

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 732**

51 Int. Cl.:

C07K 14/47 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.12.2008 E 08866070 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2013 EP 2238159**

54 Título: **Nueva proteína**

30 Prioridad:

27.12.2007 US 9216 P

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

11.11.2013

73 Titular/es:

**TWO TO BIOTECH LTD. (100.0%)
9/7 ROSENBLAT STREET RAMOT GIMMEL
97460 JERUSALEM, IL**

72 Inventor/es:

**SANDLER, TAMAR y
DEVARY, ORLY**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 428 732 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

Nueva proteína

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una nueva proteína y usos terapéuticos de la misma

5 Antecedentes de la invención

Las enfermedades que afectan a seres humanos pueden clasificarse de acuerdo con el mecanismo de su causa. Por ejemplo, las enfermedades que tienen un componente inmunológico o etiología incluyen enfermedades infecciosas, enfermedades inflamatorias agudas y crónicas, cáncer, enfermedades de trasplante y autoinmunitarias.

10 Los ejemplos de enfermedades autoinmunitarias incluyen esclerosis múltiple (EM), uveítis autoinmunitaria, uveorretinitis autoinmunitaria, enfermedad de Hashimoto, insulinitis, síndrome de Sjogren, abortos espontáneos, miocarditis autoinmunitaria experimental, artritis reumatoide (AR), enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), enfermedad de Crohn, lupus (SLE), psoriasis y diabetes, particularmente de tipo I.

15 Ejemplos adicionales de enfermedades autoinmunitarias incluyen Leucoencefalitis hemorrágica necrotizante aguda, Enfermedad de Addison, Agammaglobulinemia, Asma alérgica, Rinitis alérgica, Alopecia areata, Amiloidosis, Espondilitis anquilosante, Nefritis Anti-GBM/Anti-TBM, Síndrome antifosfolípido (APS), Anemia aplásica autoinmunitaria, Disautonomía autoinmunitaria, Hepatitis autoinmunitaria, Hiperlipidemia autoinmunitaria, Inmunodeficiencia autoinmunitaria, Enfermedad del oído interno autoinmunitaria (AIED), Miocarditis autoinmunitaria, Púrpura trombocitopénica autoinmunitaria (ATP), Neuropatías axonales y neuronales, Enfermedad de Bal, Enfermedad de Behnet, Penfigoide ampolloso, Cardiomiopatía, Enfermedad de Castleman, Enfermedad celiaca (no tropical), Enfermedad de Chagas, Síndrome de fatiga crónica, Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), Síndrome de Churg-Strauss, Penfigoide cicatricial/penfigoide mucoso benigno, Síndrome de Cogan, Enfermedad de aglutinina fría, Bloqueo cardíaco congénito, Miocarditis de Coxsackie, Enfermedad de CREST, Crioglobulinemia mixta esencial, Neuropatías desmielinizantes, Dermatomiositis, Enfermedad de Devic, Lupus
20 Discoide, Síndrome de Dressler, Endometriosis, Fascitis eosinófila, Eritema nodoso, Encefalomiелitis alérgica experimental, Síndrome de Evan, Fibromialgia, Alveolitis fibrosante, Arteritis de células gigantes (arteritis temporal), Síndrome de Goodpasture, Enfermedad de Graves, Síndrome de Guillain-Barré, Anemia hemolítica, Púrpura de Henoch-Schonlein, Herpes gestacional, Hipogammaglobulinemia, Púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), nefropatía de IgA, Lipoproteínas inmunorreguladoras, Miositis de cuerpos de inclusión, Diabetes insulino dependiente
25 (de tipo I), Cistitis intersticial, Artritis juvenil, Diabetes juvenil, Síndrome de Kawasaki, Síndrome de Lambert-Eaton, Vasculitis leucocitoclástica, Liquen plano, Liquen escleroso, Conjuntivitis leñosa, Enfermedad de IgA lineal (LAD), enfermedad de Lyme, Enfermedad de Meniere, Poliangeitis microscópica, Enfermedad de tejido conectivo mixta (MCTD), Úlcera de Mooren, Enfermedad de Mucha-Habermann, Miastenia grave, Miositis, Narcolepsia, Neutropenia, Penfigoide cicatricial ocular, Osteoartritis, Reumatismo palindrómico, Degeneración cerebelar paraneoplásica,
30 Hemoglobinuria nocturna paroxística (PNH), Síndrome de Parsonage-Turner, Pars planitis (uveítis periférica), Péñfigo, Neuropatía periférica, Encefalomiелitis perivenosa, Anemia perniciosa, Síndrome de POEMS, Poliarteritis nodosa, Síndromes poliglandulares autoinmunitarios de Tipo I, II y III, Polimialgia reumática, Polimiositis, Síndrome de infarto postmiocárdico, Síndrome postpericardiotomía; Dermatitis de progesterona, Cirrosis biliar primaria, Artritis psoriásica, Fibrosis pulmonar idiopática, Pioderma gangrenosa, Aplasia de glóbulos rojos pura, Fenómeno de Raynaud, Distrofia simpática refleja, Síndrome de Reiter, Policondritis recidivante, Síndrome de piernas inquietas, Fiebre reumática, Sarcoidosis, Síndrome de Schmidt, Escleritis, Esclerodermia, Autoinmunidad de espermatozoides y testicular, Síndrome de la persona rígida, Endocarditis bacteriana subaguda (SBE), Oftalmía simpática, Arteritis de Takayasu, Arteritis temporal/arteritis de células gigantes, Púrpura trombocitopénica (TTP), Enfermedad tiroidea autoinmunitaria, Síndrome de Tolosa-Hunt, Miелitis transversa y mielopatía necrotizante, Colitis ulcerosa,
40 Enfermedad de tejido conectivo indiferenciado (UCTD), Vasculitis, Dermatitis vesiculoampollosa, Vitíligo y Granulomatosis de Wegener.

Ejemplos no limitantes de tipos de cáncer incluyen Cáncer adrenocortical; Melanoma maligno; Cáncer cutáneo no melanoma; Linfoma de Linfocitos T Cutáneo; Sarcoma de Kaposi; Cáncer de vejiga; Cáncer de colon; Cáncer colorrectal; Cáncer rectal; Cáncer neuroectodérmico y pineal; Glioma de Tronco Encefálico de la Infancia;
45 Astrocitoma Cerebelar de la Infancia; Astrocitoma Cerebral de la Infancia; Meduloblastoma de la infancia; Glioma de la ruta visual de la infancia; Meningioma; Glioma Mixto; Oligodendroglioma; Astrocitoma; Ependimoma; Adenoma pituitario; Adenocarcinoma Metastásico; Neuroma acústico; Teratoma Maligno Paravertebral; Cáncer de mama; Carcinoma ductal, Neoplasia de las glándulas mamarias; Cáncer ovárico; Tumor carcinoide; Cáncer cervicouterino; Cáncer de útero; Cáncer endometrial; Cáncer vaginal; Cáncer de la vulva; Cáncer Trofoblástico Gestacional; Cáncer de las trompas de Falopio; Sarcoma uterino; Leucemia; Linfoma (enfermedad de Hodgkin y enfermedad No de Hodgkin); Neuroblastoma; Retinoblastoma; Sarcomas de tejido Blando; Tumor de Wilm; Anemia de Fanconi; Histiocitosis de Células de Langerhan; Tumor Rabdoide Maligno de Riñón; Cáncer de Hígado; Neuroblastoma; Retinoblastoma; Coriocarcinoma; Cánceres endocrinos; Cáncer endometrial; Cáncer esofágico; Sarcoma de Ewing; Cáncer ocular; Cáncer gástrico, Cánceres gastrointestinales; Cánceres genitourinarios; Glioma, Cánceres

ginecológicos; Cáncer de cabeza y cuello; Cáncer hepatocelular; Cáncer de hipofaringe; Cáncer de células de islotes; Cáncer de riñón; Cáncer de laringe; Cáncer de pulmón; Linfoma; Cáncer de mama masculino; Melanoma; Mesotelioma; Mieloma múltiple; Cáncer nasofaríngeo; Cáncer de piel no melanoma; Cáncer esofágico; Osteosarcoma; Cáncer ovárico; Cáncer de páncreas; Cáncer de hipófisis; Cáncer de próstata; Cáncer de células renales, Retinoblastoma; Rbdomiosarcoma; Sarcoma; Cáncer cutáneo; Carcinoma de células escamosas, Cáncer de estómago; Cáncer testicular; Cáncer de timo; Cáncer de tiroides; Cáncer de células transicionales; Cáncer trofoblástico; Cáncer de útero; Leucemia linfática aguda; Leucemia mieloide aguda, Carcinoma adenoquístico; Cáncer anal; Cáncer de hueso; Cáncer de intestino; Carcinoma ductal; Liposarcoma; Neuroblastoma; Nefroblastoma y Osteosarcoma.

