44

Leu Arg Trp Arg Lys Arg Trp Arg Lys Trp Arg Trp Arg Lys Arg Trp
1 5 10 15

Arg Lys

45

<210> 45

<211> 18

ES 2 427 171 T3

<212> PRT
<213> Artificial

5 <220>
<223> Polipéptido artificial designado MU 31

<400> 45

His Arg Trp Arg Lys Arg Trp Arg Lys Trp Arg Trp Arg Lys Arg Trp
1 5 10 15

Arg Lys

10 <210> 46
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Polipéptido artificial designado MU 32

20 <400> 46

Arg Trp Arg Lys Arg Trp Arg Lys Trp Arg Trp Arg Lys Arg Trp Arg
1 5 10 15

Lys

25 <210> 47
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial

30 <220>
<223> Polipéptido artificial designado MU 33

<400> 47

Arg Arg Trp Arg Lys Arg Trp Arg Lys Arg Arg Trp Arg Lys Arg Trp
1 5 10 15

Arg Lys

35 <210> 48
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial

40 <220>
<223> Polipéptido artificial designado MU 35

45 <400> 48

Leu Arg Trp Arg Lys Arg Trp Arg Lys Leu Arg Trp Arg Lys Arg Trp
1 5 10 15

Arg Lys

5 <210> 49
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> Polipéptido artificial designado MU 36

<400> 49

His Arg Trp Arg Lys Arg Trp Arg Lys His Arg Trp Arg Lys Arg Trp
1 5 10 15

Arg Lys

15 <210> 50
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

20 <220>
 <223> Polipéptido artificial designado MU 37

<400> 50

Arg Trp Arg Lys Arg Trp Arg Lys Arg Trp Arg Lys Arg Trp Arg Lys
1 5 10 15

25 <210> 51
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

30 <220>
 <223> Polipéptido artificial designado MU 69

35 <400> 51

Arg Trp Arg Lys Arg Gly Arg Lys Arg Trp Arg Lys Arg Gly Arg Lys
1 5 10 15

40 <210> 52
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

45 <220>
 <223> Polipéptido artificial designado MU 71

<400> 52

Arg Trp Arg Lys Arg Trp Arg Lys Arg Trp Arg Lys Arg Trp Arg Lys
1 5 10 15

50 <210> 53

ES 2 427 171 T3

<223> Ácido nucleico artificial que codifica el polipéptido de la invención

<400> 58
cttcgtaaac gtctcttct tcgtaaact cgtaaactgc ttctt 45

5

<210> 59
<211> 66
<212> ADN
<213> Artificial

10

<220>
<223> Ácido nucleico artificial que codifica el polipéptido de la invención

<400> 59

15

caatctactg aagaacttcg tgttcgtctt gctagtcata ttcgtaaact tcgtaaactg 60

cttctt 66

<210> 60
<211> 180
<212> ADN
<213> Artificial

20

<220>
<223> Ácido nucleico artificial que codifica el polipéptido de la invención

25

<400> 60

cttcgtgttc gtcttgctag tcatcttcgt aaacttcgta aacgtcttct tcgtgatgct 60

gatgatcttc aaaaacgtct tgctgtttat cttcgtgttc gtcttgctag tcatcttcgt 120

aaacttcgta aacgtcttct tcgtgatgct gatgatcttc aaaaacgtct tgctgtttat 180

30

<210> 61
<211> 54
<212> ADN
<213> Artificial

35

<220>
<223> Ácido nucleico artificial que codifica el polipéptido de la invención

<400> 61
cttcgtaaac ttcgtaaacg tcttcttct cgtaaacttc gtaaactgct tctt 54

40

<210> 62
<211> 54
<212> ADN
<213> Artificial

45

<220>
<223> Ácido nucleico artificial que codifica el polipéptido de la invención

