

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 436**

51 Int. Cl.:

C07K 1/107 (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01)
C07K 14/715 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
A61P 31/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.05.2011 PCT/US2011/036010**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.11.2011 WO11143280**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2011 E 11720697 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2569326**

54 Título: **Inhibidor basado en péptido de la activación de interleucina 10 o STAT-3**

30 Prioridad:

11.05.2010 US 333512 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.02.2017

73 Titular/es:

**THE U.S.A. AS REPRESENTED BY THE SECRETARY, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (100.0%)
Office of Technology Transfer National Institutes of Health, 6011 Executive Boulevard, Suite 325, MSC 7600
Bethesda, MD 20892-7660, US**

72 Inventor/es:

**TARASOVA, NADYA I.;
TRINCHIERI, GIORGIO;
YOUNG, HOWARD A.;
STEWART, C. ANDREW;
CARDONE, MARCO A. y
PERANTONI, ALAN O.**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 602 436 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

Inhibidor basado en péptido de la activación de interleucina 10 o STAT-3

Lista de secuencias

5 Incorporada como referencia en su totalidad en el presente documento hay una lista de secuencias de nucleótidos/aminoácidos presentada simultáneamente con el presente documento.

Antecedentes de la invención

10 La señalización de citocinas mediante IL10 e IFN-gamma desempeña papeles cruciales en la inflamación, el crecimiento del cáncer y las enfermedades autoinmunitarias. El IFN-gamma, producido principalmente por los linfocitos citolíticos naturales, está asociado con funciones antiviral, proapoptóticas. Sin embargo, estudios recientes han mostrado que la expresión aberrante de IFN-gamma está asociada con varias enfermedades autoinmunitarias y autoinflamatorias, cánceres de hígado, papilomas y cánceres de mama. Además, la señalización del IFN-gamma en células T es una etapa crítica en el inicio de la respuesta inmunitaria adaptativa en la enfermedad de injerto contra huésped (EICH). La EICH sigue siendo una de las causas más prevalentes de morbilidad y mortalidad tras trasplantes de médula ósea en pacientes con leucemia.

15 La IL10 es una citocina antiinflamatoria y está implicada en regulación inmunitaria e inflamación. Controla la respuesta inmunitaria, impidiendo que los huéspedes tengan reacciones inflamatorias e inmunitarias exageradas. Sin embargo, también desactiva respuestas innatas así como adaptativas, creando condiciones favorables para la persistencia de patógenos. El virus de Epstein-Barr, el virus de Orf, el virus de la estomatitis papular bovina, el virus de la enfermedad de la piel gruesa y el citomegalovirus codifican para variantes de IL10 que permiten que escapen a la erradicación por el sistema inmunitario. Además, varios patógenos, como el VIH-1, el virus del dengue, el virus de la gripe, el virus del sarampión y el virus del Nilo Occidental pueden estimular la producción de IL10, lo que conduce a una respuesta inmunitaria alterada. Por tanto, la inhibición de la actividad de IL10 puede conducir a una nueva forma de tratar enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunitarias y cáncer. También se sugirió que el bloqueo de IL10 era un adyuvante eficaz para potenciar específicamente la inmunidad de células T CD4 y la protección tras la vacunación.

20

25

En la actualidad, no hay inhibidores selectivos de la señalización de citocinas, excepto anticuerpos. Por tanto, sigue habiendo un deseo de inhibidores selectivos, particularmente inhibidores de la señalización de IL10 e IFN-gamma.

Breve resumen de la invención

La presente invención proporciona las siguientes realizaciones definidas en los puntos 1-14:

30 1. Un péptido o peptidomimético que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de Xaa₁VLXaa₄FXaa₆K (SEQ ID NO: 1), en la que Xaa₁ es S, T o A; Xaa₄ es V o L; y Xaa₆ es E o K, SVLLFKK (SEQ ID NO: 2),

LYVRRRKKLPSVLLFKK (SEQ ID NO: 3),

KKLPSVLLFKKPS (SEQ ID NO: 4),

35 SPKKFLLVSPLKK (SEQ ID NO: 5),

KKFLLVSPLKK (SEQ ID NO: 6), y

PKKFLLVSPLKK (SEQ ID NO: 7),

o secuencia inversa de las mismas, en el que el péptido o peptidomimético consiste en 35 o menos residuos de aminoácido.

40 2. El péptido o peptidomimético del punto 1, en el que el péptido o peptidomimético inhibe la señalización de IL10 o la activación de STAT3.

3. El péptido o peptidomimético del punto 1 ó 2, en el que el péptido o peptidomimético comprende D-aminoácidos.

4. El péptido o peptidomimético de cualquiera de los puntos 1-3, acoplado a un motivo de penetración en células, en el que el péptido o peptidomimético acoplado al motivo de penetración en células consiste en 35 o menos residuos de aminoácido.

45

5. El péptido o peptidomimético del punto 4, en el que el motivo de penetración en células es un dominio de transducción de proteínas o ácido graso, unido opcionalmente al péptido o peptidomimético a través de una secuencia de ligador, y en el que el péptido o peptidomimético acoplado al motivo de penetración en células

opcionalmente a través de una secuencia de ligador consiste en 35 o menos residuos de aminoácido.

6. El péptido o peptidomimético de cualquiera de los puntos 1-5, en el que el péptido o peptidomimético comprende un grupo acetilo o palmitoilo terminal.

5 7. El péptido o peptidomimético del punto 6, en el que el péptido o peptidomimético comprende un residuo de lisina terminal modificado con E-palmitoilo.

8. Un ácido nucleico que codifica para la secuencia de aminoácidos del péptido o peptidomimético de cualquiera de los puntos 1-7, opcionalmente en forma de un vector.

9. Un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une específicamente al péptido o peptidomimético de cualquiera de los puntos 1-7.

10 10. Una composición farmacéutica que comprende el péptido o peptidomimético de cualquiera de los puntos 1-7 o ácido nucleico del punto 8 y un portador.

11. El péptido o peptidomimético del punto 2, para su uso en la inhibición de la señalización de IL10 o la activación de STAT3 en una célula.

15 12. El péptido o peptidomimético del punto 2, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad asociada con la señalización de IL10 o la activación de STAT3 en un huésped.

13. El péptido o peptidomimético del punto 12, en el que la enfermedad es una enfermedad infecciosa, enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmunitaria o cáncer.

20 14. El péptido o peptidomimético del punto 12, en el que la enfermedad es una infección por el virus de Epstein-Barr, virus de Orf, virus de la estomatitis papular bovina, virus de la enfermedad de la piel grumosa, citomegalovirus, virus de la inmunodeficiencia humana, virus del dengue, virus de la gripe, virus del sarampión, virus de la hepatitis C, *Leishmania spp.*, virus de la hepatitis B, virus del Nilo Occidental, o en el que la enfermedad es nefritis lúpica, lupus eritematoso sistémico, púrpura trombocitopénica inmunitaria, miastenia grave, esclerosis múltiple, psoriasis, diabetes tipo I, enfermedad inflamatoria del intestino, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer renal, cáncer pancreático, cáncer de tiroides, 25 cáncer de piel, linfoma o leucemia.

30 La divulgación proporciona un péptido o peptidomimético aislado o purificado que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 1-75 y 110 o secuencia inversa de las mismas, en el que el péptido o peptidomimético comprende aproximadamente 35 o menos residuos de aminoácido. La divulgación también proporciona un ácido nucleico que codifica para el péptido o peptidomimético, una célula que comprende el péptido o peptidomimético o ácido nucleico que codifica para el mismo, un anticuerpo que se une al péptido o peptidomimético, y una composición farmacéutica que comprende el péptido o peptidomimético.

35 La divulgación proporciona además un método de inhibición de la señalización de citocinas o la activación de la proteína STAT en una célula que comprende administrar el péptido o peptidomimético a la célula. En un aspecto, la divulgación proporciona un método de inhibición de la señalización de IL10 o la activación de STAT3 en una célula que comprende introducir en la célula un péptido o peptidomimético que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 1-38 y 72-75, o secuencia inversa de las mismas. La divulgación proporciona un péptido o peptidomimético que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 1-38 y 72-75, o secuencia inversa de las mismas para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad asociada con la señalización de IL10 o la activación de STAT3 en un huésped.

40 En otro aspecto, la divulgación proporciona un método de inhibición de la señalización de IFN-gamma o activación de STAT en una célula que comprende introducir en la célula un péptido o peptidomimético que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 39-71 y 110, o secuencia inversa de las mismas. En un aspecto relacionado, la divulgación proporciona un péptido o peptidomimético que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 39-71 y 110, o secuencia inversa de las mismas para su uso en el 45 tratamiento o la prevención de una enfermedad asociada con la señalización de IFN-gamma o la activación de STAT en un huésped.

También se proporcionan compuestos, composiciones y métodos relacionados, tal como resultará evidente a partir de la siguiente descripción detallada de la invención.

Descripción de las figuras

50 La figura 1 es un gráfico del número de células representado frente a la concentración de péptido o peptidomimético que imita los sitios de unión a JAK-1 de IL10R1 e IFNGR1. Se expusieron las células a los compuestos durante 48 horas y se determinó el número de células con la ayuda del ensayo de MTT.

La figura 2 es un gráfico del número de células representado frente a la concentración de IL10-HF-1, que muestra

que el péptido o peptidomimético inhibe el crecimiento de monocitos MC/9 de ratón dependiente de IL10 con una $GI_{50} = 50$ nM, pero no inhibe el crecimiento de células de cáncer de mama MDA-MB-231 dependiente de IFN-gamma. Se expusieron las células a IL10-HF-1 durante 48 horas y se determinó el número de células con la ayuda del ensayo de MTT.

5 Descripción detallada de la invención

La divulgación proporciona péptidos y peptidomiméticos que comprenden una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 1-75 y 110, o las secuencias inversas de las mismas. Según un aspecto preferido, los péptidos y polipéptidos proporcionados en el presente documento pueden inhibir la señalización de citocinas, tal como mediante IFN-gamma o IL10, o la activación de las proteínas STAT, especialmente de las proteínas STAT1 o STAT3.

Sin querer restringirse a ninguna teoría o mecanismo de acción particular, se cree que tanto la señal de IL10 como la de IFN-gamma a través de receptores heterodiméricos, y los péptidos y compuestos peptidomiméticos proporcionados en el presente documento interfieren con la formación de los complejos de señalización. Aunque siguen sin estar claras muchas características de las cascadas de señalización, se cree que el complejo IFN-gamma – receptor está compuesto por un dímero de IFN-gamma, dos cadenas de receptor-1 de IFN-gamma (IFNGR1), dos cadenas de receptor-2 de IFN-gamma (IFNGR2), dos moléculas Jak1 y dos moléculas Jak2. IFNGR1 se asocia previamente con Jak1 e IFNGR2 con Jak2. La unión del IFN-gamma a IFNGR conduce a la fosforilación de STAT1 y activación de la transcripción de genes que contienen la secuencia de activación gamma (GAS) en el promotor.

De manera similar, el dominio extracelular del receptor de IL10 humano recombinante, cuando se une a IL10 forma un complejo que contiene dos homodímeros de IL10 y cuatro monómeros de receptor. Además, un único dímero de IL10 podría unirse a dos receptores, de manera similar a IFN-gamma. La similitud topológica de IL10 a IFN-gamma puede ser un reflejo de la estrecha relación entre los efectos biológicos de estas dos citocinas. El receptor-1 de IL10 (IL10R1) también se asocia con Jak1 y el receptor 2 de IL10 (IL10R2) se asocia con Tyk-2 cinasa. La unión de IL10 conduce a la fosforilación y la activación del factor de transcripción STAT3. Se cree que los péptidos y peptidomiméticos proporcionados en el presente documento pueden actuar como inhibidores negativos dominantes de los dominios citoplasmáticos, o como inhibidores de la dimerización y el ensamblaje de citocinas.

Las secuencias de IL10, IL10R1 e IL10R2 se conocen en la técnica y están disponibles en bases de datos accesibles públicamente, por ejemplo, n.^{os} de registro de UniGene Hs.193717, Hs.504035 y Hs.654593. De manera similar, IFN-gamma, IFNGR1 e IFNGR2 son proteínas y receptores conocidos, cuyas secuencias están disponibles para el público (por ejemplo, n.^{os} de registro de UniGene Hs.856, Hs.520414 y Hs.634632).

La familia de las proteínas STAT también se conoce bien en la técnica. En particular, STAT1 y STAT3 se facilitan por los números de registro de UniGene Hs.642990 y el número de registro de UniGene Hs.463059, respectivamente.

Se considera que un péptido o peptidomimético inhibe la señalización de citocinas si, en presencia del péptido o peptidomimético, la unión de la citocina (por ejemplo, IFN-gamma o IL10) a su receptor se reduce en cualquier grado en comparación con la unión de la citocina a su receptor en ausencia del péptido o peptidomimético. También se considera que un péptido o peptidomimético inhibe la señalización de citocinas si, en presencia del péptido o peptidomimético, se reduce la fosforilación de la proteína STAT diana en cualquier grado en comparación con la unión de la citocina a su receptor en ausencia del péptido o peptidomimético. Con respecto a IFN-gamma, la proteína STAT diana es STAT1. Con respecto a IL10, la proteína STAT diana es STAT3. Se conocen en la técnica ensayos y pruebas para medir o comparar de otro modo la señalización de citocinas o la activación de STAT, algunos de los cuales se ilustran en el presente documento.

Se considera que un péptido o peptidomimético inhibe la activación de una proteína STAT si, en presencia del péptido o peptidomimético, se reduce la unión de STAT a una diana de STAT (por ejemplo, otra proteína STAT, una proteína distinta de STAT o un ácido nucleico) en cualquier grado en comparación con la unión de STAT a la misma diana en ausencia del péptido o peptidomimético. Preferiblemente, el péptido o peptidomimético inhibe la actividad de STAT hasta un grado suficiente para inhibir la regulación mediante STAT de genes, reducir la velocidad de crecimiento celular de una célula cancerosa y/o inducir la muerte celular de una célula cancerosa. Las dianas génicas de STAT pueden incluir el factor de transcripción activador 3 (ATF3), axina 1 regulada por incremento (AXU1), miembro 1 del grupo A de la subfamilia 4 de receptores nucleares (NR4A1), que contienen dominio hélice-bucle-hélice básico, clase 2 (STRA13), inducibles por daño al ADN y parada del crecimiento, alfa (GADD45A), efector B similar a DFFA inductor de muerte celular (CIDEB), osteosarcoma murino FBJ, homólogo B de oncogén viral (FOSB), fosfatasa de doble especificidad 4 (DUSP4), respuesta de crecimiento temprano 2 (EGR2) y 3 (EGR3), cinasa 1 similar a CDC (CLK-1). Por tanto, el péptido o peptidomimético puede usarse para regular (por ejemplo, regular por incremento o regular por disminución) la expresión de tales genes. Las dianas de STAT también pueden incluir histona desacetilasas (por ejemplo, HDAC1) y ADN metiltransferasas (por ejemplo, DNMT1) y el péptido o peptidomimético puede usarse para inhibir la unión u otra interacción entre una proteína STAT (por ejemplo, STAT1 o STAT3) y una o ambas de estas dianas. Se conocen en la técnica ensayos adecuados para someter a prueba tal actividad e inhibición de unión, incluyendo ensayos de afinidad de unión, ensayos de

citotoxicidad y crecimiento celular, y ensayos de regulación génica (por ejemplo, ensayo de indicador de luciferasa).