10 Las enfermedades inflamatorias incluyen septicemia, endotoxemia, pancreatitis, uveítis, hepatitis, peritonitis, queratitis, SIRS e inflamación inducida por lesión.

Las enfermedades ligadas a fertilidad incluyen infertilidad masculina e infertilidad femenina.

La infertilidad masculina puede estar provocada por una diversidad de problemas. Algunos de los trastornos más habituales se enumeran a continuación.

15 • **Producción Deficiente de Espermatozoides:** El noventa por ciento de la infertilidad masculina está causada por la incapacidad de producir suficientes espermatozoides. La azoospermia se produce cuando no se produce ningún espermatozoide mientras que la oligospermia se diagnostica cuando se producen pocos espermatozoides. Puesto que la mayoría de los espermatozoides se destruyen incluso antes de alcanzar el óvulo, cuanto más espermatozoides haya mayores serán las posibilidades de que uno fertilice con éxito el óvulo. Sin embargo, un recuento de espermatozoides bajo, o un recuento de espermatozoides totales de menos de 5 millones/ml, no significa necesariamente que un hombre sea infértil si los espermatozoides que tiene son sanos, formados de forma apropiada y móviles.

20 • **Varicocele:** Una vena varicosa alrededor de uno de los dos cordones espermáticos puede provocar que la sangre se acumule en los testículos; esto, a su vez, provoca que la temperatura aumente en esta área. Las temperaturas mayores reducen la producción de espermatozoides y pueden conducir a infertilidad. Afortunadamente, este problema puede corregirse mediante cirugía.

25 • **Otros Trastornos:** Otros trastornos que pueden provocar infertilidad masculina incluyen desarrollo anómalo o daño de los testículos (provocado por trastornos endocrinos o inflamación), trastornos de glándulas accesorias, trastornos coitales, exposición a dietilestilbestrol (DES), un estrógeno sintético usado en los años 50 y 60 que provocaba quistes en el tracto reproductor masculino, testículos no descendidos y en casos raros trastornos genéticos tales como una anomalía cromosómica.

La infertilidad femenina también puede estar causada por una diversidad de problemas. Algunos de los trastornos más habituales se enumeran a continuación.

35 • **Enfermedad Ovárica Poliquística:** Esta enfermedad es la causa más habitual de trastornos de ovulación en mujeres y se caracteriza por la presencia de muchos quistes pequeños en los ovarios, por producción en exceso de andrógenos, y por periodos infrecuentes (obliomenorrea) o periodos ausentes (amenorrea). La incapacidad de ovular es la causa más habitual de infertilidad femenina y puede producirse sin razón aparente o como resultado de tensión, desequilibrios hormonales y diversas enfermedades y trastornos del sistema reproductor (algunos de los cuales se describirán posteriormente).

40 • **Enfermedad Inflamatoria Pélvica:** Esta infección del tracto reproductor puede conducir a bloqueo o daño de las trompas de Falopio y está provocada habitualmente por enfermedad de transmisión sexual, aborto espontáneo, aborto provocado, parto o un dispositivo intrauterino.

• **Disfunción Ovulatoria:** Este trastorno se produce cuando los ovarios de una mujer no producen óvulos o producen menos óvulos de lo habitual debido a la edad, desequilibrios hormonales u otros problemas.

45 • **Fibroides Uterinos:** Estos tumores uterinos benignos aparecen en el 40 % de las mujeres y pueden interferir con la implantación embrionaria o el crecimiento fetal.

50 • **Endometriosis:** Este trastorno se produce cuando el tejido que reviste el útero (el endometrio) crece en crecimientos o lesiones fuera del útero (habitualmente en los ovarios, trompas de Falopio y ligamentos que soportan el útero; el área entre la vagina y el recto; la superficie externa del útero; el revestimiento de la cavidad pélvica; la vejiga, intestino, vagina, cuello uterino, vulva y cicatrices quirúrgicas abdominales). En sincronía con el ciclo menstrual, este tejido se acumula, se rompe y se desprende cada mes; pero, desafortunadamente, no tiene forma de dejar el cuerpo. Como resultado provoca hemorragia interna, degradación de sangre y tejido de las lesiones, y con mayor frecuencia inflamación que pueden provocar dolor, infertilidad, formación de tejido cicatricial, adhesiones y problemas intestinales.

55 • **Infertilidad Inmunológica:** Este trastorno se produce cuando el sistema de la mujer produce anticuerpos

antiespermatozoides que destruyen los espermatozoides de su pareja.

5 Los trastornos del metabolismo de carbohidratos aparecen de muchas formas. Los trastornos más habituales son adquiridos. Los trastornos adquiridos o secundarios en el metabolismo de carbohidratos, tales como cetoacidosis diabética, coma hiperosmolar, e hipoglucemia, afectan todos al sistema nervioso central. También se han visto en diabetes muchas formas y variantes de enfermedad de los nervios periféricos. Los trastornos restantes del metabolismo de carbohidratos son los escasos errores congénitos del metabolismo (es decir defectos genéticos).

10 Los trastornos adquiridos del metabolismo de carbohidratos son bastante habituales, tanto en los Estados Unidos como internacionalmente. La hipoglucemia es una causa habitual de enfermedad neurológica, especialmente deterioro mental agudo, pérdida de memoria, desorientación, obnubilación y coma, tanto entre alcohólicos como pacientes con diabetes que se tratan con insulina. La hiperinsulinemia de otras causas es poco habitual, pero los tumores pancreáticos podrían ser la causa. La diabetes, con sus diversas complicaciones neurológicas, está entre los trastornos más habituales tratados en pacientes adultos. Aún se produce cetoacidosis diabética, aunque la educación y el seguimiento médico estrecho la hacen menos habitual de lo que era hace varias décadas. El coma hiperosmolar también es un problema menor que cuando llamó la atención por primera vez de los internistas por la monografía clásica de Plum y Posner *Diagnosis of Stupor and Coma*. El coma hiperosmolar aún se produce y es necesario tenerlo en cuenta cuando se evalúe a un paciente obnubilado.

15 Los trastornos hereditarios del metabolismo de carbohidratos son poco comunes. Se han presentado defectos graves del complejo de piruvato deshidrogenasa (PDH) y la anomalía química benigna llamada pentosuria en muy pocos pacientes (2-6).

20 La hipoglucemia, cetoacidosis diabética y coma hiperosmolar son todas afecciones potencialmente letales pero potencialmente curables.

25 El documento D1, una entrada en la base de datos de EMBL del 3 de diciembre de 1999 ("Homo sapiens genomic DNA, chromosome 11 clone: RP1 1-71 2B9, complete sequence". N° de referencia de EBI EMBL: AP000787 N° de referencia de la base de datos AP000787) desvela ADN genómico que comprende todas las secuencias de ácido nucleico de la presente solicitud (100% idénticas sobre la longitud completa a SEC ID N°: 1, 3, 5 y 6). No se proporciona función.

30 El documento D2, una entrada en la base de datos de EMBL del 8 de septiembre de 2002 (n° de referencia EBI EMBL:BU 172870 N° de referencia de la Base de datos BU172870) desvela una secuencia de EST que comprende una secuencia que es 100% idéntica a SEC ID N°: 1 y 3 sobre 151 y 79 nucleótidos, respectivamente. No se proporciona función.