<400> 62
tggcgtaaact ggcgtaaacg ttggtggtgg cgtaaactggc gtaaactgtg gtgg 54

50

<210> 63
<211> 48
<212> ADN
<213> Artificial

55

<220>
<223> Ácido nucleico artificial que codifica el polipéptido de la invención

ES 2 427 171 T3

<400> 63
tggcgtaaat ggcgtaaacg ttggtggcgt aaatggcgta aacgttgg 48

5 <210> 64
<211> 54
<212> ADN
<213> Artificial

10 <220>
<223> Ácido nucleico artificial que codifica el polipéptido de la invención

<400> 64
tggcgtaaat ggcgtaaacg ttggtggcct cgtaaacttc gtaaactgt tctt 54

15 <210> 65
<211> 54
<212> ADN
<213> Artificial

20 <220>
<223> Ácido nucleico artificial que codifica el polipéptido de la invención

25 <400> 65
tatcgtaaat atcgtaaacg ttattattat cgtaaatac gtaaactgta ttat 54

30 <210> 66
<211> 42
<212> ADN
<213> Artificial

35 <220>
<223> Ácido nucleico artificial que codifica el polipéptido de la invención

<400> 66
cttcgtaaac ttcgtaaacg tcttcgtaaa cttcgtaaac gt 42

40 <210> 67
<211> 54
<212> ADN
<213> Artificial

45 <220>
<223> Ácido nucleico artificial que codifica el polipéptido de la invención

<400> 67
cgtcttactc gtaaactgtg tcttaaactg cttactcgta aacgtgttct taaa 54

50 <210> 68
<211> 42
<212> ADN
<213> Artificial

55 <220>
<223> Ácido nucleico artificial que codifica el polipéptido de la invención

<400> 68
cgtactcgta aacgtgttgc tcgtactcgt aaactgtgtc gt 42

60 <210> 69
<211> 42
<212> ADN
<213> Artificial

65 <220>
<223> Ácido nucleico artificial que codifica el polipéptido de la invención

<400> 69
 cttcgtaaac gtaaactgtct tcttcgtaaa cgtaaactgc tt 42

5
 <210> 70
 <211> 54
 <212> ADN
 <213> Artificial

10
 <220>
 <223> Ácido nucleico artificial que codifica el polipéptido de la invención

<400> 70
 cttcgtaaac gtaaactgtct tcgtaaactt cgtaaactgc aactgtcttcg taaa 54

15
 <210> 71
 <211> 54
 <212> ADN
 <213> Artificial

20
 <220>
 <223> Ácido nucleico artificial que codifica el polipéptido de la invención

25
 <400> 71
 tggcgttggc gtaaactgttg gcgtaaactg cgttggcgtg aactgttggc taaa 54

30
 <210> 72
 <211> 54
 <212> ADN
 <213> Artificial

35
 <220>
 <223> Ácido nucleico artificial que codifica el polipéptido designado MU 4

<400> 72
 tggcgtaaat ggcgtaaactg ttggtggtgg cgtaaactgc gtaaactgtg gtgg 54

40
 <210> 73
 <211> 54
 <212> ADN
 <213> Artificial

45
 <220>
 <223> Ácido nucleico artificial que codifica el polipéptido designado MU 7

<400> 73
 tttcgtaaact ttcgtaaactg tttttttt cgtaaacttc gtaaactgtt tttt 54

50
 <210> 74
 <211> 54
 <212> ADN
 <213> Artificial

55
 <220>
 <223> Ácido nucleico artificial que codifica el polipéptido designado MU 10

<400> 74
 ttacgtaaact tacgtaaactg ttattatta cgtaaacttc gtaaactgtt atta 54

60
 <210> 75
 <211> 54
 <212> ADN
 <213> Artificial

65
 <220>
 <223> Ácido nucleico artificial que codifica el polipéptido designado MU 114