- 5 El péptido o peptidomimético puede comprender la secuencia $x^1VLx^4Fx^6K$ (SEQ ID NO: 1), en la que x puede ser cualquier aminoácido. De manera deseable, x^1 es S, T, o A; x^4 es V o L; y x^6 es E o K, donde los residuos más preferidos están subrayados. Por ejemplo, el péptido o peptidomimético puede comprender la secuencia SVLLFKK (SEQ ID NO: 2). Otros ejemplos de tales secuencias comprende cualquiera de SEQ ID NO: 3-7.
- 10 El péptido o peptidomimético puede comprender la secuencia LHGSTx⁶SGFGSx¹²K (SEQ ID NO: 75) o LHGSTx⁶SGFGSx¹²KPSLQx¹⁸ (SEQ ID NO: 8), en la que x puede ser cualquier aminoácido. De manera deseable, x^6 es D o N, x^{12} es I, A, o G, y x^{18} (si está presente) es I o N, estando subrayados los residuos preferidos. A modo de ilustración adicional, un péptido de este tipo puede comprender la secuencia LHGSTxSGFGSTKPSLQT (SEQ ID NO: 9), en la que x^6 es D o N. Ejemplos más específicos de tales péptidos comprenden cualquiera de SEQ ID NO: 10-16 y 72.
- 15 El péptido o peptidomimético puede comprender la secuencia TDSGICLQ (SEQ ID NO: 17). A modo de ilustración adicional, un péptido o peptidomimético de este tipo puede comprender cualquiera de SEQ ID NO: 18 ó 19.
- El péptido o peptidomimético puede comprender la secuencia $Fx^2GYx^5x^6QTR$ (SEQ ID NO: 20), en la que x puede ser cualquier aminoácido. De manera deseable, x^2 es Q o R; x^5 es L o Q; y x^6 es R o K, donde los residuos más preferidos están subrayados. A modo de ejemplo adicional, un péptido de este tipo puede comprender cualquiera de SEQ ID NO: 21-24.
- 20 El péptido o peptidomimético puede comprender la secuencia AxGYLKQ (SEQ ID NO: 25), en la que x puede ser cualquier aminoácido. De manera deseable, x es K, A o T, preferiblemente K. A modo de ilustración adicional, un péptido de este tipo puede comprender cualquiera de SEQ ID NO: 26-30.
- El péptido o peptidomimético puede comprender la secuencia LVTLP LISSL (SEQ ID NO: 31). A modo de ilustración adicional, un péptido de este tipo puede comprender cualquiera de SEQ ID NO: 32-35.
- 25 El péptido o peptidomimético puede comprender la secuencia Px^2HLKEx^7L (SEQ ID NO: 36), en la que x puede ser cualquier aminoácido. De manera deseable, x^2 es E o Q, y x^7 es Y o F. Un ejemplo de un péptido de este tipo comprende la secuencia de SEQ ID NO: 37.
- El péptido o peptidomimético puede comprender la secuencia SEFDIFINYIEAY (SEQ ID NO: 38), opcionalmente como compuesto dimérico. Por ejemplo, el compuesto dimérico puede comprender dos regiones, comprendiendo cada una la secuencia de SEQ ID NO: 38, y un ligador que une las dos regiones. Un compuesto de este tipo se ilustra en los ejemplos.
- 30 El péptido o peptidomimético puede comprender la secuencia x^1LPKSL (SEQ ID NO: 39) o $x^1LPKSLx^7SVV$ (SEQ ID NO: 40), en la que x puede ser cualquier aminoácido. De manera deseable, x^1 es I, K o M y x^7 es L o I. A modo de ilustración adicional, el péptido o peptidomimético puede comprender la secuencia de cualquiera de SEQ ID NO: 41-47.
- 35 El péptido o peptidomimético puede comprender la secuencia YHSRx (SEQ ID NO: 48), en la que x puede ser cualquier aminoácido. De manera deseable, x es N, S, o D, preferiblemente N o S. A modo de ilustración adicional, un péptido o peptidomimético de este tipo puede comprender la secuencia de SEQ ID NO: 49, 50, 51 ó 70.
- 40 El péptido o peptidomimético puede comprender la secuencia de GYDKPH (SEQ ID NO: 52); GYDKPHx (SEQ ID NO: 53); GYDKPHxLV (SEQ ID NO: 54); o GYDKPHxLVD (SEQ ID NO: 55), en la que x puede ser cualquier aminoácido. De manera deseable, x es V o M, preferiblemente V. A modo de ilustración adicional, el péptido o peptidomimético puede comprender la secuencia de cualquiera de SEQ ID NO: 56-59.
- El péptido o peptidomimético puede comprender la secuencia de GKESLx⁶GYR (SEQ ID NO: 60) o GKESLx⁶GYRx¹⁰T (SEQ ID NO: 61), en la que x puede ser cualquier aminoácido. De manera deseable, x^6 es I o M (preferiblemente I), y x^{10} es L o P (preferiblemente P). A modo de ilustración adicional, un péptido de este tipo puede comprender la secuencia de cualquiera de SEQ ID NO: 62-64 y 71.
- 45 El péptido o peptidomimético puede comprender la secuencia de $x^1Px^3x^4IP$ (SEQ ID NO: 65) o $x^1Px^3x^4IPx^7x^8x^9Ex^{11}YLx^{14}x^{15}P$ (SEQ ID NO: 66), en la que x puede ser cualquier aminoácido. De manera deseable, x^1 es T, S, A o P; x^3 es P, Y o L; x^4 es N, R o S; x^7 es P, S, E, V o L; x^8 es D, H o Q; x^9 es I o E; x^{11} es E o Q; x^{14} es Q, R o K; y x^{15} es E o D. A modo de ilustración adicional, un péptido de este tipo puede comprender la secuencia de SEQ ID NO: 67 ó 68.
- 50 El péptido o peptidomimético puede comprender la secuencia VQRKAIHELIVMAELSPA AKT (SEQ ID NO: 69) o VQRKAIHELIVx¹³AELSPA AKT (SEQ ID NO: 110), en la que x^{13} es norleucina, opcionalmente como compuesto dimérico. El péptido o peptidomimético puede comprender alternativamente la secuencia SEFDIFINYIEAY (SEQ ID NO: 73), opcionalmente como compuesto dimérico. A modo de ilustración adicional, un péptido o peptidomimético de este tipo puede comprender SEQ ID NO: 74.

Si el péptido o peptidomimético descrito anteriormente es un compuesto dimérico, comprende dos regiones. Por ejemplo, cada región puede comprender la secuencia de SEQ ID NO: 69 ó 110, y un ligador que une las dos regiones, o cada región puede comprender la secuencia de SEQ ID NO: 73, y un ligador que une las dos regiones. Tales compuestos se ilustran en los ejemplos.

- 5 El péptido o peptidomimético puede comprender la secuencia inversa de cualquiera de las secuencias descritas en el presente documento. Además, cualquiera de las secuencias anteriores puede ciclarse mediante métodos conocidos. Por ejemplo, pueden introducirse residuos de cisteína, lisina y/o ácido glutámico en posiciones de ciclación deseadas.

- 10 Se contemplan secuencias variantes distintas de las mencionadas específicamente en el presente documento, que comprenden identidad de secuencia significativa con las secuencias de aminoácidos dadas a conocer (por ejemplo, identidad de secuencia del 80%, el 85%, el 90%, el 95%, el 98% o el 99%) y conservan la capacidad para inhibir la señalización de citocinas y/o activación de proteínas STAT. Tales variantes comprenden una o más sustituciones, deleciones o inserciones de aminoácidos en comparación con la secuencia de aminoácidos original. Se conocen en la técnica sustituciones de aminoácidos conservativas e incluyen sustituciones de aminoácido en las que un aminoácido que tiene determinadas propiedades físicas y/o químicas se cambia por otro aminoácido que tiene las mismas propiedades químicas o físicas o similares. Por ejemplo, la sustitución de aminoácido conservativa puede ser un aminoácido ácido sustituido por otro aminoácido ácido (por ejemplo, Asp o Glu), un aminoácido con una cadena lateral no polar sustituido por otro aminoácido con una cadena lateral no polar (por ejemplo, Ala, Gly, Val, Ile, Leu, Met, Phe, Pro, Trp, Val, etc.), un aminoácido básico sustituido por otro aminoácido básico (Lys, Arg, etc.), un aminoácido con una cadena lateral polar sustituido por otro aminoácido con una cadena lateral polar (Asn, Cys, Gln, Ser, Thr, Tyr, etc.), etc.
- 15
- 20

- El péptido o peptidomimético también puede comprender aminoácidos sintéticos, que no se producen de manera natural. Tales aminoácidos sintéticos incluyen, por ejemplo, ácido aminociclohexano-carboxílico, norleucina, ácido α -amino-n-decanoico, homoserina, S-acetilaminometil-cisteína, trans-3- y trans-4-hidroxiprolina, 4-aminofenilalanina, 4-nitrofenilalanina, 4-clorofenilalanina, 4-carboxifenilalanina, β -fenilserina β -hidroxifenilalanina, fenilglicina, α -naftilalanina, ciclohexilalanina, ciclohexilglicina, ácido indolin-2-carboxílico, ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico, ácido aminomalónico, monoamida del ácido aminomalónico, N'-bencil-N'-metil-lisina, N',N'-dibencil-lisina, 6-hidroxilisina, ornitina, ácido α -aminociclopentano-carboxílico, ácido α -aminociclohexano-carboxílico, ácido α -aminocicloheptano-carboxílico, ácido α -(2-amino-2-norbornano)-carboxílico, ácido α,γ -diaminobutírico, ácido α,β -diaminopropiónico, homofenilalanina y α -terc-butilglicina.
- 25
- 30

- El término "peptidomimético" tal como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto que comprende la misma estructura general de un polipéptido correspondiente, pero que incluye modificaciones que aumentan su estabilidad o función biológica. Por ejemplo, el peptidomimético puede ser un análogo "invertido" de un péptido dado, lo que significa que el peptidomimético comprende la secuencia invertida del péptido. Además, o en cambio, el peptidomimético puede comprender uno o más aminoácidos en una configuración "D" (por ejemplo, D-aminoácidos), proporcionando un análogo "inverso". Los peptidomiméticos también incluyen peptoides, en los que la cadena lateral de cada aminoácido se agrega al átomo de nitrógeno del aminoácido en lugar del carbono alfa. Por tanto, los peptoides pueden considerarse como glicinas N-sustituidas que tienen unidades de repetición de la estructura general de NRCH₂CO y que tienen la misma o sustancialmente la misma secuencia de aminoácidos que el polipéptido correspondiente.
- 35
- 40

- El péptido o peptidomimético puede comprender la(s) secuencia(s) de aminoácidos indicada(s) sola(s) o como parte de una secuencia mayor, que incluye residuos de aminoácido adicionales (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco o más residuos de aminoácido) que flanquean la secuencia de aminoácidos indicada en el lado amino terminal, el lado carboxilo terminal, o ambos. Puede usarse cualquier secuencia flanqueante, siempre que las secuencias de aminoácidos adicionales no eliminen la capacidad del péptido para inhibir la señalización de citocinas o la activación de STAT. Por tanto, por ejemplo, el péptido o peptidomimético puede comprender secuencias flanqueantes de la molécula nativa para la que el péptido o peptidomimético está diseñado a imitar, en cuyo caso las secuencias flanqueantes, solas o junto con las secuencias indicadas específicamente en el presente documento, comprenden un fragmento de la molécula nativa (por ejemplo, IL10R1, IL10R2, IFNGR1, IFNGR2, IL10 o IFN-gamma).
- 45

- 50 El péptido o peptidomimético puede comprender, consistir esencialmente en, o consistir en, cualquiera de las secuencias anteriores o variantes de las mismas. El péptido o peptidomimético consiste esencialmente en las secuencias anteriores si no comprende otros elementos que impidan que el péptido inhiba la señalización de citocinas o la activación de STAT.

- Se cree que los péptidos y peptidomiméticos más pequeños son ventajosos para inhibir la función de STAT y para facilitar la entrada en una célula. Por tanto, el péptido o peptidomimético comprende preferiblemente menos de aproximadamente 40 aminoácidos, tal como aproximadamente 35 o menos aminoácidos, aproximadamente 25 o menos aminoácidos, o incluso aproximadamente 20 o menos aminoácidos. Generalmente, sin embargo, el péptido o peptidomimético comprenderá al menos aproximadamente 8 aminoácidos, tal como al menos aproximadamente 10 aminoácidos, o al menos aproximadamente 15 aminoácidos.
- 55

- El péptido o peptidomimético puede usarse solo o puede acoplarse a un motivo de estabilización de péptidos que estabiliza el plegamiento del péptido, o un motivo de penetración en células para facilitar más eficazmente la administración del péptido al interior de una célula. Por tanto, el péptido o peptidomimético puede proporcionarse como parte de una composición que comprende el péptido y un motivo de estabilización de péptidos o de penetración en células. Puede usarse cualquiera de diversos motivos de estabilización de péptidos o de penetración en células conocido en la técnica, tales como lípidos y ácidos grasos, dominios de transducción de péptidos (por ejemplo, TAT de VIH, factor de transcripción del VHS (VP22) y penetratina), y otros tipos de moléculas portadoras (por ejemplo, Pep-1).
- El motivo de estabilización de péptidos o de penetración en células puede ser una molécula de ácido graso o líquido. La molécula de ácido graso o lípido puede ser, por ejemplo, un grupo palmitoilo, grupo farnesilo (por ejemplo, difosfato de farnesilo), un grupo geranilgeranilo (por ejemplo, difosfato de geranilgeranilo), un grupo fosfolípido, glicofosfatidilinositol, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, esfingomielina, fosfatidilcolina, cardiolipina, fosfatidilinositol, ácido fosfatídico, lisofosfoglicérido, un grupo colesterol, un grupo acetilo, y similares. Preferiblemente, la molécula de ácido graso es un ácido graso de C₁ a C₂₄, por ejemplo, ácido láurico, ácido palmítico, ácido mirístico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido α -linoleico, ácido linolénico, ácido araquidónico, ácido timnodónico, ácido docosohexenoico, ácido erúcido, ácido araquídico, ácido behénico. Más preferiblemente, la molécula de ácido graso es un ácido graso de C₈ a C₁₆.
- La molécula de ácido graso o lípido puede unirse a cualquier parte adecuada del péptido o peptidomimético. En una realización preferida de la invención, la molécula de ácido graso o lípido se une al extremo amino (N-) terminal, al extremo carboxilo (C-) terminal, o a ambos extremos N-y C-terminales del péptido o peptidomimético. Cuando la molécula de ácido graso o lípido se une al extremo C-terminal del polipéptido o peptidomimético, la molécula de ácido graso o lípido se modifica preferiblemente, por ejemplo, para incluir un grupo amino tal como NH₂(CH₂)_nCOOH o CH₃(CH₂)_mCH(NH₂)COOH, en el que cada uno de n y m es, independientemente, de 1 a 24, preferiblemente de 8 a 16. El residuo de ácido graso o lípido puede unirse ventajosamente a una lisina terminal en la posición épsilon (ϵ).
- El motivo de penetración en células puede ser un dominio de transducción de péptidos (también conocidos como dominios de transducción de proteínas o PTD). Los PTD normalmente se fusionan al péptido o peptidomimético inhibidor de STAT. Por tanto, el péptido o peptidomimético puede ser una proteína de fusión que comprende el péptido o peptidomimético y un PTD. A menudo, la proteína de fusión se escinde dentro de una célula para retirar el motivo de penetración en células.
- El péptido o peptidomimético puede comprender adicionalmente residuos de unión dispuestos entre la secuencia de aminoácidos y el motivo de estabilización de péptidos o de penetración en células. Los ejemplos ilustrativos de tales residuos de unión incluyen K, KK, RK, RQ, KQ, RQI, KQI, RQIK (SEQ ID NO: 108), y KQIK (SEQ ID NO: 109)
- El péptido o peptidomimético puede prepararse mediante cualquier método, tal como sintetizando el péptido o peptidomimético, o expresando un ácido nucleico que codifica para una secuencia de aminoácidos apropiada en una célula y recogiendo el péptido de la célula. Naturalmente, también puede usarse una combinación de tales métodos. Se conocen en la técnica métodos de síntesis *de novo* de péptidos y peptidomiméticos, y métodos de producción de manera recombinante de péptidos y peptidomiméticos (véase, por ejemplo, Chan *et al.*, Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis, Oxford University Press, Oxford, Reino Unido, 2005; Peptide and Protein Drug Analysis, ed. Reid, R., Marcel Dekker, Inc., 2000; Epitope Mapping, ed. Westwood *et al.*, Oxford University Press, Oxford, Reino Unido, 2000; Sambrook *et al.*, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3^a ed., Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NY 2001; y Ausubel *et al.*, Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates and John Wiley & Sons, NY, 1994).
- La invención también proporciona un ácido nucleico que codifica para la secuencia de aminoácidos del péptido o peptidomimético. El ácido nucleico puede comprender ADN o ARN, y puede ser monocatenario o bicatenario. Además, el ácido nucleico puede comprender análogos o derivados de nucleótido (por ejemplo, nucleótidos de inosina o fosforotioato y similares). El ácido nucleico puede codificar para la secuencia de aminoácidos del péptido o peptidomimético solo, o como parte de una proteína de fusión que comprende tal secuencia y un motivo de penetración en células, tal como se describe en el presente documento. El ácido nucleico que codifica para la secuencia de aminoácidos del péptido o peptidomimético puede proporcionarse como parte de un constructo que comprende el ácido nucleico y elementos que permiten la administración del ácido nucleico a una célula, y/la expresión del ácido nucleico en una célula. Tales elementos incluyen, por ejemplo, vectores de expresión y secuencias de transcripción y/o traducción. Se conocen en la técnica vectores adecuados, secuencias de transcripción/traducción, y otros elementos, así como métodos de preparación de tales ácidos nucleicos y constructos (por ejemplo, Sambrook *et al.*, citado anteriormente; y Ausubel *et al.*, citado anteriormente).
- La presente invención proporciona además un anticuerpo frente al péptido o peptidomimético, o un fragmento o parte de unión a antígeno del mismo (por ejemplo, Fab, F(ab')₂, dsFv, sFv, diacuerpos y triacuerpos). El anticuerpo puede ser monoclonal o policlonal, y de cualquier isotipo, por ejemplo, IgA, IgD, IgE, IgG, IgM, etc. El anticuerpo puede ser un anticuerpo que se produce de manera natural, por ejemplo, un anticuerpo aislado y/o purificado de un mamífero, por ejemplo, ratón, conejo, cabra, caballo, pollo, hámster, ser humano, etc. Alternativamente, el anticuerpo puede ser un anticuerpo sintético o generado mediante ingeniería genética, por ejemplo, un anticuerpo

humanizado o un anticuerpo quimérico. El anticuerpo puede ser de forma monomérica o polimérica. El anticuerpo, o parte de unión a antígeno del mismo, puede modificarse para comprender un marcador detectable, tal como, por ejemplo, un radioisótopo, un fluoróforo (por ejemplo, isotiocianato de fluoresceína (FITC), ficoeritrina (PE)), una enzima (por ejemplo, fosfatasa alcalina, peroxidasa del rábano), o partículas de elementos (por ejemplo, partículas de oro). Tales anticuerpos pueden usarse para cualquier fin, tal como para facilitar la detección o purificación de un péptido o peptidomimético descrito en el presente documento. Se conocen en la técnica métodos adecuados de obtención de anticuerpos, incluyendo métodos de hibridoma convencionales, métodos de hibridoma-VEB, sistemas de expresión de vector de bacteriófago y sistemas de presentación en fagos (véase, por ejemplo, Köhler y Milstein, Eur. J. Immunol., 5, 511-519 (1976); Harlow y Lane (eds.), *Antibodies: A Laboratory Manual*, CSH Press (1988); C.A. Janeway *et al.* (eds.), *Immunobiology*, 5ª Ed., Garland Publishing, Nueva York, NY (2001); Haskard y Archer, J. Immunol. Methods, 74(2), 361-67 (1984); Roder *et al.*, *Methods Enzymol.*, 121, 140-67 (1986); Huse *et al.*, *Science*, 246, 1275-81 (1989); Sambrook *et al.*, citado anteriormente; Ausubel *et al.*, citado anteriormente; y Knappik *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 296: 57-86 (2000)).

Puede aislarse el péptido o peptidomimético, ácido nucleico o anticuerpo. El término "aislado" tal como se usa en el presente documento engloba compuestos o composiciones que se han retirado de un entorno biológico (por ejemplo, una célula, tejido, medio de cultivo, fluido corporal, etc.), o se aumentando su pureza de otro modo en cualquier grado (por ejemplo, aislado de un medio de síntesis). Por tanto, los compuestos y las composiciones aislados, pueden ser sintéticos o producirse de manera natural.