Sumario de la invención

La invención proporciona las siguientes realizaciones como se define en los puntos 1 a 16:

35 1. Un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 2 o SEC ID N°: 4, o una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 2 o SEC ID N°: 4, en la que se han añadido, suprimido o reemplazado uno o más restos de aminoácidos, sin afectar significativamente a una o más de las características biológicas de la molécula modificada en comparación con la molécula no modificada, siendo el grado de identidad de la molécula modificada en comparación con la molécula no modificada de al menos el 70%, y seleccionándose las características biológicas de:

40 (a) estimulación de glóbulos blancos periféricos humanos (pWBC) para secretar una o más citocinas seleccionadas de IL-17, INF- γ y TNF- α ;

(b) provocar una reducción significativa en células cancerosas viables seleccionadas de células de leucemia mieloide aguda U937 y células de cáncer de próstata PC3;

(c) evitar el crecimiento de un tumor de células U937 *in vivo*.

45 2. Un polipéptido que incluye al menos 20 restos de aminoácidos de SEC ID N°: 2, comprendiendo el polipéptido las características biológicas de SEC ID N°: 2 o SEC ID N°: 4 como se han definido en el punto 1.

3. Un polipéptido derivado de SEC ID N°: 4 que comprende SEC ID N°: 7 o SEC ID N°: 8, comprendiendo el polipéptido las características biológicas de SEC ID N°: 2 o SEC ID N°: 4 como se han definido en el punto 1.

50 4. Un polipéptido de acuerdo con el punto 1 que comprende una secuencia modificada de SEC ID N°: 2 o SEC ID N°: 4 en la que se han sustituido hasta tres restos, cada uno por otro resto de aminoácido, mediante sustitución conservadora.

5. Un polipéptido de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1-4, en el que uno o más aminoácidos están

reemplazados por el aminoácido D correspondiente.

6. Un polipéptido de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 1-5, en el que los aminoácidos están en el orden inverso.

5 7. Una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de SEC ID N°: 1 o SEC ID N°: 3, o una secuencia que codifica el polipéptido codificado por SEC ID N°: 1 o SEC ID N°: 3, en la que uno o más restos de ácido nucleico se han reemplazado por otro resto de ácido nucleico, como se permite por la naturaleza redundante del código genético.

10 8. Una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 1 o SEC ID N°: 3 en la que se han añadido, suprimido o reemplazado uno o más nucleótidos, sin afectar significativamente a las características biológicas del polipéptido codificado por la molécula modificada en comparación con la molécula no modificada, siendo el grado de identidad de la molécula modificada en comparación con la molécula no modificada de al menos el 70%, y comprendiendo el polipéptido las características biológicas de SEC ID N°: 2 o SEC ID N°: 4 como se han definido en el punto 1.

15 9. El polipéptido del punto 1 o la molécula de ácido nucleico del punto 8, siendo el grado de identidad de la molécula modificada en comparación con la molécula no modificada de al menos el 80%.

10. El polipéptido del punto 1 o la molécula de ácido nucleico del punto 8, siendo el grado de identidad de la molécula modificada en comparación con la molécula no modificada de al menos el 90%.

11. El polipéptido del punto 1 o la molécula de ácido nucleico del punto 8, siendo el grado de identidad de la molécula modificada en comparación con la molécula no modificada de al menos el 95%.

20 12. Una molécula de ácido nucleico que consiste en una secuencia seleccionada de SEC ID N°: 5 y SEC ID N°: 6.

13. Un vector de ácido nucleico que comprende una molécula de ácido nucleico de acuerdo con uno cualquiera de los puntos 7-12.

25 14. Una composición farmacéutica que comprende el polipéptido de uno cualquiera de los puntos 1-6 y 9-11.

15. El polipéptido de cualquiera de los puntos 1-6 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo constituido por enfermedades infecciosas, enfermedades inflamatorias agudas y crónicas, cáncer y enfermedades de trasplante y autoinmunitarias.

16. El polipéptido de cualquiera de los puntos 1-6 para su uso como un medicamento.

30 Una nueva proteína, llamada KTPAF50, se ha descubierto ahora, basándose en un nuevo ADNc. El péptido codificado por el ADNc es de 74 aminoácidos de longitud e incluye un péptido señal de 24 aminoácidos en su extremo N terminal. La secuencia de ADNc (SEC ID N°: 1) y secuencia de aminoácidos (SEC ID N°: 2) de KTPAF50 son las siguientes:

**atgccaggc cattctagg cttctgtct atcctgggt tctggctg tgcgtgtg ggtagcagc attggcgta
ttacgccgg agggagcag gctgagcga ggctccaga aggtgcgca atagccgga gaggaaagg
gcgatgctg tcacctagc ccctccct gagactcca tcagccca gaaaaagga gctgccttc tccccatc
taccctagg agaaaa (SEC ID N°: 1)**

**MPGHSRLLSILVSGLCVVGSSIGVLRREQAERGSRRCAIAGEERAMLSP
SPLPETPFSPEKGAAFSPYPRRK (SEC ID N°: 2)**

35 Se proporcionan por lo tanto una molécula de ácido nucleico de SEC ID N°: 1 y un péptido de SEC ID N°: 2. Un polipéptido de SEC ID N°: 2 se denominará en el presente documento el "*péptido KTPAF50 completo*".

El péptido KTPAF50 completo también incluye una secuencia señal que se cree que consta de 24 aminoácidos. Por lo tanto, se proporciona también en el presente documento un péptido que comprende la secuencia del péptido KTPAF50 completo, sin el péptido señal, que consiste en la siguiente secuencia (SEC ID N°: 4):

40 LRRREQAERGSRRCAIAGEERAMLSPSPLPETPFSPEKGAAFSPYPRRK (SEC ID N°: 4)

El péptido KTPAF50 que está desprovisto de la secuencia señal (SEC ID N°: 4) se denominará en el presente documento el “*péptido KTPAF50*” o “*KTPAF50*”.

También se proporciona una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia que codifica el péptido KTPAF50. Esta incluye la siguiente secuencia (SEC ID N°: 3):

**ttacgccgg agggagcag gctgagcga ggctccaga aggtgcgca atagccgga gaggaaagg
gcatgctg tcacctagc cccctcct gagactcca ttcagccca gaaaagga gctgcttc tccccatc
tacctagg agaaaa (SEC ID N°: 3)**

5

Se desvelan en el presente documento moléculas de ácido nucleico modificadas de SEC ID N°: 1 o SEC ID N°: 3 y péptidos modificados de SEC ID N°: 2 o SEC ID N°: 4, en las que se han añadido, suprimido, o reemplazado uno o más restos de nucleótidos o aminoácidos, respectivamente, , sin afectar significativamente a las características biológicas de la molécula modificada en comparación con la molécula no modificada.

10 El término “*péptido*” se usa en el presente documento para indicar un péptido, polipéptido o proteína. El péptido puede obtenerse de forma sintética, mediante procedimientos de ingeniería genética, expresión en una célula huésped o a través de cualquier otro medio adecuado. A no ser que se indique de otro modo, un péptido está generalmente compuesto de aminoácidos L de origen natural.

15 La expresión “*características biológicas*”, con respecto a una molécula peptídica, se refiere a la capacidad del péptido para ejercer al menos uno de los efectos *in vitro* o *in vivo* que pueden ejercerse por el péptido KTPAF50 completo o el péptido KTPAF50, incluyendo pero sin limitación las actividades biológicas descritas en la memoria descriptiva. Por ejemplo, las características biológicas incluyen la capacidad para tratar cáncer, enfermedades asociadas con el sistema inmunitario, enfermedades virales y enfermedades basadas en inflamación. La expresión “*características biológicas*”, con respecto a una molécula de ácido nucleico, se refiere a la propiedad de codificar un
20 péptido que tenga características biológicas similares a las del péptido KTPAF50 completo o el péptido KTPAF50, incluyendo, en particular: (i) una molécula de ácido nucleico que tiene una secuencia diferente de la de SEC ID N°: 1 o SEC ID N°: 3, pero, debido a la redundancia del código genético, codifica el péptido KTPAF50 completo o el péptido KTPAF50, respectivamente; y (ii) una molécula de ácido nucleico que codifica una molécula de aminoácidos con una secuencia diferente de la del péptido KTPAF50 completo o el péptido KTPAF50 pero que tiene
25 características biológicas similares a las del péptido KTPAF50 completo o el péptido KTPAF50, respectivamente.