ES 2 427 171 T3

<400> 75
tggcgtaaat ggcgtaaacg ttattatta cgtaaattac gtaaacgttt atta 54

5 <210> 76
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial

10 <220>
<223> Polipéptido artificial designado MU 1

<400> 76

Glu Arg Lys Glu Arg Lys Arg Glu Glu Glu Arg Lys Glu Arg Lys Arg
1 5 10 15

Glu Glu

15 <210> 77
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial

20 <220>
<223> Polipéptido artificial designado MU 2

25 <400> 77

Ala Arg Lys Ala Arg Lys Arg Ala Ala Ala Arg Lys Ala Arg Lys Arg
1 5 10 15

Ala Ala

30 <210> 78
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial

35 <220>
<223> Polipéptido artificial designado MU 3

<400> 78

Asp Arg Lys Asp Arg Lys Arg Asp Asp Asp Arg Lys Asp Arg Lys Arg
1 5 10 15

Asp Asp

40 <210> 79
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial

45 <220>
<223> Polipéptido artificial designado MU 9

<400> 79

ES 2 427 171 T3

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

Gln Gln

5 <210> 80
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial

10 <220>
<223> Polipéptido artificial designado MU 11

<400> 80

Asn Arg Lys Asn Arg Lys Arg Asn Asn Asn Arg Lys Asn Arg Lys Arg
1 5 10 15

Asn Asn

15 <210> 81
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial

20 <220>
<223> Polipéptido artificial designado MU 13

<400> 81

Ser Arg Lys Ser Arg Lys Arg Ser Ser Ser Arg Lys Ser Arg Lys Arg
1 5 10 15

25 **Ser Ser**

30 <210> 82
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Polipéptido artificial designado MU 14

35 <400> 82

Val Arg Lys Val Arg Lys Arg Val Val Val Arg Lys Val Arg Lys Arg
1 5 10 15

Val Val

40 <210> 83
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial

45 <220>
<223> Polipéptido artificial designado MU 15

<400> 83

Thr Arg Lys Thr Arg Lys Arg Thr Thr Thr Arg Lys Thr Arg Lys Arg
1 5 10 15

Thr Thr

- 5 <210> 84
- <211> 18
- <212> PRT
- <213> Artificial
- <220>
- 10 <223> Polipéptido artificial designado MU 17
- <400> 84

Gly Arg Lys Gly Arg Lys Arg Gly Gly Gly Arg Lys Gly Arg Lys Arg
1 5 10 15

Gly Gly

- 15 <210> 85
- <211> 18
- <212> PRT
- <213> Artificial
- 20 <220>
- <223> Polipéptido artificial designado MU 18
- 25 <400> 85

Lys Arg Lys Lys Arg Lys Arg Lys Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Arg
1 5 10 15

Lys Lys

- 30 <210> 86
- <211> 18
- <212> PRT
- <213> Artificial
- <220>
- 35 <223> Polipéptido artificial designado MU 20
- <400> 86