También se proporciona en el presente documento una célula que comprende el péptido o peptidomimético, o ácido nucleico que codifica para la secuencia de aminoácidos del péptido o peptidomimético. Una célula de este tipo incluye, por ejemplo, una célula modificada por ingeniería genética para expresar un ácido nucleico que codifica para la secuencia de aminoácidos del péptido o peptidomimético. Las células adecuadas incluyen células procariotas y eucariotas, por ejemplo, células de mamífero, levaduras, hongos y bacterias (tales como *E. coli*). La célula puede estar *in vitro*, tal como resulta útil para la investigación o para la producción del péptido o peptidomimético, o la célula puede estar *in vivo*, por ejemplo, en un mamífero transgénico que expresa el péptido.

El péptido o peptidomimético puede usarse para cualquier fin, pero es especialmente útil para inhibir la señalización de IL10 o la activación de STAT3 en una célula o para inhibir la señalización de IFN-gamma o la activación de STAT1 en una célula. Por tanto, en el presente documento se proporciona un método de inhibición de la señalización de IL10 o la activación de STAT3 en una célula, método que comprende administrar un péptido o peptidomimético descrito en el presente documento a una célula, especialmente un péptido que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 1-38 y 72-74, o secuencia inversa de las mismas. También se proporciona en el presente documento un método de inhibición de la señalización de IFN-gamma o la activación de STAT1 en una célula que comprende administrar a la célula un péptido o peptidomimético descrito en el presente documento a la célula, especialmente un péptido que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 39-71 y 110 o secuencia inversa de las mismas.

El péptido o peptidomimético puede administrarse a la célula mediante cualquier método. Por ejemplo, el péptido o peptidomimético puede administrarse a una célula poniendo en contacto la célula con el péptido o peptidomimético, normalmente conjuntamente con un reactivo u otra técnica (por ejemplo, microinyección o electroporación) que facilita la captación celular. Alternativa y preferiblemente, el péptido o peptidomimético se administra poniendo en contacto la célula con una composición que comprende el péptido o peptidomimético y un motivo de penetración en células, tal como se comenta en el presente documento.

Alternativamente, el péptido puede administrarse introduciendo un ácido nucleico que codifica para la secuencia de aminoácidos del péptido en la célula de manera que la célula expresa un péptido que comprende la secuencia de aminoácidos. El ácido nucleico que codifica para el péptido puede introducirse en la célula mediante cualquiera de diversas técnicas, tal como poniendo en contacto la célula con el ácido nucleico o una composición que comprende el ácido nucleico como parte de un constructo, tal como se describe en el presente documento, lo que permite la administración y expresión del ácido nucleico. Se conocen en la técnica protocolos específicos para introducir y expresar ácidos nucleicos en células (véase, por ejemplo, Sambrook *et al.* (eds.), citado anteriormente; y Ausubel *et al.*, citado anteriormente).

El péptido, peptidomimético o ácido nucleico puede administrarse a una célula *in vivo* mediante la administración del péptido, peptidomimético, ácido nucleico o composición farmacéutica que comprende el péptido, peptidomimético o ácido nucleico a un huésped que comprende la célula. El huésped puede ser cualquier huésped, tal como un mamífero, preferiblemente un ser humano. Se conocen en la técnica métodos adecuados de administración de péptidos, peptidomiméticos y ácidos nucleicos a huéspedes, y se comentan en mayor detalle en relación con la composición farmacéutica, a continuación.

La célula puede ser cualquier tipo de célula que comprenda receptores de IFN-gamma o IL10 y, por tanto, que participe en la señalización de IFN-gamma o IL10. Preferiblemente, la célula es de un tipo asociado con señalización aberrante de IL10 o IFN-gamma, o está relacionada de otro modo con una enfermedad o estado asociado con la señalización aberrante de IL10 o IFN-gamma. Por ejemplo, la célula puede ser una célula modificada por ingeniería genética que está diseñada para imitar un estado o enfermedad asociado con la señalización de IL10 o IFN-gamma,

o la célula puede ser una célula de un paciente aquejado de una enfermedad o estado asociado con la señalización de IL10 o IFN-gamma. En este sentido, la señalización aberrante de IL10 o IFN-gamma incluye señalar por encima o por debajo de los niveles que se considerarían normales para un tipo de célula o tejido particular. Las células cancerosas y las células implicadas en respuestas autoinmunitarias o inflamatorias son ejemplos de tipos de células que pueden usarse. La célula puede estar *in vitro* o *in vivo* en cualquier tipo de animal, tal como un mamífero, preferiblemente un ser humano.

El método de inhibición de la señalización de citocinas o la activación de STAT en una célula puede usarse para cualquier fin, tal como para la investigación, el tratamiento o la prevención de enfermedades o estados asociados con la señalización de citocinas o la activación de STAT aberrante. La señalización de citocinas y activación de STAT aberrantes (por ejemplo, fosforilación aumentada de STAT) se han asociado con una gran variedad de enfermedades, incluyendo enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunitarias y cáncer. A modo de ilustración, se cree que la señalización de IL10 y/o la activación de STAT3 aberrantes están asociadas con infección por el virus de Epstein-Barr, virus de Orf, virus de la estomatitis papular bovina, virus de la enfermedad de la piel grumosa, citomegalovirus, VIH, virus del dengue, virus de la gripe, virus del sarampión, hepatitis C, *Leishmania spp.*, virus de la hepatitis B y virus del Nilo Occidental, así como nefritis lúpica, lupus eritematoso sistémico, púrpura trombocitopénica inmunitaria, miastenia grave, esclerosis múltiple, psoriasis, diabetes tipo I o enfermedad inflamatoria del intestino. La señalización de IFN-gamma y/o activación de STAT1 aberrante también se ha asociado con enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, así como con diversos cánceres. Sin querer restringirse a ninguna teoría particular, se cree que la señalización de IFN-gamma y citocina IL10 y/o activación de STAT es un componente necesario de las células cancerosas, y que la administración del péptido o peptidomimético inhibe tal señalización y/o activación, impidiendo de ese modo que las células cancerosas crezcan o sobrevivan. Los cánceres incluyen cualquier tipo de cáncer asociado con señalización de IL10 o IFN-gamma y/o activación de STAT aberrantes. Los ejemplos no limitativos de tipos específicos de cánceres incluyen cáncer de cabeza y cuello, ocular, de piel, de boca, de garganta, de esófago, de tórax, de huesos, de pulmón, de colon, sigmoide, de recto, de estómago, de tiroides, de próstata, de mama, de ovarios, de riñón (renal), de hígado, de páncreas, de cerebro, de intestino, de corazón o de glándulas suprarrenales y leucemia y linfoma. Más particularmente, los cánceres incluyen tumor sólido, sarcoma, carcinomas, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, sarcoma linfangioendotelial, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rhabdomyosarcoma, carcinoma de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistoadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma de conductos biliares, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer de cuello uterino, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, sarcoma de Kaposi, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, menangioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, un tumor portado por la sangre, leucemia linfoblástica aguda, leucemia de células B linfoblástica aguda, leucemia de células T linfoblástica aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia monoblástica aguda, leucemia eritroleucémica aguda, leucemia megacarioblástica aguda, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda, leucemia indiferenciada aguda, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas o mieloma múltiple. Véase, por ejemplo, Harrison's Principles of Internal Medicine, Eugene Braunwald *et al.*, eds., págs. 491 762 (15ª ed. 2001).

Puede formularse uno cualquiera o más de los compuestos o composiciones de la invención descritos en el presente documento (por ejemplo, péptido o peptidomimético, ácido nucleico, anticuerpo o célula) como una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable. Además, los compuestos o composiciones de la invención pueden usarse en los métodos descritos en el presente documento solos o como parte de una formulación farmacéutica.

La composición farmacéutica puede comprender más de un compuesto o composición de la invención. Alternativamente, o además, la composición farmacéutica puede comprender uno o más de otros fármacos o agentes farmacéuticamente activos. Los ejemplos de tales otros fármacos o agentes farmacéuticamente activos que pueden ser adecuados para su uso en la composición farmacéutica incluyen agentes anticancerosos. Los agentes anticancerosos adecuados incluyen, sin limitación, agentes alquilantes; mostaza nitrogenada; antagonistas de folato; antagonistas de purina; antagonistas de pirimidina; venenos de huso mitótico; inhibidores de la topoisomerasa; agentes inductores de apoptosis; inhibidores de la angiogénesis; podofilotoxinas; nitrosoureas; cisplatino; carboplatino; interferón; asparginasa; tamoxifeno; leuprolida; flutamida; megestrol; mitomicina; bleomicina; doxorubicina; irinotecán; taxol; geldanamicina (por ejemplo, 17-AAG); y diversos péptidos y anticuerpos anticancerosos.

El portador puede ser cualquiera de los usados convencionalmente y está limitado sólo por consideraciones físico-químicas, tales como solubilidad y falta de reactividad con el/los compuesto(s) activo(s), y por la vía de administración. Los expertos en la técnica conocen bien los portadores farmacéuticamente aceptables descritos en el presente documento, por ejemplo, vehículos, adyuvantes, excipientes y diluyentes, y el público puede disponer de ellos fácilmente. Se prefiere que el portador farmacéuticamente aceptable sea uno que sea químicamente inerte al/a

los principio(a) activo(s) y uno que no tenga efectos secundarios o toxicidad perjudiciales en las condiciones de uso.

La elección del portador se determinará en parte por el compuesto o composición particular de la invención y por otros agentes activos o fármacos usados, así como por el método particular usado para administrar el compuesto y/o inhibidor. Por consiguiente, existe una variedad de formulaciones adecuadas de la composición farmacéutica de los presentes métodos inventivos. Las siguientes formulaciones para administración oral, en aerosol, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, interperitoneal, rectal y vaginal son a modo de ejemplo y no son limitativas en modo alguno. Un experto en la técnica apreciará que estas vías de administración del compuesto de la invención son conocidas y, aunque puede usarse más de una vía para administrar un compuesto particular, una vía particular puede proporcionar una respuesta más inmediata y más eficaz que otra vía.

- 5
- 10 Las formulaciones inyectables están entre las formulaciones que se prefieren según la presente invención. Los expertos habituales en la técnica conocen bien los requisitos para los portadores farmacéuticos eficaces para composiciones inyectables (véase, por ejemplo, *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, PA, Banker y Chalmers, eds., páginas 238-250 (1982), y *ASHP Handbook on Injectable Drugs*, Toissel, 4ª ed., páginas 622-630 (1986)).
- 15 Los expertos en la técnica conocen bien formulaciones tópicas. Tales formulaciones son particularmente adecuadas en el contexto de la presente invención para su aplicación a la piel.

- 20 Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden consistir en (a) disoluciones líquidas, tales como una cantidad eficaz del inhibidor disuelto en diluyentes, tales como agua, solución salina o zumo de naranja; (b) cápsulas, sobres, comprimidos, pastillas para chupar y trociscos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del principio activo, como sólidos o gránulos; (c) polvos; (d) suspensiones en un líquido apropiado; y (e) emulsiones adecuadas. Las formulaciones líquidas pueden incluir diluyentes, tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico, y los alcoholes de polietileno, o bien con o bien sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable. Las formas de cápsula pueden ser las de tipo de gelatina con cubierta dura o blanda habituales que contienen, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz. Las formas de comprimido pueden incluir uno o más de lactosa, sacarosa, manitol, almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico, celulosa microcristalina, goma arábiga, gelatina, goma guar, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, ácido esteárico, y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes tamponantes, agentes disgregantes, agentes humectantes, conservantes, agentes saborizantes y excipientes compatibles farmacológicamente. Las formas de pastilla para chupar pueden comprender el principio activo en un sabor, habitualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto, así como pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga, emulsiones, geles, y similares que contienen, además del principio activo, excipientes tales como se conocen en la técnica.
- 25
- 30

- 35 Los compuestos y las composiciones de la invención, solos o en combinación con otros componentes adecuados, pueden constituirse como formulaciones en aerosol que van a administrarse a través de inhalación. Estas formulaciones en aerosol pueden colocarse en propelentes aceptables a presión, tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno, y similares. También pueden formularse como preparaciones farmacéuticas para preparaciones que no están a presión, tales como en un nebulizador o un atomizador. También pueden usarse formulaciones en pulverizador par pulverizar la mucosa.

- 40 Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen disoluciones de inyección estériles isotónicas acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor deseado, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes y conservantes. Los compuestos y las composiciones de la invención pueden administrarse en un diluyente fisiológicamente aceptable en un portador farmacéutico, tal como un líquido estéril o mezcla de líquidos, incluyendo agua, solución salina, dextrosa acuosa y disoluciones de azúcar relacionadas, un alcohol, tal como etanol, isopropanol o alcohol hexadecílico, glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicol, dimetilsulfóxido, cetales de glicerol, tales como 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol, éteres, tales como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un glicérido o éster de ácido graso, o un glicérido o ácido graso acetilado con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, tal como un jabón o un detergente, agente de suspensión, tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa, o agentes emulsionantes y otros adyuvantes farmacéuticos.
- 45
- 50

- 55 Los aceites que pueden usarse en formulaciones parenterales incluyen petróleo, aceites animales, vegetales o sintéticos. Los ejemplos específicos de aceites incluyen de cacahuete, soja, sésamo, semilla de algodón, maíz, oliva, vaselina y mineral. Los ácidos grasos adecuados para su uso en formulaciones parenterales incluyen ácido oleico, ácido esteárico y ácido isoesteárico. El oleato de etilo y el miristato de isopropilo son ejemplos de ésteres de ácidos grasos adecuados.

Los jabones adecuados para su uso en formulaciones parenterales incluyen sales grasas de metales alcalinos, amonio y trietanolamina, y los detergentes adecuados incluyen (a) detergentes catiónicos tales como, por ejemplo,


```

P15260 SRNGFDTSSCLESHSSLSSEFPNPNKGEIKTEGQELITVIKAPTSFGYDKPHVLVDLL 467 INGR1_HUMAN
Q5RF03 SRNGFDTSSCLESHSSLSSEFPNPNKGEIKTEGQELITVIKAPTSFGYDKPHVLVDLL 467 Q5RF03_PONAB
Q3ZBH1 -----DSGLAVSDNCSS-SEFPNPNKTEVKTEGQDFITLRNTTTSFGYDKPHVLVDLL 444 Q3ZBH1_BOVIN
Q05FF3 -----DSGLVVDNCSS-SEFPNPNKTEVKTEGQDFLTLRNTTTSFGYDKPHVLVDLL 444 Q05FF3_CEREL
D2H0U1 -----DSGVVESDGFLESDSEFPNPNKTEVKTEGQDFLTLRNTTTSFGYDKPHVLVDLP 424 D2H0U1_AILME
P15261 -----DSGLVSGSSISDLESPLNPNSETKMAEHDPPVVRKAPMASGYDKPHMLVDVL 455 INGR1_MOUSE
Q9QZ62 -----DSGLVGTGSSISDSDFLPNNDSETKMADPAPTVVRKALTFSGYDKPHVLVDVP 442 Q9QZ62_RAT
          **      : . * : *. * *      : ::      *****:***:
    
```

D

```

P15260 VDDSGKESLIGYRPTEDSKEFS 489 INGR1_HUMAN (SEQ ID NO: 80)
Q5RF03 VDDSGKESLIGYRPTEDSKEFS 489 Q5RF03_PONAB (SEQ ID NO: 81)
Q3ZBH1 VDEGGKESLIGYRLTADSREFS 466 Q3ZBH1_BOVIN (SEQ ID NO: 82)
Q05FF3 VDEGGKESLIGYRLTADSREFS 466 Q05FF3_CEREL (SEQ ID NO: 83)
D2H0U1 VEGGGKESLIGYRLTADS---- 442 D2H0U1_AILME (SEQ ID NO: 84)
P15261 VDVGGKESLMGYRLTGEAQELS 477 INGR1_MOUSE (SEQ ID NO: 85)
Q9QZ62 VDGEKESLIGYRLTGDQTQELS 464 Q9QZ62_RAT (SEQ ID NO: 86)
* . *****:*** * : :
    
```

Alineación de IFNGR2

```

P38484 SNIFRVGHLSNISCYETMADASTELQQVILISVGTFLSLSVLGACFFLVLYRGLIKYW 280 INGR2_HUMAN
A9CAZ7 SNIFRGLHLSNTSCYETMADASTELQQVILISVGTFLSLSVLGACCFVLVLYRGLIKYW 279 A9CAZ7_PAPAN
B1MT61 SNVN--GHLNNTSCYKIMEDASTKLQVILISVGTFLSLSVLGACFFLVLYRGLIKYW 278 B1MT61_CALMO
Q05FE9 ENVSRPGHLSNISCXETAADASVKLQDDILAAATTFVLVXVVVGSCLFVLVLYRGLVKHW 226 Q05FE9_CEREL
Q05FF0 ENISRPGLHLSNISCETAADASVKLQDDFLAAGTTFVLVSVVVGSCFLVLYRGLVKHW 233 Q05FF0_BOVIN
A0AAR5 ENISRSGLHLSNISCSETTADASTKLQVILIAVGTFLLLLVLVVGACFLVLYRGLVKYW 284 A0AAR5_PIG
D2HCG2 YNISRPGLHLSNVSCYETMDATTKLQVIVIAVGVFLSLLALAGACFFLVLYRGLVKYW 256 D2HCG2_AILME
Q78EC1 KKIRPHGLLSNVSCHETTANASARLQQVILIPGLIFALLLGLTGACFTFLVLYRGLVKYW 275 Q78EC1_9MURI
Q5RL90 SRPHLIGLQTVPECYRTTISEATKAGYIVAFMSVGLLLIVIIIVG-FFCLWRNQKAIKYL 265 Q5RL90_CHICK
Q08B45 VIPDLTGETSHVCAKTPGAPGVTADKVIPIFISVG-LIILCCIPLGFSYAFSRHRGRIKTW 278 Q08B45_XENLA
          * : * . : : : : *
P38484 FHTPPSIPLQIEEYLKDPDTPQILEALDKDSSPKDDVWDSVSIISFPEKEQEDVLQTL--- 337 INGR2_HUMAN
A9CAZ7 FHTPPSIPLQIEEYLKDPDTPQILEVLDKDDSSPKDDVWDSVSIISFPEKEQEDVLQTL--- 336 A9CAZ7_PAPAN
B1MT61 FHTPPSIPLQIEEYLKDPDTPQILEALDKDSSPKDDVWDSVSIISLPERKQEDVLQTL--- 335 B1MT61_CALMO
Q05FE9 FHSPPSIPSQIEEYLKDPDQPIILDALDKDSSPKDDAWDSVSIIVTFPENEQEGSPQ----- 281 Q05FE9_CEREL
Q05FF0 FHSPPSIPSQIEEYLKDPDQPIILDALDKDSSPKDDTWDSDVSVVTFPENEQEGSPQSTLNQ 293 Q05FF0_BOVIN
A0AAR5 FHSPPRIPVQIEEYLKDPDQPIILDALDKDSSRRDAWDSVSIIVSFENHREDTLQSTLTQ 344 A0AAR5_PIG
D2HCG2 FHSPPSIPSQIEEYLKDPDQPIILEALDKDTSPTDDAWDSVSIISFAEKDRE----- 307 D2HCG2_AILME
Q78EC1 FQAPPNIPEQIEEYLKDPDQPIILEVLDKDGSPKEDSWDSVSIISPEKERDDVLQTP--- 332 Q78EC1_9MURI
Q5RL90 SQPPLRIPSHFEEYLRDPSMPQLEVLNHDHEDPDLLTVVYTGEGSSAYGDMLDGNTCSH 325 Q5RL90_CHICK
Q08B45 LYPPYNIIPDIEQYLOEPPWNGHLEKSKELHSAEEQYDIISIVESES----- 325 Q08B45_XENLA
          * * . : * * : *
P38484 ----- 337 INGR2_HUMAN (SEQ ID NO: 87)
A9CAZ7 ----- 336 A9CAZ7_PAPAN (SEQ ID NO: 88)
B1MT61 ----- 335 B1MT61_CALMO (SEQ ID NO: 89)
Q05FE9 ----- 281 Q05FE9_CEREL (SEQ ID NO: 90)
Q05FF0 SAGPSHQPTGVLC----- 307 Q05FF0_BOVIN (SEQ ID NO: 91)
A0AAR5 STVSSHKPMDGAPSANTAADVSPV 369 A0AAR5_PIG (SEQ ID NO: 92)
D2HCG2 ----- 307 D2HCG2_AILME (SEQ ID NO: 93)
Q78EC1 ----- 332 Q78EC1_9MURI (SEQ ID NO: 94)
Q5RL90 SSSSSRDVT----- 334 Q5RL90_CHICK (SEQ ID NO: 95)
Q08B45 ----- 325 Q08B45_XENLA (SEQ ID NO: 96)
    
```