La expresión “*sin afectar significativamente a las características biológicas de la molécula modificada en comparación con la molécula no modificada*” pretende indicar que la molécula modificada conserva una actividad biológica cualitativamente similar a la de la molécula no modificada. Con respecto a un péptido modificado, esto significa que conserva una o más de las características biológicas de un péptido de SEC ID N°: 2 o SEC ID N°: 4,
30 incluyendo, entre otras, sus utilidades de diagnóstico y terapéuticas, como se especifica posteriormente, así como sus actividades *in vitro* e *in vivo* descritas en la memoria descriptiva. Para determinar si un péptido conserva una actividad biológica cualitativamente similar a la de la molécula no modificada, se pueden llevar a cabo uno o más ensayos, tales como por ejemplo un experimento *in vitro*, *in vivo* o clínico, en el que se compara un péptido modificado con el no modificado correspondiente (concretamente el del péptido KTPAF50 completo o el péptido
35 KTPAF50) que se ensaya en paralelo; o un experimento en el que se ensaya el péptido modificado para examinar si tiene un efecto biológico similar al del péptido no modificado como se sabe a partir de experimentos realizados por separado. Dicho experimento puede llevarse a cabo, por ejemplo, de una manera descrita en los Ejemplos posteriores. Con respecto a una molécula de ácido nucleico modificada, la expresión “*sin afectar significativamente a las características biológicas de la molécula modificada en comparación con la molécula no modificada*” indica la
40 propiedad de codificar un péptido modificado de cualquiera de las características anteriores.

Un péptido modificado puede ser un péptido que incluya una secuencia contigua de al menos 8, 12, 15, 20, 25, 30,
35 35, 40 o al menos 45 restos de aminoácidos que tenga un grado de identidad con una secuencia correspondiente de al menos 8, 12, 15, 20, 25, 30, 35, 40 o al menos 45 restos de aminoácidos incluidos en el péptido KTPAF50, siendo el grado de identidad al menos del 70%, preferentemente al menos del 80%, más preferentemente al menos del
45 90% y particularmente al menos del 95%.

Se desvela en el presente documento un péptido que comprende una secuencia contigua parcial del péptido
KTPAF50 completo que incluye al menos 8 restos de aminoácidos, secuencia contigua incluida como una secuencia
contigua en dicho péptido KTPAF50 completo. Dicho péptido se denominará en el presente documento un “*péptido
KTPAF50 parcial*”. Los ejemplos de un péptido KTPAF50 parcial incluyen pero sin limitación, SEC ID N°:7 y SEC ID
50 N°:8, descrito en el Ejemplo VI posterior.

Se proporcionan además en el presente documento una proteína o polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos del péptido KTPAF50 completo, péptido KTPAF50, péptido modificado o un péptido KTPAF50 parcial (dicha proteína o polipéptido se denominará en el presente documento “*proteína que comprende KTPAF50*”). La proteína que comprende KTPAF50 puede, por ejemplo, ser una proteína de fusión que comprende el péptido

KTPAF50 completo, el péptido KTPAF50, un péptido modificado o un péptido KTPAF50 parcial; puede ser un conjugado de una proteína u otro péptido o polipéptido con el péptido KTPAF50 completo, péptido KTPAF50, péptido modificado o péptido KTPAF50 parcial; etc.

5 También se proporciona en el presente documento un oligonucleótido de al menos 24 nucleótidos que es: (i) un oligonucleótido que codifica una secuencia contigua parcial del péptido KTPAF50 que incluye al menos 8 restos de aminoácidos, que puede incluir una secuencia de 24 ácidos nucleicos contigua incluida en SEC ID N°: 1; (ii) una secuencia de nucleótidos que puede hibridar con una secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 1 en condiciones de hibridación rigurosas; (iii) un oligonucleótido que tiene una secuencia de al menos 24 nucleótidos contiguos con un grado de identidad con una secuencia contigua correspondiente de nucleótidos incluidos en SEC ID N°: 1 de al menos el 70%, preferentemente al menos el 80%, más preferentemente al menos el 90% y particularmente al menos el 95%.

También se proporciona en el presente documento una molécula de ácido nucleico, por ejemplo un vector de transferencia o un vector de expresión, que comprende cualquiera de las moléculas de ácido nucleico anteriormente mencionadas.

15 También se proporcionan péptidos modificados derivados de cualquiera de los péptidos definidos anteriormente, por ejemplo, péptidos modificados en los que uno o más aminoácidos están reemplazados por otro aminoácido mediante sustitución conservadora. Como se usa en el presente documento, "*sustitución conservadora*" se refiere a la sustitución de un aminoácido de una clase por un aminoácido de la misma clase, definiéndose una clase por las propiedades físicoquímicas comunes de la cadena lateral de aminoácidos y altas frecuencias de sustitución de proteínas homólogas halladas en la naturaleza. Se han clasificado seis clases generales de cadenas laterales de aminoácidos e incluyen: Clase I (Cys); Clase II (Ser, Thr, Pro, Ala, Gly); Clase III (Asn, Asp, Gln, Glu); Clase IV (His, Arg, Lys); Clase V (Ile, Leu, Val, Met); y Clase VI (Phe, Tyr, Trp). Por ejemplo, la sustitución con una Asp de otro resto de clase III tal como Asn, Gln o Glu es una sustitución conservadora.

20 En una realización, se realiza solamente una sustitución en la secuencia de aminoácidos. En otra realización, se realizan dos sustituciones. En una realización adicional, se realizan tres sustituciones. El número máximo de sustituciones no debería exceder el número de aminoácidos que deja al menos el 70%, convenientemente al menos el 80%, preferentemente al menos el 90%, más preferentemente al menos el 95% de los aminoácidos en la secuencia no sustituida. Según una realización preferida, las sustituciones que incluyen hasta 3, en ocasiones hasta 6 restos de aminoácidos sustituidos por otros, son sustituciones conservadoras.

25 En una realización adicional, uno o más aminoácidos pueden reemplazarse por aminoácidos D, preferentemente los aminoácidos D correspondientes. En una realización preferida, todos los aminoácidos son aminoácidos D.

En una realización adicional más, las secuencias de orden inverso de las secuencias anteriores también se desvelan en el presente documento.

30 Por lo tanto, también se proporcionan péptidos KTPAF50 completos de SEC ID N°: 2 o preferentemente péptidos KTPAF50 de SEC ID N°: 4 o secuencias de KTPAF50 parciales de los mismos, modificados por una o más sustituciones conservadoras.

Se proporciona por lo tanto un péptido que incluye al menos 10, 15, 20, 25, 30, 35 o 40 restos de aminoácidos o la secuencia completa del péptido KTPAF50.

35 Se desvelan además en el presente documento procedimientos de tratamiento, procedimientos de diagnóstico y composiciones farmacéuticas que hacen uso del péptido KTPAF50, péptido KTPAF50 completo, péptido KTPAF50 parcial, péptido modificado o proteína que comprende KTPAF50 o de cualquiera de las moléculas de ácido nucleico mencionadas anteriormente. Los procedimientos de tratamiento, procedimientos de diagnóstico y composiciones farmacéuticas pueden usarse con respecto a una o más de las enfermedades y trastornos enumerados en la sección de antecedentes anterior.

