

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 520**

51 Int. Cl.:

A61K 38/00	(2006.01)
C07K 7/00	(2006.01)
C07K 7/06	(2006.01)
C07K 7/08	(2006.01)
C12Q 1/37	(2006.01)
G01N 33/569	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.10.2006 E 10003191 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016 EP 2236608**

54 Título: **Péptidos novedosos para tratar y prevenir trastornos relacionados con el sistema inmunitario, incluyendo el tratamiento y la prevención de infecciones modulando la inmunidad innata**

30 Prioridad:

04.10.2005 US 722962 P
04.10.2005 US 722958 P
04.10.2005 US 722959 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.04.2017

73 Titular/es:

SOLIGENIX, INC. (100.0%)
29 Emmons Drive, Suite C-10
Princeton, NJ 08540, US

72 Inventor/es:

DONINI, OREOLA;
ROZEK, ANNETT y
LENTZ, SHANNON, WAYNE

74 Agente/Representante:

ZUAZO ARALUZE, Alexander

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 609 520 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).

PÉPTIDOS NOVEDOSOS PARA TRATAR Y PREVENIR TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL SISTEMA INMUNITARIO, INCLUYENDO EL TRATAMIENTO Y LA PREVENCIÓN DE INFECCIONES MODULANDO LA INMUNIDAD INNATA

5

DESCRIPCIÓN

Campo de la invención

10 Esta invención se refiere a péptidos para su uso en el tratamiento y la prevención de trastornos relacionados con el sistema inmunitario, incluyendo el tratamiento y la prevención de infecciones modulando la inmunidad innata. En un aspecto, la invención se refiere a composiciones y usos de las mismas para modular la inmunidad innata. En otro aspecto, la invención proporciona péptidos novedosos y usos de los mismos eficaces para reducir la actividad de DPPIV.

15 **Antecedentes de la invención**

Una variedad de microorganismos, incluyendo virus, bacterias, hongos y parásitos, puede provocar enfermedades. Las células microbianas son distintas de las células de animales y plantas, que no pueden vivir solas en la naturaleza, existiendo únicamente como partes de organismos multicelulares. Las células microbianas pueden ser patógenas o no patógenas, dependiendo en parte, del microorganismo y el estado del huésped. Por ejemplo, en un huésped inmunodeprimido, una bacteria normalmente inofensiva puede volverse un patógeno. La entrada en las células huésped es crítica para la supervivencia de los patógenos bacterianos que se replican en un medio intracelular. Para los organismos que se replican en sitios extracelulares, la importancia de la entrada bacteriana en las células huésped está peor definida.

25 La resistencia a fármacos sigue siendo un obstáculo en el esfuerzo continuado para luchar contra la infección. Por ejemplo, la penicilina era eficaz en el tratamiento de *Staphylococcus aureus*, hasta que la bacteria se volvió resistente. A lo largo de la segunda mitad del siglo XX, se desarrollaron nuevos antibióticos, tales como vancomicina y meticilina; estos curaron satisfactoriamente infecciones producidas por *S. aureus*. Sin embargo, se desarrollaron cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina en los años 1970, y desde entonces han ido afectando a hospitales en todo el mundo. Más recientemente, han surgido cepas de *S. aureus* resistentes a vancomicina.

35 Con la amenaza creciente de resistencia a fármacos antimicrobianos y la aparición de nuevas enfermedades infecciosas, existe la necesidad continua de compuestos terapéuticos novedosos. Son deseables opciones terapéuticas que actúen sobre el huésped, no sobre el patógeno, porque no estimulan la resistencia patógena. En particular, los fármacos que actúan sobre el huésped a través del sistema inmunitario innato proporcionan una fuente prometedora de opciones terapéuticas.

40 La defensa del huésped frente a microorganismos comienza con las barreras epiteliales del organismo y el sistema inmunitario innato, y culmina con la inducción de la respuesta inmunitaria adaptativa. La respuesta inmunitaria innata del huésped engloba un conjunto de mecanismos altamente conservados que reconocen y combaten infecciones microbianas. Los elementos de la inmunidad innata se mantienen continuamente a niveles bajos, y se activan muy rápidamente cuando se estimulan. La respuesta inmunitaria innata comienza con acontecimientos que se producen inmediatamente después de la exposición al patógeno microbiano. Los acontecimientos asociados con la inmunidad adaptativa, tal como el reordenamiento de genes de receptores de inmunoglobulinas, no se consideran parte de la respuesta innata.

50 Hay evidencia para indicar que las respuestas innatas son decisivas en el control de la mayoría de las infecciones, y también contribuyen a respuestas inflamatorias. Se sabe que las respuestas inflamatorias desencadenadas por infecciones son componentes fundamentales de la patogenia de la enfermedad. También se ha caracterizado bien la importancia de los receptores de tipo Toll (TLR) en la respuesta inmunitaria innata. La familia de mamíferos de TLR reconoce moléculas conservadas, muchas de las cuales se hallan sobre las superficies de, o se liberan por, patógenos microbianos. Hay otros numerosos mecanismos, peor caracterizados, que inician y/o contribuyen a la defensa innata del huésped.

55 El sistema inmunitario innato proporciona una variedad de mecanismos protectores, incluyendo la función de barrera epitelial y la secreción de citocinas y quimiocinas. Hasta la fecha, se han categorizado cuatro familias de quimiocinas, según el número de motivos de cisteína N-terminal conservados: C, CC, CXC y CX3C, en las que X es un residuo de aminoácido no conservado. Se sabe que las quimiocinas CXC son quimiotácticas para las células que portan el receptor CXCR3, incluyendo monocitos, células T activadas (Th1) y células NK. Las células epiteliales de las vías respiratorias humanas primarias y la línea celular 16-HBE, expresan de manera constitutiva el receptor CXCR3 y sus ligandos, IP-10, I-TAC y MIG (Kelsen *et al.*, The chemokine receptor CXCR3 and its splice variant are expressed in human airway epithelial cells, *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 287:L584,2004). Además, los ligandos de CXCR3 inducen respuestas quimiotácticas y la reorganización de actina en células 16-HBE (Kelsen *et al.*, The chemokine receptor CXCR3 and its splice variant are expressed in human airway epithelial cells, *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 287:L584, 2004).

Además, la serina proteasa dipeptidil peptidasa 4 (DPPIV) transmembrana de tipo II, también conocida como CD26 o proteína de unión a adenosina desaminasa, es un regulador principal de diversos procesos fisiológicos incluyendo las funciones inmunitarias. La CD26/DPPIV es una glicoproteína de la superficie celular de 110 kD que se expresa principalmente en timocitos maduros, células T activadas, células B, células NK, macrófagos y células epiteliales. Tiene al menos dos funciones, una función de transducción de señales y una función proteolítica (Morimoto C, Schlossman SF. The structure and function of CD26 in the T-cell immune response. Immunol. Review. 1998, 161: 55-70.). Una de sus funciones celulares implica la modulación de la actividad de quimiocinas escindiendo dipéptidos del extremo N-terminal de las quimiocinas. La modulación de los extremos terminales NH₂ de las quimiocinas es de gran importancia no sólo por la unión a sus receptores y las siguientes reacciones sino también por alterar la especificidad de receptor de la quimiocina procesada. Se ha asociado la actividad de DPPIV con varios estados relacionados con el sistema inmunitario.

El documento WO2005/025607 describe un método de identificación de un polinucleótido o patrón de polinucleótidos regulados por uno o más agentes inductores de septicemia o inflamación e inhibidos por un péptido.

Sumario de la invención

Los inventores han descubierto que los péptidos según la reivindicación 1, pueden mejorar la inmunidad innata de un huésped. En un aspecto, se encontró que los péptidos inmunomoduladores de la invención carecen de actividad antimicrobiana a la vez que demostraban capacidad para mejorar la supervivencia en huéspedes infectados. En otro aspecto, la invención proporciona péptidos que modulan la actividad de DPPIV. En un aspecto, la invención proporciona péptidos que reducen la actividad de DPPIV. Aún en otro aspecto, la invención proporciona péptidos que pueden usarse en el diagnóstico, el tratamiento o la prevención de un trastorno inmunológico, tal como uno asociado con la actividad de DPPIV y/o la inmunidad innata.

A modo de ejemplo, el péptido aislado puede tener un extremo C-terminal modificado (por ejemplo, un extremo C-terminal amidado) y/o un extremo N-terminal modificado. El péptido aislado puede incluir además una estructura principal modificada, a modo de ejemplo, en el que el extremo N-terminal se modifica de una amida a N-metilo. En un aspecto, esos péptidos modificados que conservan la actividad inmunológica del péptido original y los equivalentes químicos obvios del mismo que conservan dicha actividad están englobados dentro del alcance de la presente invención.

Todavía en otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que incluye un péptido aislado según la reivindicación 1 en combinación con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

El péptido de la presente invención puede usarse en un método para tratar y/o prevenir infecciones (por ejemplo, una infección microbiana) en un sujeto, mediante la administración al sujeto del péptido según la reivindicación 1. A modo de ejemplo, el sujeto puede tener, o estar en riesgo de tener, una infección. En una realización, el péptido modula la inmunidad innata en el sujeto, tratando y/o previniendo de ese modo la infección en el sujeto. El péptido de la presente invención puede usarse adicionalmente para un método para identificar una infección microbiana que puede tratarse con un péptido de la invención. En otro aspecto, el péptido de la presente invención puede usarse adicionalmente para un método para tratar o prevenir un estado o trastorno relacionado con DPPIV.

Las infecciones a modo de ejemplo que pueden tratarse y/o prevenirse mediante el método incluyen una infección por una bacteria (por ejemplo, una bacteria Gram positiva o Gram negativa), una infección por un hongo, una infección por un parásito y una infección por un virus. En una realización de la presente invención, la infección es una infección bacteriana (por ejemplo, infección por *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.* o enterococo resistente a vancomicina). En otra realización, la infección es una infección fúngica (por ejemplo, infección por un moho, una levadura o un hongo superior). Todavía en otra realización, la infección es una infección parasitaria (por ejemplo, infección por un parásito unicelular o multicelular, incluyendo *Giardia duodenalis*, *Cryptosporidium parvum*, *Cyclospora cayetanensis* y *Toxoplasma gondii*). En aún otra realización, la infección es una infección vírica (por ejemplo, infección por un virus asociado con sida, gripe aviar, varicela, herpes labial, resfriado, gastroenteritis, mononucleosis infecciosa, gripe, sarampión, paperas, faringitis, neumonía, rubéola, SRAG e infección respiratoria de vías altas o bajas (por ejemplo, virus respiratorio sincitial)).

El péptido de la presente invención puede administrarse al sujeto directamente (es decir, administrando el péptido en sí) o indirectamente (por ejemplo, administrando al sujeto un secuencia de ácido nucleico que codifica para el péptido, de manera que permite la expresión del péptido en el sujeto). El péptido de la invención (o ácido nucleico que codifica para el mismo) puede administrarse al sujeto por vía oral, por vía parenteral (por ejemplo, por vía intradérmica, por vía intramuscular, por vía intraperitoneal, por vía intravenosa o por vía subcutánea), por vía transdérmica, por vía intranasal, mediante administración pulmonar (por ejemplo, mediante administración por vía intratraqueal) y/o mediante bomba osmótica.

En aún otro aspecto, el péptido de la presente invención puede usarse en un método para predecir si un sujeto

respondería al tratamiento con el péptido de la presente invención, sometiendo a ensayo una muestra de diagnóstico del sujeto para determinar la actividad de DPPIV, en el que modulación, tal como la reducción de actividad de DPPIV es indicativa de que el sujeto respondería al tratamiento con el péptido. En un aspecto, el sujeto tiene o se sospecha que tiene un estado o trastorno relacionado con DPPIV.

5 Aspectos y ventajas adicionales de la presente invención resultarán evidentes en vista de la descripción que sigue. Debe entenderse, sin embargo, que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican realizaciones preferidas de la invención, se proporcionan a modo de ilustración únicamente, puesto que para los expertos en la técnica serán evidentes diversos cambios y modificaciones dentro del espíritu y el alcance de la invención a partir de esta descripción detallada.

Breve descripción de las figuras

A continuación se describirá la invención en relación con los dibujos, en los que:

15 Las figuras 1A y B representan los resultados del experimento descrito en el ejemplo 2. % de viabilidad = la cantidad de crecimiento bacteriano en relación con el control con vehículo (Tris), que se establece como el 100% de supervivencia bacteriana con los péptidos respectivos SEQ. ID. NO. 5 y 47; Eritr.= eritromicina.

20 Las figuras 2 A - G representan los resultados del experimento descrito en el ejemplo 3. El gráfico muestra unidades formadoras de colonias por ml (UFC/ml) en el eje Y, y el grupo de tratamiento (control = sin péptido; SEQ. ID. NO. 1, 4, 5, 6, 45 y 47 = tratamiento con un péptido que tiene la respectiva secuencia de aminoácidos) en el eje X. Se muestra el recuento bacteriano de ratones individuales.

25 Las figuras 3A y B representan los resultados del experimento descrito en el ejemplo 4. El gráfico muestra unidades formadoras de colonias por ml (UFC/ml) en el eje Y, y el grupo de tratamiento (control = sin péptido; SEQ. ID. NO. 1 y 5 = tratamiento con un péptido que tiene la respectiva secuencia de aminoácidos) en el eje X. Se muestra el recuento bacteriano de ratones individuales.

30 Descripción detallada de la invención

Definiciones

35 "Trastorno relacionado con DPPIV" o "estado relacionado con DPPIV" o "estado asociado con DPPIV" tal como se usa en el presente documento significa cualquier estado médico que se ha correlacionado con la actividad de DPPIV y en el que la modulación de dicha actividad puede usarse para tratar y/o prevenir o diagnosticar dicho estado. Los ejemplos de tales estados incluyen, pero no se limitan a: VIH/sida, estados autoinmunitarios, tales como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, cáncer (por ejemplo, de colon y pulmón), diabetes y enfermedad de Graves.

40 "Trastorno relacionado con el sistema inmunitario" es un estado que está asociado con el sistema inmunitario de un sujeto, o bien a través de la activación o inhibición del sistema inmunitario, o bien que puede tratarse, prevenirse o diagnosticar seleccionando como diana un determinado componente de la respuesta inmunitaria en un sujeto, tal como la respuesta inmunitaria innata.

45 "Inmunológicamente activo" tal como se usa en el presente documento, se refiere a la actividad inmunitaria innata (por ejemplo, la capacidad para modular la respuesta inmunitaria innata o componente de la misma en un sujeto) o la capacidad para modular la actividad de DPPIV.

50 "Modular" o "que modula" tal como se usa en el presente documento, por ejemplo, tal como que modula la actividad de DPPIV o una respuesta particular, engloba el aumento o disminución de la actividad o respuesta en relación con un control o el nivel normal o inicial de la actividad o respuesta en determinadas condiciones. También puede englobar el mantenimiento de un nivel de actividad o respuesta en condiciones que normalmente aumentarían o disminuirían el nivel de actividad del péptido o respuesta.

55 "Sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos y amonio no tóxicas usadas frecuentemente en la industria farmacéutica incluyendo las sales de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, bario, amonio y protamina-zinc, que se preparan mediante métodos bien conocidos en la técnica. El término también incluye sales de adición de ácido no tóxicas, que se preparan generalmente haciendo reaccionar los compuestos de esta invención con un ácido orgánico o inorgánico adecuado. Las sales representativas incluyen el clorhidrato, bromhidrato, sulfato, bisulfato, acetato, oxalato, valerato, oleato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, napsilato, trifluoroacetato y similares.

60 "Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que conservan las propiedades y eficacia biológicas de las bases libres y que no son indeseables ni biológicamente ni de otro modo, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido

pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Para una descripción de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables como profármacos, véase Bundgaard, H., ed., (1985) *Design of Prodrugs*, Elsevier Science Publishers, 5
Ámsterdam.

“Éster farmacéuticamente aceptable” se refiere a los ésteres que conservan, tras la hidrólisis del enlace éster, las propiedades y eficacia biológicas del alcohol o ácido carboxílico y no son indeseables ni biológicamente ni de otro modo. Para una descripción de ésteres farmacéuticamente aceptables como profármacos, véase Bundgaard, H., 10
citado anteriormente. Estos ésteres se forman normalmente a partir del correspondiente ácido carboxílico y un alcohol. Generalmente, la formación del éster puede lograrse a través de técnicas de síntesis convencionales. (Véase, por ejemplo, March, *Advanced Organic Chemistry*, 3ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York (1985) pág. 1157 y referencias citadas en el mismo, y Mark *et al.*, *Encyclopedia of Chemical Technology*, John Wiley & Sons, Nueva York (1980).) El componente de alcohol del éster comprenderá generalmente (i) un alcohol alifático C₂-C₁₂ que 15
puede contener o no uno o más dobles enlaces y puede contener o no cadenas de carbono ramificadas o (ii) alcoholes aromáticos o heteroaromáticos C₇-C₁₂. Esta invención también contempla el uso de aquellas composiciones que son ésteres tal como se describe en el presente documento y al mismo tiempo son las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de las mismas.

“Amida farmacéuticamente aceptable” se refiere a las amidas que conservan, tras la hidrólisis del enlace amida, las propiedades y eficacia biológicas del ácido carboxílico o amina y no indeseables ni biológicamente ni de otro modo. Para una descripción de amidas farmacéuticamente aceptables como profármacos, véase Bundgaard, H., ed., citado 20
anteriormente. Estas amidas se forman normalmente a partir del correspondiente ácido carboxílico y una amina. Generalmente, la formación de amidas puede lograrse a través de técnicas de síntesis convencionales. (Véase, por ejemplo, March, *Advanced Organic Chemistry*, 3ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York (1985) pág. 1152 y Mark *et al.*, *Encyclopedia of Chemical Technology*, John Wiley & Sons, Nueva York (1980).) Esta invención también 25
contempla el uso de las composiciones que son amidas tal como se describe en el presente documento y al mismo tiempo son las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de las mismas.

“Portador farmacéutica o terapéuticamente aceptable” se refiere a un medio portador que no interfiere con la eficacia de la actividad biológica de los principios activos y que no es tóxico para el huésped o paciente. 30

“Estereoisómero” se refiere a un compuesto químico que tiene el mismo peso molecular, composición química y constitución que otro, pero con los átomos agrupados de manera diferente. Es decir, determinados restos químicos 35
idénticos están en orientaciones diferentes en el espacio y, por tanto, cuando es puro, tiene la capacidad para rotar el plano de luz polarizada. Sin embargo, algunos estereoisómeros puros pueden tener una rotación óptica que es tan ligera que no es detectable con los instrumentos actuales. Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y, por tanto, pueden incluir diversos estereoisómeros. Todos los estereoisómeros inmunológicamente activos se incluyen dentro del alcance de la invención. 40

“Cantidad terapéutica o farmacéuticamente eficaz” tal como se aplica a las composiciones de la presente invención se refiere a la cantidad de composición suficiente para inducir un resultado biológico deseado. Ese resultado puede ser alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema 45
biológico. Por ejemplo, en la presente invención, el resultado implicará normalmente la mejora de la respuesta inmunitaria innata, la reducción de la actividad de DPPIV y/o la modulación (tal como inhibición o reducción o no estimulación) de las respuestas inflamatorias a la infección o lesión de tejido.