Alineación de IL10R2

```

Q08334 MVCLALLGCFALLWCYKKTXYAFSPRNSLPQHLKEFLGHPHHNTLLFFSFPLSDENDVF 292 I10R2_HUMAN
A9CAZ5 VVCLALLGCFALLWCYKKTXYTFSPGNSLPQHLKEFLGHPHHNTLLFFSFPPSDENDVF 292 A9CAZ5_PAPAN
B0VXG5 VVCLALLGCFALLWYIYKKTXYAFSPGNSLPQHLKEFLGHPHHNTLLFFSFPPSDENDVF 292 B0VXG5_CALJA
B5SNH8 VAVLLLLGCFALLWCYKKTXYAFSPGNSLPQHLKEFLGHPHHNTLLFFSFPLSDENEVF 292 B5SNH8_OTOGA
B8K1B4 VVFLVLLACFALLWCYKKTXYTFSPGNALPQHLKEFLGNPHHGTLLFFSFPLLDENEVF 292 B8K1B4_RABIT
Q764M7 AAFLLLLGCFILLRCYKKTNAFPNRNSLPQHLKEFLGHPHHSTLLFFSIPLSDENEVF 293 Q764M7_PIG
Q3HTU8 VA-LLLLGCALLWCLYKRTKRVFSPRNCPLQHLKEFLGHPHHNTLLFFSFPPSDENEVF 252 Q3HTU8_CANFA
Q61190 VVFLFLLGCFVVLWLIYKKTHTFRSGTSLPQHLKEFLGHPHHSTFLFFSFPPPEAEVF 292 I10R2_MOUSE
Q2PBB9 AVIISVPCFPFSFWLYRFTKRVFPPSYIFPQHLKEFLSKPPSGSQFFSPVP-QEEHQFH 295 Q2PBB9_CHICK
D2DJQ2 LSAVIVVGMFYLGISYKAAKYLFFPKYSFPEHLKEYLSQPFYSSPHLSTQGPDDVAEPY 295 D2DJQ2_XENTR
Q6DCU5 LSPVIIVGLFYLGRINKVARYLFFVPKYSFPEHLKEYLSQPFYSSPHL-TQGPDDGGDPC 292 Q6DCU5_XENLA
      : :           : : * * . :*:****:*.:* .. : . : :
Q08334 DKLSVIAEDSESGKQNPGDSCSLGTPPGQGSQ----- 325 I10R2_HUMAN (SEQ ID
NO: 97)
A9CAZ5 DKLSVIAEDSESGKQNPDDSCSLGTPPGQGSQ----- 325 A9CAZ5_PAPAN (SEQ ID
NO: 98)
B0VXG5 DKLSVITEDSESGKQNPGDGRSLRTLPGQGSQ----- 325 B0VXG5_CALJA (SEQ ID
NO: 99)
B5SNH8 DKLSVIEDSESGKQNASDSCSFRTLSEEGP----- 323 B5SNH8_OTOGA (SEQ ID
NO: 100)
B8K1B4 DKLSVVAEDSESGKQSPGESGLGTLGQEP----- 323 B8K1B4_RABIT (SEQ ID
NO: 101)
Q764M7 DKLSVITDASESHKQNSGAGCSLGAQCQGSFELVSQEGTSPAECSDPFLLSASEDDQR 353 Q764M7_PIG (SEQ ID NO:
102)
Q3HTU8 DKLSVITQVSESSRQSSGNSCTPGTSPGQSSSELVPEKAGANTQGCSTPLLSPATGEHQ 312 Q3HTU8_CANFA (SEQ ID
NO: 103)
Q61190 DKLSIIEESESGKQSPEDNCASEPPSDPGPRELESKDEAPSPPHDDPKLLTSTSEV--- 349 I10R2_MOUSE (SEQ ID NO:
104)
Q2PBB9 DWLTVISEEPKQRDETVEEASKTAEHHQDSKQEISDSEILPPLERDQTLTLQSG--- 351 Q2PBB9_CHICK (SEQ ID
NO: 105)
D2DJQ2 GTTLVSEENPEV----- 308 D2DJQ2_XENTR (SEQ ID
NO: 106)
Q6DCU5 GTTLVSEENLEV----- 305 Q6DCU5_XENLA (SEQ ID
NO: 107)

```

5 Se sintetizaron péptidos que imitan las regiones conservadas de dominios intracelulares de IL10R1, IL10R2, IFNGR1 e IFNGR2. Para estabilizar el plegamiento nativo de los fragmentos y para convertirlos en permeables para la célula, se conjugaron los peptidomiméticos con ácido palmítico. Se ha mostrado previamente que esta modificación estabiliza la estructura terciaria de fragmentos de proteínas y que mejora su potencia espectacularmente (Timofeeva *et al.*, ACS Chem. Biol., 2, 21, 799-809 (2007); Remsberg *et al.*, J. Med. Chem., 50, 4534-4538 (2007); y Johannessen *et al.*, ChemBioChem 12: 914-21 (2011)). Los péptidos se identifican en la tabla 1.

10 Se sometieron a prueba péptidos diseñados para imitar regiones conservadas de secuencias de receptor para determinar su capacidad para inhibir la señalización de IL10 e IFN-gamma. Se sometió a prueba la inhibición de señalización de IL10 en una línea de mastocitos MC/9 de ratón. Las células MC/9 pueden mantener el crecimiento en presencia de IL4 e IL10, pero experimentan apoptosis en ausencia o en el caso de inhibición de una de las dos citocinas (Thompson-Snipes *et al.*, J. Exp. Med., 173, 507-510 (1991)). Se sometió a prueba la inhibición de la señalización de IFN-gamma en la línea celular de cáncer de mama MDA-MB-231 que puede hacerse crecer en medio libre de suero en presencia de IFN-gamma. La anulación de la señalización de IFN-gamma o la activación de STAT1 produce muerte celular en esta línea celular. Los resultados se presentan en la tabla 1 y la figura 1.

20 Los péptidos que imitan sitios de unión a JAK1 de ambos receptores resultaron ser potentes inhibidores de la señalización, pero no distinguieron entre los dos receptores (tabla 1). De manera similar, los péptidos derivados del motivo de interacción con JAK2 de IFNGR2 y el motivo de interacción con TYK2 de IL10R2 resultaron ser potentes pero no selectivos en la inhibición de la señalización de citocinas (tabla 2). Usacheva A *et al.*, JBC 277: 48220-48226 identificaron la secuencia SVLLFKK como un motivo de unión a JAK1 en IL10R-alfa.

Tabla 1. Inhibición del crecimiento de células de cáncer de mama MDA-MB-231 y mastocitos MC/9 de ratón mediante compuestos que imitan el sitio de unión a JAK1.

Compuesto	Secuencia	SEQ ID	GI ₅₀ , MDA-MB-231, μM**	GI ₅₀ , MC/9, μM
IFNGR1-1	ε-Pal-FYIKKINPLKEKSILPKS-NH ₂ *	43	>5	
IFNGR1-3	ε -Pal-PLKEKSILPKSLLSVVR-NH ₂	44	0,050	
IFNGR1-4	ε -Pal-ILPKSLLSVVRSAT-NH ₂	45	2,5	
IFNGR1-17	ε-Pal-KKEKSILPKSLLSVVR-NH ₂	46		
IFNGR1-18	ε -Pal-KKSILPKSLLSVVR-NH ₂	47		
IL10R1-1	Pal-LYVRRRKKLPSVLLFKK-NH ₂	3	0,025	1

IL10R1-3	ϵ -Pal-KKLPSVLLFKKPS-NH ₂	4	2,5	0,05
IL10R1-9	Ac-SPKKFLLVSPLKK- ϵ -Pal (todo D)	5	1	
IL10R1-10	Ac-KKFLLVSPLKK- ϵ -Pal (todo D)	6	1	
IL10R1-11	Ac-PKKFLLVSPLKK- ϵ -Pal (todo D)	7	1	

*Las regiones que se cree que están implicadas en interacciones con JAK1 están subrayadas.

** Se determinó la GI₅₀(concentración que produce una inhibición del 50% en el crecimiento celular) mediante el ensayo de MTT tras exposición de 48 horas a los compuestos.

Tabla 2. Inhibición del crecimiento de la línea celular de cáncer de mama MDA-MB-231 mediante compuestos que imitan el sitio de unión a JAK2.

Compuesto	Secuencia	SEQ ID	GI ₅₀ , μ M
IFNGR2-1	ϵ -Pal-KKYQSRVKYWFQAPPNIP	66	5
IFNGR2-2	ϵ -Pal-KAPPNIPEQIEEYLKDP	67	0,05

Tabla 3. Inhibición del crecimiento de la línea celular de cáncer de mama MDA-MB-231 mediante compuestos que imitan las regiones conservadas B, C, y D de IFNGR1.

	Compuesto	Secuencia	SEQ ID	GI ₅₀ , μ M
Región B conservada	IFNGR1-8	ϵ -Pal-KSIALNSYHSRN-NH ₂	49	5 \pm 1
	IFNGR1-13	ϵ -Pal-KLNSYHSRNGS-NH ₂	50	4,5
	IFNGR1-14	ϵ -Pal-KLNSYHSRNGSES	70	
	FNNGR1-20	ϵ -Pal-KSYHSRNGS-NH ₂	51	
Región C (unión a STAT1)	IFNGR1-7	ϵ -Pal-KGYDKPHVLVDLLVD-NH ₂	56	1
	IFNGR1-12	ϵ -Pal-KGYDKPHVLV-NH ₂	57	0,6
	IFNGR1-15	ϵ -Pal-KGYDKPHV-NH ₂	58	1,6
	IFNGR1-16	ϵ -Pal-KFGYDKPHV-NH ₂	59	2,1
Región D conservada	IFNGR1-6	ϵ -Pal-KGKESLIGYRPT-NH ₂	62	0,07
	IFNGR1-10	ϵ -Pal-KGGKESLIGYR-NH ₂	63	2,5
	IFNGR1-11	ϵ -Pal-KGKESLIGYR-NH ₂	64	2
	IFNGR1-19	ϵ -Pal-GKESLIGYRPT-NH ₂	71	

5 Tabla 4. Compuestos que imitan las regiones conservadas de IL10R1.

	Compuesto	Secuencia	SEQ ID	GI ₅₀ , μ M
Región B conservada	IL10R1-4	Pal-LHGSTDGSGFGSTK	72	
	IL10R1-5	Pal-LHGSTDGSGFGSTKPSLQT	10	1
	IL10R1-14	Ac-EETQLSPKTSFGSDTSGHLK- ϵ -Pal (todo D)	11	1
	IL10R1-15	Ac-ETQLSPKTSFGSDTSGHLK- ϵ -Pal (todo D)	12	>5
	IL10R1-16	Ac-TQLSPKTSFGSDTSGHLK- ϵ -Pal (todo D)	13	
	IL10R1-17	ϵ -Pal-KTQLSPKTSFGSDTSGHL-NH ₂ (todo D)	14	>5
	IL10R1-18	ϵ -Pal-KEETQLSPKTSFGSDTSGHL-NH ₂ (todo D)	15	>5
Región C conservada	IL10R1-23	ϵ -Pal-KTCGDNTDSGICLQ-NH ₂ (cíclica)*	18	
	IL10R1-2	ϵ -Pal-KSCSSGSSNSTDGICLQ (cíclica)*	19	
Región D, unión a STAT3	IL10R1-22	ϵ -Pal-KFQGYLRQTR-NH ₂	22	
	IL10R1-24	Pal-AFQGYLRQTR-NH ₂	23	
	IL10R1-26	Ac-RTQRLYGQFK- ϵ -Pal (todo D)	24	
Región E, unión a STAT3	IL10R1-8	ϵ -Pal-KPPALAKGYLKQ-NH ₂	27	5
	IL10R1-19	ϵ -Pal-KPPALAKGYLKQE-NH ₂	28	
	IL10R1-20	ϵ -Pal-KAKGYLKQ-NH ₂	29	
	IL10R1-21	Pal-LAKGYLKQ-NH ₂	30	
Región F conservada	IL10R1-7	ϵ -Pal-KLVTLPLISSLQSSE-NH ₂	32	5
	IL10R1-27	ϵ -Pal-KLVTLPLISSLQ-NH ₂	33	>5
	IL10R1-28	ϵ -Pal-KLVTLPLISSL-NH ₂	34	
	IL10R1-29	ϵ -Pal-KNLVTLPLISSL-NH ₂	35	

*IL10R1-23 e IL10R1-2 son péptidos cíclicos con una unión disulfuro que forma un puente entre los dos residuos de cisteína.

EJEMPLO 2

El siguiente ejemplo ilustra el uso de péptidos según la invención para inhibir la señalización de citocinas.

Tanto los monómeros de IL10 como de IFN-gamma son moléculas en forma de L predominantemente helicoidales que dimerizan para dar un dímero simétrico que se mantiene unido mediante las interacciones de dos hélices C-terminales (hélice F y hélice E) con un conjunto de cuatro hélices N-terminales, A, B, C y D (Zdanov *et al.*, Protein Sci., 5, 1955-1962 (1996)). La hélice F C-terminal está implicada en amplias interacciones con las hélices B, C y D. Además, estructuras cristalinas de IL10 humana y viral complejadas con una forma soluble de IL10-R1 sugieren que los residuos Ser141, Asp144 y Glu151 de la hélice F son esenciales para la unión de IL10 al receptor (Yoon *et al.*, Structure, 13, 551-564 (2005); y Jones *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 99, 9404-9409 (2002)).

Para evaluar si análogos sintéticos de la hélice F podrían interactuar con la citocina correspondiente, se sintetizaron derivados fluorescentes de la hélice F. A continuación se describen los análogos de hélice F.