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

Pro Pro

- 40 <210> 87
- <211> 9
- <212> PRT
- <213> Artificial
- 45

<220>
<223> Polipéptido artificial designado MU 45

<400> 87

5

Trp Arg Lys Trp Arg Lys Arg Trp Trp
1 5

<210> 88
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial

10

<220>
<223> Polipéptido artificial designado MU 25

15

<400> 88

Trp Arg Trp Arg Arg Arg Trp Arg Lys Trp Arg Trp Arg Arg Arg Trp
1 5 10 15

Arg Lys

20

<210> 89
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial

25

<220>
<223> Polipéptido artificial designado MU 26

<400> 89

Trp Arg Trp Lys Lys Lys Trp Arg Lys Trp Arg Trp Lys Lys Lys Trp
1 5 10 15

30

Arg Lys

REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido que tiene hasta 29 aminoácidos o restos miméticos de aminoácidos de la región de unión al receptor Heparán Sulfato Proteoglicano (HSPG) de apolipoproteína B o apolipoproteína E, para uso como un medicamento para el tratamiento de una infección fúngica y/o protista, donde dicho polipéptido comprende una repetición dimerica en tándem de SEC ID N°: 5; SEC ID N°: 6; o SEC ID N°: 7 o restos miméticos de aminoácidos, y donde al menos un resto de aminoácido, distinto de los motivos RKR, puede reemplazarse por una Arginina (R), Tirosina (Y), Metionina (M), Isoleucina (I), Fenilalanina (F), Triptófano (W), Cisteína (C) o restos miméticos de aminoácidos de los mismos.
2. El polipéptido para uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la sustitución de aminoácidos es un resto de Arginina (R), Fenilalanina (F) o Triptófano (W), o un resto mimético de aminoácidos de los mismos.
3. El polipéptido para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde el polipéptido tiene la fórmula;
- $$\{abcRKRxyz\} + \{a'b'c'RKRx'y'z'\} \text{ (fórmula I)}$$
- donde
- a y a' = se selecciona de forma independiente de Arginina (R); Tirosina (Y); Metionina (M); Isoleucina (I); Fenilalanina (F); Triptófano (W); Leucina (L); Lisina (K); Histidina (H); Cisteína (C); o se suprime;
- b y b' = se selecciona de forma independiente de Arginina (R); Tirosina (Y); Metionina (M); Isoleucina (I); Fenilalanina (F); Triptófano (W); Leucina (L); Lisina (K); Cisteína (C); o se suprime;
- c y c' = se selecciona de forma independiente de Arginina (R); Tirosina (Y); Metionina (M); Isoleucina (I); Fenilalanina (F); Triptófano (W); Leucina (L); Lisina (K); Histidina (H); Treonina (T); Cisteína (C); o se suprime;
- x y x' = se selecciona de forma independiente de Arginina (R); Tirosina (Y); Metionina (M); Isoleucina (I); Fenilalanina (F); Triptófano (W); Leucina (L); Lisina (K); Histidina (H); Glicina (G); Cisteína (C); o se suprime;
- y y y' = se selecciona de forma independiente de Arginina (R); Tirosina (Y); Metionina (M); Isoleucina (I); Fenilalanina (F); Triptófano (W); Leucina (L); Lisina (K); Histidina (H); Cisteína (C); o se suprime;
- z y z' = se selecciona de forma independiente de Arginina (R); Tirosina (Y); Metionina (M); Isoleucina (I); Fenilalanina (F); Triptófano (W); Leucina (L); Lisina (K); Histidina (H); Cisteína (C); o se suprime.
4. El polipéptido para uso de acuerdo con la reivindicación 3, donde el polipéptido comprende al menos un aminoácido adicional, que puede seleccionarse de forma independiente de Arginina (R); Tirosina (Y); Metionina (M); Isoleucina (I); Fenilalanina (F); Triptófano (W); Leucina (L); Lisina (K); Histidina (H), y añadiéndose dicho aminoácido adicional antes del aminoácido en la posición "a" en el péptido de fórmula I en el extremo N terminal.
5. El polipéptido para uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, donde el polipéptido comprende una repetición del péptido apoE₁₄₁₋₁₄₉ (SEC ID N°: 5) o un resto mimético de aminoácido del mismo.
6. El polipéptido para uso de acuerdo con la reivindicación 5, donde la repetición en tándem comprende al menos dos sustituciones de aminoácidos seleccionadas de forma independiente de sustituciones de Triptófano (W), Arginina (R), Lisina (K), Tirosina (Y) o Fenilalanina (F).
7. El polipéptido para uso de acuerdo con la reivindicación 5 o 6 donde el polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos como se define por una cualquiera de SEC ID N°: 8 -34.
8. Los polipéptidos para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el polipéptido comprende repeticiones de un péptido derivado de una región de unión al receptor HSPG de apoB.
9. El polipéptido para uso de acuerdo con la reivindicación 8, donde el polipéptido deriva de un grupo B de dominio de unión al receptor de LDL de apolipoproteína B humano.
10. El polipéptido para uso de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, donde el polipéptido comprende repetición de apoB₃₃₅₉₋₃₃₆₇ (SEC ID N°: 6) o un resto mimético de aminoácido del mismo.
11. El polipéptido para uso de acuerdo con la reivindicación 10, donde el polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos como se define por una cualquiera de SEC ID N° 36 -55.
12. El polipéptido de acuerdo con cualquier reivindicación precedente para uso en la prevención o tratamiento de una infección por *Ascomycete*.
13. El polipéptido de acuerdo con cualquier reivindicación precedente para uso en la prevención o tratamiento de una infección con un hongo seleccionado de forma independiente de un grupo que consiste en *Aspergillus* spp.;