Los residuos de aminoácido en péptidos se abrevian tal como sigue: fenilalanina es Phe o F; leucina es Leu o L; isoleucina es Ile o I; metionina es Met o M; valina es Val o V; serina es Ser o S; prolina es Pro o P; treonina es Thr o T; alanina es Ala o A; tirosina es Tyr o Y; histidina es His o H; glutamina es Gln o Q; asparagina es Asn o N; lisina es Lys o K; ácido aspártico es Asp o D; ácido glutámico es Glu o E; cisteína es Cys o C; triptófano es Trp o W; arginina es Arg o R; y glicina es Gly o G. Además, la abreviatura Nal se usa para indicar 1-naftilalanina; ornitina es Orn u O, Cit es citrulina, Hci es citrulina con uno o más grupos metileno, y Vx o valina x, en la que la “x” se refiere a una 55
variación en la estructura principal del aminoácido, en la que la unión de aminoácido ya no es un enlace amida, sino una amina metilada, aplicándose esto de manera similar a otros aminoácidos con la designación “x”. Además, ácido 2,4-diaminobutírico es Dab; ácido 2,3-diaminopropiónico es Dpr o Dapa; N-(4-aminobutil)-glicina es Nlys; hSer es homoserina; Hip es hidroxiprolina; Val(betaOH) es hidroxivalina; D-Pro es 3,4-deshidroprolina; Pyr es piroglutamina (prolina con C=O en el anillo); prolina con sustituciones de flúor en el anillo; ácido 1,3-tiazolidin-4-carboxílico (prolina con S en el anillo); Thi es beta-(2-tienil)-alanina; Abu es ácido 2-aminobutírico; Nva es norvalina; Nle es norleucina; 60
Hol es homoleucina; y Aib es ácido alfa-aminoisobutírico.

Además de los péptidos que consisten únicamente en aminoácidos que se producen de manera natural, también se proporcionan peptidomiméticos o análogos de péptidos. Los análogos de péptidos se usan frecuentemente en la 65
industria farmacéutica como fármacos no peptídicos con propiedades análogas a las del péptido modelo. Estos tipos de compuestos no peptídicos se denominan “miméticos de péptidos” o “peptidomiméticos” (Fauchere, J., *Adv. Drug Res.* 15:29 (1986); Veber y Freidinger, *TINS* pág. 392 (1985); y Evans *et al.*, *J Med. Chem.* 30:1229 (1987), que se

incorporan al presente documento mediante referencia). Los miméticos de péptidos que son similares estructuralmente a los péptidos útiles terapéuticamente pueden usarse para producir un efecto profiláctico o terapéutico mejorado o equivalente. Generalmente, los peptidomiméticos son similares estructuralmente a un péptido paradigma (es decir, un péptido que tiene una actividad farmacológica o biológica), tal como un péptido de unión a receptor que se produce de manera natural, pero tienen una o más uniones peptídicas reemplazadas opcionalmente por una unión seleccionada del grupo que consiste en: --CH₂NH--, --CH₂S--, --CH₂=CH₂--, --CH=CH-- (cis y trans), --COCH₂--, --CH(OH)CH₂--, y --CH₂SO--, mediante métodos conocidos en la técnica y descritos adicionalmente en las siguientes referencias: Spatola, A. F. en *Chemistry and Biochemistry of Aminoacids, Peptides and Proteins*, B. Weinstein, ed., Marcel Dekker, Nueva York, pág. 267 (1983); Spatola, A. F., *Vega Data* (marzo de 1983), vol. 1, número 3, PEPTIDE BACKBONE MODIFICATIONS (revisión general); Morley, *Trends Pharm Sci* (1980) págs. 463 468 (revisión general); Hudson, D. *et al.*, *Int J Pept Prot Res* 14:177 185 (1979): (-CH₂NH--, CH₂CH₂--); Spatola *et al.*, *Life Sci* 38:1243 1249 (1986): (--CH₂--S); Hann J. *Chem. Soc. Perkin Trans. I* 307 314 (1982):(--CH--CH--, cis y trans); Almquist *et al.*, *J Med Chem* 23:1392 1398 (1980): (--COCH₂--); Jennings-White *et al.*, *Tetrahedron Lett* 23:2533 (1982): (--COCH₂--); Szelke *et al.*, *solicitud europea EP 45665 CA: 97:39405* (1982) (--CH(OH)CH₂); Holladay *et al.*, *Tetrahedron Lett* 24:4401 4404 (1983): (-C(OH)CH₂--); y Hruby *Life Sci* 31:189 199 (1982): (--CH₂--S--); cada una de las cuales se incorpora al presente documento mediante referencia. En un aspecto, la unión no peptídica es --CH₂NH-. Tales miméticos de péptidos pueden tener ventajas significativas con respecto a realizaciones de polipéptidos, incluyendo, por ejemplo: producción más económica, mayor estabilidad química, propiedades farmacológicas mejoradas (semivida, absorción, potencia, eficacia, etc.), especificidad alterada (por ejemplo, un amplio espectro de actividades biológicas), antigenicidad reducida, y otros. El marcaje de peptidomiméticos implica habitualmente la unión covalente de uno o más marcadores, directamente o a través de un espaciador (por ejemplo, un grupo amida), a posición/posiciones de no interferencia en el peptidomimético que se predicen mediante modelado molecular y/o datos cuantitativos de estructura-actividad. Tales posiciones de no interferencia generalmente son posiciones que no forman contactos directos con la(s) macromolécula(s) (por ejemplo, moléculas de la superfamilia de las inmunoglobulinas) a las que se une el peptidomimético para producir el efecto terapéutico. La derivatización (por ejemplo, marcaje) de peptidomiméticos no debe interferir sustancialmente con la actividad farmacológica o biológica deseada del peptidomimético. Generalmente, los peptidomiméticos de péptidos de unión a receptor se unen al receptor con alta afinidad y poseen actividad biológica detectable (es decir, son agonistas o antagonistas a uno o más cambios fenotípicos mediados por receptor).

Puede usarse sustitución sistemática de uno o más aminoácidos de una secuencia de consenso con un D-aminoácido del mismo tipo (por ejemplo, D-lisina en lugar de L-lisina) para generar péptidos más estables. Se aprecia que son deseables las sustituciones de D-aminoácido en las que se conserva la actividad inmunológica del péptido.

Descripción

Tal como se describe en el presente documento, los inventores han identificado péptidos novedosos que tienen y/o que comprenden la secuencia de aminoácidos tal como se muestra en la tabla 1 o un análogo, derivado o variante de las secuencias de aminoácidos dadas a conocer en ella. Los inventores también han demostrado que un péptido que tiene o que comprende una de las secuencias de aminoácidos de la tabla 1 y un extremo C-terminal amidado tiene utilidad terapéutica en la mejora de la inmunidad innata. En particular, los inventores han demostrado que un péptido que comprende una secuencia de aminoácidos de la tabla 1 carecía de eficacia antimicrobiana frente a *S. aureus*, aunque proporcionaba protección *in vivo* en ratones infectados con *S. aureus*. El péptido mejoró la respuesta del huésped a la infección, dando como resultado aclaramiento bacteriano y supervivencia del huésped aumentados. Por tanto, los péptidos novedosos descritos pueden usarse como agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad infecciosa. En otra realización, se ha demostrado que los péptidos de la invención reducen la actividad de DPPIV, que se ha demostrado que está relacionada con varios trastornos relacionados con el sistema inmunitario, tales como, evolución de la enfermedad del sida y VIH (Blazquez *et al.* 1992; Vanham *et al.* 1993; Schols *et al.* 1998 Oravec *et al.* 1995), la enfermedad de Graves (Eguchi *et al.* 1989; Nishikawa *et al.* 1995) y el cáncer (Stecca *et al.* 1997), tal como cáncer de pulmón y colon, y la diabetes (Hinke *et al.* 2000; Marguet *et al.* 2000). Además, se ha demostrado que DPPIV como indicador de la activación de células T fluctúa en paralelo con varias enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide (Nakao *et al.*, 1989) y tiroiditis autoinmunitaria (Eguchi *et al.*, 1989). La DPPIV se ha descrito como marcador que se correlaciona bien con el nivel de actividad de estas enfermedades. Además, se ha estudiado como indicador de la evolución de la enfermedad en la esclerosis múltiple progresiva crónica (Constantinescu *et al.*, 1995). Los péptidos de la invención pueden usarse en el tratamiento de tales estados.

Péptidos de la invención

La presente invención proporciona péptidos aislados de hasta 10 aminoácidos que comprenden SEQ. ID. NO. 5 o que consisten en SEQ. ID. NO. 5 o un análogo, derivado o variante inmunológicamente activo de los mismos. También se proporcionan sales, sales de adición de ácido y ésteres de los péptidos, análogos, derivados y variantes de la invención farmacéuticamente aceptables, incluyendo los descritos en el presente documento, tal como sustitución conservativa, y, modificaciones en los extremos N y C terminales y modificaciones de la estructura principal, tal como se describe en el presente documento. Tal como se usa en el presente documento, un péptido

“aislado” de la invención es un péptido que o bien no tiene equivalente que se produce de manera natural o bien se ha separado o purificado de los componentes que lo acompañan de manera natural. Un péptido aislado de la invención puede obtenerse, por ejemplo, mediante la expresión de un ácido nucleico recombinante que codifica para el péptido o mediante síntesis química. Dado que un péptido que se sintetiza químicamente se separa, por su naturaleza, de los componentes que lo acompañan de manera natural, el péptido sintético está “aislado”.

La invención proporciona un péptido aislado que comprende la fórmula, “X₁X₂X₃P” (SEQ. ID. NO. 56) en la que X₁ es R; y en la que X₂ es I y donde X₂ puede estar N-metilado; y en la que X₃ es V, en la que en una realización, X₃ no está N-metilado. El péptido aislado de la presente invención es una secuencia de aminoácidos de hasta 10 aminoácidos, que comprende SEQ. ID. NO. 56, incluyendo SEQ. ID. NO. 3, 5, 10, 12 o 31.

En otra realización, la invención proporciona un péptido aislado que comprende el péptido que comprende la fórmula de SEQ. ID. NO. 56 en un pentámero o hexámero. En una realización, dicho péptido es inmunológicamente activo.

En otra realización, el péptido aislado de la invención comprende un péptido de fórmula, “X₁X₂X₃Pb” (SEQ. ID. NO. 58) en la que X₁X₂X₃ son tal como se define en SEQ. ID. NO. 56 y “b” es A. En una realización, el péptido aislado es un aminoácido de hasta 10 aminoácidos que comprende SEQ. ID. NO. 58.

Tal como se usa en el presente documento, un “péptido que comprende una secuencia de aminoácidos de una secuencia de la tabla 1” o un “péptido que comprende una secuencia de aminoácidos de una secuencia de la tabla 1” incluye el péptido en sí, equivalentes químicos obvios del mismo, isómeros del mismo (por ejemplo, isómeros, estereoisómeros, retroisómeros, retro-inverso-isómeros, todos los isómeros [D], todos los isómeros [L], o isómeros [L] y [D] mixtos del mismo), sustituciones conservativas en el mismo, formas precursoras del mismo, formas procesadas endoproteolíticamente del mismo, tal como escisión de aminoácidos individuales a partir de extremos N o C terminales o metabolitos inmunológicamente activos de los péptidos de la invención, sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, y otras formas que son el resultado de una modificación postraduccional. También se incluye cualquier secuencia original, hasta e incluyendo 10, 9, 8, 7, 6 y 5 aminoácidos de longitud (cicladados o lineales, o ramificados desde la secuencia original central), para la que la secuencia especificada es una subsecuencia. Un experto en la técnica apreciará que cuando el péptido en la tabla es un trímero, podría ser una subsecuencia de 10, 9, 8, 7, 6 y 5 meros, mientras que si el péptido enumerado en la tabla 1 es un hexámero, podría ser una subsecuencia de 10, 9, 8, y 7 meros, pero no de 5 o 4 meros. Estos péptidos modificados que conservan la actividad inmunológica de los péptidos de la invención se engloban dentro del alcance de la presente invención.

Tal como se usa adicionalmente en el presente documento, un “equivalente químico obvio” de un péptido de la invención es una molécula que posee la misma actividad deseada, por ejemplo, la actividad inmunológica, que los péptidos descritos en el presente documento, y presenta un producto químico común diferente, o una molécula que se convierte, en condiciones suaves, en un péptido de la invención (por ejemplo, ésteres, éteres, productos de reducción y complejos de los péptidos de la invención).

Adicionalmente, tal como se usa en el presente documento, “sustituciones conservativas” son las sustituciones de aminoácido que son funcionalmente equivalentes al residuo de aminoácido sustituido, o bien porque tienen una polaridad o disposición estérica similar, o bien porque pertenecen a la misma clase que el residuo sustituido (por ejemplo, hidrófobo, ácido o básico). El término “sustituciones conservativas”, tal como se define en el presente documento, incluye sustituciones que tienen un efecto irrelevante sobre la capacidad del péptido de la invención para mejorar la inmunidad innata. Los ejemplos de sustituciones conservativas incluyen la sustitución de un residuo polar (hidrófilo) por otro (por ejemplo, arginina/lisina, glutamina/asparagina o treonina/serina); la sustitución de un residuo no polar (hidrófobo) (por ejemplo, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, tirosina o valina) por otro; la sustitución de un residuo ácido (por ejemplo, ácido aspártico o ácido glutámico) por otro; o la sustitución de un residuo básico (por ejemplo, arginina, histidina, lisina u ornitina) por otro.

El término “análogo”, tal como se usa en el presente documento, incluye cualquier péptido que tiene una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a una secuencia descrita en el presente documento, en la que al menos un residuo se ha sustituido de manera conservativa por un residuo funcionalmente similar. Un “análogo” tiene el 60% o más (preferiblemente, el 70% o más, el 80% o más, el 85% o más, el 90% o más, el 95% o más o el 99%) de homología de secuencia de aminoácidos con una secuencia de aminoácidos de la tabla 1, y es una variante funcional de la misma. Tal como se usa adicionalmente en el presente documento, el término “variante funcional” se refiere a la actividad de un péptido que demuestra una capacidad para mejorar la inmunidad innata o reducir la actividad de DPPIV, tal como se describe en el presente documento. Un “análogo” incluye una variante de un aminoácido de la tabla 1 que tiene una conformación tridimensional homóloga. Un “análogo” incluye además cualquier sal farmacéuticamente aceptable de un análogo tal como se describe en el presente documento. Una “variante” incluye además cualquier sal farmacéuticamente aceptable de una variante tal como se describe en el presente documento.

Un “derivado”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un péptido de la invención que tiene uno o más aminoácidos químicamente derivatizados mediante reacción de un grupo lateral funcional. Las moléculas derivatizadas a modo de ejemplo incluyen, sin limitación, moléculas de péptidos en las que se han derivatizado

grupos amino libres para formar sales o amidas, añadiendo grupos acetilo, clorhidratos de amina, grupos carbobenzoxilo, grupos cloroacetilo, grupos formilo, grupos p-toluenosulfonilo o grupos t-butiloxicarbonilo. Pueden derivatizarse grupos hidroxilo libres para formar derivados de O-acilo o de O-alquilo. Además, pueden derivatizarse grupos carboxilo libres para formar sales, ésteres (por ejemplo, ésteres metílicos y etílicos) o hidrazidas. Por tanto, un "derivado" incluye además cualquier sal farmacéuticamente aceptable de un derivado tal como se describe en el presente documento.

En una realización de la presente invención, el péptido aislado de la invención tiene un extremo C-terminal modificado y/o un extremo N-terminal modificado. Por ejemplo, el péptido aislado puede tener un extremo C-terminal amidado. Por ejemplo, el extremo amino terminal puede estar acetilado (Ac) o el extremo carboxilo terminal puede estar amidado (NH₂). Sin embargo, en una realización de la invención, los péptidos de la invención no están acetilados preferiblemente si una modificación de este tipo diera como resultado pérdida de la actividad inmunológica deseada. Las modificaciones del extremo amino terminal incluyen metilación (es decir, --NHCH₃ o --NH(CH₃)₂), acetilación, adición de un grupo carbobenzoilo o bloqueo del extremo amino terminal con cualquier grupo de bloqueo que contiene una funcionalidad carboxilato definida por RCOO--, en donde R se selecciona del grupo que consiste en naftilo, acridinilo, esteroidilo y grupos similares. Las modificaciones del extremo carboxilo terminal incluyen reemplazar el ácido libre con un grupo carboxamida o formar una lactama cíclica en el extremo carboxilo terminal para introducir restricciones estructurales.

En otra realización alternativa, puede inducirse la ciclación del grupo carboxilo C-terminal o un éster C-terminal mediante desplazamiento interno del --OH o el éster (-OR) del grupo carboxilo o el éster respectivamente con el grupo amino N-terminal para formar un péptido cíclico. Por ejemplo, tras la síntesis y escisión para dar el ácido peptídico, el ácido libre se convierte en un éster activado mediante un activador de grupo carboxilo adecuado tal como diciclohexilcarbodiimida (DCC) en disolución, por ejemplo, en mezclas de cloruro de metileno (CH₂Cl₂), dimetilformamida (DMF). El péptido cíclico se forma entonces mediante desplazamiento interno del éster activado con la amina N-terminal. La ciclación interna, al contrario de la polimerización, puede mejorarse mediante el uso de disoluciones muy diluidas. Tales métodos son bien conocidos en la técnica.

También pueden ciclarse los péptidos de la invención, o incorporar un residuo desamino o descarboxilo en los extremos terminales del péptido, de forma que no haya ningún grupo amino o carboxilo terminal, para disminuir la sensibilidad a proteasas o para restringir la conformación del péptido. Los grupos funcionales del extremo C-terminal de los compuestos de la presente invención incluyen amida, amida-alquilo inferior, amida-di(alquilo inferior), alcoxilo inferior, hidroxilo y carboxilo, y los derivados de éster inferior de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

También puede ciclarse el péptido añadiendo una cisteína N y/o C terminal y ciclando el péptido a través de uniones disulfuro u otras interacción de cadena lateral.

También puede incorporarse un residuo desamino o descarboxilo en los extremos terminales del péptido, de forma que no haya grupo amino o carboxilo terminal, para disminuir la sensibilidad a proteasas o para restringir la conformación del péptido.

Método de producir los péptidos

La presente invención contempla péptidos, incluyendo análogos, derivados y variantes de péptidos, que se producen de manera sintética, generados de manera recombinante, o aislados de células nativas. Un péptido de la invención puede sintetizarse mediante métodos comúnmente conocidos por un experto en la técnica (por ejemplo, tal como se describe en *Modern Techniques of Peptide and Aminoacid Analysis* (Nueva York: John Wiley & Sons, 1981; y *Bodansky, M., Principles of Peptide Synthesis* (Nueva York: Springer-Verlag N.Y., Inc., 1984). Los ejemplos de métodos que pueden emplearse en la síntesis de los péptidos de la invención incluyen, pero no se limitan a, síntesis de péptidos en fase sólida, síntesis de péptidos mediante método en líquido o en disolución y síntesis usando cualquiera de los sintetizadores de péptidos disponibles comercialmente. En una realización, un péptido de la invención se sintetiza *in vitro*, por ejemplo, por medios químicos o traducción *in vitro* de ARNm. En otra realización, un péptido de la invención se produce de manera recombinante, usando técnicas convencionales y ADNc que codifica para el péptido. Las secuencias de aminoácidos de la presente invención pueden comprender además agentes de acoplamiento y grupos protectores que se usan en la síntesis de secuencias de péptidos, y que conoce bien un experto en la técnica.