40 Una composición farmacéutica de acuerdo con la invención comprende el péptido KTPAF50, péptido KTPAF50 completo, péptido KTPAF50 parcial, péptidos modificados o proteína que comprende KTPAF50 o de cualquiera de las moléculas de ácido nucleico mencionadas anteriormente, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 Por la expresión "*vehículo farmacéuticamente aceptable*" se entiende uno cualquiera de materiales no tóxicos, inertes, que no reaccionan con el principio activo. El vehículo se selecciona en ocasiones basándose en la forma deseada de la formulación. El vehículo también puede tener en ocasiones el efecto de mejorar el suministro o penetración del principio activo en el tejido diana, para mejorar la estabilidad del fármaco, para ralentizar las velocidades de eliminación, para transmitir propiedades de liberación lenta, para reducir efectos secundarios no deseados, etc. El vehículo también puede ser una sustancia que estabilice la formulación (por ejemplo, un conservante), para mejorar la formulación con un sabor comestible, etc. Los vehículos pueden ser cualquiera de los usados convencionalmente y se limitan solamente por consideraciones físico-químicas, tales como solubilidad y falta de reactividad con el polipéptido, y por la vía de administración. El vehículo puede incluir aditivos, colorantes, diluyentes, agentes tamponantes, agentes disgregantes, agentes humectantes, conservantes, agentes saporíferos y

- vehículos farmacológicamente compatibles. Además, el vehículo puede ser un adyuvante, que, por definición son sustancias que afectan a la acción del principio activo de una manera predecible. Los ejemplos típicos de vehículos incluyen (a) soluciones líquidas, en las que se disuelve una cantidad eficaz de la sustancia activa en diluyentes, tales como agua, solución salina, jugos naturales, alcoholes, jarabes, etc; (b) cápsulas (por ejemplo el tipo de gelatina de recubrimiento duro o blando habitual que contiene, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes), comprimidos, pastillas para chupar (en las que la sustancia activa está en un saborífero, tal como sacarosa y goma arábica o tragacanto, o la sustancia activa está en una base inerte, tal como gelatina y glicerina) y trociscos, que contienen cada uno una cantidad predeterminada de agente activo como sólidos o gránulos; (c) polvos; (d) suspensiones en un líquido apropiado; (e) emulsiones adecuadas; (f) formulación de liposomas, y otros.
- 10 Las aplicaciones de diagnóstico y terapéuticas potenciales del péptido KTPAF50 pueden incluir una o más de las siguientes:
1. KTPAF50 puede actuar como una herramienta de diagnóstico para la falta de inmunocompetencia después de inyección subdérmica de toxinas de diferentes organismos.
 2. Analizar el nivel de KTPAF50 en la sangre puede servir como un indicador del nivel de actividad del sistema inmunitario.
 3. El nivel de KTPAF50 puede servir como un indicador de enfermedades autoinmunitarias.
 4. KTPAF50 puede servir como un estimulador del sistema inmunitario. Por ejemplo, KTPAF50 puede usarse para tratar una falta de inmunocompetencia para bacterias, parásitos y toxinas virales.
 5. KTPAF50 puede utilizarse como una herramienta terapéutica para reducir las respuestas alérgicas e inflamatorias. Por ejemplo, KTPAF50 puede usarse para reducir la aparición de asma o síntomas de la misma.
 6. KTPAF50 puede usarse como una herramienta terapéutica para tratar enfermedades de inmunodeficiencia tales como SIDA e inmunodeficiencia combinada.
 7. KTPAF50 puede usarse como una herramienta terapéutica para tratar trastornos del metabolismo de la glucosa.
 9. KTPAF50 puede usarse para tratar varias otras enfermedades. Por ejemplo, KTPAF50 puede actuar como un supresor del sistema inmunitario para tratar patologías autoinmunitarias tales como BDI, miastenia grave, esclerosis múltiple, diabetes de tipo I, artritis reumatoide, lupus sistémico, esclerodermia, anemia hemolítica autoinmunitaria crónica, colitis y enfermedad de Crohn, etc.
 10. KTPAF50 puede servir como un estimulador del sistema inmunitario para tratar enfermedades de cáncer tales como cáncer de pulmón, carcinoma de la laringe, carcinoma de cabeza y cuello y de mama, enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, cáncer de mama, cáncer hepatocelular, melanoma.
 11. KTPAF50 puede fortalecer la respuesta inmunitaria de personas mayores o más jóvenes o personas con sistemas inmunitarios deteriorados.
 12. KTPAF50 puede usarse como una herramienta terapéutica para tratar la infertilidad masculina o femenina.
 13. KTPAF50 puede actuar como un estimulador o inhibidor general de diferentes reacciones inmunitarias y también puede afectar directamente o indirectamente a otros órganos como el corazón y el pulmón, etc.
 14. KTPAF50 puede servir como una sonda para identificar células específicas del sistema inmunitario y usarlas para terapia celular.
 15. La secuencia de ácido nucleico que codifica KTPAF50 o una parte de la misma puede servir como una sonda para identificar secuencias de ADN y ADNc humano específicas.

Para las aplicaciones de diagnóstico y terapéuticas anteriores, también puede usarse el péptido KTPAF50 completo, un péptido KTPAF50 parcial o una proteína que comprende KTPAF50, o un péptido modificado de los mismos.

45 **Breve descripción de los dibujos**

Para entender y la invención y para ver cómo puede llevarse a cabo en la práctica, se describirán ahora realizaciones, solamente como ejemplos no limitantes, con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

La **Figura 1** es una gráfica que muestra la secreción de IL-17 (pg/ml) de glóbulos blancos periféricos humanos tratados con las concentraciones indicadas (ng/ml) de KTPAF50;

La **Figura 2** es una gráfica que muestra la secreción de INF- γ (pg/ml) de glóbulos blancos periféricos humanos tratados con las concentraciones indicadas (ng/ml) de KTPAF50;

La **Figura 3** es una gráfica que muestra la secreción de TNF- α (pg/ml) de glóbulos blancos periféricos humanos tratados con las concentraciones indicadas (ng/ml) de KTPAF50;

5 La **Figura 4** es un gráfico de barras que muestra el % de células viables (normalizado para la cantidad de control) en función de la concentración de KTPAF50 (ng/ml);

La **Figura 5** es un gráfico de barras que muestra el grado de inducción de ARNm de KTPAF50 en diversos tipos de células implicados en la respuesta citotóxica inmunitaria;

10 La **Figura 6** es una gráfica que muestra el volumen tumoral U937 (mm³) en ratones atímicos tratados (A) y no tratados (■) (control) en función del tiempo; y

La **Figura 7** es un gráfico de barras que muestra el % de células viables (normalizado para la cantidad de control) en función de la concentración (ng/ml) de péptido KTPAF50 y fracciones del mismo.

Descripción detallada de las realizaciones

Ejemplo I

15 Se ha aislado un nuevo ADNc de bibliotecas de ADNc humanas.

Los siguientes cebadores se usaron para análisis de RT-PCR:

5'- GCT TCT GTC TAT CCT GGT TTC TGG - 3' (SEC ID N°: 5)

5'- TTT CTC CTA GGG TAG ATG GG - 3' (SEC ID N°: 6)

Se usaron las siguientes condiciones de PCR:

20 95 °C durante 2 minutos

40 ciclos de:

95 °C durante 45 s

59 °C durante 45 s

72 °C durante 5 min

25 Ciclos finales

72 °C durante 5 min

Se secuenció el producto de la PCR.

Después del análisis de PCR en geles de Agarosa y tinción con Verde Cybar (Invitrogene), se evaluó la intensidad del producto de PCR usando el analizador BioRad ChemiDoc. Los resultados son los siguientes:

Biblioteca de ADNc	Señal G3PDH (Señal/G3pdh) relación mínima			
Corazón	3675	5434	0,676297	1,209034
Cerebro	3340	5971	0,55937	1,000001
Placenta*	6029	4668	1,29156	2,308954
Pulmón	2929	4116	0,711613	1,272169
Hígado	4809	6002	0,801233	1,432385
Músculo esquelético	5849	6273	0,932409	1,666891
Riñón*	8272	4069	2,032932	3,634324
Páncreas*	8384	3898	2,150847	3,845123

Biblioteca ADNc	de	Señal	G3PDH (Señal/G3pdh)	relación mínima	
Cerebro-Fetal		3721	5583	0,666488	1,522944
Pulmón-Fetal		4592	5554	0,826792	1,889243
Hígado-Fetal		4424	5525	0,800724	1,829678
Riñón-Fetal*		4635	3729	1,242961	2,840202
Corazón-Fetal		2291	5235	0,437631	1,000001
Bazo-Fetal		3845	6827	0,563205	1,28694
Timo-Fetal		3013	5133	0,586986	1,341281
Músculo esquelético-Fetal		2821	4754	0,593395	1,355926

Biblioteca ADNc	de	Señal	G3PDH (Señal/G3pdh)	relación mínima	
Bazo		5476	22116	0,247604	1,179064
Timo		4678	20038	0,233456	1,111697
Próstata		4685	19662	0,238277	1,134652
Testículo*		5710	19003	0,300479	1,430852
Ovario		4435	18072	0,245407	1,168606
Intestino delgado		3247	15424	0,210516	1,002458
colon		2779	11847	0,234574	1,11702

* - resultados significativos

Biblioteca ADNc	de	Señal	G3PDH (Señal/G3pdh)	relación mínima	
CD14 en reposo		1185	11165	0,106135	1,061352
CD8 reposo*		1132	10042	0,112727	1,127265
CD4 en reposo		1946	8932	0,217868	2,178683
Mononuclear*		869	8204	0,105924	1,059239
CD8 activado*		2406	8535	0,281898	2,818981
CD4 activado		1979	9065	0,218312	2,183122
mononuclear activado*		1695	7082	0,239339	2,393392
CD19 en reposo*		2668	6365	0,419167	4,191673
CD19 activado*		1635	7140	0,228992	2,289916

* - resultados significativos

Puede verse que los principales tejidos en los que se expresa el ADNc son: riñón, páncreas, testículos y placenta. Resulta interesante que el producto también se expresó en leucocitos y su expresión varió con relación a la activación de las células.