Candida spp.; y *Fusarium* spp.

14. El polipéptido de acuerdo con cualquier reivindicación precedente para uso en la prevención o tratamiento de una infección por *Sarcodina*.
- 5 15. El polipéptido de acuerdo con cualquier reivindicación precedente para uso en la prevención o tratamiento de una infección con *Plasmodium* spp o *Acanthamoeba* spp.
- 10 16. Un método *ex vivo* para prevenir y/o tratar una contaminación fúngica y/o protista que comprende recubrir un objeto o una superficie que lo necesite con una cantidad de un polipéptido de acuerdo con cualquier reivindicación precedente que es eficaz para destruir o evitar el crecimiento de hongos o protistas.
- 15 17. Un método de acuerdo con la reivindicación 16 donde un objeto se recubre y se selecciona de: dispositivos médicos, lentes, lentes de contacto, catéteres, endoprótesis, apósitos de curación de heridas, anticonceptivos, implantes quirúrgicos y articulaciones de reemplazo.
18. Un método de acuerdo con la reivindicación 16 donde una superficie se recubre y la superficie se selecciona de: superficies de pabellones hospitalarios, superficies de quirófanos, superficies de cocinas y superficies sanitarias.
- 20 19. Un uso de un polipéptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 en una solución para prevenir y/o tratar una contaminación fúngica y/o protista de un objeto inanimado o superficie.