Los análogos, derivados y variantes de péptidos de la invención pueden producirse mediante una amplia variedad de diferentes técnicas de mutagénesis bien conocidas por los expertos en la técnica. Estas técnicas pueden encontrarse en cualquier manual de laboratorio de biología molecular, incluyendo, por ejemplo, *Sambrook et al., Molecular Cloning-A Laboratory Manual*, 2ª ed. (Plainview, NY: Cold Spring Harbor Press, 1989); o *Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology* (John Wiley & Sons). También hay disponibles kits de mutagénesis dirigida al sitio, regioespecífica o al azar en la secuencia inicial de aminoácidos. Una vez producidos los análogos, derivados y variantes, pueden examinarse para determinar la capacidad deseada para mejorar la inmunidad innata, tal como

se describe en el presente documento.

Composición farmacéutica

5 La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un péptido que comprende una secuencia de aminoácidos de hasta 10 aminoácidos que comprende SEQ. ID. NO. 5 o que consiste en SEQ. ID. NO. 5 o un análogo, derivado o variante del mismo (que incluye un sal farmacéuticamente aceptable, sal de adición de ácido o éster de cualquiera de los anteriores), en combinación con al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. El portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable debe ser
10 "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás componentes de la composición, y no perjudicial para el receptor del mismo. Los ejemplos de portadores, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, carboximetilcelulosa, celulosa cristalina, glicerina, goma arábiga, lactosa, estearato de magnesio, metilcelulosa, polvos, solución salina, alginato de sodio, sacarosa, almidón, talco y agua, entre otros. Las formulaciones de la composición farmacéutica de la invención, tal como se describe en el presente documento,
15 puede presentarse convenientemente en dosis unitarias.

Usos

Se ha demostrado que los péptidos de la invención tienen utilidad terapéutica en la mejora de la inmunidad innata.
20 La mejora de la inmunidad innata se demuestra por la carencia de actividad antimicrobiana (ejemplo 2) y la protección frente a una infección en modelos *in vivo* (ejemplos 3 y 4) y también por ensayos de DPPIV del ejemplo 5. Por consiguiente, pueden usarse los péptidos de la invención en un método para tratar y/o prevenir infecciones en un sujeto. Tal como se usa en el presente documento, el "sujeto" es un ave (por ejemplo, una gallina, un pavo, etc.) o un mamífero (por ejemplo, una vaca, un perro, un ser humano, un mono, un ratón, un cerdo, una rata, etc.). En
25 una realización, el sujeto es un ser humano. El sujeto puede tener, o estar en riesgo de tener una infección. A modo de ejemplo, la infección puede ser una infección microbiana. Las infecciones microbianas que pueden tratarse mediante el método de la presente invención incluyen, sin limitación, infección por una bacteria, infección por un hongo, infección por un parásito e infección por un virus.

30 La mayoría de los patógenos bacterianos están presentes en el entorno general, o en la flora bacteriana normal del huésped. Las bacterias han desarrollado la capacidad para provocar enfermedades graves adquiriendo diferentes mecanismos (llamados factores de virulencia) que les permiten colonizar, diseminarse dentro de, e invadir los tejidos del huésped. Cuando se suprimen estos factores de patogenicidad, las bacterias ya no pueden mantenerse a sí mismas en los tejidos del huésped y, por tanto, no pueden provocar enfermedades. Las bacterias a modo de
35 ejemplo que pueden tratarse mediante el método de la presente invención incluyen, sin limitación, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella spp.* (por ejemplo, *Salmonella typhimurium*), *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.* y enterococo resistente a vancomicina.

Pseudomonas aeruginosa es una bacteria Gram negativa ubicua que destaca por su versatilidad ambiental, su
40 capacidad para provocar enfermedades en individuos propensos y su resistencia a antibióticos. Es un organismo versátil que crece en el suelo, pantanos y hábitats marinos costeros, y en tejidos vegetales y animales. La complicación más grave de la fibrosis quística es la infección respiratoria por *P. aeruginosa*. Los enfermos de cáncer y quemados también padecen frecuentemente infecciones graves por este organismo, como les ocurre a determinados individuos con deficiencias del sistema inmunitario. A diferencia de muchas bacterias del entorno, *P.*
45 *aeruginosa* tiene una capacidad notable para provocar enfermedades en huéspedes susceptibles.

Staphylococcus aureus es una bacteria Gram positiva esférica, de aproximadamente 1 micrómetro de diámetro, que crece muy bien en agrupamientos microscópicos. Es uno de los patógenos humanos más importantes, que provoca tanto infecciones extrahospitalarias como hospitalarias que oscilan entre la endocarditis y la neumonía. Aunque *S.*
50 *aureus* se clasifica generalmente como un patógeno extracelular, datos recientes han revelado su capacidad para infectar diversos tipos de células huésped, por ejemplo, tanto fagocitos profesionales como no fagocitos, incluyendo células endoteliales, fibroblastos y otros. Esta invasión se inicia por la adhesión de *S. aureus* a la superficie de la célula, un proceso en el que las proteínas estafilocócicas de unión a fibronectina desempeñan un papel prominente. *S. aureus* fagocitado puede o bien inducir apoptosis de la célula del huésped o bien sobrevivir durante varios días en
55 el citoplasma (que se cree que está desprovisto de mecanismos efectores antiestafilocócicos).

S. aureus coloniza las fosas nasales, las superficies de la piel, las membranas mucosas y las zonas alrededor de la boca, los genitales y el recto. *S. aureus* puede provocar lesiones superficiales de la piel, tales como diviesos, orzuelos y forúnculos. Las infecciones más graves incluyen neumonía, mastitis, flebitis, meningitis e infecciones de
60 las vías urinarias; las infecciones profundas incluyen osteomielitis y endocarditis.

Los hongos a modo de ejemplo que pueden tratarse mediante el método de la presente invención incluyen, sin limitación, mohos, levaduras y hongos superiores. Todos los hongos son eucariotas y tienen esteroides, pero no peptidoglucano, en sus membranas celulares. Las infecciones fúngicas, o micosis, se clasifican según el grado de implicación del tejido y el modo de entrada en el huésped. En el huésped inmunodeprimido, una variedad de hongos no patógenos, u hongos que son normalmente leves, puede provocar infecciones potencialmente mortales.

Los parásitos son organismos que obtienen alimento y protección de otros organismos vivos (conocidos como huéspedes). Pueden transmitirse de animales a seres humanos, de seres humanos a seres humanos o de seres humanos a animales. Han aparecido varios parásitos como causas significativas de enfermedad de transmisión alimentaria y de transmisión hídrica. Pueden transmitirse de un huésped a otro a través del consumo de alimentos y agua contaminados, o a través de la ingesta de una sustancia que ha entrado en contacto con las deposiciones (heces) de una persona o animal infectados. Los parásitos viven y se reproducen dentro de los tejidos y órganos de huéspedes humanos y animales infectados, y se excretan a menudo en las heces. Hay diferentes tipos de parásitos, que oscilan en tamaño entre organismos microscópicos, unicelulares, diminutos (protozoo) y gusanos multicelulares más grandes (helminths) que pueden verse sin un microscopio. Los ejemplos de parásitos comunes que pueden tratarse mediante el método de la presente invención incluyen, sin limitación, *Giardia duodenalis*, *Cryptosporidium parvum*, *Cyclospora cayatanensis* y *Toxoplasma gondii*.

Los virus, a diferencia de los hongos y bacterias, carecen de muchos de los atributos de células independientes. Una partícula de virus individual es una estructura estática, bastante estable e incapaz de cambiar o reemplazar sus partes. Únicamente cuando se asocia con una célula, puede replicarse un virus y adquirir algunos de los atributos de un sistema vivo. Los virus provocan numerosas enfermedades, incluyendo infecciones respiratorias de vías altas (URTI) tales como el resfriado y la faringitis (dolor de garganta). Otros ejemplos de virus que pueden tratarse mediante el método de la presente invención incluyen, sin limitación, virus asociados con sida, gripe aviar, varicela, herpes labial, resfriado, gastroenteritis (especialmente en niños), mononucleosis infecciosa, gripe, sarampión, paperas, faringitis, neumonía, rubéola, SRAG e infección respiratoria de vías bajas (por ejemplo, virus respiratorio sincitial o VRS)).

Los inventores han demostrado en el presente documento que los péptidos que comprenden la secuencia de aminoácidos de la tabla 1 o SEQ. ID. NO. 1, 3-16, 18-60, o análogo, derivado, o variante de los mismos o equivalente químico obvio de los mismos, son eficaces en la prevención y/o el tratamiento de una infección. El método de tratamiento y/o prevención de infecciones en un sujeto comprende administrar al sujeto un péptido que comprende la secuencia de aminoácidos de hasta 10 aminoácidos que comprende SEQ. ID. NO. 5 o que consiste en SEQ. ID. NO. 5. Está dentro de los límites de la presente invención que el péptido de la invención pueda unirse a otro agente o administrarse en combinación con otro agente, tal como un antibiótico (por ejemplo, penicilina, metilicina o vancomicina), para aumentar la eficacia del tratamiento y/o la prevención de infecciones, y/o aumentar la eficacia de selección de diana.

En otro aspecto, el péptido de la invención modula la inmunidad innata en el sujeto, tratando y/o previniendo así la infección en el sujeto. La respuesta inmunitaria innata es la respuesta de primera línea a un encuentro con el patógeno. Comprende una multitud de mecanismos para prevenir el desarrollo de una enfermedad infecciosa. Uno de tales mecanismos implica la estimulación y el reclutamiento de células efectoras del sistema inmunitario.

En un aspecto, los péptidos de la invención pueden mejorar la inmunidad innata o la respuesta inmunitaria innata, a la vez que limitan la inflamación.

En otro aspecto, se ha demostrado que los péptidos de la invención son moduladores de la actividad de DPPIV. Se ha demostrado que reducen la actividad de DPPIV. Como tal, serían útiles en el examen de sujetos que podrían beneficiarse de la administración de los péptidos para tratar un estado inmunológico particular, que comprende tomar una muestra de un sujeto que se sospecha o se sabe que tiene un estado relacionado con DPPIV, incubarla junto con un péptido de la invención y un sustrato de DPPIV y monitorizar entonces el efecto del péptido sobre la actividad de DPPIV en comparación con un control, en el que una reducción en la actividad indicaría el beneficio potencial de la administración del péptido al sujeto para tratar un estado relacionado con DPPIV. En otro aspecto, la modulación de la actividad de DPPIV en presencia del péptido en comparación con el control puede ser indicativa de un estado relacionado con DPPIV. Como tal, los péptidos de la invención pueden usarse en el diagnóstico de estados relacionados con DPPIV. En otro aspecto, los péptidos de la invención serían útiles en el diagnóstico de varios trastornos inmunológicos, tales como trastorno relacionado con DPPIV, tales como: VIH/sida, enfermedad de Grave, cáncer (tal como cáncer de pulmón y de colon), diabetes y trastornos autoinmunitarios tales como artritis reumatoide y esclerosis múltiple.

Administración

Según el método, un péptido de la presente invención tal como se describe en el presente documento puede administrarse directamente al sujeto, en una cantidad eficaz para tratar y/o prevenir una infección en el sujeto y o para tratar o prevenir un estado relacionado con DPPIV, por ejemplo, una cantidad terapéutica eficaz. De manera similar, un péptido tal como se describe en el presente documento puede administrarse indirectamente al sujeto, administrando al sujeto una secuencia de ácido nucleico que codifica para el péptido, de manera que permite la expresión del péptido en el sujeto y en una cantidad eficaz para tratar y/o prevenir una infección.

Además, un péptido de la invención, o una molécula de ácido nucleico que codifica para el mismo, puede administrarse a un sujeto en una cantidad eficaz para tratar la infección en el sujeto. Tal como se usa en el presente

documento, la expresión “eficaz para tratar la infección” significa eficaz para mejorar o minimizar la alteración o síntomas clínicos que son el resultado de una infección (por una bacteria, hongo, parásito, virus, etc.). Por ejemplo, cuando el sujeto está infectado con un microbio, la cantidad de péptido (o ácido nucleico que codifica para el mismo) que es eficaz para tratar la infección microbiana es la que puede mejorar o minimizar los síntomas de la infección microbiana, incluyendo, sin limitación, cefalea, tortícolis, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, molestias abdominales, insuficiencia renal aguda, manifestaciones de cambio de daño isquémico a múltiples órganos, fiebre y trombocitopenia. La cantidad de péptido (o ácido nucleico que codifica para el mismo) eficaz para tratar una infección en un sujeto variará dependiendo de factores particulares de cada caso, incluyendo el peso del sujeto y la gravedad del estado del sujeto. La cantidad adecuada de péptido (o ácido nucleico que codifica para el mismo) puede determinarse fácilmente por el experto en la técnica. De manera similar, la cantidad eficaz para tratar un estado relacionado con DPPIV puede variar dependiendo de varios factores similares conocidos por un experto en la técnica.

De manera similar en el método, también puede administrarse un péptido de la invención o una molécula de ácido nucleico que codifica para el mismo, a un sujeto en riesgo de desarrollar una infección, en una cantidad eficaz prevenir la infección en el sujeto. Tal como se usa en el presente documento, la expresión “eficaz para prevenir la infección” incluye eficaz para impedir o prevenir el desarrollo o manifestación de alteración o síntomas clínicos que son el resultado de una infección (por una bacteria, hongo, parásito, virus, etc.). La cantidad de péptido (o ácido nucleico que codifica para el mismo) eficaz para prevenir una infección en un sujeto variará dependiendo de los factores particulares de cada caso, incluyendo el sexo del sujeto, el peso y la gravedad del estado del sujeto, la naturaleza del estado, el sitio de infección y el modo de administración. La cantidad adecuada de péptido (o ácido nucleico que codifica para el mismo) puede determinarse fácilmente por el experto en la técnica.

El péptido de la invención, o la secuencia de ácido nucleico que codifica para el mismo, tal como se da a conocer en el presente documento, puede administrarse a un sujeto humano o animal mediante procedimientos conocidos, incluyendo, sin limitación, administración oral, administración parenteral (por ejemplo, administración epifascial, intracapsular, intracutánea, intradérmica, intramuscular, intraorbital, intraperitoneal, intraespinal, intraesternal, intravascular, intravenosa, parenquimática o subcutánea), administración transdérmica, administración intranasal, administración pulmonar (por ejemplo, administración intratraqueal) y administración mediante bomba osmótica. En una realización, el método de administración es administración parenteral, mediante inyección intravenosa o subcutánea.

Para la administración oral, la formulación del péptido (o ácido nucleico que codifica para el mismo) puede presentarse como cápsulas, comprimidos, polvos, gránulos, o como una suspensión o líquido. La formulación puede tener aditivos convencionales, tales como lactosa, manitol, almidón de maíz o almidón de patata. La formulación también puede presentarse con aglutinantes, tales como celulosa cristalina, derivados de celulosa, goma arábiga, almidón de maíz o gelatinas. Adicionalmente, la formulación puede presentarse con agentes disgregantes, tales como almidón de maíz, almidón de patata o carboximetilcelulosa de sodio. La formulación puede presentarse adicionalmente con fosfato de calcio dibásico anhidro o glicolato sódico de almidón. Finalmente, la formulación puede presentarse con lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio.

Para la administración parenteral, el péptido (o ácido nucleico que codifica para el mismo) puede combinarse con una disolución acuosa estéril, que es preferiblemente isotónica con la sangre del sujeto. Una formulación de este tipo puede prepararse disolviendo un principio activo sólido en agua que contiene sustancias compatibles fisiológicamente, tales como cloruro de sodio, glicina y similares, y que tiene un pH tamponado compatible con condiciones fisiológicas, para producir una disolución acuosa, haciendo entonces que dicha disolución sea estéril. La formulación puede presentarse en recipientes de dosis única o de dosis múltiples, tales como ampollas o viales sellados. La formulación también puede administrarse mediante cualquier modo de inyección, incluyendo cualquiera de los descritos en el presente documento.

Para la administración transdérmica, el péptido (o ácido nucleico que codifica para el mismo) puede combinarse con potenciadores de la penetración cutánea, tales como propilenglicol, polietilenglicol, isopropanol, etanol, ácido oleico, N-metilpirrolidona, y similares, que aumentan la permeabilidad de la piel al péptido o ácido nucleico, y permiten que el péptido o ácido nucleico penetre a través de la piel y al interior del torrente sanguíneo. La composición de potenciador y péptido o ácido nucleico puede combinarse adicionalmente con una sustancia polimérica, tal como etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etileno/acetato de vinilo, polivinilpirrolidona, y similares, para proporcionar la composición en forma de gel, que puede disolverse en disolvente, tal como cloruro de metileno, evaporarse hasta la viscosidad deseada, y después aplicarse a un material de soporte para proporcionar un parche. El péptido o ácido nucleico puede administrarse por vía transdérmica, en o cerca del sitio en el sujeto en donde puede localizarse la infección. Alternativamente, el péptido o ácido nucleico puede administrarse por vía transdérmica en un sitio diferente de la zona afectada, para lograr administración sistémica.

Para la administración intranasal (por ejemplo, pulverizadores nasales) y/o la administración pulmonar (administración mediante inhalación), pueden prepararse formulaciones del péptido o ácido nucleico, incluyendo formulaciones en aerosol, según procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. Las formulaciones en aerosol pueden comprender o bien partículas sólidas o bien disoluciones (acuosas o no acuosas). Pueden usarse

nebulizadores (por ejemplo, nebulizadores de chorro, nebulizadores ultrasónicos, etc.) y atomizadores para producir aerosoles a partir de disoluciones (por ejemplo, usando un disolvente tal como etanol); pueden usarse inhaladores dosificadores e inhaladores de polvo seco para generar aerosoles de partículas pequeñas. El tamaño de partícula de aerosol deseado puede obtenerse empleado uno cualquiera de varios métodos conocidos en la técnica, incluyendo, sin limitación, molienda de chorro, secado por pulverización y condensación de punto crítico.

Las composiciones farmacéuticas para administración intranasal pueden ser formulaciones sólidas (por ejemplo, un polvo grueso), y pueden contener excipientes (por ejemplo, lactosa). Las formulaciones sólidas pueden administrarse a partir de un recipiente de polvo sujeto a la nariz, usando inhalación rápida a través de las fosas nasales. Las composiciones para administración intranasal también pueden comprender disoluciones acuosas u aceitosas de pulverización nasal o gotas nasales. Para su uso con un pulverizador, la formulación de péptido o ácido nucleico puede comprender una disolución acuosa y agentes adicionales, incluyendo, por ejemplo, un excipiente, un tampón, un agente de isotonicidad, un conservante o un tensioactivo. Puede producirse una pulverización nasal, por ejemplo, forzando una suspensión o disolución del péptido o ácido nucleico a través de una boquilla bajo presión.