Compuesto	Secuencia	SEQ ID
IL10-HF-6	Ac-C(Fluo)YKax ⁴ SEFDIFINYIEAYx ¹⁸ Tx ²⁰ KIRN-NH ₂	74
IFNG-HF-6	Ac-C(Fluo)VQRKAIHELIQVx ¹⁵ AELSPAAKT-NH ₂	110

Residuos x = norleucina

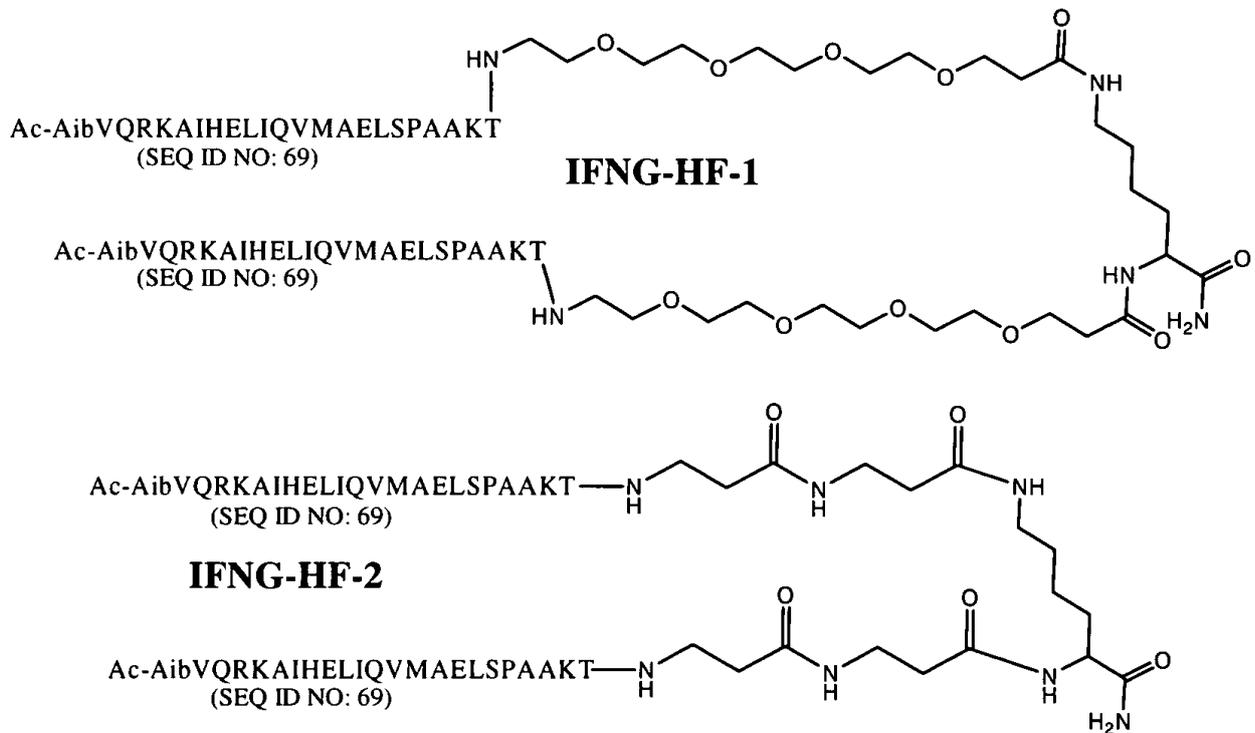
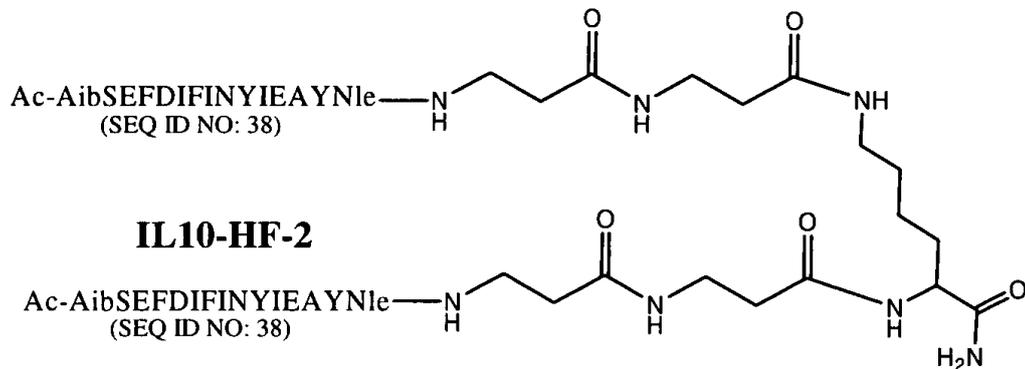
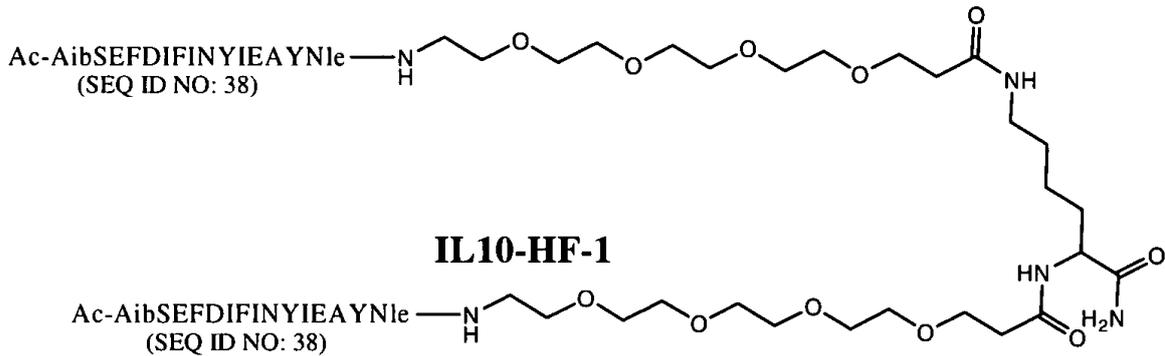
Estudios de termoforesis a microescala mostraron que IFNG-HF-6 interactuaba con IFN-gamma humano recombinante con afinidad inesperadamente alta. De manera similar, cambios dependientes de la concentración en la intensidad de fluorescencia del marcador fluoresceína sensible al entorno demostraron que IL10-HF-6 se une a IL10 del virus de Epstein Barr (VEB) recombinante con Kd igual a 50 nM.

IL10 de VEB e IL10 humana tienen una hélice F idéntica, y los residuos implicados en interacciones con la hélice F también están altamente conservados. Por consiguiente, pueden usarse eficazmente derivados de IL10 humana para superar la supresión de respuestas inmunitarias producidas por VEB y, por tanto, pueden servir como agentes preventivos y terapéuticos en linfomas.

Se prepararon miméticos adicionales de la hélice F de IL10 usando N- α,ϵ -di-Fmoc-L-lisina acoplada a resina de amida de Rink para la generación simultánea de dos cadenas peptídicas idénticas del inhibidor dimérico. La estructura cristalina de IL10 sugiere que dos lóbulos del dímero están colocados aproximadamente con 15 Å de separación. Para permitir que el inhibidor interfiera con el ensamblaje de ambas mitades del dímero, se introdujo un espaciador flexible que tenía al menos 15 Å de largo. Uno de los espaciadores se proporcionó haciendo reaccionar L-lisina acoplada a resina con Fmoc-PEG4-COOH (IL10-HF-1, esquema 1). El otro consistió en dos residuos de beta-alanina (IL10-HF-2, esquema 1). Se añadió ácido aminobutírico (Aib) a los extremos N-terminales de partes peptídicas del inhibidor para proporcionar estabilidad a las estructuras de α -hélice.

IFN-gamma forma un dímero que tiene una topología similar a la de IL10. El monómero de IFN-gamma contiene seis hélices. Cuatro hélices de una subunidad forman una hendidura que se adapta a una hélice C-terminal de la segunda subunidad. Se prepararon análogos diméricos de la hélice C-terminal de manera similar a la de IL10 (esquema 1).

Esquema 1



La unión de IFN-gamma a su receptor conduce a la fosforilación y activación del factor de transcripción, STAT1. Por tanto, se usaron ensayos de fosforilación de STAT1 para caracterizar la actividad biológica y la selectividad de los antagonistas de IFN-gamma. Los derivados de la hélice F de IFN-gamma inhibieron la fosforilación de STAT1 en células de cáncer de mama MDA-MB-231 de manera dependiente de la concentración. El inhibidor dimérico con un ligador de polietilenglicol (IFNG-HF-1) abolió completamente la actividad de IFN-gamma a 100 nm.

Aunque el compuesto IL10-HF-1 inhibió potencialmente el crecimiento dependiente de IL10 de monocitos de ratón, no tuvo efecto sobre el crecimiento dependiente de IFN-gamma de células tumorales (figura 2). Este resultado apoya la selectividad de inhibidores derivados de la hélice F.

5 Debe interpretarse que el uso de los términos “un” y “una” y “el/la” y referentes similares en el contexto de describir la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) cubre tanto el singular como el plural, a menos que se indique otra cosa en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto. Los términos “que comprende,” “que tiene,” “que incluye” y “que contiene” han de interpretarse como términos abiertos (es decir, que significan “que incluye, pero no se limita a”) a menos que se indique otra cosa. La enumeración de intervalos de valores en el presente documento simplemente tiene la finalidad de servir como método abreviado para hacer referencia individualmente a cada valor separado que se encuentra dentro del intervalo, a menos que se indique otra cosa en el presente documento, y cada valor separado se incorpora a la memoria descriptiva como si se hubiera citado individualmente en el presente documento. Todos los métodos descritos en el presente documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique otra cosa en el presente documento o que se contradiga claramente de otro modo por el contexto. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o vocabulario a modo de ejemplo (por ejemplo, “tal como”) proporcionados en el presente documento, simplemente tiene la finalidad de ilustrar mejor la invención y no representa una limitación sobre el alcance de la invención a menos que se reivindique otra cosa. No debe considerarse que el vocabulario en la memoria descriptiva indique que cualquier elemento no reivindicado es esencial para la puesta en práctica de la invención.

Lista de secuencias

20 <110> ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA, REPRESENTADOS POR EL SECRETARIO, DEPARTAMENTO DE SALUD Y SERVICIOS HUMANOS

25 <120> INHIBITOR BASADO EN PÉPTIDO DE LA SEÑALIZACIÓN DE INTERLEUCINA-10 O INTERFERÓN-GAMMA

<130> 708034

30 <150> US 61/333.512

<151> 11-05-2010

<160> 110

35 <170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 7

<212> PRT

40 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

<220>

45 <221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produzca de manera natural

<220>

50 <221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produzca de manera natural

<220>

55 <221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produzca de manera natural

<400> 1

Xaa Val Leu Xaa Phe Xaa Lys

60 **1**

5

<210> 2

<211> 7

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Sintético

 <400> 2
Ser Val Leu Leu Phe Lys Lys
 1 5

 10 <210> 3
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <223> Sintético

 <400> 3
Leu Tyr Val Arg Arg Arg Lys Lys Leu Pro Ser Val Leu Leu Phe Lys
 1 5 10 15

Lys
 20 <210> 4
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 25 <220>
 <223> Sintético

 <400> 4
Lys Lys Leu Pro Ser Val Leu Leu Phe Lys Lys Pro Ser
 30 1 5 10

 <210> 5
 <211> 13
 <212> PRT
 35 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintético

 40 <400> 5
Ser Pro Lys Lys Phe Leu Leu Val Ser Pro Leu Lys Lys
 1 5 10

 <210> 6
 <211> 11
 45 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintético

 50 <400> 6
Lys Lys Phe Leu Leu Val Ser Pro Leu Lys Lys
 1 5 10

 <210> 7
 55 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

5 <400> 7
Pro Lys Lys Phe Leu Leu Val Ser Pro Leu Lys Lys
1 5 10

<210> 8
 <211> 18
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produzca de manera natural

20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produzca de manera natural

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produzca de manera natural

30 <400> 8
Leu His Gly Ser Thr Xaa Ser Gly Phe Gly Ser Xaa Lys Pro Ser Leu
1 5 10 15

Gln Xaa

35 <210> 9
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 45 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produzca de manera natural

<400> 9
Leu His Gly Ser Thr Xaa Ser Gly Phe Gly Ser Xaa Lys Pro Ser Leu
1 5 10 15

Gln Xaa

50 <210> 10
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Sintético

ES 2 602 436 T3

<400> 10

Leu His Gly Ser Thr Xaa Ser Gly Phe Gly Ser Thr Lys Pro Ser Leu
1 5 10 15

Gln Thr

5 <210> 11
<211> 21
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintético

<400> 11

Glu Glu Thr Gln Leu Ser Pro Lys Thr Ser Gly Phe Gly Ser Asp Thr
1 5 10 15

Ser Gly His Leu Lys
20

15 <210> 12
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Sintético

<400> 12

Glu Thr Gln Leu Ser Pro Lys Thr Ser Gly Phe Gly Ser Asp Thr Ser
1 5 10 15

Gly His Leu Lys
20

25 <210> 13
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Sintético

35 <400> 13

Thr Gln Leu Ser Pro Lys Thr Ser Gly Phe Gly Ser Asp Thr Ser Gly
1 5 10 15

40 <210> 14
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Sintético

<400> 14

ES 2 602 436 T3

Lys Thr Gln Leu Ser Pro Lys Thr Ser Gly Phe Gly Ser Asp Thr Ser
 1 5 10 15

Gly His Leu

<210> 15
 <211> 21
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

10

<400> 15
 Lys Glu Glu Thr Gln Leu Ser Pro Lys Thr Ser Gly Phe Gly Ser Asp
 1 5 10 15

Thr Ser Gly His Leu
 20

<210> 16
 15 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 20 <223> Sintético

<400> 16
 Lys Thr Gln Leu Ser Pro Lys Thr Ser Gly Phe Gly Ser Asn Thr Ser
 1 5 10 15

Gly His Leu

<210> 17
 25 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 30 <223> Sintético

<400> 17
 Thr Asp Ser Gly Ile Cys Leu Gln
 1 5

35

<210> 18
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
 <223> Sintético

<400> 18
 Lys Thr Cys Gly Asp Asn Thr Asp Ser Gly Ile Cys Leu Gln
 45 1 5 10

<210> 19
 <211> 18
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintético
 5 <400> 19
Lys Ser Cys Ser Ser Gly Ser Ser Asn Ser Thr Asp Ser Gly Ile Cys
1 5 10 15

Leu Gln
 <210> 20
 10 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Sintético
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 20 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produzca de manera natural
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(6)
 25 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produzca de manera natural
 <400> 20

Phe Xaa Gly Tyr Xaa Xaa Gln Thr Arg
1 5
 30 <210> 21
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Sintético
 <400> 21
 40 **Phe Gln Gly Tyr Leu Arg Gln Thr Arg**
1 5

<210> 22
 45 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 50 <223> Sintético
 <400> 22
Lys Phe Gln Gly Tyr Leu Arg Gln Thr Arg
1 5 10

55 <210> 23
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

5 <400> 23

Ala Phe Gln Gly Tyr Leu Arg Gln Thr Arg
1 5 10

<210> 24
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Sintético

<400> 24

Arg Thr Gln Arg Leu Tyr Gly Gln Phe Lys
1 5 10

20 <210> 25
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produzca de manera natural

30 <400> 25

Ala Xaa Gly Tyr Leu Lys Gln
1 5

35 <210> 26
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Sintético

45 <400> 26

Ala Lys Gly Tyr Leu Lys Gln
1 5

50 <210> 27
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Sintético

<400> 27

Lys Pro Pro Ala Leu Ala Lys Gly Tyr Leu Lys Gln
1 5 10

60

5 <210> 28
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintético
 10 <400> 28

Lys Pro Pro Ala Leu Ala Lys Gly Tyr Leu Lys Gln Glu
1 5 10

 15 <210> 29
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Sintético

 <400> 29
 25 **Lys Ala Lys Gly Tyr Leu Lys Gln**
1 5

 <210> 30
 <211> 8
 30 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintético
 35 <400> 30

Leu Ala Lys Gly Tyr Leu Lys Gln
1 5

 40 <210> 31
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 45 <220>
 <223> Sintético

 <400> 31

Leu Val Thr Leu Pro Leu Ile Ser Ser Leu
 50 **1 5 10**

 <210> 32
 <211> 15
 55 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintético
 60 <400> 32

ES 2 602 436 T3

Lys Leu Val Thr Leu Pro Leu Ile Ser Ser Leu Gln Ser Ser Glu
 1 5 10 15

5 <210> 33
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético
 <400> 33

Lys Leu Val Thr Leu Pro Leu Ile Ser Ser Leu Gln
 15 1 5 10

<210> 34
 <211> 11
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

25 <400> 34
 Lys Leu Val Thr Leu Pro Leu Ile Ser Ser Leu
 1 5 10

<210> 35
 <211> 12
 30 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

35 <400> 35

Lys Asn Leu Val Thr Leu Pro Leu Ile Ser Ser Leu
 1 5 10

40 <210> 36
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Sintético

50 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produzca de manera natural

55 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produzca de manera natural

60 <400> 36

Pro Xaa His Leu Lys Glu Xaa Leu
 1 5

5 <210> 37
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 37
Leu Pro Gln His Leu Lys Glu Phe Leu Gly His Pro
 1 5 10

15 <210> 38
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 38

Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr
 25 1 5 10

30 <210> 39
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Sintético

40 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produzca de manera natural

<400> 39

Xaa Leu Pro Lys Ser Leu
 1 5

45 <210> 40
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Sintético

55 <220>
 <221> misc_feature

<222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produzca de manera natural

60 <220>
 <221> misc_feature

ES 2 602 436 T3

Pro Leu Lys Glu Lys Ser Ile Ile Leu Pro Lys Ser Leu Leu Ser Val
 1 5 10 15

Val Arg

<210> 45
 <211> 14
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

10 <400> 45
 Ile Leu Pro Lys Ser Leu Leu Ser Val Val Arg Ser Ala Thr
 1 5 10

15 <210> 46
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 46
 Lys Lys Glu Lys Ser Ile Ile Leu Pro Lys Ser Leu Leu Ser Val Val
 1 5 10 15

Arg

25 <210> 47
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintético

35 <400> 47
 Lys Lys Ser Ile Ile Leu Pro Lys Ser Leu Leu Ser Val Val Arg
 1 5 10 15

40 <210> 48
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produzca de manera natural

50 <400> 48
 Tyr His Ser Arg Xaa
 1 5

ES 2 602 436 T3

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produzca de manera natural

<400> 53

Gly Tyr Asp Lys Pro His Xaa

5 1 5

<210> 54

<211> 9

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

15 <220>

<221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produzca de manera natural

20 <400> 54

Gly Tyr Asp Lys Pro His Xaa Leu Val

1 5

25 <210> 55

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Sintético

35 <220>

<221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produzca de manera natural

40 <400> 55

Gly Tyr Asp Lys Pro His Xaa Leu Val Asp

1 5 10

<210> 56

<211> 15

45 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

50 <400> 56

Lys Gly Tyr Asp Lys Pro His Val Leu Val Asp Leu Leu Val Asp

1 5 10 15

55 <210> 57

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

60 <220>

<223> Sintético

<400> 57

Lys Gly Tyr Asp Lys Pro His Val Leu Val
 5 1 5 10

<210> 58
 <211> 8
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

15 <400> 58

Lys Gly Tyr Asp Lys Pro His Val
 1 5

<210> 59
 <211> 9
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial

<220>
 25 <223> Sintético

<400> 59

Lys Phe Gly Tyr Asp Lys Pro His Val
 1 5

30 <210> 60
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Sintético

<220>
 40 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produzca de manera natural

<400> 60

Gly Lys Glu Ser Leu Xaa Gly Tyr Arg
 45 1 5

<210> 61
 <211> 11
 <212> PRT
 50 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

55 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produzca de manera natural

60 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)

<400> 65

Xaa Pro Xaa Xaa Ile Pro
1 5

5
 <210> 66
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10
 <220>
 <223> Sintético

15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produzca de manera natural

20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produzca de manera natural

25
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produzca de manera natural

30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produzca de manera natural

35
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(15)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produzca de manera natural

<400> 66

40
Xaa Pro Xaa Xaa Ile Pro Xaa Xaa Xaa Glu Xaa Tyr Leu Xaa Xaa Pro
1 5 10 15

45
 <210> 67
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50
 <220>
 <223> Sintético

<400> 67

Lys Lys Tyr Gln Ser Arg Val Lys Tyr Trp Phe Gln Ala Pro Pro Asn
1 5 10 15

55
Ile Pro

60
 <210> 68
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 602 436 T3

<220>
<223> Sintético

<400> 68

5 Lys Ala Pro Pro Asn Ile Pro Glu Gln Ile Glu Glu Tyr Leu Lys Asp
1 5 10 15

Pro

10 <210> 69
<211> 22
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Sintético

<400> 69

Val Gln Arg Lys Ala Ile His Glu Leu Ile Gln Val Met Ala Glu Leu
1 5 10 15

Ser Pro Ala Ala Lys Thr
20

20 <210> 70
<211> 13
<212> PRT
25 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

30 <400> 70

Lys Leu Asn Ser Tyr His Ser Arg Asn Gly Ser Glu Ser
1 5 10

35 <210> 71
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Sintético

<400> 71

Gly Lys Glu Ser Leu Ile Gly Tyr Arg Pro Thr
1 5 10

45 <210> 72
<211> 13
<212> PRT
50 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

ES 2 602 436 T3

<400> 72

Leu His Gly Ser Thr Asp Ser Gly Phe Gly Ser Thr Lys
 1 5 10

5 <210> 73
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 73

Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr
 15 1 5 10

20 <210> 74
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Sintético

30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa es norleucina.