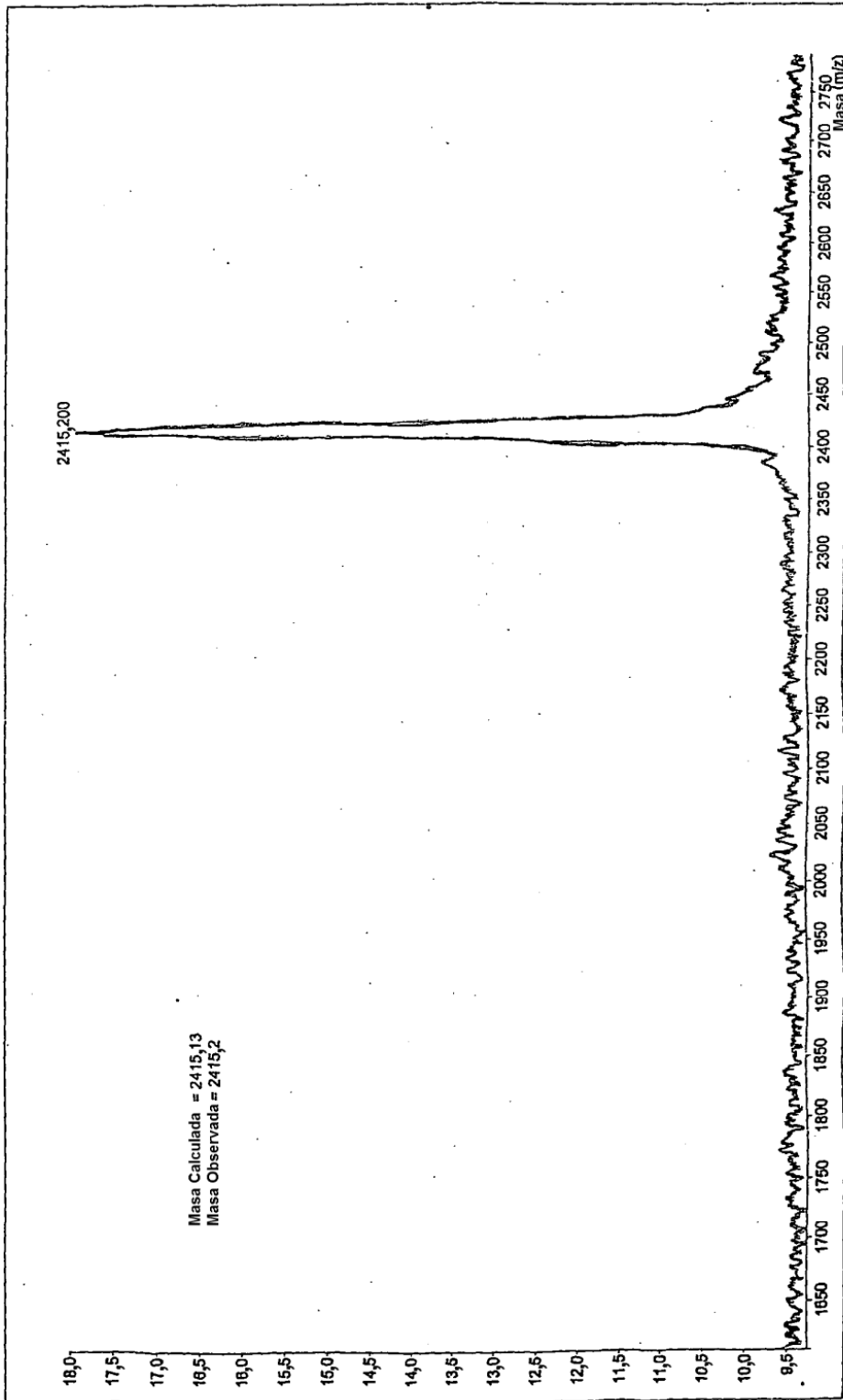


Figura 1:



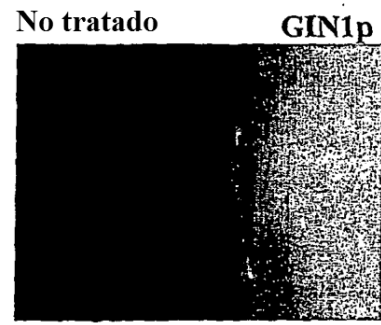
Figura 2:

Figura 3

a)

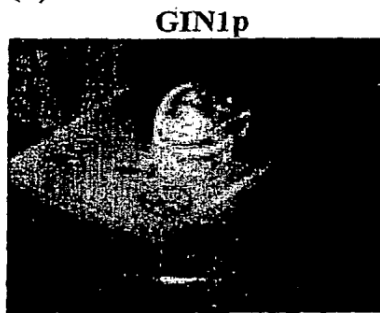


ILUMINACIÓN NORMAL



FLUORESCENCIA

(b)