Las formulaciones del péptido o ácido nucleico para administración pulmonar pueden presentarse en una forma adecuada para la administración mediante un dispositivo de inhalación, y pueden tener un tamaño de partícula eficaz para alcanzar las vías respiratorias bajas de los pulmones o senos paranasales. Para la absorción a través de las superficies de las mucosas, incluyendo la mucosa pulmonar, la formulación de la presente invención puede comprender una emulsión que incluye, por ejemplo, un péptido bioactivo, una pluralidad de partículas submicrométricas, una macromolécula mucoadhesiva y/o una fase continua acuosa. Puede lograrse la absorción a través de las superficies de las mucosas a través de la mucoadhesión de las partículas de la emulsión.

Las composiciones farmacéuticas para su uso con un dispositivo de inhalador dosificador pueden incluir un polvo finamente dividido que contiene el péptido o ácido nucleico como suspensión en un medio no acuoso. Por ejemplo, el péptido o ácido nucleico puede suspenderse en un propelente con la ayuda de un tensioactivo (por ejemplo, trioleato de sorbitano, lecitina de soja o ácido oleico). Los inhaladores dosificadores normalmente usan un gas propelente (por ejemplo, un clorofluorocarburo, un hidroclorofluorocarburo, un hidrofluorocarburo o un hidrocarburo) almacenado en un recipiente (por ejemplo, una bombona) como una mezcla (por ejemplo, como un gas comprimido, licuado). Los inhaladores requieren accionamiento durante la inspiración. Por ejemplo, el accionamiento de una válvula dosificadora puede liberar la mezcla como un aerosol. Los inhaladores de polvo seco usan accionamiento por respiración de un polvo mezclado.

El péptido o ácido nucleico de la presente invención también puede liberarse o administrarse desde una minibomba osmótica u otro dispositivo de liberación lenta. La velocidad de liberación desde una minibomba osmótica elemental puede modularse con gel de respuesta rápida, microporoso, dispuesto en el orificio de liberación. Una minibomba osmótica sería útil para controlar la liberación, o administración objetivo, del péptido o ácido nucleico.

Según métodos descritos en el presente documento, el péptido de la invención puede administrarse a un sujeto introduciendo en el sujeto el péptido en sí, o introduciendo en el sujeto un ácido nucleico que codifica para el péptido de manera que permite la expresión del péptido. Por consiguiente, en un aspecto, la infección en un sujeto puede tratarse o prevenirse administrando al sujeto una cantidad de un péptido de la invención. En un aspecto adicional, la infección en el sujeto puede tratarse o prevenirse administrando al sujeto una secuencia de ácido nucleico que codifica para un péptido de la invención, de manera que permite la expresión del péptido en el sujeto.

Los péptidos de la presente invención pueden administrarse o introducirse en un sujeto mediante técnicas conocidas usadas para la introducción de proteínas y otros fármacos, incluyendo, por ejemplo, inyección y transfusión. Cuando se localiza una infección en una parte particular del cuerpo del sujeto, puede ser deseable introducir el péptido terapéutico directamente en esa zona mediante inyección o mediante otros medios (por ejemplo, introduciendo el péptido en la sangre u otro líquido corporal). La cantidad de péptido que va a usarse es una cantidad eficaz para tratar y/o prevenir la infección en el sujeto, tal como se definió anteriormente, y puede determinarse fácilmente por el experto en la técnica.

En el método de la presente invención, el péptido también puede administrarse o introducirse en el sujeto introduciendo en un número de células suficientes del sujeto un ácido nucleico que codifica para el péptido, de manera que se permita la expresión del péptido. La cantidad de ácido nucleico que codifica para el péptido terapéutico es una cantidad que producirá el péptido en una cantidad eficaz para tratar y/o prevenir una infección, tal como se definió anteriormente, en el sujeto. Esta cantidad puede determinarse fácilmente por el experto en la técnica.

El ácido nucleico que codifica para el péptido de la presente invención puede introducirse en el sujeto usando procedimientos convencionales conocidos en la técnica, incluyendo, sin limitación, electroporación, transfección con DEAE-dextrano, transfección con fosfato de calcio, lipofección, fusión con liposomas monocatiónicos, fusión con liposomas policatiónicos, fusión con protoplastos, creación de un campo eléctrico *in vivo*, bombardeo con microproyectiles recubiertos de ADN, inyección con virus recombinantes con replicación defectuosa, recombinación homóloga, terapia génica *in vivo*, terapia génica *ex vivo*, vectores virales, transferencia de ADN desnudo, o cualquier

combinación de los mismos. Los vectores virales recombinantes adecuados para terapia génica incluyen, pero no se limitan a, vectores derivados de los genomas de virus tales como retrovirus, VHS, adenovirus, virus adenoasociado, virus del bosque Semliki, citomegalovirus y virus vaccinia.

5 También está dentro de los límites de la presente invención que pueda introducirse un ácido nucleico que codifica para un péptido de la invención en células adecuadas *in vitro*, usando procedimientos convencionales, para lograr la expresión del péptido terapéutico en las células. Las células que expresan el péptido pueden introducirse entonces en un sujeto para tratar y/o prevenir infecciones *in vivo*. En un enfoque de terapia génica *ex vivo* de este tipo, las células se retiran preferiblemente del sujeto, se someten a técnicas de ADN para incorporar el ácido nucleico que
10 codifica para el péptido terapéutico, y luego se vuelven a introducir en el sujeto.

También está dentro de los límites de la presente invención que una formulación que contiene un péptido de la invención, o un ácido nucleico que codifica para el mismo, pueda asociarse adicionalmente con un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, comprendiendo así una composición farmacéutica. Las
15 composiciones farmacéuticas de la invención, y los portadores, diluyentes y excipientes a modo de ejemplo, se describieron anteriormente.

Las formulaciones de la presente invención pueden prepararse mediante métodos bien conocidos en las técnicas farmacéuticas. Por ejemplo, el péptido de la invención, o un ácido nucleico que codifica para el mismo, puede entrar en asociación con un portador, diluyente o excipiente, como una suspensión o disolución. Opcionalmente, también pueden añadirse uno o más componentes secundarios (por ejemplo, tampones, agentes aromatizantes, agentes tensoactivos, y similares). La elección del portador dependerá de la vía de administración. La composición farmacéutica sería útil para administrar el péptido de la presente invención, o una molécula de ácido nucleico que
20 codifica para el mismo, a un sujeto, para tratar y/o prevenir infecciones. El péptido o ácido nucleico se proporciona en una cantidad que es eficaz para tratar y/o prevenir infecciones en un sujeto al que se le administra la composición farmacéutica. Esta cantidad puede determinarse fácilmente por el experto en la técnica, tal como se describió anteriormente.

Ensayos de examen y diagnóstico

30 Los péptidos de la invención pueden usarse en un método para diagnosticar un sujeto que se sospecha que tiene un estado inmunitario innato, o estado relacionado con DPPIV, para predecir si un sujeto respondería al tratamiento con un péptido de la invención, o un análogo, derivado o variante del mismo, y para examinar agentes que modularían (por ejemplo, mejorarían, inhibirían o imitarían) el efecto inmunológico de los péptidos de la invención. En otro
35 aspecto, los péptidos de la invención pueden usarse en métodos para examinar análogos, derivados y variantes inmunológicamente activos de los péptidos de la invención o para modificaciones inmunológicamente activas de los mismos.

En un aspecto, un método para predecir si un paciente con un trastorno inmunológico, tal como un estado relacionado con el sistema inmunitario innato respondería al tratamiento con un péptido de la invención, comprende obtener una muestra biológica del sujeto, administrar un péptido de la invención a dicha muestra y monitorizar los niveles de un marcador predeterminado que es indicativo del estado, tal como DPPIV para un estado relacionado con DPPIV, un biomarcador de inflamación para una infección, viabilidad celular o carga bacteriana, en comparación con un control positivo y/o negativo. El control positivo puede ser una muestra de un sujeto con un estado
40 inmunológico conocido. Un control negativo puede ser una muestra del mismo sujeto al que no se le administra el péptido. Si el péptido modula la actividad, el nivel de marcador o la viabilidad celular en relación con el control, el sujeto puede tener tal trastorno inmunológico y puede beneficiarse del tratamiento con el péptido.

Más particularmente, en un aspecto, si el sujeto tiene o se sospecha que tiene un estado relacionado con DPPIV, entonces sería apropiada la monitorización de la actividad de DPPIV como marcador para el estado. En un aspecto, la reducción de la actividad de DPPIV en comparación con el control sería indicativo de que el sujeto respondería al tratamiento con el péptido. Alternativamente, si el sujeto tiene o se sospecha que tiene una infección, entonces obtener una muestra del paciente, monitorizarla para determinar su carga de patógenos o viabilidad celular en comparación con una muestra del paciente tras la administración del péptido, en la que la carga de patógenos es
45 menor o la viabilidad celular es mayor en el paciente tras la administración del péptido, es indicativo de que el sujeto se beneficiaría del tratamiento con el péptido o tiene un trastorno inmunológico.

En otro aspecto, si se desea comprobar si un péptido o modificación de un péptido de la tabla 1 u otro agente tendría la misma actividad inmunológica que el péptido de la invención, puede monitorizarse el efecto del péptido sobre la actividad de DPPIV en comparación con el péptido de referencia con efectos moduladores conocidos, sobre una muestra (o bien de un ratón infectado con un agente o bien un estado conocido relacionado con DPPIV), o para monitorizar la prevención, administración del péptido o agente para una muestra, induciendo dicha infección o estado relacionado con DPPIV en dicha muestra y monitorizando entonces si el péptido moduló o inhibió el desarrollo de dicha infección o estado relacionado con DPPIV o respuesta inmunitaria. Dicha muestra puede ser un modelo animal, en el que la inducción del estado o infección se realiza en un modelo animal aceptado según pautas éticas y entonces el animal o la muestra biológica adecuada del animal se examina para determinar el efecto del
60
65

péptido.

Los péptidos de la invención pueden usarse en un método para predecir si un sujeto respondería al tratamiento para una infección microbiana en el que el tratamiento comprende administrar al sujeto un péptido que comprende una secuencia de aminoácidos de la tabla 1 o un análogo, derivado o variante del mismo. El método incluye someter a ensayo una muestra de diagnóstico del sujeto para determinar uno o más biomarcadores (tal como un biomarcador de inflamación), en el que la presencia de al menos un biomarcador (tal como un biomarcador de inflamación) es indicativo de que el sujeto respondería al tratamiento.

Tal como se usa en el presente documento un "biomarcador" o "marcador" es cualquier biomarcador adecuado conocido por estar, o reconocido como que está, relacionado con el estado (por ejemplo, estado inmunitario, infección, estado inflamatorio, estado relacionado con DPPIV, estado inmunitario innato), e incluye cualquier molécula derivada de un gen (por ejemplo, un transcrito del gen), una secuencia de sonda sentido (codificante) o antisentido (no codificante) derivada de un gen, o un producto de traducción de longitud parcial o completa de un gen, o un anticuerpo del mismo, que puede usarse para monitorizar un estado, trastorno o enfermedad asociado con la respuesta inmunitaria, respuesta inmunitaria innata, inflamación y/o un estado relacionado con DPPIV.

Según el método, la muestra de diagnóstico de un sujeto puede someterse a ensayo *in vitro* o *in vivo*. Cuando se realiza el ensayo *in vitro*, se retira una muestra de diagnóstico del sujeto usando procedimientos convencionales. La muestra de diagnóstico puede ser tejido, incluyendo cualquier tejido muscular, tejido cutáneo o partes blandas, que pueden retirarse mediante biopsia convencional. Además, la muestra de diagnóstico puede ser un líquido corporal, incluyendo sangre, saliva, suero u orina. Puede que se sepa que el sujeto o paciente tiene una infección microbiana u otro trastorno inmunológico tal como un estado relacionado con DPPIV, se sospeche que tiene una infección microbiana u otro estado inmunológico, tal como un estado inmunitario innato o estado relacionado con DPPIV, o se cree que no tiene una infección microbiana u otro estado inmunológico, tal como un estado inmunitario innato, o estado relacionado con DPPIV.

Según el método, puede someterse a ensayo una muestra de diagnóstico del sujeto para determinar la expresión de uno o más marcadores deseados. Tal como se usa en el presente documento, "expresión" significa la transcripción de un gen de marcador de inflamación para dar al menos un transcrito de ARNm, o la traducción de al menos un ARNm para dar una proteína marcadora. Por consiguiente, puede someterse a ensayo una muestra de diagnóstico para determinar la expresión de un marcador sometiendo a ensayo una proteína marcadora, ADNc de marcador o ARNm de marcador. La forma adecuada del marcador resultará evidente basándose en las técnicas particulares comentadas en el presente documento.

La proteína que va a someterse a ensayo puede aislarse y purificarse de la muestra de diagnóstico del sujeto o paciente usando métodos convencionales conocidos en la técnica, que incluyen, sin limitación, extracción de un tejido (por ejemplo, con un detergente que solubiliza la proteína) cuando sea necesario, seguido de purificación por afinidad sobre una columna, cromatografía (por ejemplo, FPLC y HPLC), inmunoprecipitación (con un anticuerpo frente a un marcador de inflamación de interés), y precipitación (por ejemplo, con isopropanol y un reactivo tal como Trizol). El aislamiento y la purificación de la proteína pueden ir seguidos por electroforesis (por ejemplo, sobre un gel de SDS-poliacrilamida). Se contempla que la muestra de diagnóstico puede someterse a ensayo para determinar la expresión de cualquiera o todas las formas de la proteína marcadora (incluyendo formas precursoras, endoproteolíticamente procesadas y otras formas que son el resultado de modificación postraduccional). El ácido nucleico puede aislarse a partir de una muestra de diagnóstico usando técnicas convencionales conocidas por un experto en la técnica.

Según el método, puede someterse a ensayo una muestra de diagnóstico de un sujeto para determinar la expresión del marcador, y puede detectarse la expresión del marcador en una muestra de diagnóstico, usando métodos de ensayo y detección fácilmente determinados a partir de la técnica conocida (por ejemplo, técnicas inmunológicas, análisis de hibridación, técnicas de obtención de imágenes por fluorescencia y/o detección de radiación), así como cualquier método de ensayo y detección dado a conocer en el presente documento (por ejemplo, inmunoprecipitación, análisis de inmunotransferencia de tipo Western, etc.). Por ejemplo, puede someterse a ensayo una muestra de diagnóstico de un sujeto para determinar la expresión del marcador usando un reactivo de agente con un marcador de inflamación. Tal como se usa en el presente documento, "reactivo" significa que el agente tiene afinidad por, se une a, o se dirige contra el marcador. Tal como se usa adicionalmente en el presente documento, un "agente" incluirá una proteína, polipéptido, péptido, ácido nucleico (incluyendo ADN o ARN), anticuerpo, fragmento Fab, fragmento F(ab')₂, molécula, compuesto, antibiótico, fármaco y cualquier combinación/combinaciones de los mismos.

Una muestra de diagnóstico tomada del sujeto puede purificarse mediante el paso a través de una columna de afinidad que contiene anticuerpo frente al marcador, unido como un ligando a un soporte sólido (por ejemplo, un polímero orgánico insoluble en forma de una perla, gel, o placa). El anticuerpo unido al soporte sólido puede usarse en forma de una columna. Los ejemplos de soportes sólidos adecuados incluyen, sin limitación, agarosa, celulosa, dextrano, poli(acrilamida), poliestireno, Sepharose, y otros polímeros orgánicos insolubles. El anticuerpo frente al marcador puede unirse adicionalmente al soporte sólido a través de una molécula espaciadora, si se desea. Las

condiciones adecuadas de unión (por ejemplo, temperatura, pH y concentración de sal) para garantizar la unión del agente y el anticuerpo puede determinarse fácilmente por el experto en la técnica. En un aspecto preferido, se une el anticuerpo frente al marcador a una columna de Sepharose, tal como Sepharose 4B.

5 Adicionalmente, cuando el agente es un anticuerpo, puede someterse a ensayo una muestra de diagnóstico del sujeto para determinar la expresión del marcador inmunológico usando estudios de unión que utilizan uno o más anticuerpos inmunorreactivos con el marcador, junto con técnicas de detección inmunológicas convencionales. Por ejemplo, la proteína marcadora eluida de la columna de afinidad, puede someterse a un ensayo de ELISA, análisis de inmunotransferencia de tipo Western, citometría de flujo o cualquier otro método de inmunotinción que emplea una interacción antígeno-anticuerpo. Preferiblemente, se somete a ensayo la muestra de diagnóstico para determinar la expresión del marcador usando inmunotransferencia de tipo Western.

15 Alternativamente, puede someterse a ensayo una muestra de diagnóstico de un sujeto para determinar la expresión del marcador usando análisis de hibridación de ácido nucleico extraído de la muestra de diagnóstico tomada del sujeto. Según este método, el análisis de hibridación puede llevarse a cabo usando análisis de transferencia de tipo Northern de ARNm. Este método también puede llevarse a cabo realizando un análisis de transferencia de tipo Southern de ADN usando una o más sondas de ácido nucleico que se hibridan al ácido nucleico que codifica para el marcador. Las sondas de ácido nucleico pueden prepararse mediante una variedad de técnicas conocidas por los expertos en la técnica, incluyendo, sin limitación, lo siguiente: digestión con enzimas de restricción de ácido nucleico de marcador; y síntesis automatizada de oligonucleótidos que tienen secuencias que se corresponden a partes seleccionadas de la secuencia de nucleótidos del ácido nucleico de marcador, usando sintetizadores de oligonucleótidos comercialmente disponibles, tales como el sintetizador de ADN/ARN modelo 392 de Applied Biosystems.

25 Las sondas de ácido nucleico pueden ser ADN o ARN, y pueden variar en longitud desde aproximadamente 8 nucleótidos hasta la longitud entera del ácido nucleico de marcador de inflamación. Además, las sondas de ácido nucleico pueden marcarse con uno o más marcadores o etiquetas detectables. El marcaje de las sondas de ácido nucleico puede conseguirse usando varios métodos conocidos en la técnica, incluyendo cualquiera de los descritos en el presente documento. También pueden usarse combinaciones de dos o más sondas de ácido nucleico (o cebadores), correspondientes a regiones diferentes o solapantes del ácido nucleico de marcador, para someter a ensayo una muestra de diagnóstico para determinar la expresión del marcador, usando, por ejemplo, PCR o RT-PCR.

35 La detección de la expresión del marcador en el método puede ir seguida por un ensayo para medir o cuantificar el grado de expresión del marcador en una muestra de diagnóstico de un sujeto. Un experto en la técnica conoce bien tales ensayos, y puede incluir inmunohistoquímica/inmunocitoquímica, citometría de flujo, espectroscopía de masas, análisis de inmunotransferencia de tipo Western o un ELISA para medir cantidades de proteína marcadora. Por ejemplo, para usar un ensayo de inmunohistoquímica, pueden colocarse secciones histológicas (inclusión en parafina) de tejido sobre portaobjetos, e incubarse entonces con un anticuerpo contra un marcador. Los portaobjetos pueden incubarse entonces con un segundo anticuerpo (contra el anticuerpo primario), que se marca con un colorante u otro sistema colorimétrico (por ejemplo, un fluorocromo, un agente radioactivo o un agente que tiene alta capacidad electrónica de barrido), para permitir la visualización del marcador presente en las secciones.

45 La presente invención se describe en los siguientes ejemplos, que se exponen para ayudar en la comprensión de la invención, y no debe interpretarse que limitan de ningún modo el alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones que siguen después.