5 Ejemplo II

Para determinar el efecto potencial de KTPAF50 en diversas enfermedades, se incubó KTPAF50 con glóbulos blancos periféricos humanos (pWBC), y se midieron las cantidades de un panel de citocinas.

KTPAF50 se sintetizó químicamente por Anaspec Inc.

Los glóbulos blancos humanos totales se cultivaron en medio que contenía PHA (Biological Industries INC – número de catálogo - 01-201-1) (2 millones de células/pocillo en 2 ml de medio). Las células se trataron durante 3 días con KTPAF50 a las concentraciones indicadas en las figuras. Las células de control no se trataron.

- 5 El día 3 el medio se recogió y se sometió a análisis de ELISA, usando kits e-Bioscience para IL-17 humana (número de catálogo: 88-7176), INF- γ humano (número de catálogo: 88-7316) y TNF- α humano (número de catálogo: 88-7346). Los resultados se resumen en las Figuras 1, 2 y 3.

10 Puede verse que KTPAF50 estimuló los pWBC para secretar las tres citocinas medidas. La secreción de IL-17 indica que KTPAF50 puede tener un papel proinflamatorio. La secreción de INF- γ indica que KTPAF50 puede tener un papel antiviral, antineoplásico y proinflamatorio. La secreción de TNF- α indica que KTPAF50 puede tener un papel en la estimulación del sistema inmunitario.

Ejemplo III

Para determinar adicionalmente el efecto de KTPAF50 en el cáncer, se incubó KTPAF50 con líneas celulares de cáncer.

- 15 Se cultivaron células de leucemia mieloide aguda U937 y células de cáncer de próstata PC3 cada una en medio FCS + RPMI 10% y se inocularon cuadruplicados en una placa de 96 pocillos, 20.000 células/pocillo.

KTPAF50 se incubó con las células durante un día y se detectaron células viables usando Resazurin (R&D System) y un espectrofotómetro. Los resultados se presentan en la Figura 4.

Puede verse que KTPAF50 provoca una reducción significativa de las células viables de dos tipos de cáncer.

Ejemplo IV

Para investigar adicionalmente el papel de KTPAF50 en la respuesta inmunitaria, se determinó la presencia de KTPAF50 en diversas células citotóxicas inmunitarias.

Se obtuvieron bibliotecas de ADNc humanas de las siguientes células de Clontech Ltd:

- 25
1. mono – monocitos en reposo (R) y activados (A) (las células se activaron usando LPS o PHA)
 2. CD8 – linfocitos T CD8 citotóxicos R y A
 3. CD19 – linfocitos B CD19 R y A
 4. CD4 – linfocitos T auxiliares CD4 R y A

Se llevó a cabo análisis cuantitativo de ARNm de KTPAF50 por procedimientos de RT-PCR usando cebadores específicos de KTPAF50. Los resultados se resumen en la Figura 5.

- 30 Puede verse que la activación de monocitos y linfocitos T citotóxicos da como resultado un aumento significativo de la expresión de KTPAF50, mientras que la activación de linfocitos B provoca una reducción de la expresión de KTPAF50. La activación o desactivación de linfocitos T auxiliares no tuvo efecto en la expresión de KTPAF50. Por lo tanto, KTPAF50 puede usarse como un marcador para activación de la respuesta inmunitaria celular, y para identificar rutas de TH1 frente a Th2.

Ejemplo V

El efecto de KTPAF50 en células cancerosas también se ensayó *in vivo*.

Se obtuvieron 14 ratones hembra atímicos de 8-9 semanas de edad de Harlan Biotech, Israel. Los ratones se inocularon s.c. con 15×10^6 células U937. Los tumores comenzaron a crecer y el día 9 los ratones se dividieron en 2 grupos:

- 40
- Un grupo de control al que se inyectó solución salina.
 - Un grupo tratado al que se inyectó KTPAF50 (25 μ g/ratón)

El día 20, se sacrificaron 4 ratones del grupo de control debido a razones éticas porque tenían tumores muy grandes. Los resultados se presentan en la Figura 6.

Los sorprendentes resultados muestran que KTPAF50 evitó totalmente el crecimiento tumoral.

45

Ejemplo VI

Para determinar si se requiere el péptido KTPAF50 completo para la actividad, se repitió el experimento descrito en el Ejemplo III anterior, usando células U937, con el péptido KTPAF50 completo y fragmentos del mismo.

Se usaron los siguientes péptidos KTPAF50:

- 5 A – el péptido KTPAF50 (50 aminoácidos)
- B – los 36 aminoácidos N terminales de KTPAF50
(LRRREQAERGSRRCAIAGEERAMLSPSPLPETPFSP) (SEC ID N°:7)
- C – los 14 aminoácidos C terminales de KTPAF50 (EKGAAFSPIYPRK) (SEC ID N°:8)

Los resultados se resumen en la Figura 7.

10 Puede verse que las fracciones de KTPAF50 tienen actividad antineoplásica similar al péptido KTPAF50.

LISTADO DE SECUENCIAS

- 15 <110> TWO TO BIOTECH LTD.
- <120> NUEVA PROTEÍNA
- <130> 1882744.5
- 20 <150> US 60/009.216
- <151> 27-12-2007
- <160> 8
- 25 <170> PatentIn versión 3.5
- <210> 1
- <211> 222
- <212> ADN
- 30 <213> Genómico humano
- <400> 1
- atgccaggcc attctaggct tctgtctatc ctggtttctg gtctgtgcgt tgtgggtagc 60
- agcattggcg tattacgccg gagggagcag gctgagcgag gctccagaag gtgcgcaata 120
- gccggagagg aaagggcgat gctgtcacct agccccctcc ctgagactcc attcagccca 180
- gaaaaaggag ctgctttctc ccccatctac cctaggagaa aa 222
- 35 <210> 2
- <211> 74
- <212> PRT
- <213> Genómico humano
- 40 <400> 2

Met Pro Gly His Ser Arg Leu Leu Ser Ile Leu Val Ser Gly Leu Cys
 1 5 10 15

Val Val Gly Ser Ser Ile Gly Val Leu Arg Arg Arg Glu Gln Ala Glu
 20 25 30

Arg Gly Ser Arg Arg Cys Ala Ile Ala Gly Glu Glu Arg Ala Met Leu
 35 40 45

Ser Pro Ser Pro Leu Pro Glu Thr Pro Phe Ser Pro Glu Lys Gly Ala
 50 55 60

Ala Phe Ser Pro Ile Tyr Pro Arg Arg Lys
 65 70

5 <210> 3
 <211> 150
 <212> ADN
 <213> Genómico humano

<400> 3

ttacgccgga gggagcaggc tgagcgaggc tccagaaggt gcgcaatagc cggagaggaa 60
 agggcgatgc tgtcacctag cccctccct gagactccat tcagcccaga aaaaggagct 120
 10 gctttctccc ccatctaccc taggagaaaa 150