35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (18)..(18)
 <223> Xaa es norleucina.

40 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es norleucina.

<400> 74

Tyr Lys Ala Xaa Ser Glu Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala
 1 5 10 15

Tyr Xaa Thr Xaa Lys Ile Arg Asn
 20

45 <210> 75
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Sintético

55 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produzca de manera natural

<220>

ES 2 602 436 T3

<221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produzca de manera natural

5 <400> 75

Leu His Gly Ser Thr Xaa Ser Gly Phe Gly Ser Xaa Lys
 1 5 10

10 <210> 76
 <211> 342
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15 <400> 76

Ile Ile Phe Phe Ala Phe Val Leu Leu Leu Ser Gly Ala Leu Ala Tyr
 1 5 10 15

Cys Leu Ala Leu Gln Leu Tyr Val Arg Arg Arg Lys Lys Leu Pro Ser
 20 25 30

Val Leu Leu Phe Lys Lys Pro Ser Pro Phe Ile Phe Ile Ser Gln Arg
 35 40 45

Pro Ser Pro Glu Thr Gln Asp Thr Ile His Pro Leu Asp Glu Glu Ala
 50 55 60

Phe Leu Lys Val Ser Pro Glu Leu Lys Asn Leu Asp Leu His Gly Ser
 65 70 75 80

Thr Asp Ser Gly Phe Gly Ser Thr Lys Pro Ser Leu Gln Thr Glu Glu
 85 90 95

Pro Gln Phe Leu Leu Pro Asp Pro His Pro Gln Ala Asp Arg Thr Leu
 100 105 110

Gly Asn Gly Glu Pro Pro Val Leu Gly Asp Ser Cys Ser Ser Gly Ser
 115 120 125

ES 2 602 436 T3

Ser Asn Ser Thr Asp Ser Gly Ile Cys Leu Gln Glu Pro Ser Leu Ser
 130 135 140

Pro Ser Thr Gly Pro Thr Trp Glu Gln Gln Val Gly Ser Asn Ser Arg
 145 150 155 160

Gly Gln Asp Asp Ser Gly Ile Asp Leu Val Gln Asn Ser Glu Gly Arg
 165 170 175

Ala Gly Asp Thr Gln Gly Gly Ser Ala Leu Gly His His Ser Pro Pro
 180 185 190

Glu Pro Glu Val Pro Gly Glu Glu Asp Pro Ala Ala Val Ala Phe Gln
 195 200 205

Gly Tyr Leu Arg Gln Thr Arg Cys Ala Glu Glu Lys Ala Thr Lys Thr
 210 215 220

Gly Cys Leu Glu Glu Glu Ser Pro Leu Thr Asp Gly Leu Gly Pro Lys
 225 230 235 240

Phe Gly Arg Cys Leu Val Asp Glu Ala Gly Leu His Pro Pro Ala Leu
 245 250 255

Ala Lys Gly Tyr Leu Lys Gln Asp Pro Leu Glu Met Thr Leu Ala Ser
 260 265 270

Ser Gly Ala Pro Thr Gly Gln Trp Asn Gln Pro Thr Glu Glu Trp Ser
 275 280 285

Leu Leu Ala Leu Ser Ser Cys Ser Asp Leu Gly Ile Ser Asp Trp Ser
 290 295 300

Phe Ala His Asp Leu Ala Pro Leu Gly Cys Val Ala Ala Pro Gly Gly
 305 310 315 320

Leu Leu Gly Ser Phe Asn Ser Asp Leu Val Thr Leu Pro Leu Ile Ser
 325 330 335

Ser Leu Gln Ser Ser Glu
 340

<210> 77
 <211> 339
 <212> PRT
 <213> *Ailuropoda melanoleuca*

5

<400> 77

ES 2 602 436 T3

Ser Ile Phe Phe Ile Phe Val Leu Leu Leu Cys Gly Ala Leu Ala Tyr
 1 5 10 15

Cys Leu Ala Leu His Leu Tyr Val Arg Arg Arg Lys Lys Leu Pro Ser
 20 25 30

Val Leu Val Phe Glu Lys Pro Gln Pro Ser Ser Phe Val Ser Gln Leu
 35 40 45

Pro Cys Pro Glu Pro Gln Asp Ala Ile His Leu Leu Asp Glu Glu Ala
 50 55 60

Phe Pro Lys Val Ser Pro Glu Leu Lys Asn Ser Glu Leu His Gly Ser
 65 70 75 80

Thr Asp Ser Gly Phe Gly Ser Ala Lys Pro Ser Leu Gln Asn Glu Glu
 85 90 95

Pro Gln Phe Leu Leu Pro Ala Pro His Pro Gln Ala Gly Gly Thr Val
 100 105 110

Gly Lys Gly Ala Pro Leu Glu Leu Glu Ser Ser Cys Ser Gly Gly Ser
 115 120 125

Ser Thr Asp Ser Gly Ile Cys Leu Gln Glu Pro Arg Leu Ser Pro Gly
 130 135 140

Thr Gly Pro Ser Trp Lys Gln Gln Val Gly Asn Ser Ser Gln Asp Gln
 145 150 155 160

Asp Asp Ser Gly Ile Gly Leu Val Gln Asn Ser Glu Gly Gln Pro Gly
 165 170 175

Asp Gly Gln Gly Gly Ser Ala Leu Gly His Val Asn Pro Pro Gly Pro
 180 185 190

Glu Ala Ser Gly Glu Glu Asp Pro Asp Ser Val Ala Phe Arg Gly Tyr
 195 200 205

Leu Lys Gln Thr Arg Cys Thr Glu Glu Lys Ala Ala Lys Thr Gly Cys
 210 215 220

Leu Glu Glu Glu Ser Ser Ser Thr Asp Ser Leu Gly Pro Lys Phe Arg
 225 230 235 240

Thr Cys Leu Asp Ala Glu Ala Gly Trp Pro Pro Pro Val Pro Ala Lys
 245 250 255

Gly Tyr Leu Lys Gln Asp Pro Gly Met Thr Val Thr Pro Ser Gly Thr
 260 265 270

ES 2 602 436 T3

Ser Thr Gly Gln Trp Asp Gln Pro Met Glu Glu Trp Ser Leu Leu Gly
 275 280 285

Leu Thr Ser Cys Gly Asp Leu Gly Glu Ser Asp Trp Ser Leu Ala His
 290 295 300

Asp Leu Ala Ser Leu Asp Cys Leu Ala Ala Pro Gly Ser Leu Leu Gly
 305 310 315 320

Ser Phe Asp Ser Asn Leu Val Thr Leu Pro Leu Ile Ser Ser Leu His
 325 330 335

Ser Asn Glu

<210> 78

<211> 336

5 <212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 78

Ser Ile Leu Val Ile Ser Met Leu Leu Phe Cys Gly Ile Leu Val Cys
 1 5 10 15

Leu Val Leu Gln Trp Tyr Ile Arg His Pro Gly Lys Leu Pro Thr Val
 20 25 30

Leu Val Phe Lys Lys Pro His Asp Phe Phe Pro Ala Asn Pro Leu Cys
 35 40 45

Pro Glu Thr Pro Asp Ala Ile His Ile Val Asp Leu Glu Val Phe Pro
 50 55 60

Lys Val Ser Leu Glu Leu Arg Asp Ser Val Leu His Gly Ser Thr Asp
 65 70 75 80

Ser Gly Phe Gly Ser Gly Lys Pro Ser Leu Gln Thr Glu Glu Ser Gln
 85 90 95

Phe Leu Leu Pro Gly Ser His Pro Gln Ile Gln Gly Thr Leu Gly Lys
 100 105 110

Glu Glu Ser Pro Gly Leu Gln Ala Thr Cys Gly Asp Asn Thr Asp Ser
 115 120 125

Gly Ile Cys Leu Gln Glu Pro Gly Leu His Ser Ser Met Gly Pro Ala
 130 135 140

10

ES 2 602 436 T3

Trp Lys Gln Gln Leu Gly Tyr Thr His Gln Asp Gln Asp Asp Ser Asp
145 150 155 160

Val Asn Leu Val Gln Asn Ser Pro Gly Gln Pro Lys Tyr Thr Gln Asp
165 170 175

Ala Ser Ala Leu Gly His Val Cys Leu Leu Glu Pro Lys Ala Pro Glu
180 185 190

Glu Lys Asp Gln Val Met Val Thr Phe Gln Gly Tyr Gln Lys Gln Thr
195 200 205

Arg Trp Lys Ala Glu Ala Ala Gly Pro Ala Glu Cys Leu Asp Glu Glu
210 215 220

Ile Pro Leu Thr Asp Ala Phe Asp Pro Glu Leu Gly Val His Leu Gln
225 230 235 240

Asp Asp Leu Ala Trp Pro Pro Pro Ala Leu Ala Ala Gly Tyr Leu Lys
245 250 255

Gln Glu Ser Gln Gly Met Ala Ser Ala Pro Pro Gly Thr Pro Ser Arg
260 265 270

Gln Trp Asn Gln Leu Thr Glu Glu Trp Ser Leu Leu Gly Val Val Ser
275 280 285

Cys Glu Asp Leu Ser Ile Glu Ser Trp Arg Phe Ala His Lys Leu Asp
290 295 300

Pro Leu Asp Cys Gly Ala Ala Pro Gly Gly Leu Leu Asp Ser Leu Gly
305 310 315 320

Ser Asn Leu Val Thr Leu Pro Leu Ile Ser Ser Leu Gln Val Glu Glu
325 330 335

<210> 79

<211> 331

<212> PRT

<213> *Rattus norvegicus*

<400> 79

5

ES 2 602 436 T3

Pro Glu Thr Leu Asp Asp Ile His Ile Leu Asp Leu Glu Ala Phe Pro
50 55 60

Lys Val Ser Pro Glu Leu Lys Asp Ser Asp Leu His Gly Ser Thr Asp
65 70 75 80

Ser Gly Phe Gly Ser Gly Lys Pro Ser Leu Gln Thr Glu Glu Ser Gln
85 90 95

Phe Phe Leu Leu Asp Ser His Ala Gln Ile Gln Glu Thr Leu Gly Lys
100 105 110

Glu Gly Ser Ser Glu Leu Gln Asp Thr Cys Gly Asp Asn Thr Asp Ser
115 120 125

Gly Ile Cys Leu Gln Glu Ser Ser Leu His Ser Ser Met Gly Pro Pro
130 135 140

Trp Lys Gln Gln Phe Gly Tyr Thr His Gln Asp Gln Asp Asp Ser Asp
145 150 155 160

Leu Val Gln Asn Ser Pro Gly His Pro Lys His Thr Gln Asp Gly Ser
165 170 175

Ala Leu Gly His Gly Cys Leu Leu Glu Pro Glu Val Pro Glu Glu Lys
180 185 190

Asp Gln Val Met Val Thr Phe Gln Gly Tyr Gln Lys Gln Thr Arg Trp
195 200 205

Lys Glu Glu Ala Ala Glu Pro Leu Asp Gly Glu Ile Pro Leu Ala Glu
210 215 220

Ala Phe Asp Pro Glu Leu Gly Val Arg Leu Gln Gly Asp Ser Ala Trp
225 230 235 240

Pro Pro Val Ala Leu Ala Thr Gly Tyr Leu Lys Gln Glu Ser Gln Gly
245 250 255

Met Ala Ser Ala Pro Pro Gly Thr Pro Ser Arg Gln Trp Asn Gln Leu
260 265 270

Ala Glu Glu Ser Ser Leu Leu Gly Val Val Ser Cys Glu Asp Leu Ser
275 280 285

Ile Glu Ser Leu Gly Phe Ala His Glu Leu Val Pro Leu Asp Cys Gly
290 295 300

ES 2 602 436 T3

Ala Ala Ser Ser Gly Leu Leu Asp Ser Leu Gly Thr Asn Leu Val Thr
305 310 315 320

Leu Pro Leu Ile Ser Ser Leu Gln Ile Glu Glu
325 330

- 5 <210> 80
- <211> 260
- <212> PRT
- <213> *Homo sapiens*

- <400> 80

ES 2 602 436 T3

Lys Ser Lys Glu Val Cys Ile Thr Ile Phe Asn Ser Ser Ile Lys Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Trp Ile Pro Val Val Ala Ala Leu Leu Leu Phe Leu Val Leu
 20 25 30
 Ser Leu Val Phe Ile Cys Phe Tyr Ile Lys Lys Ile Asn Pro Leu Lys
 35 40 45
 Glu Lys Ser Ile Ile Leu Pro Lys Ser Leu Ile Ser Val Val Arg Ser
 50 55 60
 Ala Thr Leu Glu Thr Lys Pro Glu Ser Lys Tyr Val Ser Leu Ile Thr
 65 70 75 80
 Ser Tyr Gln Pro Phe Ser Leu Glu Lys Glu Val Val Cys Glu Glu Pro
 85 90 95
 Leu Ser Pro Ala Thr Val Pro Gly Met His Thr Glu Asp Asn Pro Gly
 100 105 110
 Lys Val Glu His Thr Glu Glu Leu Ser Ser Ile Thr Glu Val Val Thr
 115 120 125
 Thr Glu Glu Asn Ile Pro Asp Val Val Pro Gly Ser His Leu Thr Pro
 130 135 140
 Ile Glu Arg Glu Ser Ser Ser Pro Leu Ser Ser Asn Gln Ser Glu Pro
 145 150 155 160
 Gly Ser Ile Ala Leu Asn Ser Tyr His Ser Arg Asn Cys Ser Glu Ser
 165 170 175
 Asp His Ser Arg Asn Gly Phe Asp Thr Asp Ser Ser Cys Leu Glu Ser
 180 185 190
 His Ser Ser Leu Ser Asp Ser Glu Phe Pro Pro Asn Asn Lys Gly Glu

ES 2 602 436 T3

Lys Ser Lys Glu Val Cys Ile Thr Ile Phe Asn Ser Ser Ile Lys Ser
 1 5 10 15
 Ser Leu Trp Ile Pro Val Val Ala Ala Leu Leu Leu Ile Leu Val Leu
 20 25 30
 Ser Leu Val Phe Ile Cys Phe Tyr Ile Lys Lys Ile Asn Pro Leu Lys
 35 40 45
 Glu Lys Ser Ile Ile Leu Pro Lys Ser Leu Ile Ser Val Val Arg Ser
 50 55 60
 Ala Thr Leu Glu Thr Lys Pro Glu Ser Lys Tyr Val Ser Leu Ile Thr
 65 70 75 80
 Ser Tyr Gln Pro Ser Ser Leu Glu Lys Glu Val Val Cys Glu Gly Pro
 85 90 95
 Leu Ser Pro Ala Thr Val Pro Gly Met His Thr Glu Asp Asn Pro Gly
 100 105 110
 Lys Val Glu His Thr Glu Glu Leu Ser Ser Ile Thr Glu Val Val Thr
 115 120 125
 Thr Glu Glu Asn Ile Pro Asp Met Ala Pro Gly Ser His Leu Thr Pro
 130 135 140
 Val Glu Arg Glu Ser Ser Ser Pro Leu Ser Ser Asn Gln Ser Glu Pro
 145 150 155 160

ES 2 602 436 T3

Cys Ser Ile Ala Leu Asn Ser Tyr His Ser Arg Asn Cys Ser Asp Ser
165 170 175

Asp His Ser Arg Asn Gly Phe Asp Thr Asp Ser Ser Cys Leu Glu Ser
180 185 190

His Ser Ser Leu Ser Asp Ser Glu Phe Pro Pro Ser Asn Lys Gly Glu
195 200 205

Ile Lys Thr Glu Gly Gln Glu Leu Ile Thr Val Ile Lys Ala Pro Thr
210 215 220

Ser Phe Gly Tyr Asp Lys Pro His Val Leu Val Asp Leu Leu Val Asp
225 230 235 240

Asp Ser Gly Lys Glu Ser Leu Ile Gly Tyr Arg Pro Thr Glu Asp Ser
245 250 255

Lys Glu Phe Ser
260

- <210> 82
- 5 <211> 241
- <212> PRT
- <213> *Bos taurus*
- <400> 82

ES 2 602 436 T3

Lys Ser Asp Glu Leu Cys Ile Thr Phe Ser Asp Asp Asn Asn Thr Glu
 1 5 10 15
 Asp Pro Val Trp Ile Pro Ile Val Ala Ala Leu Leu Leu Phe Leu Val
 20 25 30
 Phe Ala Leu Val Val Val Cys Cys Ile Ile Lys Lys Phe Tyr Pro Ile
 35 40 45
 Lys Arg Glu Gly Thr Lys Leu Pro Lys Ser Leu Leu Ser Val Val Lys
 50 55 60
 Asn Ala Ser Ser Glu Ala Lys Phe Asp Ser Lys Ile Ile Ser Pro Ile
 65 70 75 80
 Thr Tyr Gln Pro Ile Ala Val Glu Asn Glu Gln Leu Ser Pro Gly Thr
 85 90 95
 Ile Ser Ser Leu His Thr Glu Asp Asn Pro Gly Lys Val Glu His Gly
 100 105 110
 Asp Leu Ser Ser Glu Met Glu Val Val Thr Ile Glu Glu Asn Ile Ser
 115 120 125
 Asp Leu Ala Pro Cys Ser Pro Leu Thr Pro Glu Arg Glu Asp Ser Ile
 130 135 140
 His Ala Ser Ser Asn Gln Ser Glu Ser Cys Ser Ile Thr Leu Asn Ala
 145 150 155 160
 Tyr His Ser Arg Asn Gly Ser Asp Ser Gly Leu Ala Val Ser Asp Asn
 165 170 175
 Cys Ser Ser Ser Glu Phe Pro Pro Ser Asn Lys Thr Glu Val Lys Thr
 180 185 190
 Glu Gly Gln Asp Phe Ile Thr Leu Arg Asn Thr Thr Thr Ser Phe Gly
 195 200 205
 Tyr Asp Lys Pro His Val Leu Val Asp Leu Leu Val Asp Glu Gly Gly
 210 215 220
 Lys Glu Ser Leu Ile Gly Tyr Arg Leu Thr Ala Asp Ser Arg Glu Phe
 225 230 235 240
 Ser