Ejemplos

50 Ejemplo 1 - Síntesis de péptidos

Los péptidos en la tabla 1 se sintetizaron usando una técnica de síntesis de péptidos en fase sólida.

55 Se pesaron todos los aminoácidos protegidos por Fmoc requeridos en exceso molar de tres veces en relación con 1 mmol del péptido deseado. Entonces se disolvieron los aminoácidos en dimetilformamida (DMF) (7,5 ml) para obtener una disolución 3 mMol. Se pesó la cantidad adecuada de resina de amida de Rink MBHA teniendo en cuenta la sustitución de la resina. Entonces se transfirió la resina al vaso de reacción del sintetizador automatizado y se empapó previamente con diclorometano (DCM) durante 15 minutos.

60 Se desprotegió la resina añadiendo piperidina al 25% en DMF (30 ml) a la resina y mezclando durante 20 minutos. Tras la desprotección de la resina, se realizó el primer acoplamiento mezclando la disolución de aminoácido 3 mMol con hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU) 4 mMol y N,N-diisopropiletilamina (DIEPA) 8 mMol. Se permitió que la disolución se activara previamente durante 5 minutos antes de añadirse a la resina. Se permitió que el aminoácido se acoplara durante 45 minutos.

65 Tras el acoplamiento, se aclaró la resina concienzudamente con DMF y dimetilacetamida (DMA). Se desprotegió el

aminoácido protegido por Fmoc unido de la misma manera descrita anteriormente y se unió el siguiente aminoácido usando el mismo esquema de acoplamiento AA:HBTU:DIEPA.

5 Tras la finalización de la síntesis, se escindió el péptido de la resina con el uso de un cóctel de escisión que contiene el 97,5% de ácido trifluoroacético (TFA) y el 2,5% de agua. Se permitió que la resina flotara en el cóctel de escisión durante 1 ½ horas. Entonces se filtró la disolución por gravedad usando un embudo Buchner y se recogió el filtrado en un tubo de centrifugación de 50 ml. Se aisló el péptido precipitando con dietil éter helado. Tras centrifugar y decantar el dietil éter, se lavó el péptido bruto con dietil éter una vez más antes de secarse en un desecador de vacío durante 2 horas. Entonces se disolvió el péptido en agua desionizada (10 ml), se congeló a -80°C y se liofilizó. 10 Entonces el péptido seco estaba listo para purificación por HPLC.

Debido a la naturaleza hidrófila de estos péptidos, el aislamiento del péptido con dietil éter no funcionó. Por tanto, se requirió una extracción con cloroformo. Se evaporó el TFA y se disolvió el residuo de péptido resultante en ácido acético al 10% (15 ml). Se retiraron las impurezas y los eliminadores de la disolución de péptido en ácido acético lavando la disolución dos veces con cloroformo (30 ml). Entonces la disolución acuosa de péptido se congeló a -80°C y se liofilizó dando como resultado un péptido en polvo listo para purificación por HPLC. 15

Los péptidos de SEQ. ID. NO. 33 y 34 contenían cada uno un N-metil-aminoácido. Se llevó a cabo este acoplamiento combinando juntos el N-metil-aminoácido, PyBroP y disoluciones de N-hidroxibenzotriazol*H₂O (HOBt) y DIEPA en el vaso de reacción que contenía la resina. Tras permitir el acoplamiento durante 45 minutos, se acopló entonces por duplicado el N-metil-aminoácido para garantizar el acoplamiento completo. Se observó que el acoplamiento tras el N-metil-aminoácido no fue totalmente completo. Por tanto, se realizó este acoplamiento usando hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (HATU) en lugar de HBTU. Esto aún dio como resultado un péptido bruto que contenía normalmente dos impurezas que sumaban en total el 30-40% de la pureza total. Se purificó el péptido en condiciones de HPLC modificadas para aislar el pico de péptido puro lejos de las impurezas que eluyen cerca. 20 25

Ejemplo 2 – Actividad no antimicrobiana

30 Se sembraron bacterias (*S. aureus* 25923) en pocillos que contenían el péptido (200 µM), vehículo (Tris) o antibiótico (eritromicina; 120 µg/ml). Se permitió que las bacterias crecieran durante 2 horas. Después, se determinó la viabilidad bacteriana utilizando un ensayo de viabilidad colorimétrico con WST-1 (número de catálogo 1 644 807; Roche Diagnostics). Se incluyeron DMEM y DMEM+WST 1 como controles de fondo. Tal como se muestra en las figuras 1A y B, el péptido de SEQ ID NO: 5 y 47 muestra claramente una carencia de actividad, en comparación con un control con antibiótico. 35

Ejemplo 3 - Protección *in vivo*

40 Se infectaron ratones con *S. aureus* 25923 mediante inyección por vía intraperitoneal (i.p.). Cuatro horas más tarde, se administró el péptido de SEQ ID NO: 1, 4, 5, 6, 45 y 47 a 12 mg/kg y 24 mg/kg para SEQ. ID. NO. 1 (figuras 2A y 2B), 9,6 mg/kg para SEQ. ID. NO. 5 (figura 2C), 13 mg/kg para SEQ. ID. NO. 47 (figura 2D), 12 mg/kg para SEQ. ID. NO. 4 (figura 2E), 9 mg/kg para SEQ. ID. NO. 6 (figura 2F) y 13 mg/kg para SEQ. ID. NO. 45 (figura 2G), mediante inyección i.p.. Veinticuatro horas tras la infección, se sacrificaron los animales supervivientes y se sembró en placas líquido de lavado intraperitoneal para determinar recuentos bacterianos residuales (nº de unidades formadoras de colonias por ml (UFC/ml)) en presencia y ausencia de tratamiento con péptido. 45

A los animales muertos se les asignó el recuento bacteriano más alto de cualquier animal en el estudio. El péptido de SEQ ID NO: 1, 4, 5, 6, 45 y 47 demostró claramente protección, en comparación con el control tal como se muestra en las figura 2A - G. 50

Ejemplo 4 - Protección profiláctica *in vivo*

Veinticuatro horas antes de la infección, se administró el péptido a 12 mg/kg (SEQ. ID. NO. 1, figura 3A) y 11,5 mg/kg (SEQ. ID. NO. 5, figura 3B), mediante inyección i.p.. Entonces se infectaron los ratones con *S. aureus* 25923 mediante inyección i.p.. Veinticuatro horas tras la infección, se sacrificaron los animales supervivientes y se sembró en placas líquido de lavado intraperitoneal para determinar recuentos bacterianos residuales (nº de unidades formadoras de colonias por ml (UFC/ml)) en presencia y ausencia de tratamiento con péptido. 55

A los animales muertos se les asignó el recuento bacteriano más alto de cualquier animal en el estudio. Los péptidos de SEQ. ID. NO: 1 y 5 demostraron claramente protección ((0 ratones muertos (tratamiento con péptido) frente a 2 ratones muertos (control)). Véanse las figuras 3A y B. 60

A continuación se comentan los resultados obtenidos por los inventores en relación con los experimentos de los ejemplos 1-4: 65

Los inventores han demostrado que un péptido que tiene la secuencia de aminoácidos de las mostradas en la tabla

1 o tal como se describe en el presente documento como parte de la invención, pueden mejorar la inmunidad innata. Específicamente, los péptidos de SEQ ID NO: 1, 4, 5, 6, 45 y 47 tuvieron la capacidad de prevenir y proteger frente a la infección, tal como se demostró en modelos *in vivo* (figura 2 y ejemplo 3; figura 3 y ejemplo 4) Sin embargo, el péptido de SEQ ID NO: 5 y 47 carecía de actividad antimicrobiana, tal como se muestra en el ejemplo 1 y la figura 1.

5 Por consiguiente, la modulación de la inmunidad innata, mediante el péptido de SEQ ID NO: 5 y/o 47, indica que estos péptidos pueden usarse como agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad infecciosa.

Ejemplo 5 - Ensayo de la actividad de DPPIV plasmática con sangre de ratón

10 Se obtuvo sangre de ratón mediante punción cardíaca de ratones ICR y se recogió en tubos de recogida de sangre heparinizados. Se juntó sangre de varios ratones y se tomaron alícuotas en alícuotas de 300 μ l. Se disolvió el péptido en solución salina tamponada con acetato, pH 5,5, hasta una concentración de 9 mM. De esta disolución madre, se añadieron 30 μ l a 300 μ l de sangre y se mezcló mediante resuspensión (concentración en sangre 0,82 mM). Para el control, se añadieron 30 μ l de solución salina tamponada con acetato como blanco a 300 μ l de sangre.

15 Se preparó cada grupo de péptidos por triplicado, mientras que el control se preparó en seis réplicas. Se incubaron las muestras a 37°C en microtubos cerrados durante dos horas. Tras la incubación, se aisló el plasma de las muestras mediante centrifugación a 4000 fcr. Se transfirió el plasma a una placa de ensayo de 96 pocillos para el ensayo de DPPIV. Se inició el ensayo añadiendo 5 μ l del sustrato de DPPIV gly-pro-p-nitroanilida (16 mM en agua desionizada) a 95 μ l de plasma (concentración en plasma 0,8 mM) y se monitorizó el aumento en la absorbancia UV (405 nm) durante un periodo de tiempo de 20 min. La velocidad de la producción de p-nitroanilina mediante escisión enzimática de gly-pro-p-nitroanilida se consideró como la actividad de DPPIV (Durinx C *et al.*, (2001) "Reference values for plasma dipeptidyl-peptidase IV activity and their association with other laboratory parameters". Clin Chem Lab Med. 39(2): 155-9.)

25 Los resultados pueden observarse en la tabla 1. Se observó el efecto de los péptidos sobre la actividad de DPPIV. Se presentan los resultados como el % de actividad promedio, normalizada en relación con el control en solución salina (fijado al 100%). Cualquier valor inferior al 100% de actividad representa una reducción en la actividad de DPPIV.

30 En un aspecto de la invención, se consideró que una reducción de la actividad de DPPIV en aproximadamente, o en una realización, al menos, el 25% (es decir, hasta aproximadamente el 75%) era activa. Un experto en la técnica apreciaría que el nivel deseado de actividad puede variar dependiendo del uso de los péptidos.

Conclusión

35 La serina proteasa dipeptidil peptidasa IV (DPPIV) transmembrana de tipo II, también conocida como CD26 o proteína de unión adenosina desaminasa, es un regulador principal de diversos procesos fisiológicos incluyendo las funciones inmunitarias. La CD26/DPPIV es una glicoproteína de la superficie celular de 110 kD que se expresa principalmente en timocitos maduros, células T activadas, células B, células NK, macrófagos y células epiteliales.

40 Tiene al menos dos funciones, una función de transducción de señales y una función proteolítica (Morimoto C, Schlossman SF. The structure and function of CD26 in the T-cell immune response. Immunol. Review. 1998, 161: 55-70.). Una de sus funciones celulares implica la modulación de la actividad de quimiocinas escindiendo dipéptidos del extremo N-terminal de las quimiocinas. La modulación de los extremos terminales NH₂ de las quimiocinas es de gran importancia no sólo por la unión a sus receptores y las siguientes reacciones sino también por alterar la especificidad de receptor de la quimiocina procesada. Además, se demostró rCD26 soluble mejora la migración transendotelial de células T a la vez que reduce la respuesta migratoria de los monocitos [Oravec, T. *et al.*, (1997) Regulation of the receptor specificity and formation of the chemokine RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted) by dipeptidyl peptidase IV (CD26)-mediated cleavage. J. Exp. Med. 186:1865-1872; Iwata, S., *et al.*, (1999) CD26/dipeptidyl peptidase IV differentially regulates the chemotaxis of T cells and monocytes toward RANTES: possible mechanism for the switch from innate to acquired immune response. Int. Immunol. 11:417-426). Estos resultados indican que CD26/DPPIV regula de manera diferente la respuesta quimiotáctica de células T y monocitos y está implicada en el cambio de respuesta inmunitaria innata a adquirida. Como tal, una reducción en la actividad de DPPIV tendría entonces el efecto contrario, promoviendo una respuesta inmunitaria innata y respuestas migratorias de los macrófagos. También se ha notificado que la inhibición farmacológica de la actividad enzimática de DPPIV podría reducir la progresión de la artritis en un modelo de rata experimental de AR (Tanaka S *et al.*, Anti-arthritic effects of the novel dipeptidyl peptidase IV inhibitors TMC-2A and TSL-225. Immunopharmacology 1998, 40:21-26; Tanaka S, *et al.*: Suppression of arthritis by the inhibitors of dipeptidyl peptidase IV. Int J Immunopharmacol 1997, 19:15-24), lo que sugiere que disminuciones en la actividad de DPPIV pueden aliviar la inflamación en algunas circunstancias. El papel antiinflamatorio y su modulación de la actividad de quimiocinas juntos, hacen que la DPPIV sea una buena molécula para examinar compuestos novedosos para determinar estas actividades.

La CD26/DPPIV está implicada en la patología de una variedad de enfermedades, tales como evolución de la enfermedad del sida y VIH (Blazquez *et al.* 1992; Vanham *et al.* 1993; Schols *et al.* 1998 Oravec *et al.* 1995), la enfermedad de Graves (Eguchi *et al.* 1989; Nishikawa *et al.* 1995) y el cáncer (Stecca *et al.* 1997) y la diabetes

(Hinke *et al.* 2000; Marguet *et al.* 2000).

5 Además, se ha demostrado que CD26 como indicador de la activación de células T fluctúa en paralelo con varias enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide (Nakao *et al.*, 1989) y tiroiditis autoinmunitaria (Eguchi *et al.*, 1989). Se ha descrito CD26 como marcador que se correlaciona bien con el nivel de actividad de estas enfermedades. Además, se ha estudiado como indicador de la evolución de la enfermedad en la esclerosis múltiple progresiva crónica (Constantinescu *et al.*, 1995).

10 Los péptidos de la presente invención han demostrado que pueden reducir la actividad de DPPIV. Como tal, pueden usarse en el tratamiento de determinados estados inmunológicos, tales como estados relacionados o asociados con DPPIV, y pueden en un aspecto, modular la inmunidad innata y la inflamación, tal como la inflamación que conduce a septicemia.

TABLA 1

todos los extremos C-terminales amidados a menos que se indique lo contrario****

SEQ ID	Descripción	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Longitud	Carga neta	% de actividad de DPPIV (solución salina)**
1																	6	3	74
2																	6	2	74
3																	6	2	74
4																	5	2	72
5																	5	2	69
6																	5	2	62
7																	5	2	60
8																	4	2	53
9																	4	2	54
10																	5	1	61
11																	5	2	64
12																	6	3	64
13																	5	3	65
14																	5	3	67
15																	5	2	20
16																	5	2	71
17																	5	2	71
18																	7	2	67
19																	6	1	67
20																	5	1	72
21																	5	2	61
22																	5	2	65
23																	5	2	69
24																	5	2	72
25																	5	2	70
26																	5	27	-11
27																	5	2	69
28																	5	2	19
29																	5	2	-11
30																	5	2	33
31																	5	1	
32																	7	1	27
33																	5	2	20
34																	5	2	75
35																	5	2	74
36																	5	1	

TABLA 1

todos los extremos C-terminales amidados a menos que se indique lo contrario****

SEQ ID	Descripción	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Longitud	Carga neta	% de actividad de DPPIV (solución salina)**	
37							R	L	V	P	A						5	2	69	
38							H	I	V	P	A						5	1?	51	
39					+		R	R	V	P	A						6	3	49	
40							A	R	V	P	A						5	2	63	
41							I	R	V	P	A						5	2	60	
42							O	I	V	P	A						5	2	48	
43							S	I	V	P	A						5	1	73	
44					+	V	S	I	I	K	P	A	R	V	P	S	L	L	13	3
45					+	K	P	A	R	V	P	S					7	3	32	
46						+	R		V	P	S	L	L				6	2	63	
47					+	K	P	R	A	V	P						6	3	59	
48					+	P	A	R	V	P							5	2	63	
49							I	R	V	P							4	2	61	
50							R		V	P	S						8	2	63	
51							R		V	P							3	2	74	
52									+	P	S	V	P	G	S		6	1	71	
53					+	G	L	K	H	P	S						6	2?	69	
54							R	I	V	P	A	I	P	V	S	L	L	11	2	2
55	Véase la nota 1							X ₁	X ₂	P								3		
56	Véase la nota 2							X ₁	X ₂	X ₃	P							4		
57	Véase la nota 3						a	X ₁	X ₂	X ₃	P							5		
58	Véase la nota 4							X ₁	X ₂	X ₃	P	b						5		
59	Véase la nota 5					a ₁	a ₂	X ₁	X ₂	X ₃	P							6		
60	Véase la nota 6					a	X ₁	X ₂	X ₃	P	b							6		

** % de actividad de DPPIV (solución salina), en donde el control es el 100% de actividad (solución salina o vehículo solo sin el péptido).

Aproximadamente es deseable el 75% o menos de actividad en relación con el control en solución salina.

**** OH indica la forma de ácido libre del péptido. Ac indica acetilado. O indica ornitina. Cit indica citruilina,

x indica estructura principal de amida (frente a estructura principal de amida)

Continuación de la tabla 1

Nota 1 de la tabla 1:

5 X_1 se selecciona del grupo que consiste en compuestos basados en K, H, R, S, T, O, Cit, Hci, Dab, Dpr o glicina con grupos funcionales básicos sustituidos en el extremo N-terminal (por ejemplo, NLys), hSer, Val(betaOH).

X_2 se selecciona del grupo que consiste en V, I, K, P y H

10 incluyendo un péptido aislado de hasta 10 aminoácidos que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ. ID. NO. 55.

Nota 2 de la tabla 1:

15 en la que X_1 se selecciona del grupo que consiste en compuestos basados en K, H, R, S, T, O, Cit, Hci, Dab, Dpr, o glicina con grupos funcionales básicos sustituidos en el extremo N-terminal (por ejemplo, NLys), hSer, Val(betaOH) y en la que X_2 se selecciona del grupo que consiste en A, I, L, V, K, P, G, H, R, S, O, Dab, Dpr, Cit, Hci, Abu, Nva, Nle y en donde X_2 puede estar N-metilado, y en la que X_3 se selecciona del grupo que consiste en I, V, P, en la que en una realización, X_3 no está N-metilado. En una realización, el péptido aislado puede ser una secuencia de
20 aminoácidos de hasta 10 aminoácidos, pero no SEQ. ID. NO. 2 o 17.

Nota 3 de la tabla 1:

25 en la que X_1 , X_2 y X_3 se definen como en SEQ. ID. NO. 56, y en la que "a" se selecciona del grupo que consiste en S, P, I, R, C, T, L, V, A, G, K, H, R, O, C, M, y F o un péptido aislado de hasta 10 aminoácidos que comprende dichas secuencias.

Nota 4 de la tabla 1:

30 en la que $X_1X_2X_3P$ se definen como en SEQ. ID. NO. 56 y "b" se selecciona del grupo que consiste en A, A*, G, S, L, F, K, C, I, V, T, Y, R, H, O, y M, pero no P en una realización. En una realización, el péptido aislado es un péptido de hasta 10 aminoácidos que comprenden SEQ. ID. NO. 58 pero no SEQ. ID. NO. 17.