15 <210> 4
 <211> 50
 <212> PRT
 <213> Genómico humano

<400> 4

Leu Arg Arg Arg Glu Gln Ala Glu Arg Gly Ser Arg Arg Cys Ala Ile
 1 5 10 15

Ala Gly Glu Glu Arg Ala Met Leu Ser Pro Ser Pro Leu Pro Glu Thr
 20 25 30

Pro Phe Ser Pro Glu Lys Gly Ala Ala Phe Ser Pro Ile Tyr Pro Arg
 35 40 45

Arg Lys
 50

20 <210> 5
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Genómico humano

25 <400> 5
 gcttctgtct atcctggttt ctgg 24

30 <210> 6
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Genómico humano

ES 2 428 732 T3

<400> 6
tttctcctag ggtagatggg 20

5 <210> 7
<211> 36
<212> PRT
<213> Genómico humano

10 <400> 7

Leu Arg Arg Arg Glu Gln Ala Glu Arg Gly Ser Arg Arg Cys Ala Ile
1 5 10 15

Ala Gly Glu Glu Arg Ala Met Leu Ser Pro Ser Pro Leu Pro Glu Thr
20 25 30

Pro Phe Ser Pro
35

15 <210> 8
<211> 14
<212> PRT
<213> Genómico humano

20 <400> 8

Glu Lys Gly Ala Ala Phe Ser Pro Ile Tyr Pro Arg Arg Lys
1 5 10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 2 o SEC ID N°: 4, o una secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 2 o SEC ID N°: 4, en la que se han añadido, suprimido o reemplazado uno o más restos de aminoácidos, sin afectar significativamente a una o más de las características biológicas de la molécula modificada en comparación con la molécula no modificada, siendo el grado de identidad de la molécula modificada en comparación con la molécula no modificada de al menos el 70%, y seleccionándose las características biológicas de:
- 10 (a) estimulación de glóbulos blancos periféricos humanos (pWBC) para secretar una o más citocinas seleccionadas de IL-17, INF- γ y TNF- α ;
- (b) provocar una reducción significativa en células cancerosas viables seleccionadas de células de leucemia mieloide aguda U937 y células de cáncer de próstata PCR3;
- (c) evitar el crecimiento de un tumor de células U937 *in vivo*.
- 15 2. Un polipéptido que incluye al menos 20 restos de aminoácidos de SEC ID N°: 2, comprendiendo el polipéptido las características biológicas de SEC ID N°: 2 o SEC ID N°: 4 como se han definido en la reivindicación 1.
3. Un polipéptido derivado de SEC ID N°: 4 que comprende SEC ID N°: 7 o SEC ID N°: 8, comprendiendo el polipéptido las características biológicas de SEC ID N°: 2 o SEC ID N°: 4 como se han definido en la reivindicación 1.
4. Un polipéptido de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende una secuencia modificada de SEC ID N°: 2 o SEC ID N°: 4 en la que se han sustituido hasta tres restos, cada uno por otro resto de aminoácido, mediante sustitución conservadora.
- 20 5. Un polipéptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que uno o más aminoácidos están reemplazados por el aminoácido D correspondiente.
6. Un polipéptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que los aminoácidos están en el orden inverso.
- 25 7. Una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de SEC ID N°: 1 o SEC ID N°: 3, o una secuencia que codifica el polipéptido codificado por SEC ID N°: 1 o SEC ID N°: 3, en la que uno o más restos de ácido nucleico se han reemplazado por otro resto de ácido nucleico, como se permite por la naturaleza redundante del código genético.
8. Una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos de SEC ID N°: 1 o SEC ID N°: 3 en la que uno o más nucleótidos se han reemplazado, sin afectar significativamente a las características biológicas del polipéptido codificado por la molécula modificada en comparación con la molécula no modificada, siendo el grado de identidad de la molécula modificada en comparación con la molécula no modificada de al menos el 70%, y comprendiendo el polipéptido las características biológicas de SEC ID N°: 2 o SEC ID N°: 4 como se ha definido en la reivindicación 1.
- 30 9. El polipéptido de la reivindicación 1 o la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 8, siendo el grado de identidad de la molécula modificada en comparación con la molécula no modificada de al menos el 80%.
10. El polipéptido de la reivindicación 1 o la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 8, siendo el grado de identidad de la molécula modificada en comparación con la molécula no modificada de al menos el 90%.
11. El polipéptido de la reivindicación 1 o la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 8, siendo el grado de identidad de la molécula modificada en comparación con la molécula no modificada de al menos el 95%.
- 40 12. Una molécula de ácido nucleico que consiste en una secuencia seleccionada de SEC ID N°: 5 y SEC ID N°: 6.
13. Un vector de ácido nucleico que comprende una molécula de ácido nucleico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-12.
14. Una composición farmacéutica que comprende el polipéptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y 9-11.
- 45 15. El polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado del grupo constituido por enfermedades infecciosas, enfermedades inflamatorias agudas y crónicas, cáncer y enfermedades de trasplante y autoinmunitarias.
16. El polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para su uso como un medicamento.