ES 2 602 436 T3

<210> 83
<211> 241
<212> PRT
<213> *Cervus elaphus*

5

<400> 83
Lys Ser Glu Glu Leu Cys Ile Thr Phe Ser Asp Asp Ser Asn Thr Glu
1 5 10 15

Asp Pro Val Trp Ile Pro Ile Val Ala Ala Leu Val Leu Phe Leu Val
20 25 30

Phe Ala Leu Val Val Ala Cys Cys Ile Phe Lys Lys Leu Asn Pro Ile
35 40 45

Lys Pro Glu Gly Thr Lys Leu Pro Lys Ser Leu Leu Ser Val Val Lys
50 55 60

Asn Ala Ser Ser Glu Ala Arg Leu Asp Ser Lys Val Ile Ser Pro Ile
65 70 75 80

Thr Tyr Gln Pro Ile Thr Val Glu Asn Glu Gln Leu Ser Pro Gly Thr
85 90 95

ES 2 602 436 T3

Ile Ser Ser Val His Thr Glu Asp Asp Pro Gly Lys Val Glu His Gly
 100 105 110

Asp Leu Ser Ser Glu Val Glu Val Val Thr Ile Glu Glu Asn Ile Ser
 115 120 125

Asp Leu Val Pro Cys Ser Pro Leu Thr Pro Glu Arg Glu Gly Ser Ile
 130 135 140

His Ala Asn Ser Ser Gln Ser Glu Pro Cys Ser Ile Thr Leu Asn Ala
 145 150 155 160

Tyr His Ser Arg Asn Gly Ser Asp Ser Gly Leu Val Val Ser Asp Asn
 165 170 175

Cys Ser Ser Ser Glu Phe Pro Pro Ser Asn Lys Thr Glu Val Lys Thr
 180 185 190

Glu Gly Gln Asp Phe Leu Thr Leu Arg Asn Thr Thr Thr Ser Phe Gly
 195 200 205

Tyr Asp Lys Pro His Val Leu Val Asp Leu Leu Val Asp Glu Gly Gly
 210 215 220

Lys Glu Ser Leu Ile Gly Tyr Arg Leu Thr Ala Asp Ser Arg Glu Phe
 225 230 235 240

Ser

- 5 <210> 84
- <211> 244
- <212> PRT
- <213> *Ailuropoda melanoleuca*

- 10 <400> 84

ES 2 602 436 T3

Met Ser Lys Glu Leu Cys Ile Thr Thr Ser Asp Asp Arg Arg Met Asp
1 5 10 15

Ser Val Trp Ile Pro Ile Val Ala Val Leu Leu Phe Leu Val Leu Met
20 25 30

Leu Val Phe Val Phe Cys Tyr Thr Lys Lys Met Asn Pro Cys Lys Arg
35 40 45

Glu Ser Ile Met Leu Pro Lys Ser Leu Leu Ser Val Val Lys Asn Ala
50 55 60

Ser Ser Glu Thr Lys Ser Glu Ser Lys Cys Ile Ser Pro Ile Thr Tyr
65 70 75 80

Gln Pro Ile Val Pro Glu Asn Glu Lys Met Val Trp Glu Glu Gln Leu
85 90 95

Ser Pro Ala Thr Val Ala Gly Thr Pro Asn Glu Asp Asn Leu Gly Lys
100 105 110

Met Glu His Arg Glu Asp Val Ser Ser Glu Ile Glu Val Val Thr Ile
115 120 125

Glu Glu Asn Thr Ser Asp Met Ala Leu Gly Ser Pro Leu Asn Pro Gly
130 135 140

Met Arg Glu Asn Ser Val His Ser Ser Ser Asn Gln Ser Glu Pro Cys
145 150 155 160

Val Val Ala Phe Asn Ser Tyr His Ser Arg Asn Gly Ser Asp Ser Gly
165 170 175

Val Val Glu Ser Asp Gly Phe Leu Ser Asp Ser Glu Phe Pro Pro Asn
180 185 190

Asn Lys Thr Glu Met Lys Pro Glu Val Gln Glu Cys Val Val Leu Arg
195 200 205

Asn Thr Ile Thr Ser Phe Gly Tyr Asp Lys Pro His Val Leu Val Asp
210 215 220

Leu Pro Val Gly Glu Gly Gly Lys Glu Ser Leu Ile Gly Tyr Arg Leu
225 230 235 240

Thr Ala Asp Ser

ES 2 602 436 T3

<210> 85
<211> 240
<212> PRT
<213> *Mus musculus*

5

<400> 85

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

Ser Ile Trp Ile Leu Val Val Ala Pro Leu Thr Val Phe Thr Val Val
20 25 30

Ile Leu Val Phe Ala Tyr Trp Tyr Thr Lys Lys Asn Ser Phe Lys Arg
35 40 45

ES 2 602 436 T3

Lys Ser Ile Met Leu Pro Lys Ser Leu Leu Ser Val Val Lys Ser Ala
50 55 60

Thr Leu Glu Thr Lys Pro Glu Ser Lys Tyr Ser Leu Val Thr Pro His
65 70 75 80

Gln Pro Ala Val Leu Glu Ser Glu Thr Val Ile Cys Glu Glu Pro Leu
85 90 95

Ser Thr Val Thr Ala Pro Asp Ser Pro Glu Ala Ala Glu Gln Glu Glu
100 105 110

Leu Ser Lys Glu Thr Lys Ala Leu Glu Ala Gly Gly Ser Thr Ser Ala
115 120 125

Met Thr Pro Asp Ser Pro Pro Thr Pro Thr Gln Arg Arg Ser Phe Ser
130 135 140

Leu Leu Ser Ser Asn Gln Ser Gly Pro Cys Ser Leu Thr Ala Tyr His
145 150 155 160

Ser Arg Asn Gly Ser Asp Ser Gly Leu Val Gly Ser Gly Ser Ser Ile
165 170 175

Ser Asp Leu Glu Ser Leu Pro Asn Asn Asn Ser Glu Thr Lys Met Ala
180 185 190

Glu His Asp Pro Pro Pro Val Arg Lys Ala Pro Met Ala Ser Gly Tyr
195 200 205

Asp Lys Pro His Met Leu Val Asp Val Leu Val Asp Val Gly Gly Lys
210 215 220

Glu Ser Leu Met Gly Tyr Arg Leu Thr Gly Glu Ala Gln Glu Leu Ser
225 230 235 240

<210> 86
<211> 240
<212> PRT
<213> *Rattus norvegicus*

<400> 86

5

ES 2 602 436 T3

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

Ser Ile Trp Met Leu Leu Val Ala Pro Leu Leu Phe Leu Thr Ile Val
 20 25 30

Val Pro Ala Leu Val Cys Cys Tyr Ile Lys Lys Asn Pro Phe Lys Arg
 35 40 45

Lys Ser Ile Met Leu Pro Lys Ser Leu Leu Ser Val Val Lys Asn Ala
 50 55 60

Thr Ser Glu Thr Lys Pro Glu Ser Lys Tyr Ser Leu Val Thr Ser Cys
 65 70 75 80

Gln Pro Ala Val Leu Glu Asn Glu Thr Val Ile Cys Glu Glu His Leu
 85 90 95

Ser Thr Val Thr Thr Pro Asp Ser Leu Glu Ala Pro Glu Gln Glu Glu
 100 105 110

Leu Ser Lys Gly Thr Val Ala Thr Val Ala Glu Gly Asn Thr Ser Pro
 115 120 125

Glu Thr Thr Asp Ser Pro Leu Thr Pro Val Gln Ser Gly His Phe Ser
 130 135 140

Leu Ser Ser Ser Asn Gln Ser Gly Ser Cys Ser Leu Thr Thr Tyr His
 145 150 155 160

Ser Arg Asp Gly Ser Asp Ser Gly Leu Val Gly Thr Gly Ser Ser Ile
 165 170 175

Ser Asp Ser Asp Phe Leu Pro Asn Asn Asp Ser Glu Thr Lys Met Ala
 180 185 190

Asp Pro Ala Pro Thr Pro Val Arg Lys Ala Leu Thr Phe Ser Gly Tyr
 195 200 205

Asp Lys Pro His Val Leu Val Asp Val Pro Val Asp Gly Glu Gly Lys
 210 215 220

Glu Ser Leu Ile Gly Tyr Arg Leu Thr Gly Asp Thr Gln Glu Leu Ser
 225 230 235 240

<210> 87
 <211> 117
 <212> PRT

5

ES 2 602 436 T3

Ser Asn Ile Phe Arg Leu Gly His Leu Ser Asn Thr Ser Cys Tyr Glu
 1 5 10 15

Thr Met Ala Asp Ala Ser Thr Glu Leu Gln Gln Val Ile Leu Ile Ser
 20 25 30

Val Gly Thr Phe Ser Leu Leu Ser Val Leu Ala Gly Ala Cys Cys Phe
 35 40 45

Leu Val Leu Lys Tyr Arg Gly Leu Ile Lys Tyr Trp Phe His Thr Pro
 50 55 60

Pro Ser Ile Pro Leu Gln Ile Glu Glu Tyr Leu Lys Asp Pro Thr Gln
 65 70 75 80

Pro Ile Leu Glu Val Leu Asp Lys Asp Ser Ser Pro Lys Asp Asp Val
 85 90 95

Trp Asp Ser Val Ser Ile Ile Ser Phe Pro Glu Lys Glu Gln Glu Asp
 100 105 110

Val Leu Gln Thr Leu
 115

<210> 89

<211> 115

5 <212> PRT

<213> *Callicebus moloch*

<400> 89

ES 2 602 436 T3

Ser Asn Val Asn Gly His Leu Ser Asn Thr Ser Cys Tyr Lys Ile Met
1 5 10 15

Glu Asp Ala Ser Thr Lys Leu Gln Gln Val Ile Leu Ile Ser Val Gly
20 25 30

Thr Phe Ser Leu Met Ser Val Leu Ala Gly Ala Cys Phe Phe Leu Val
35 40 45

Leu Lys Tyr Arg Gly Leu Ile Lys Tyr Trp Phe His Thr Pro Pro Ser
50 55 60

Ile Pro Leu Gln Ile Glu Glu Tyr Leu Lys Asp Pro Ala Gln Pro Ile
65 70 75 80

Leu Glu Ala Leu Asp Lys Asp Ser Ser Pro Lys Asp Asp Val Trp Asp
85 90 95

Ser Val Ser Ile Ile Ser Leu Pro Glu Lys Gly Gln Glu Asp Val Leu
100 105 110

Gln Thr His
115

<210> 90
<211> 115
5 <212> PRT
<213> *Cervus elaphus*

<220>
10 <221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produzca de manera natural

<220>
15 <221> misc_feature
<222> (40)..(40)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido que se produzca de manera natural