Nota 5 de la tabla 1:

35 en donde X_1 , X_2 y X_3 se definen como en SEQ. ID. NO. 56 y "a₁" se selecciona del grupo que consiste en K, I, R, H, O, L, V, A y G y "a₂" se selecciona del grupo que consiste en S, P, R, T, H, K, O, L, V, A, G, S, e I. En una realización, "a₁" no está acetilado, o en donde a₁ es K, K no está acetilado o no es SEQ. ID. NO. 2. En una
40 realización, el péptido aislado comprende hasta 10 aminoácidos que comprenden SEQ. ID. NO. 59.

Nota 6 de la tabla 1:

45 en donde X_1 , X_2 y X_3 se definen como en SEQ. ID. NO. 56 y en donde "a" se selecciona del grupo que consiste en S, R, K, H, O, T, I, L, V, A y G y en la que "b" se selecciona del grupo que consiste en A, V, I, L, G, K, H, R, O, S, T y F o un péptido de hasta 10 aminoácidos que comprenden SEQ. ID. NO. 60.

Bibliografía citada

50 Blazquez MV, Madueno JA, Gonzalez R, Jurado R, Bachovchin WW, Pena J, Munoz E. Selective decrease of CD26 expression in T cells from HIV-1-infected individuals. *J Immunol.* 1 de noviembre de 1992; 149(9):3073-7.

55 Vanham G, Kestens L, De Meester I, Vingerhoets J, Penne G, Vanhoof G, Scharpe S, Heiligen H, Bosmans E, Ceuppens JL, *et al.* Decreased expression of the memory marker CD26 on both CD4+ and CD8+ T lymphocytes of HIV-infected subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr.* Julio de 1993; 6(7): 749-57.

Schols D, Proost P, Struyf S, Wuyts A, De Meester I, Scharpe S, Van Damme J, De Clercq E. CD26-processed RANTES(3-68), but not intact RANTES, has potent anti-VIH-1 activity. *Antiviral Res.* Octubre de 1998; 39(3):175-87. *Erratum* en: *Antiviral Res.* Enero de 1999; 40(3):189-90.

60 Oravec T, Roderiquez G, Koffi J, Wang J, Ditto M, Bou-Habib DC, Lusso P, Norcross MA. CD26 expression correlates with entry, replication and cytopathicity of monocytotropic VIH-1 strains in a T-cell line. *Nat Med.* Septiembre de 1995; 1(9):919-26. Comentario en: *Nat Med.* Septiembre de 1995; 1 (9):881-2.

65 Nishikawa Y, Nakamura M, Fukumoto K, Matsumoto M, Matsuda T, Tanaka Y, Yoshihara H. [Adenosine deaminase isoenzymes in patients with Graves' disease] *Rinsho Byori.* Octubre de 1995; 43(10):1057-60. [artículo en japonés]

Eguchi K, Ueki Y, Shimomura C, Otsubo T, Nakao H, Migita K, Kawakami A, Matsunaga M, Tezuka H, Ishikawa N, *et al.* Increment in the Tal+ cells in the peripheral blood and thyroid tissue of patients with Graves' disease. *J Immunol.* 15 de Junio de 1989; 142(12):4233-40.

5 Stecca BA, Nardo B, Chieco P, Mazziotti A, Bolondi L, Cavallari A. Aberrant dipeptidyl peptidase IV (DPP IV/CD26) expression in human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* Agosto de 1997; 27(2):337-45.

10 Hinke SA, Pospisilik JA, Demuth HU, Mannhart S, Kuhn-Wache K, Hoffmann T, Nishimura E, Pederson RA, McIntosh CH. Dipeptidyl peptidase IV (DPIV/CD26) degradation of glucagon. Characterization of glucagon degradation products and DPIV-resistant analogs. *J Biol Chem.* 11 de febrero de 2000; 275(6):3827-34.

15 Marguet D, Baggio L, Kobayashi T, Bernard AM, Pierres M, Nielsen PF, Ribel U, Watanabe T, Drucker DJ, Wagtman N. Enhanced insulin secretion and improved glucose tolerance in mice lacking CD26. *Proc Natl Acad Sci EEUU.* 6 de junio de 2000; 97(12):6874-9.

Nakao H, Eguchi K, Kawakami A, Migita K, Otsubo T, Ueki Y, Shimomura C, Tezuka H, Matsunaga M, Maeda K, *et al.* Increment of Tal positive cells in peripheral blood from patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* Julio de 1989; 16(7):904-10.

20 Constantinescu CS, Kamoun M, Dotti M, Farber RE, Galetta SL, Rostami A. A longitudinal study of the T cell activation marker CD26 in chronic progressive multiple sclerosis. *JNeurol Sci.* Junio de 1995; 130(2):178-82.

Lista de secuencias

25 <110> Inimex Pharmaceuticals Inc.

<120> Péptidos novedosos para tratar y prevenir trastornos relacionados con el sistema inmunitario, incluyendo el tratamiento y la prevención de infecciones modulando la inmunidad innata

30 <130> P033217EPA

<150> Documento US 60/722.962
<151> 04-10-2005

35 <150> Documento US 60/722.958
<151> 04-10-2005

<150> Documento US 60/722.959
<151> 04-10-2005

40 <160> 60

<170> PatentIn versión 3.3

45 <210> 1
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

50 <220>
<223> Péptido inmunológico

<400> 1

Lys Ser Arg Ile Val Pro
1 5

55 <210> 2
<211> 6
<212> PRT
60 <213> Artificial

<220>

<223> Péptido inmunológico

65

ES 2 609 520 T3

<220>
<221> Mutágeno
<222> (1)..(1)

5 <223> Xaa es igual a K acetilada
<400> 2

Xaa Ser Arg Ile Val Pro
1 5

10 <210> 3
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Péptido inmunológico
<400> 3

20 Ser Arg Ile Val Pro Ala
1 5

<210> 4
<211> 5
25 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
30 <223> Péptido inmunológico
<400> 4

Ser Arg Ile Val Pro
1 5

35 <210> 5
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial

40 <220>
<223> Péptido inmunológico
<400> 5

Arg Ile Val Pro Ala
1 5

<210> 6
<211> 5
50 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Péptido inmunológico

55 <400> 6

Lys Ile Val Pro Ala
1 5

60 <210> 7
<211> 5

ES 2 609 520 T3

<220>
<223> Péptido inmunológico

5 <400> 11

Arg Ala Val Pro Ala
1 5

10 <210> 12
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Péptido inmunológico

<400> 12

Arg Arg Ile Val Pro Ala
1 5

20 <210> 13
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial

25 <220>
<223> Péptido inmunológico

<400> 13

30 Arg Lys Val Pro Ala
1 5

35 <210> 14
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial

40 <220>
<223> Péptido inmunológico

<400> 14

Arg Ile Val Pro Lys
1 5

45 <210> 15
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial

50 <220>
<223> Péptido inmunológico

<400> 15

55 Arg Pro Val Pro Ala
1 5

<210> 16
<211> 5
<212> PRT

ES 2 609 520 T3

<213> Artificial
<220>
<223> Péptido inmunológico
5 <400> 16
Arg Ile Pro Pro Ala
1 5
10 <210> 17
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial
15 <220>
<223> Péptido inmunológico
<400> 17
Arg Ile Val Pro Pro
20 1 5
<210> 18
<211> 7
<212> PRT
25 <213> Artificial
<220>
<223> Péptido inmunológico
30 <400> 18
Arg Ile Val Pro Gly Gly Ala
35 1 5
<210> 19
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
40 <223> Péptido inmunológico
<400> 19
Gly Gly Ile Val Pro Ala
45 1 5
<210> 20
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial
50 <220>
<223> Péptido inmunológico
<400> 20
55 Gly Ile Val Pro Ala
1 5
<210> 21
<211> 5
60 <212> PRT

ES 2 609 520 T3

<213> Artificial
<220>
<223> Péptido inmunológico
5 <400> 21

Arg Gly Val Pro Ala
1 5

10 <210> 22
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Péptido inmunológico

<400> 22

20 Arg Ile Val Pro Gly
1 5

<210> 23
<211> 5
<212> PRT
25 <213> Artificial

<220>
<223> Péptido inmunológico

30 <400> 23

Arg Ile Val Pro Ser
1 5

35 <210> 24
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
40 <223> Péptido inmunológico

<400> 24

45 Arg Ile Val Pro Leu
1 5

<210> 25
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial
50

<220>
<223> Péptido inmunológico

<400> 25
55

Arg His Val Pro Ala
1 5

<210> 26
<211> 5
60 <212> PRT

ES 2 609 520 T3

<213> Artificial
<220>
<223> Péptido inmunológico
5 <400> 26

Arg Ile Pro Val Ala
1 5

10 <210> 27
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Péptido inmunológico

<400> 27

Arg Val Ile Pro Ala
20 1 5

<210> 28
<211> 5
<212> PRT
25 <213> Artificial

<220>
<223> Péptido inmunológico

30 <400> 28

Arg Ile Ile Pro Ala
1 5

<210> 29
35 <211> 5
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
40 <223> Péptido inmunológico

<400> 29

Ala Val Pro Ile Arg
45 1 5

<210> 30
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial
50

<220>
<223> Péptido inmunológico

<400> 30
55

Ala Pro Val Ile Arg
1 5

<210> 31
<211> 5

<212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 5 <223> Péptido inmunológico

 <400> 31

 Arg Ile Val Pro Ala
 1 5
 10
 <210> 32
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 15
 <220>
 <223> Péptido inmunológico

 <400> 32
 20
 Cys Arg Ile Val Pro Ala Cys
 1 5

 <210> 33
 <211> 5
 25 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Péptido inmunológico
 30
 <220>
 <221> Mutágeno
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es igual a I con una estructura principal NMe
 35
 <400> 33

 Arg Xaa Val Pro Ala
 1 5
 40
 <210> 34
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial
 45
 <220>
 <223> Péptido inmunológico

 <220>
 <221> Mutágeno
 50 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa es igual a A con una estructura principal N-metilada

 <400> 34

 Arg Ile Val Pro Xaa
 1 5
 55
 <210> 35
 <211> 5
 <212> PRT
 60 <213> Artificial

ES 2 609 520 T3

<220>
<223> Péptido inmunológico

5 <400> 35

Arg Ile Val Pro Phe
1 5

<210> 36
<211> 5
10 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Péptido inmunológico

15

<220>
<221> Mutágeno
<222> (1) .. (1)
<223> Xaa es citrulina

20 <400> 36

Xaa Ile Val Pro Ala
1 5

25 <210> 37
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial

30 <220>
<223> Péptido inmunológico

<400> 37

Arg Leu Val Pro Ala
1 5

35

<210> 38
<211> 5
<212> PRT
40 <213> Artificial

<220>
<223> Péptido inmunológico

45 <400> 38

His Ile Val Pro Ala
1 5

<210> 39
<211> 6
<212> PRT
50 <213> Artificial

<220>
<223> Péptido inmunológico

55 <400> 39

Ile Arg Arg Val Pro Ala
1 5

60

ES 2 609 520 T3

<210> 40
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial
5
<220>
<223> Péptido inmunológico

<400> 40
10
Ala Arg Val Pro Ala
1 5

<210> 41
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial
15
<220>
<223> Péptido inmunológico
20
<400> 41

Ile Arg Val Pro Ala
1 5
25
<210> 42
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial
30
<220>
<223> Péptido inmunológico

<220>
<221> Mutágeno
<222> (1)..(1)
<223> Xaa es Orn
35
<400> 42

Xaa Ile Val Pro Ala
1 5
40
<210> 43
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial
45
<220>
<223> Péptido inmunológico
50
<400> 43

Ser Ile Val Pro Ala
1 5
55
<210> 44
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial
60
<220>
<223> Péptido inmunológico

ES 2 609 520 T3

<400> 44

Val Ser Ile Ile Lys Pro Ala Arg Val Pro Ser Leu Leu
1 5 10

5 <210> 45
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

10 <220>
<223> Péptido inmunológico

<400> 45

15 Lys Pro Ala Arg Val Pro Ser
1 5

<210> 46
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

20 <220>
<223> Péptido inmunológico

25 <400> 46

Arg Val Pro Ser Leu Leu
1 5

30 <210> 47
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

35 <220>
<223> Péptido inmunológico

<400> 47

40 Lys Pro Arg Ala Val Pro
1 5

<210> 48
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial

45 <220>
<223> Péptido inmunológico

50 <400> 48

Pro Ala Arg Val Pro
1 5

55 <210> 49
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial

60 <220>
<223> Péptido inmunológico

ES 2 609 520 T3

<400> 49

Ile Arg Val Pro
1

5 <210> 50
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial

10 <220>
<223> Péptido inmunológico

<400> 50

Arg Val Pro Ser
1

15 <210> 51
<211> 3
<212> PRT
20 <213> Artificial

<220>
<223> Péptido inmunológico

25 <400> 51

Arg Val Pro
1

30 <210> 52
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
35 <223> Péptido inmunológico

<400> 52

Pro Ser Val Pro Gly Ser
1 5

40 <210> 53
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

45 <220>
<223> Péptido inmunológico

50 <400> 53

Gly Leu Lys His Pro Ser
1 5

55 <210> 54
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Péptido inmunológico

ES 2 609 520 T3

<400> 54

Arg Ile Val Pro Ala Ile Pro Val Ser Leu Leu
 1 5 10

5
 <210> 55
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial

10
 <220>
 <223> Péptido inmunológico

15
 <220>
 <221> Mutágeno
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa se selecciona del grupo que consiste en compuestos basados en K, H, R, S, T, O, Cit, Hci, Dab, Dpr, o glicina con grupos funcionales básicos sustituidos en el extremo N-terminal.

20
 <220>
 <221> Mutágeno
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa se selecciona del grupo que consiste en V, I, K, P y H.

25 <400> 55

Xaa Xaa Pro
 1

30
 <210> 56
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial

35
 <220>
 <223> Péptido inmunológico

40
 <220>
 <221> Mutágeno
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa se selecciona del grupo que consiste en compuestos basados en K, H, R, S, T, O, Cit, Hci, Dab, Dpr, o glicina con grupos funcionales básicos sustituidos en el extremo N-terminal.

45
 <220>
 <221> Mutágeno
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa se selecciona del grupo que consiste en A, I, L, V, K, P, G, H, R, S, O, Dab, Dpr, Cit, Hci, Abu, Nva, Nle, y en donde Xaa puede estar N-metilado.

50
 <220>
 <221> Mutágeno
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa se selecciona del grupo que consiste en I, V, P.

55 <400> 56

Xaa Xaa Xaa Pro
 1

60
 <210> 57
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>

ES 2 609 520 T3

- <223> Péptido inmunológico
- <220>
<221> Mutágeno
5 <222> (1)..(1)
<223> Xaa se selecciona del grupo que consiste en S, P, I, R, C, T, L, V, A, G, K, H, R, O, C, M, y F.
- <220>
10 <221> Mutágeno
<222> (2)..(2)
<223> Xaa se selecciona del grupo que consiste en compuestos basados en K, H, R, S, T, O, Cit, Hci, Dab, Dpr, o glicina con grupos funcionales básicos sustituidos en el extremo N-terminal.
- <220>
15 <221> Mutágeno
<222> (3)..(3)
<223> Xaa se selecciona del grupo que consiste en A, I, L, V, K, P, G, H, R, S, O, Dab, Dpr, Cit, Hci, Abu, Nva, Nle y en donde Xaa puede estar N-metilado.
- <220>
20 <221> Mutágeno
<222> (4)..(4)
<223> Xaa se selecciona del grupo que consiste en I, V, P.
- 25 <400> 57
- | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|
| Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Pro |
| 1 | | | | 5 |
- <210> 58
30 <211> 5
<212> PRT
<213> Artificial
- <220>
35 <223> Péptido inmunológico
- <220>
<221> Mutágeno
40 <222> (1)..(1)
<223> Xaa se selecciona del grupo que consiste en compuestos basados en K, H, R, S, T, O, Cit, Hci, Dab, Dpr, o glicina con grupos funcionales básicos sustituidos en el extremo N-terminal.
- <220>
45 <221> Mutágeno
<222> (2)..(2)
<223> Xaa se selecciona del grupo que consiste en A, I, L, V, K, P, G, H, R, S, O, Dab, Dpr, Cit, Hci, Abu, Nva, Nle y en donde Xaa puede estar N-metilado.
- <220>
50 <221> Mutágeno
<222> (3)..(3)
<223> Xaa se selecciona del grupo que consiste en I, V, P.
- <220>
55 <221> Mutágeno
<222>. (5)..(5)
<223> Xaa se selecciona del grupo que consiste en A, A*, G, S, L, F, K, C, I, V, T, Y, R, H, O, y M, en el que A* indica D-aminoácido de A.
- 60 <400> 58
- | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|
| Xaa | Xaa | Xaa | Pro | Xaa |
| 1 | | | | 5 |
- <210> 59

- <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 5 <220>
 <223> Péptido inmunológico
- <220>
 <221> Mutágeno
- 10 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa se selecciona del grupo que consiste en K, I, R, H, O, L, V, A, y G.
- <220>
 <221> Mutágeno
- 15 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa se selecciona del grupo que consiste en S, P, R, T, H, K, O, L, V, A, G, S, I.
- <220>
 <221> Mutágeno
- 20 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa se selecciona del grupo que consiste en compuestos basados en K, H, R, S, T, O, Cit, Hci, Dab, Dpr, o glicina con grupos funcionales básicos sustituidos en el extremo N-terminal.
- <220>
 <221> Mutágeno
- 25 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa se selecciona del grupo que consiste en A, I, L, V, K, P, G, H, R, S, O, Dab, Dpr, Cit, Hci, Abu, Nva, Nle y en donde Xaa puede estar N-metilado.
- <220>
 <221> Mutágeno
- 30 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa se selecciona del grupo que consiste en I, V, P.
- 35 <400> 59
- | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Pro |
| 1 | | | | 5 | |
- <210> 60
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial
- <220>
 <223> Péptido inmunológico
- <220>
 <221> Mutágeno
- 50 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa se selecciona del grupo que consiste en S, R, K, H, O, T, I, L, V, A, y G.
- <220>
 <221> Mutágeno
- 55 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa se selecciona del grupo que consiste en compuestos basados en K, H, R, S, T, O, Cit, Hci, Dab, Dpr, o glicina con grupos funcionales básicos sustituidos en el extremo N-terminal.
- <220>
 <221> Mutágeno
- 60 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa se selecciona del grupo que consiste en A, I, L, V, K, P, G, H, R, S, O, Dab, Dpr, Cit, Hci, Abu, Nva, Nle y en donde Xaa puede estar N-metilado.
- <220>
 <221> Mutágeno
- 65

ES 2 609 520 T3

<222> (4)..(4)

<223> Xaa se selecciona del grupo que consiste en I, V, P.

<220>

5 <221> Mutágeno

<222> (6)..(6)

<223> Xaa se selecciona del grupo que consiste en A, V, I, L, G, K, H, R, O, S, T, y F.