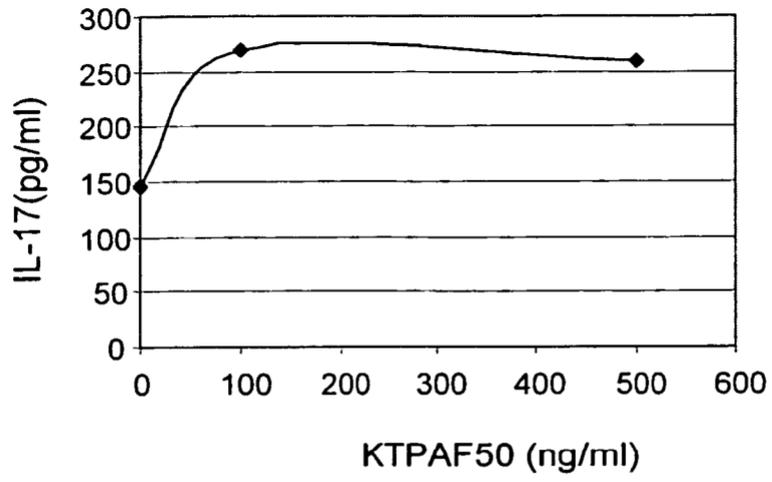


FIG. 1

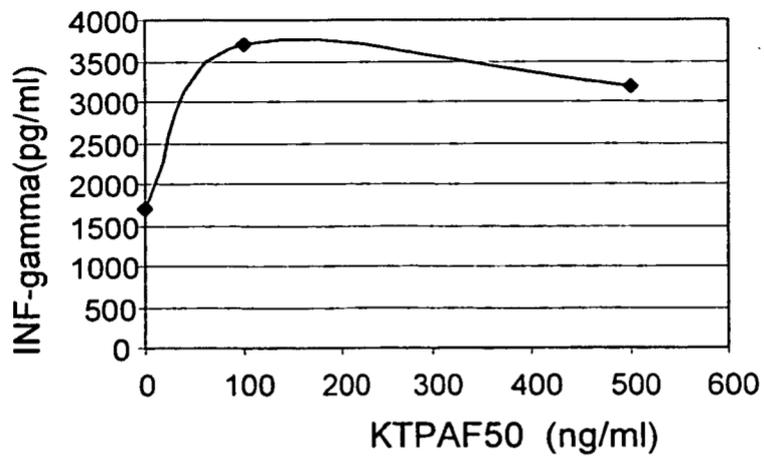


FIG. 2

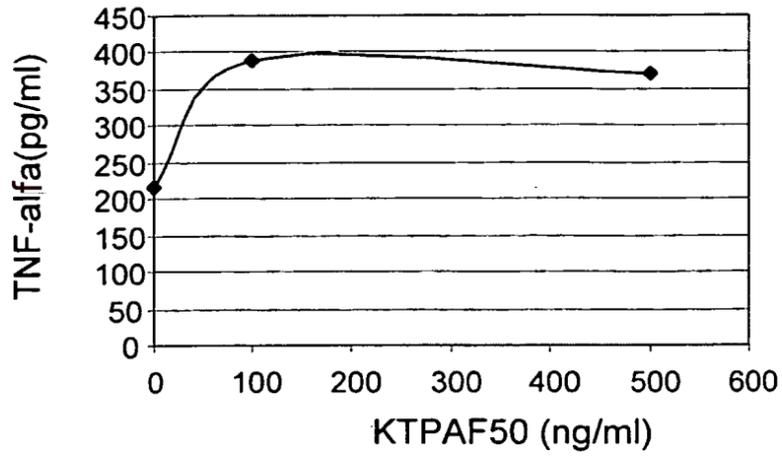


FIG. 3

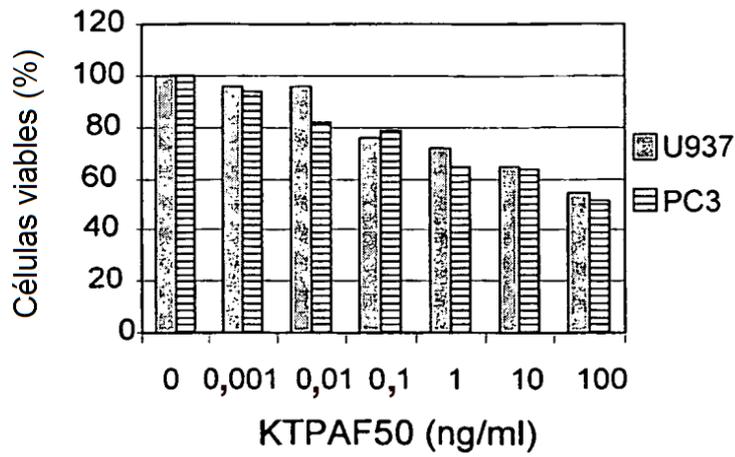


FIG. 4

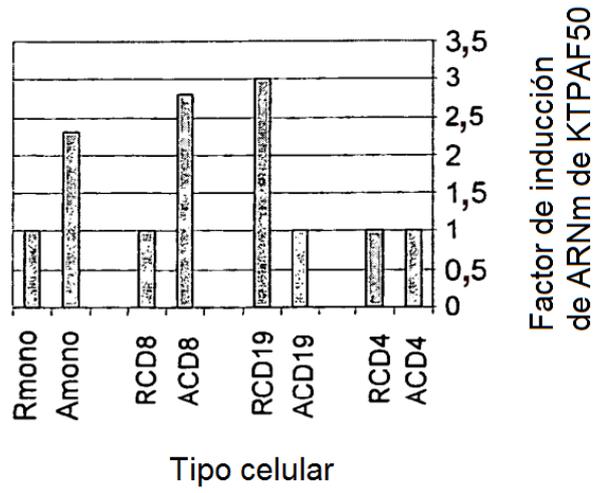


FIG. 5

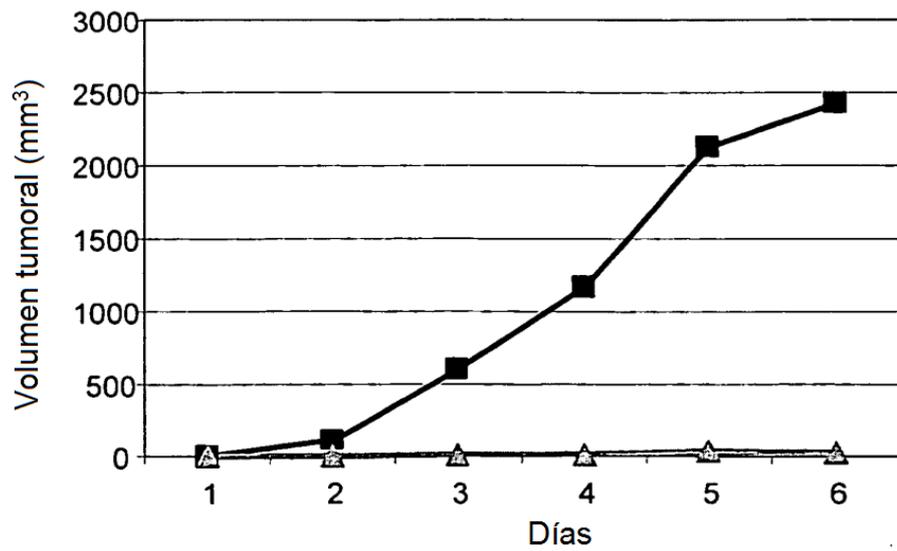


FIG. 6

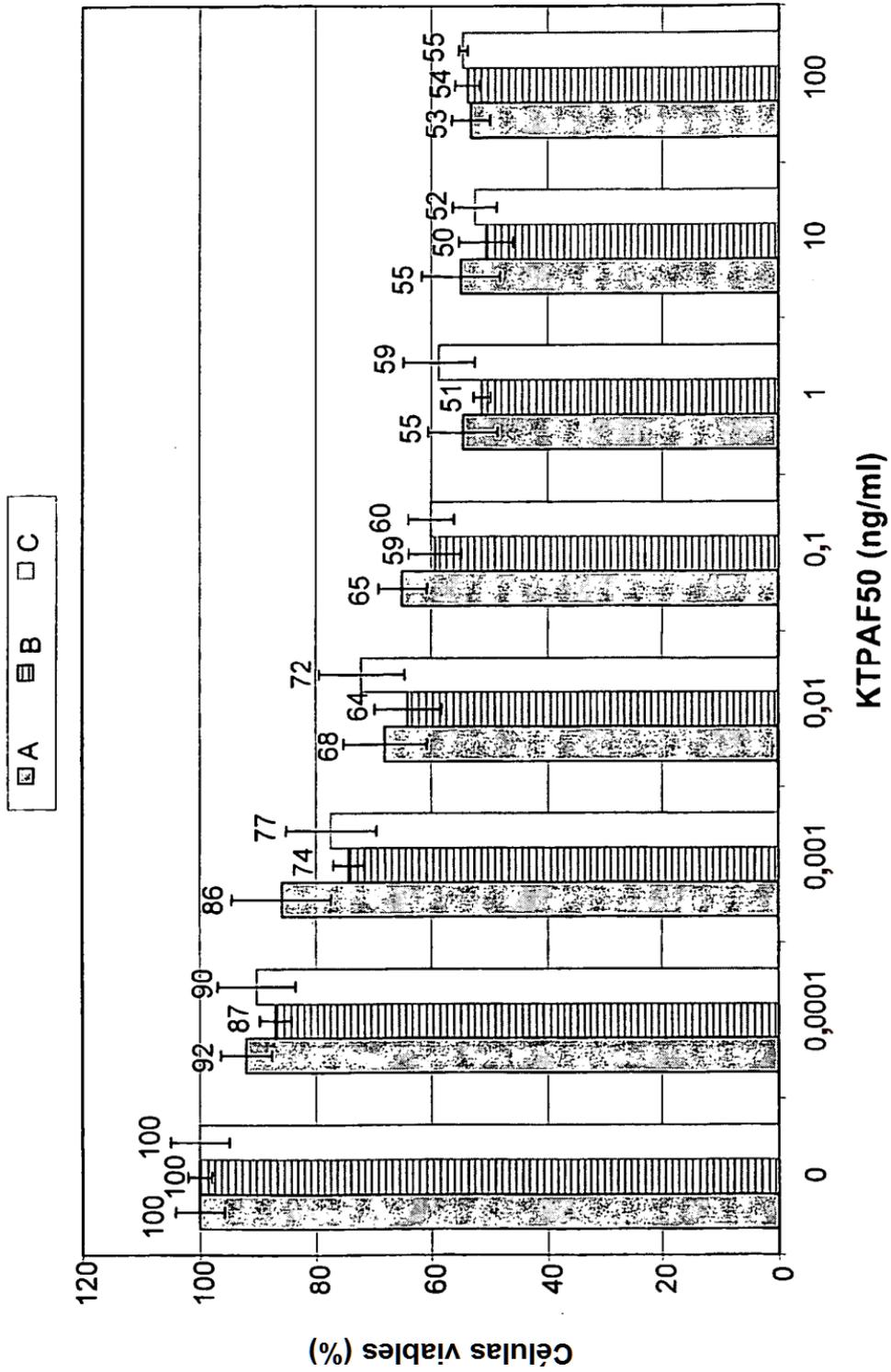


FIG. 7