<400> 90

Glu Asn Val Ser Arg Pro Gly His Leu Ser Asn Ile Ser Cys Xaa Glu
1 5 10 15

Thr Ala Ala Asp Ala Ser Val Lys Leu Gln Gln Asp Ile Leu Ala Ala
20 25 30

20 Ala Thr Thr Phe Leu Val Leu Xaa Val Val Val Gly Ser Cys Leu Phe

ES 2 602 436 T3

Glu Asn Ile Ser Arg Pro Gly His Leu Ser Asn Ile Ser Cys Cys Glu
 1 5 10 15

Thr Ala Ala Asp Ala Ser Val Lys Leu Gln Gln Asp Phe Leu Ala Ala
 20 25 30

Gly Thr Thr Phe Leu Val Leu Ser Val Val Val Gly Ser Cys Leu Phe
 35 40 45

Leu Val Leu Arg Tyr Arg Gly Leu Val Lys His Trp Phe His Ser Pro
 50 55 60

Pro Ser Ile Pro Ser Gln Ile Glu Glu Tyr Leu Lys Asp Pro Ala Gln
 65 70 75 80

Pro Ile Leu Asp Ala Leu Asp Lys Asp Ser Ser Pro Lys Asp Asp Thr
 85 90 95

Trp Asp Ser Val Ser Val Val Thr Phe Pro Glu Asn Glu Gln Glu Gly
 100 105 110

Ser Pro Gln Ser Thr Leu Asn Gln Ser Ala Gly Pro Ser His Gln Pro
 115 120 125

Thr Glu Gly Val Leu Cys
 130

<210> 92

<211> 145

5 <212> PRT

<213> *Sus scrofa*

<400> 92

ES 2 602 436 T3

Glu Asn Ile Ser Arg Ser Gly His Leu Ser Asn Ile Ser Cys Ser Glu
1 5 10 15

Thr Thr Ala Asp Ala Ser Thr Lys Leu Gln Gln Val Ile Leu Ile Ala
20 25 30

Val Gly Thr Phe Leu Leu Leu Leu Val Val Val Gly Ala Cys Leu Phe
35 40 45

Leu Val Leu Lys Phe Arg Gly Leu Val Lys Tyr Trp Phe His Ser Pro
50 55 60

Pro Arg Ile Pro Val Gln Ile Glu Glu Tyr Leu Lys Asp Pro Ala Gln
65 70 75 80

Pro Ile Leu Asp Ala Leu Asp Lys Asp Ser Ser Ser Arg Asp Asp Ala
85 90 95

Trp Asp Ser Val Ser Ile Val Ser Phe Pro Glu Asn His Arg Glu Asp
100 105 110

Thr Leu Gln Ser Thr Leu Thr Gln Ser Thr Val Ser Ser His Lys Pro
115 120 125

Met Asp Gly Ala Pro Ser Ala Asn Thr Ala Ala Asp Val Ser Val Pro
130 135 140

Val
145

5 <210> 93
<211> 111
<212> PRT
<213> *Ailuropoda melanoleuca*

10 <400> 93

Tyr Asn Ile Ser Arg Pro Gly His Leu Ser Asn Val Ser Cys Tyr Glu
1 5 10 15

Thr Thr Met Asp Ala Thr Thr Lys Leu Gln Gln Val Ile Val Ile Ala
20 25 30

Val Gly Val Phe Leu Ser Leu Leu Ala Leu Ala Gly Ala Cys Phe Phe
35 40 45

ES 2 602 436 T3

Leu Val Leu Arg Tyr Lys Gly Leu Val Lys Tyr Trp Phe His Ser Pro
 50 55 60

Pro Ser Ile Pro Ser Gln Ile Glu Glu Tyr Leu Lys Asp Pro Ser Gln
 65 70 75 80

Pro Ile Leu Glu Ala Leu Asp Lys Asp Thr Ser Pro Thr Asp Asp Ala
 85 90 95

Trp Asp Ser Val Ser Val Ile Ser Phe Ala Glu Lys Asp Arg Glu
 100 105 110

<210> 94
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> *Mus sp.*

5

<400> 94

Lys Lys Ile Arg Pro His Gly Leu Leu Ser Asn Val Ser Cys His Glu
 1 5 10 15

Thr Thr Ala Asn Ala Ser Ala Arg Leu Gln Gln Val Ile Leu Ile Pro
 20 25 30

Leu Gly Ile Phe Ala Leu Leu Leu Gly Leu Thr Gly Ala Cys Phe Thr
 35 40 45

Leu Phe Leu Lys Tyr Gln Ser Arg Val Lys Tyr Trp Phe Gln Ala Pro
 50 55 60

Pro Asn Ile Pro Glu Gln Ile Glu Glu Tyr Leu Lys Asp Pro Asp Gln
 65 70 75 80

Phe Ile Leu Glu Val Leu Asp Lys Asp Gly Ser Pro Lys Glu Asp Ser
 85 90 95

Trp Asp Ser Val Ser Ile Ile Ser Ser Pro Glu Lys Glu Arg Asp Asp
 100 105 110

Val Leu Gln Thr Pro
 115

10

<210> 95
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> *Gallus gallus*

15

<400> 95

Ser Arg Phe His Leu Ile Gly Leu Gln Thr Val Pro Glu Cys Tyr Arg

ES 2 602 436 T3

Val Ile Pro Asp Leu Thr Gly Glu Thr Ser His Val Val Cys Ala Lys
1 5 10 15

Thr Pro Gly Ala Pro Gly Val Thr Ala Asp Lys Val Ile Phe Ile Ser
20 25 30

Val Gly Leu Ile Ile Leu Cys Cys Ile Phe Leu Gly Phe Ser Tyr Ala
35 40 45

Phe Ser Arg His Arg Gly Arg Ile Lys Thr Trp Leu Tyr Pro Pro Tyr
50 55 60

Asn Ile Pro Pro Asp Ile Glu Gln Tyr Leu Gln Glu Pro Pro Trp Asn
65 70 75 80

Gly His Leu Glu Lys Ser Lys Glu Leu His Ser Ala Glu Glu Gln Tyr
85 90 95

Asp Ile Ile Ser Ile Val Glu Ser Glu Ser
100 105

<210> 97
<211> 93
5 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 97

Met Val Cys Leu Ala Leu Leu Gly Cys Phe Ala Leu Leu Trp Cys Val
1 5 10 15

Tyr Lys Lys Thr Lys Tyr Ala Phe Ser Pro Arg Asn Ser Leu Pro Gln
20 25 30

His Leu Lys Glu Phe Leu Gly His Pro His His Asn Thr Leu Leu Phe
35 40 45

Phe Ser Phe Pro Leu Ser Asp Glu Asn Asp Val Phe Asp Lys Leu Ser
50 55 60

Val Ile Ala Glu Asp Ser Glu Ser Gly Lys Gln Asn Pro Gly Asp Ser
65 70 75 80

10 Cys Ser Leu Gly Thr Pro Pro Gly Gln Gly Pro Gln Ser
85 90

<210> 98
15 <211> 93
<212> PRT
<213> *Papio anubis*

ES 2 602 436 T3

<400> 98

Val Val Cys Leu Ala Leu Leu Gly Cys Phe Ala Leu Leu Trp Cys Ile
1 5 10 15

Tyr Lys Lys Thr Lys Tyr Thr Phe Ser Pro Gly Asn Ser Leu Pro Gln
20 25 30

His Leu Lys Glu Phe Leu Gly His Pro His His Asn Thr Leu Leu Phe
35 40 45

Phe Ser Phe Pro Phe Ser Asp Glu Asn Asp Val Phe Asp Lys Leu Ser
50 55 60

Val Ile Ala Glu Asp Ser Glu Ser Ser Lys Gln Asn Pro Asp Asp Ser
65 70 75 80

Cys Ser Leu Gly Thr Pro Pro Gly Gln Gly Pro Gln Ser
85 90

5 <210> 99
<211> 93
<212> PRT
<213> *Callithrix jacchus*

10 <400> 99

Val Val Cys Leu Ala Leu Leu Gly Cys Phe Thr Leu Leu Trp Tyr Ile
1 5 10 15

Tyr Lys Lys Thr Lys Tyr Ala Phe Cys Pro Gly Asn Ser Leu Pro Gln
20 25 30

His Leu Lys Glu Phe Leu Gly His Pro His His Asn Thr Leu Leu Phe
35 40 45

Leu Ser Phe Pro Phe Ser Asp Glu Asn Asp Val Phe Asp Lys Leu Ser
50 55 60

Val Ile Thr Glu Asp Ser Glu Ser Gly Lys Gln Asn Pro Gly Asp Gly
65 70 75 80

Arg Ser Leu Arg Thr Leu Pro Gly Gln Gly Ser Gln Ser
85 90

15 <210> 100
<211> 91
<212> PRT
<213> *Otolemur garnetti*

20 <400> 100

ES 2 602 436 T3

Val Ala Val Leu Leu Leu Leu Gly Cys Phe Ala Leu Leu Trp Cys Ile
 1 5 10 15

Tyr Lys Lys Thr Lys Tyr Ala Phe Ser Pro Gly Asn Ser Leu Pro Gln
 20 25 30

His Leu Lys Glu Phe Leu Gly His Pro His His Ser Thr Leu Leu Phe
 35 40 45

Phe Ser Phe Pro Leu Ser Asp Glu Asn Glu Val Phe Asp Lys Leu Ser
 50 55 60

Val Ile Ile Glu Asp Ser Glu Ser Ser Lys Gln Asn Ala Ser Asp Ser
 65 70 75 80

Cys Ser Phe Arg Thr Leu Ser Glu Glu Gly Pro
 85 90

<210> 101

<211> 91

5 <212> PRT

<213> *Oryctolagus cuniculus*

<400> 101

Val Val Phe Leu Val Leu Leu Ala Cys Phe Ala Leu Leu Trp Cys Ile
 1 5 10 15

Tyr Lys Lys Thr Lys Tyr Thr Phe Ser Pro Gly Asn Ala Leu Pro Gln
 20 25 30

His Leu Lys Glu Phe Leu Gly Asn Pro His His Gly Thr Arg Leu Phe
 35 40 45

Phe Ser Phe Pro Leu Leu Asp Glu Asn Glu Val Phe Asp Lys Leu Ser
 50 55 60

Val Val Ala Glu Asp Ser Glu Gly Ser Lys Gln Ser Pro Gly Glu Ser
 65 70 75 80

Cys Gly Leu Gly Thr Leu Ser Gly Gln Glu Pro
 85 90

10 <210> 102

<211> 120

<212> PRT

<213> *Sus scrofa*

15 <400> 102

ES 2 602 436 T3

Ala Ala Phe Leu Leu Leu Leu Gly Cys Phe Ile Leu Leu Arg Cys Ile
 1 5 10 15

Tyr Lys Lys Thr Lys Asn Ala Phe Pro Pro Arg Asn Ser Leu Pro Gln
 20 25 30

His Leu Lys Glu Phe Leu Ser His Pro His His Ser Thr Leu Leu Leu
 35 40 45

Phe Ser Ile Pro Leu Ser Asp Glu Asn Glu Val Phe Asp Lys Leu Ser
 50 55 60

Val Ile Thr Asp Ala Ser Glu Ser His Lys Gln Asn Ser Gly Ala Gly
 65 70 75 80

Cys Ser Leu Gly Ala Gln Cys Gly Gln Gly Ser Phe Glu Leu Val Ser
 85 90 95

Gln Glu Gly Thr Pro Ser Ala Glu Cys Ser Asp Pro Phe Leu Leu Thr
 100 105 110

Ser Ala Ser Glu Asp Asp Gln Arg
 115 120

<210> 103

<211> 119

5 <212> PRT

<213> *Canis familiaris*

<400> 103

ES 2 602 436 T3

Val Ala Leu Leu Leu Leu Gly Cys Ser Ala Leu Leu Trp Cys Leu Tyr
 1 5 10 15

Lys Arg Thr Lys His Val Phe Ser Pro Arg Asn Cys Leu Pro Gln His
 20 25 30

Leu Lys Glu Phe Leu Gly His Pro His His Asn Thr Leu Leu Phe Phe
 35 40 45

Ser Phe Pro Pro Ser Asp Glu Asn Glu Val Phe Asp Lys Leu Ser Val
 50 55 60

Ile Thr Gln Val Ser Glu Ser Ser Arg Gln Ser Ser Gly Asn Ser Cys
 65 70 75 80

Thr Pro Gly Thr Pro Ser Gly Gln Gly Ser Ser Glu Leu Val Pro Lys
 85 90 95

Glu Gly Ala Asn Thr Gln Gly Cys Ser Thr Pro Leu Leu Leu Ser Pro
 100 105 110

Ala Thr Glu Gly His Gln Ser
 115

<210> 104

<211> 117

5 <212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 104

Val Val Phe Leu Phe Leu Leu Gly Cys Phe Val Val Leu Trp Leu Ile
 1 5 10 15

Tyr Lys Lys Thr Lys His Thr Phe Arg Ser Gly Thr Ser Leu Pro Gln
 20 25 30

His Leu Lys Glu Phe Leu Gly His Pro His His Ser Thr Phe Leu Leu
 35 40 45

Phe Ser Phe Pro Pro Pro Glu Glu Ala Glu Val Phe Asp Lys Leu Ser
 50 55 60

10 Ile Ile Ser Glu Glu Ser Glu Gly Ser Lys Gln Ser Pro Glu Asp Asn
 65 70 75 80

ES 2 602 436 T3

Cys Ala Ser Glu Pro Pro Ser Asp Pro Gly Pro Arg Glu Leu Glu Ser
85 90 95

Lys Asp Glu Ala Pro Ser Pro Pro His Asp Asp Pro Lys Leu Leu Thr
100 105 110

Ser Thr Ser Glu Val
115

5 <210> 105
<211> 115
<212> PRT
<213> *Gallus gallus*

<400> 105

Ala Val Ile Ile Ser Val Pro Val Cys Phe Phe Ser Phe Trp Tyr Leu
1 5 10 15

Tyr Arg Phe Thr Lys His Val Phe Phe Pro Ser Tyr Ile Phe Pro Gln
20 25 30

His Leu Lys Glu Phe Leu Ser Lys Pro Pro Ser Gly Ser Gln Phe Phe
35 40 45

Ser Pro Val Pro Gln Glu Glu His Gln Phe His Asp Trp Leu Thr Val
50 55 60

Ile Ser Glu Glu Pro Lys Ser Gln Arg Asp Glu Thr Val Glu Glu Ala
65 70 75 80

Ser Lys Thr Ala Glu His His Gln Asp Ser Lys Gln Glu Ile Ser Asp
85 90 95

Ser Glu Ile Leu Pro Pro Leu Glu Arg Asp Gln Thr Leu Leu Thr Leu
100 105 110

10 Gln Ser Gly
115

<210> 106
<211> 73
<212> PRT
15 <213> *Xenopus tropicalis*

<400> 106

Leu Ser Ala Val Ile Val Val Gly Met Phe Tyr Leu Gly Ile Ser Ile
1 5 10 15

Tyr Lys Ala Ala Lys Tyr Leu Phe Phe Pro Lys Tyr Ser Phe Pro Glu
20 25 30

ES 2 602 436 T3

His Leu Lys Glu Tyr Leu Ser Gln Pro Phe Tyr Ser Ser Pro His Leu
 35 40 45

Ser Thr Gln Gly Pro Asp Asp Val Ala Glu Pro Tyr Gly Thr Leu Thr
 50 55 60

Leu Val Ser Glu Glu Asn Pro Glu Val
 65 70

<210> 107

<211> 72

5 <212> PRT

<213> *Xenopus laevis*

<400> 107

Leu Ser Pro Val Ile Ile Val Gly Leu Phe Tyr Leu Gly Ser Arg Ile
 1 5 10 15

Asn Lys Val Ala Lys Tyr Leu Phe Val Pro Lys Tyr Ser Phe Pro Glu
 20 25 30

His Leu Lys Glu Tyr Leu Ser Gln Pro Phe Tyr Ser Pro Pro His Leu
 35 40 45

Thr Gln Gly Pro Asp Asp Gly Gly Asp Pro Cys Gly Thr Leu Thr Leu
 50 55 60

Val Ser Glu Glu Asn Leu Glu Val
 65 70

10

<210> 108

<211> 4

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

20 <400> 108

Arg Gln Ile Lys

1

<210> 109

25 <211> 4

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Sintético

<400> 109

Lys Gln Ile Lys

1

35 <210> 110

<211> 22

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Sintético

10 <220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Xaa es norleucina.

<400> 110

Val Gln Arg Lys Ala Ile His Glu Leu Ile Gln Val Xaa Ala Glu Leu
1 5 10 15

15 Ser Pro Ala Ala Lys Thr
 20

REIVINDICACIONES

1. Péptido o peptidomimético que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de Xaa₁VLXaa₄FXaa₆K (SEQ ID NO: 1), en la que Xaa₁ es S, T o A; Xaa₄ es V o L; y Xaa₆ es E o K, SVLLFKK (SEQ ID NO: 2),
- 5 LYVRRRKKLPSVLLFKK (SEQ ID NO: 3),
KKLPSVLLFKKPS (SEQ ID NO: 4),
SPKKFLLVSPLKK (SEQ ID NO: 5),
KKFLLVSPLKK (SEQ ID NO: 6), y
PKKFLLVSPLKK (SEQ ID NO: 7),
- 10 o secuencia inversa de las mismas, en el que el péptido o peptidomimético consiste en 35 o menos residuos de aminoácido.
2. Péptido o peptidomimético según la reivindicación 1, en el que el péptido o peptidomimético inhibe la señalización de IL10 o la activación de STAT3.
3. Péptido o peptidomimético según la reivindicación 1 ó 2, en el que el péptido o peptidomimético comprende D-aminoácidos.
- 15 4. Péptido o peptidomimético según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, acoplado a un motivo de penetración en células, en el que el péptido o peptidomimético acoplado al motivo de penetración en células consiste en 35 o menos residuos de aminoácido.
5. Péptido o peptidomimético según la reivindicación 4, en el que el motivo de penetración en células es un dominio de transducción de proteínas o ácido graso, unido opcionalmente al péptido o peptidomimético a través de una secuencia de ligador, y en el que el péptido o peptidomimético acoplado al motivo de penetración en células opcionalmente a través de una secuencia de ligador consiste en 35 o menos residuos de aminoácido.
- 20 6. Péptido o peptidomimético según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el péptido o peptidomimético comprende un grupo acetilo o palmitoilo terminal.
7. Péptido o peptidomimético según la reivindicación 6, en el que el péptido o peptidomimético comprende un residuo de lisina terminal modificado con E-palmitoilo.
8. Ácido nucleico que codifica para la secuencia de aminoácidos del péptido o peptidomimético según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, opcionalmente en forma de un vector.
- 30 9. Anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une específicamente al péptido o peptidomimético según cualquiera de las reivindicaciones 1-7.
10. Composición farmacéutica que comprende el péptido o peptidomimético según cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o ácido nucleico según la reivindicación 8 y un portador.
11. Péptido o peptidomimético según la reivindicación 2, para su uso en la inhibición de la señalización de IL10 o la activación de STAT3 en una célula.
- 35 12. Péptido o peptidomimético según la reivindicación 2, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad asociada con la señalización de IL10 o la activación de STAT3 en un huésped.
13. Péptido o peptidomimético según la reivindicación 12, en el que la enfermedad es una enfermedad infecciosa, enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmunitaria o cáncer.
- 40 14. Péptido o peptidomimético según la reivindicación 12, en el que la enfermedad es una infección por el virus de Epstein-Barr, virus de Orf, virus de la estomatitis papular bovina, virus de la enfermedad de la piel gruesa, citomegalovirus, virus de la inmunodeficiencia humana, virus del dengue, virus de la gripe, virus del sarampión, virus de la hepatitis C, *Leishmania spp.*, virus de la hepatitis B, virus del Nilo Occidental, o en el que la enfermedad es nefritis lúpica, lupus eritematoso sistémico, púrpura trombocitopénica inmunitaria, miastenia grave, esclerosis múltiple, psoriasis, diabetes tipo I, enfermedad inflamatoria del intestino, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer renal, cáncer pancreático, cáncer de tiroides, cáncer de piel, linfoma o leucemia.
- 45

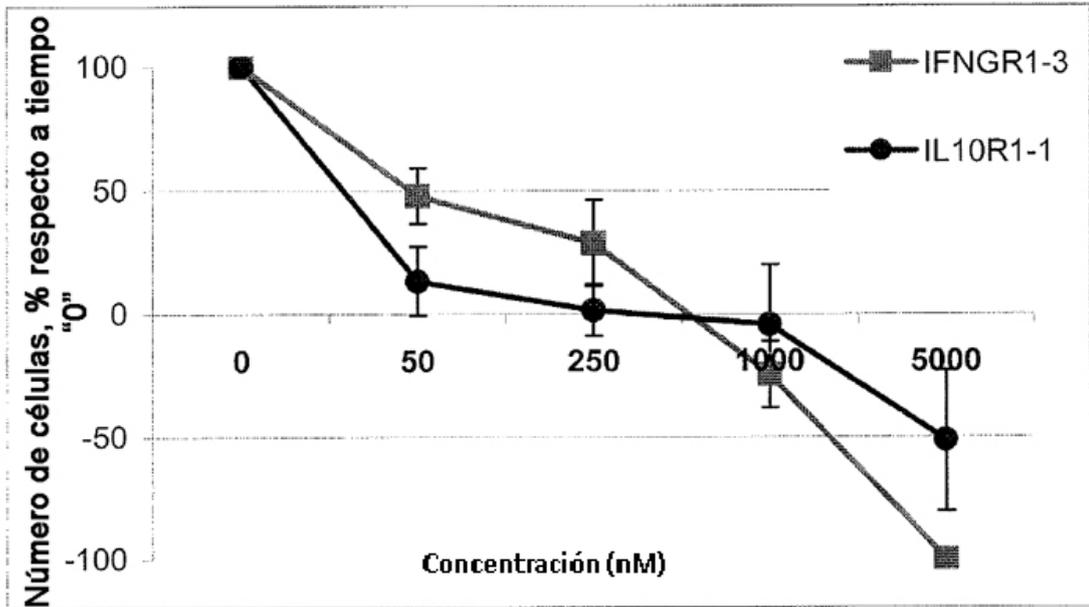


Figura 1

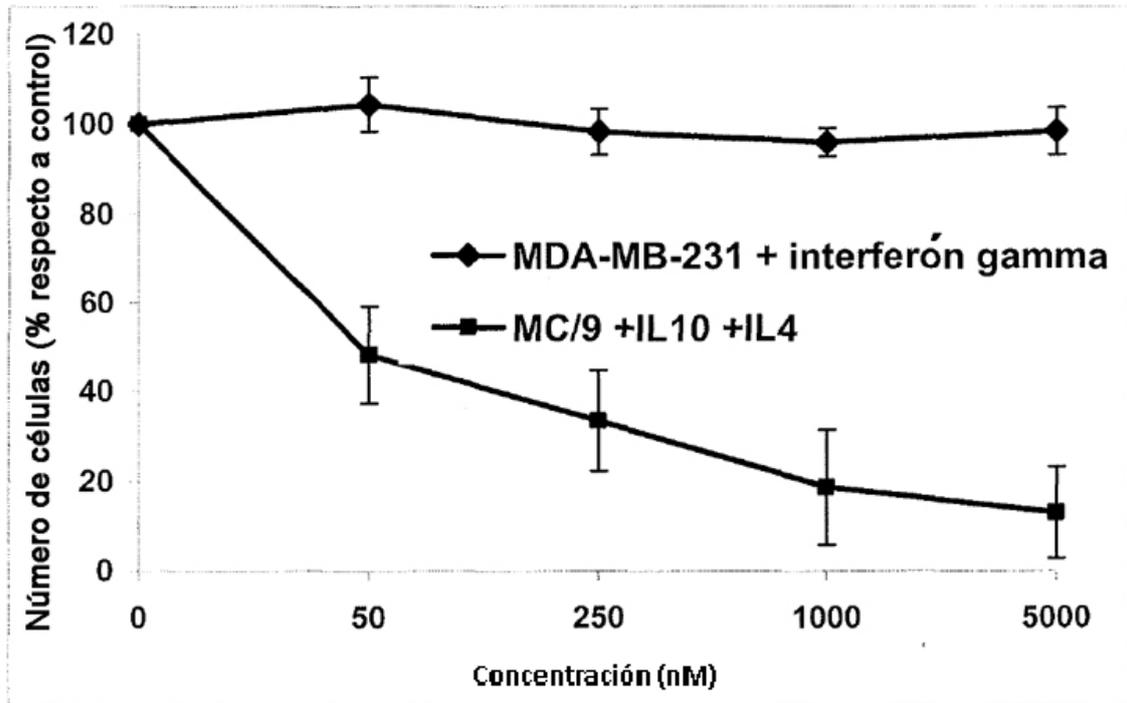


Figura 2