<400> 60

10

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Pro	Xaa
1				5	

REIVINDICACIONES

1. Péptido aislado de hasta 10 aminoácidos que comprende SEQ. ID. NO. 5 o que consiste en SEQ. ID. NO. 5 o un éster, amida o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Péptido aislado según la reivindicación 1, que consiste en SEQ ID NO 5.
3. Péptido aislado según la reivindicación 1 ó 2, en el que el I está N-metilado.
4. Péptido aislado según la reivindicación 1, que consiste en una de las siguientes SEQ ID NO: 3, 10, 12 y 31.
5. Péptido aislado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que tiene un extremo C-terminal modificado y/o un extremo N-terminal modificado.
6. Péptido aislado según la reivindicación 5, que tiene un extremo C-terminal modificado.
7. Péptido aislado según la reivindicación 6, que tiene un extremo C-terminal amidado.
8. Composición farmacéutica que comprende un péptido según cualquier reivindicación anterior y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
9. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o composición farmacéutica según la reivindicación 8, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de infecciones en un sujeto.
10. Péptido o composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 9, en el que la infección es una infección microbiana.
11. Péptido o composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 10, en el que la infección se selecciona del grupo que consiste en una infección por una bacteria, una infección por un hongo, una infección por un parásito, y una infección por un virus.
12. Péptido o composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 11, en el que la bacteria es una bacteria Gram positiva o Gram negativa.
13. Péptido o composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 12, en el que la bacteria se selecciona del grupo que consiste en *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, y enterococo resistente a vancomicina.
14. Péptido o composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 11, en el que el hongo se selecciona del grupo que consiste en un moho, una levadura, y un hongo superior.
15. Péptido o composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 11, en el que el parásito es unicelular o multicelular.
16. Péptido o composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 15, en el que el parásito se selecciona del grupo que consiste en *Giardia duodenalis*, *Cryptosporidium parvum*, *Cyclospora cayetanensis*, y *Toxoplasma gondii*.
17. Péptido o composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 11, en el que el virus está asociado con un estado seleccionado del grupo que consiste en sida, gripe aviar, varicela, herpes labial, resfriado, gastroenteritis, mononucleosis infecciosa, gripe, infección respiratoria de vías bajas, sarampión, paperas, faringitis, neumonía, rubéola, SRAG, e infección respiratoria de vías altas.
18. Péptido o composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 17, en el que el virus es el virus respiratorio sincitial (VRS).