FLUORESCENCIA

Figura 4

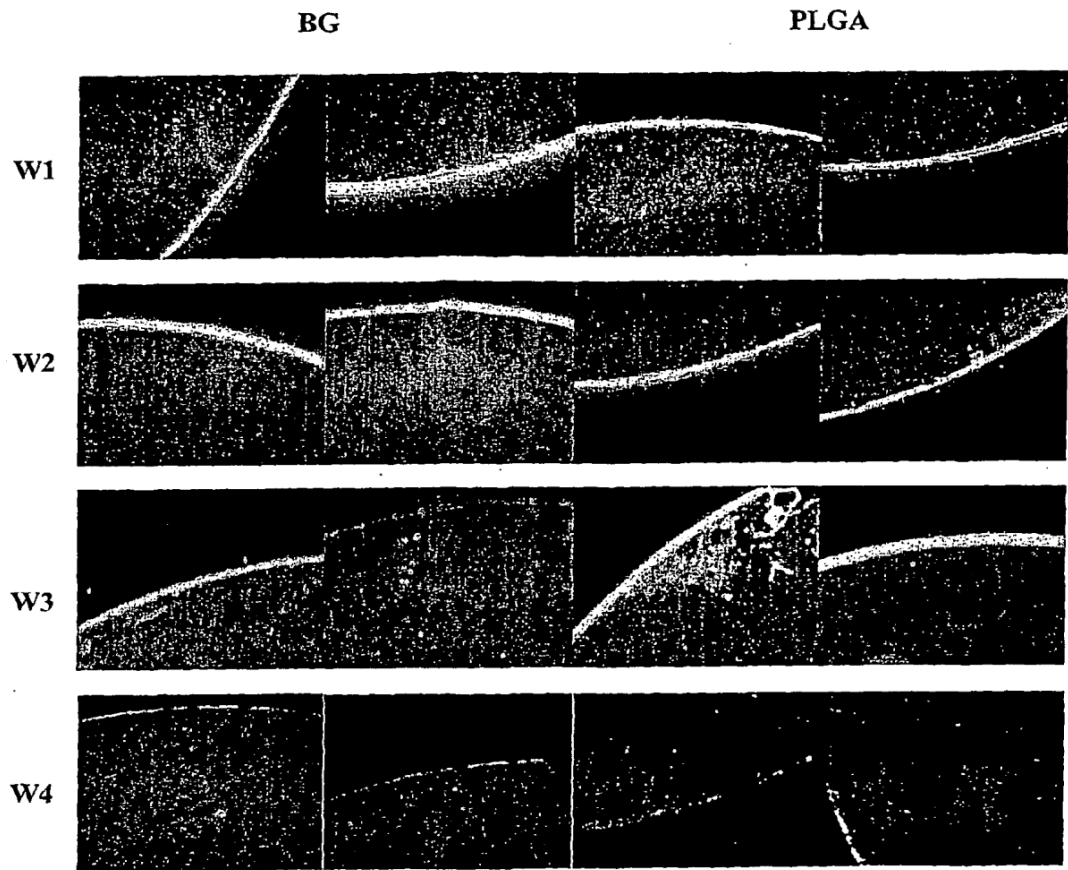
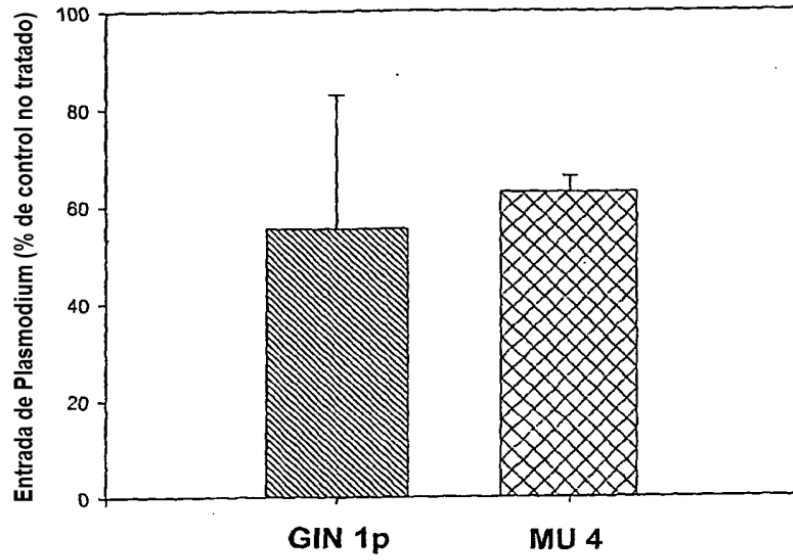


Figura 5

(A)



(B)