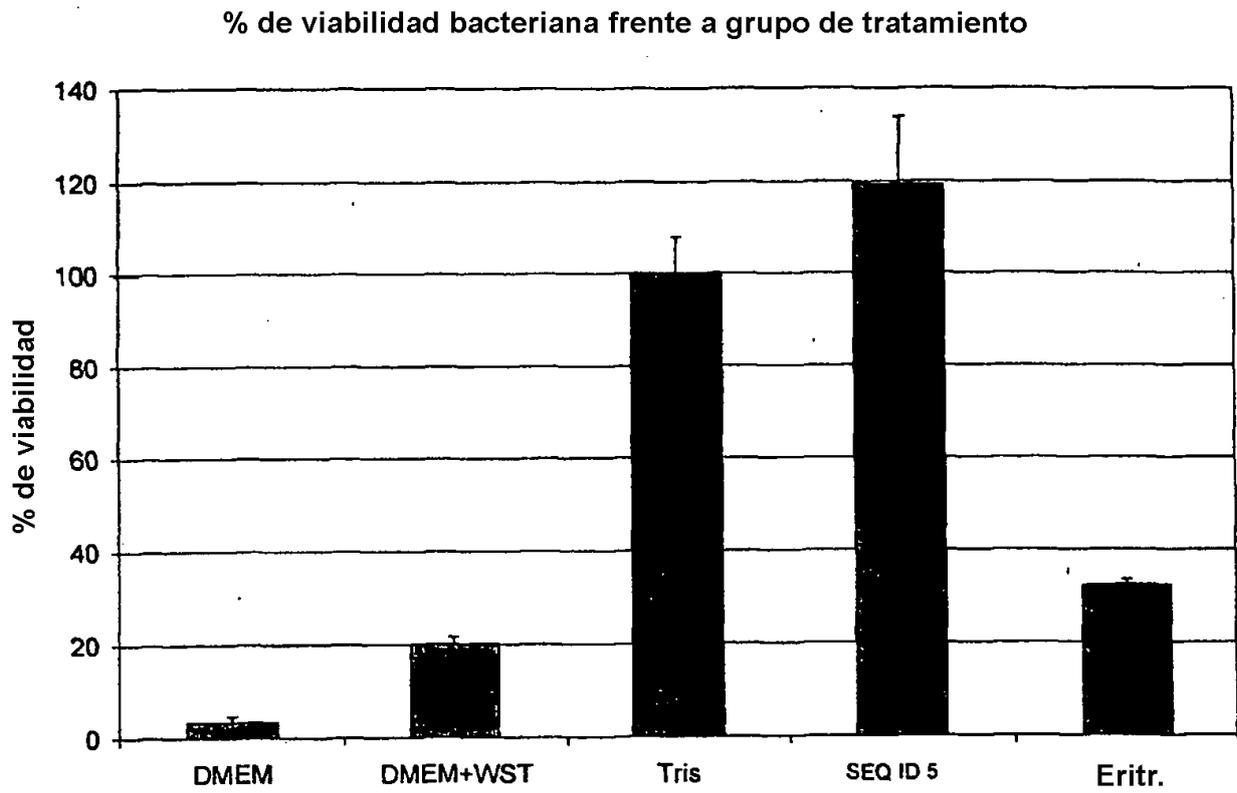


FIG. 1A

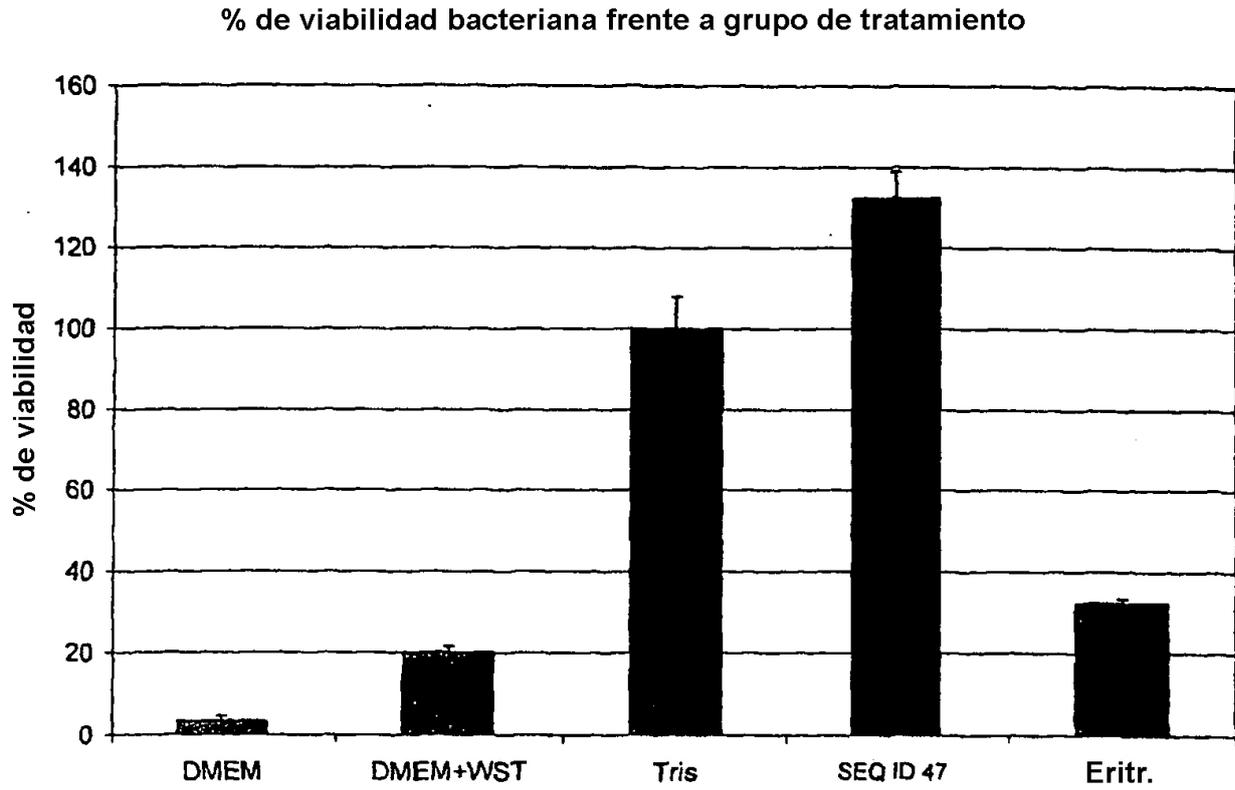


FIG. 1B

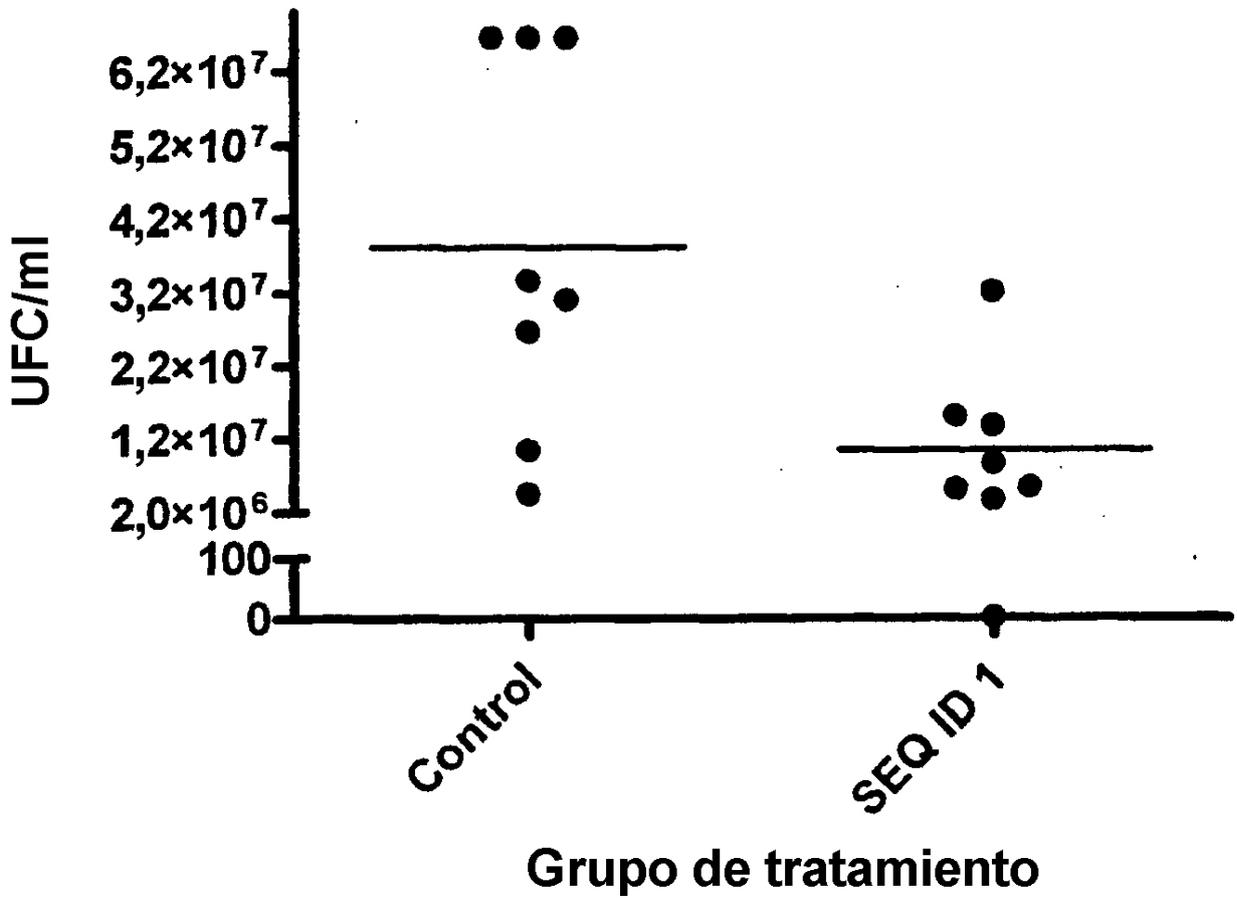


FIG. 2A

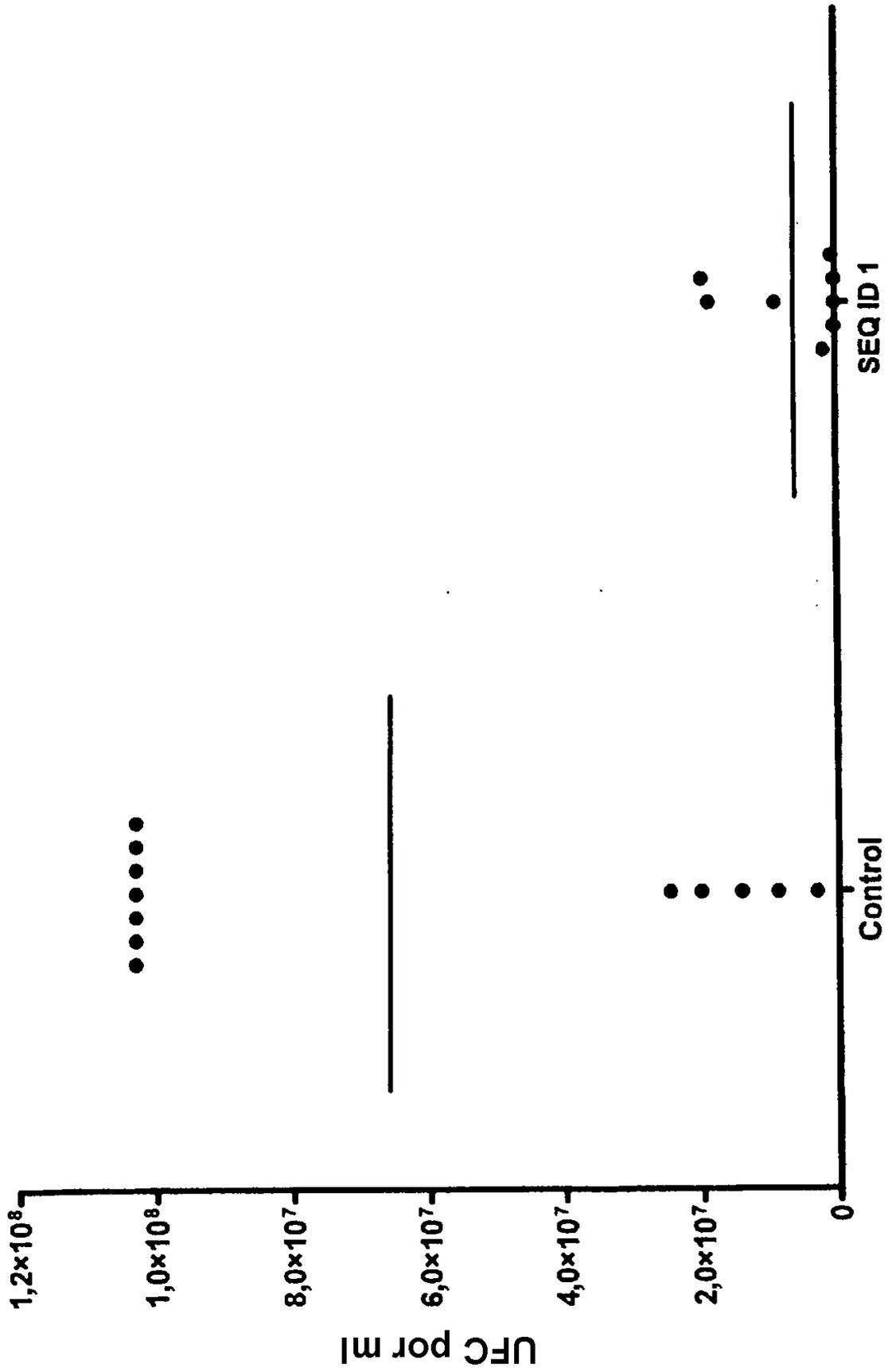


FIG. 2B

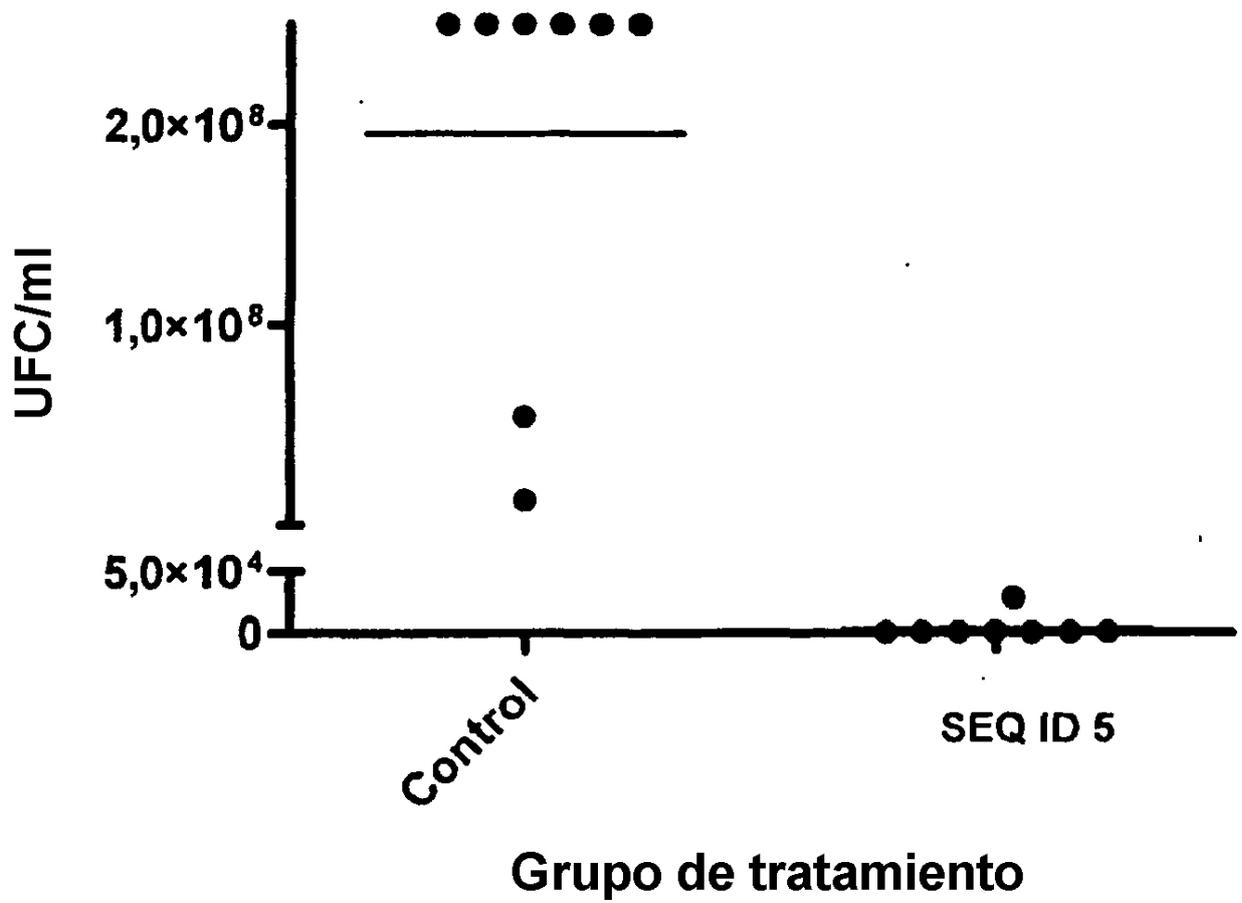


FIG. 2C

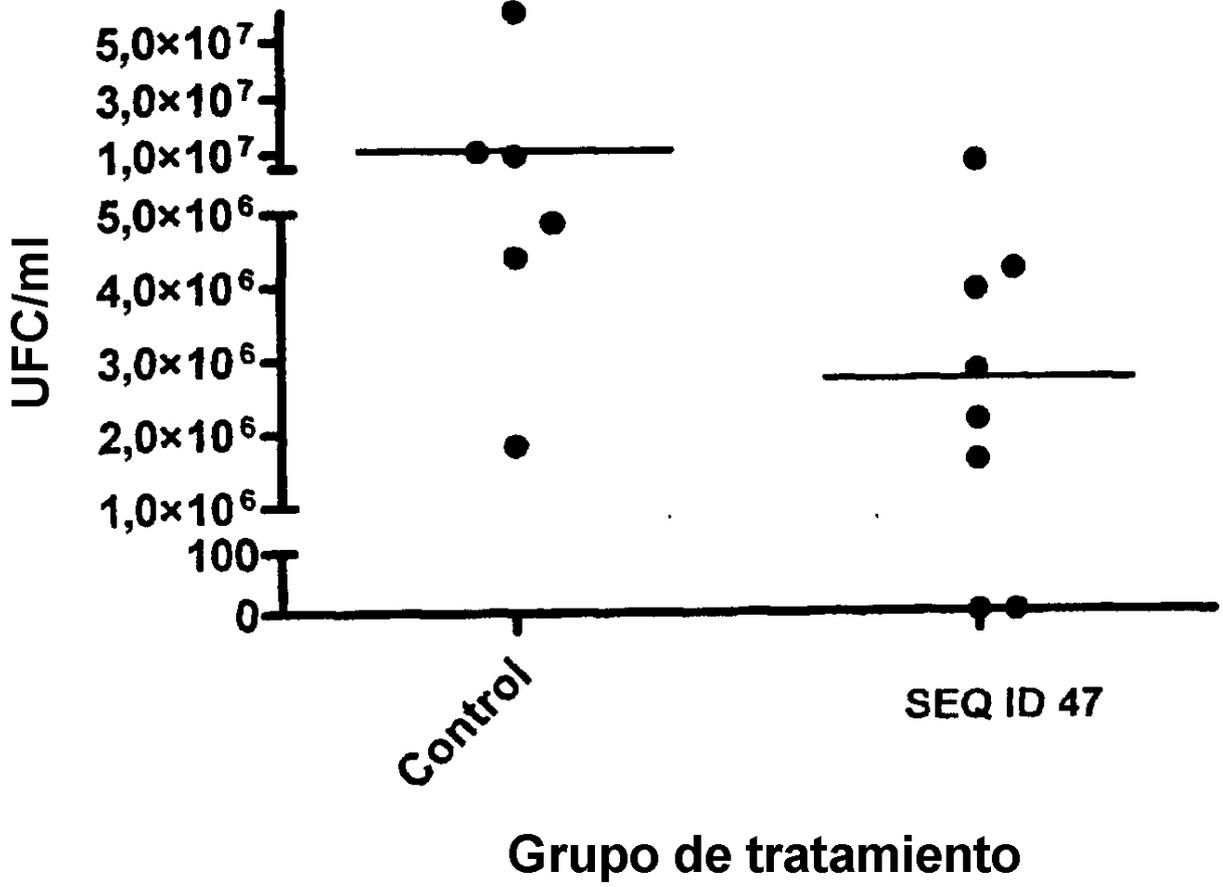


FIG. 2D

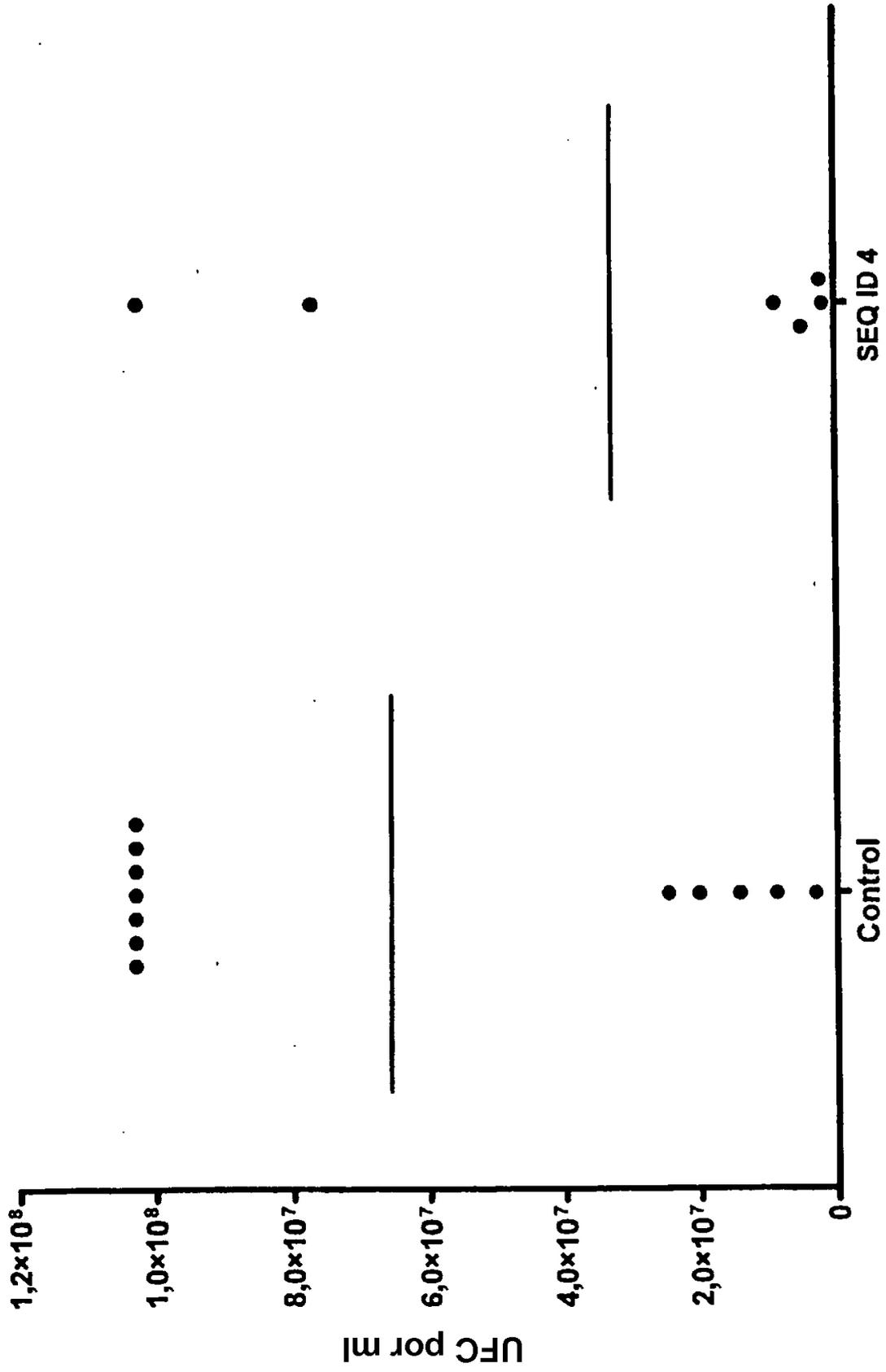


FIG. 2E

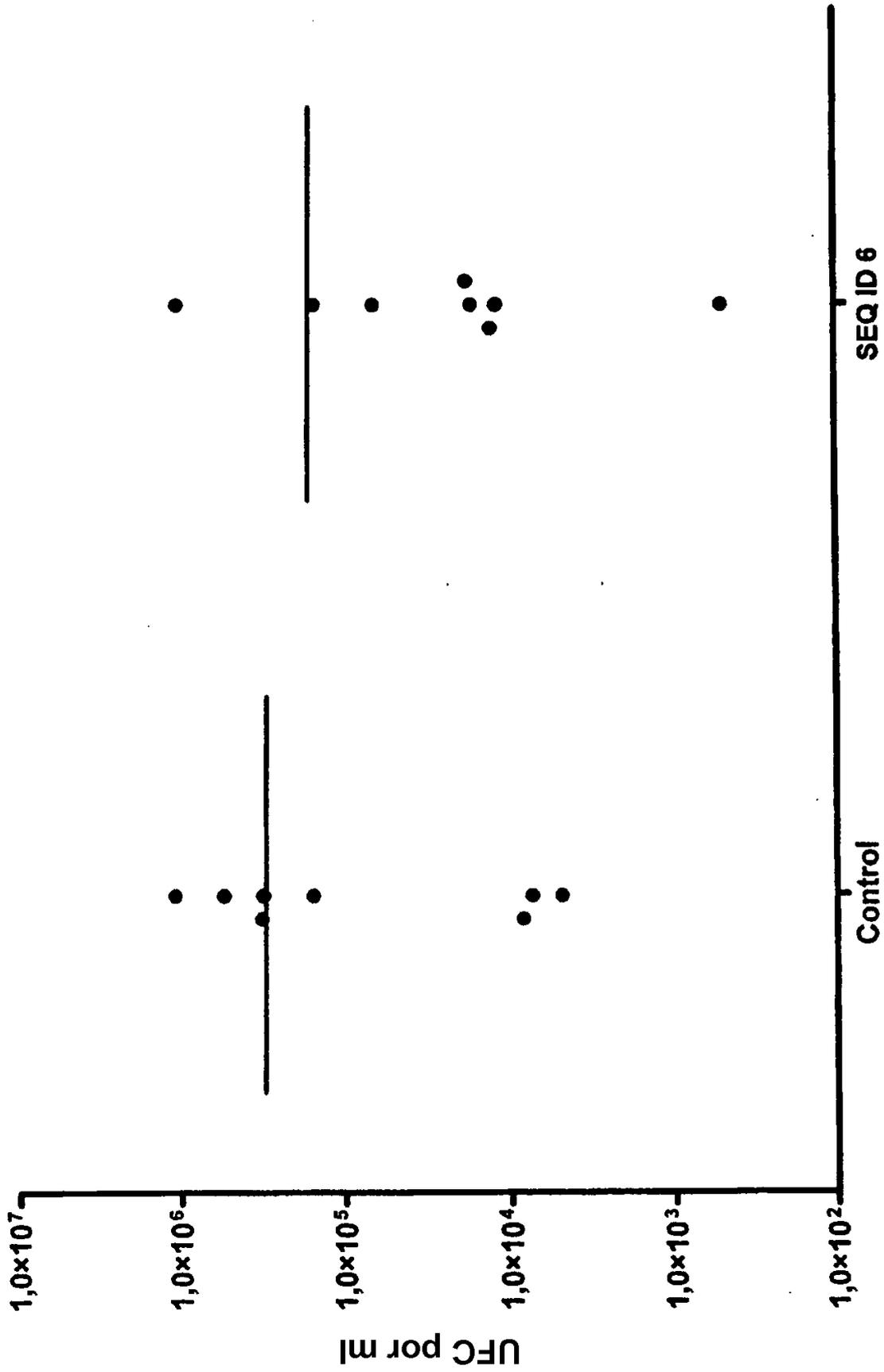


FIG. 2F

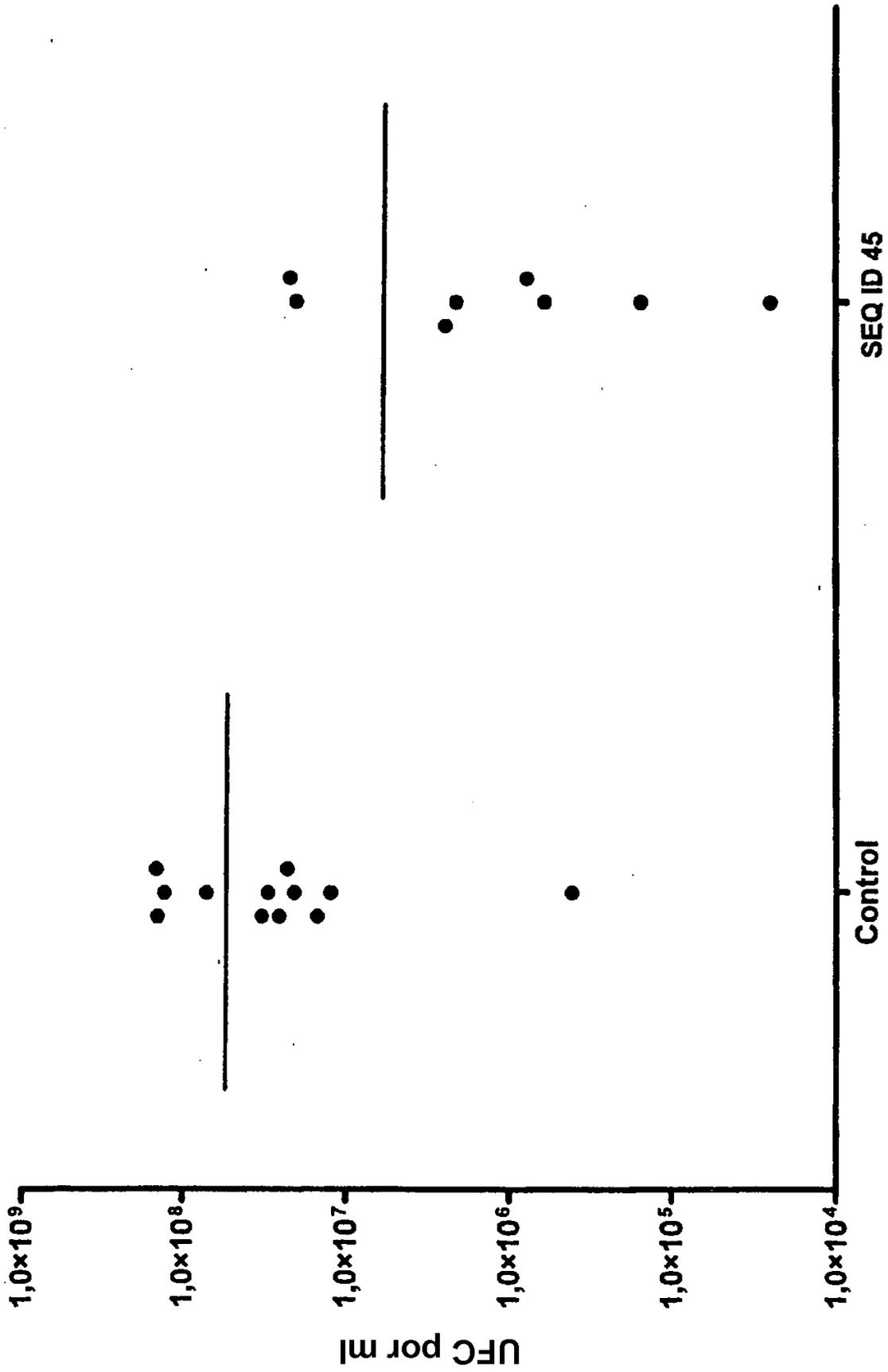


FIG. 2G

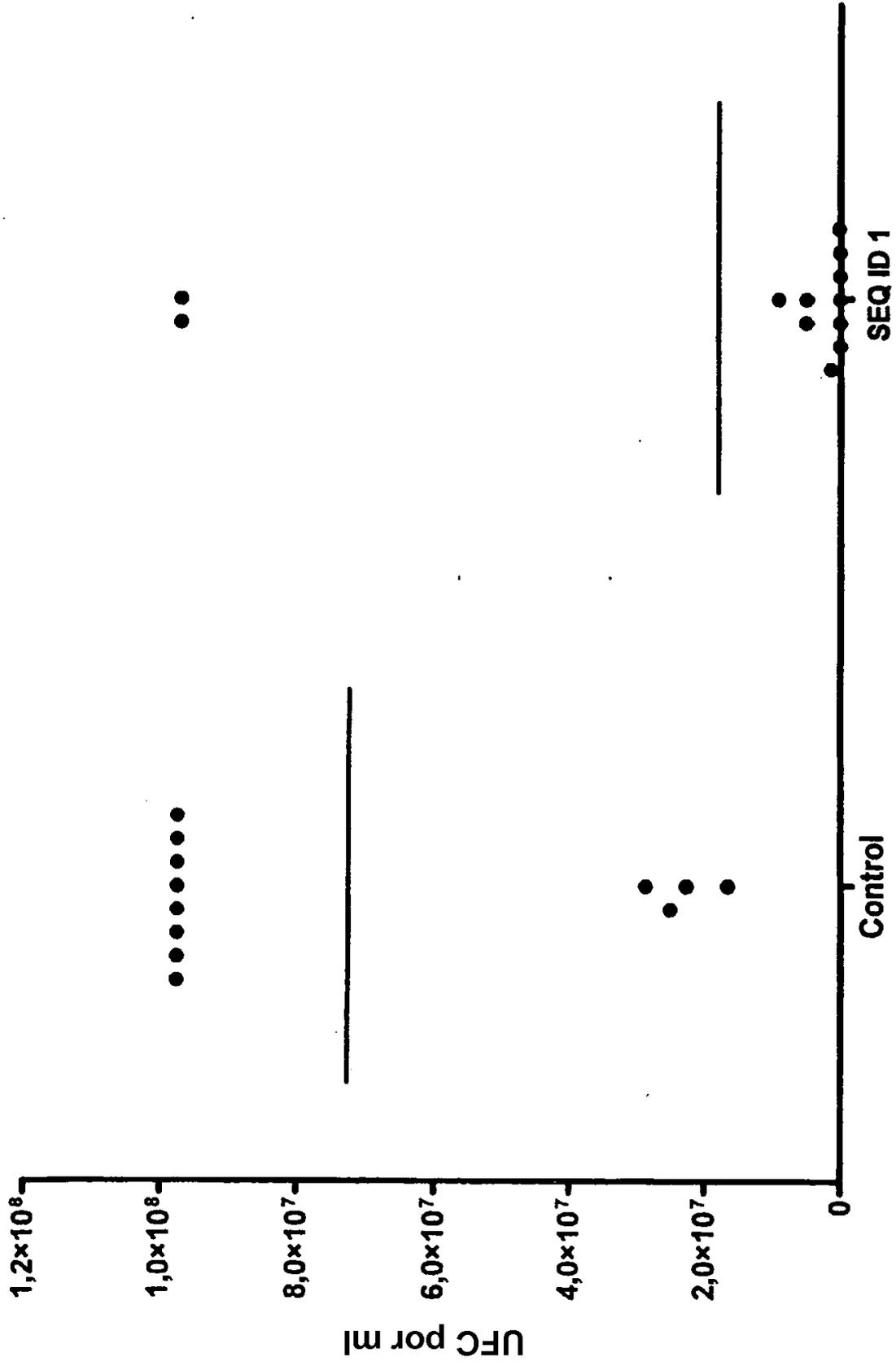


FIG. 3A

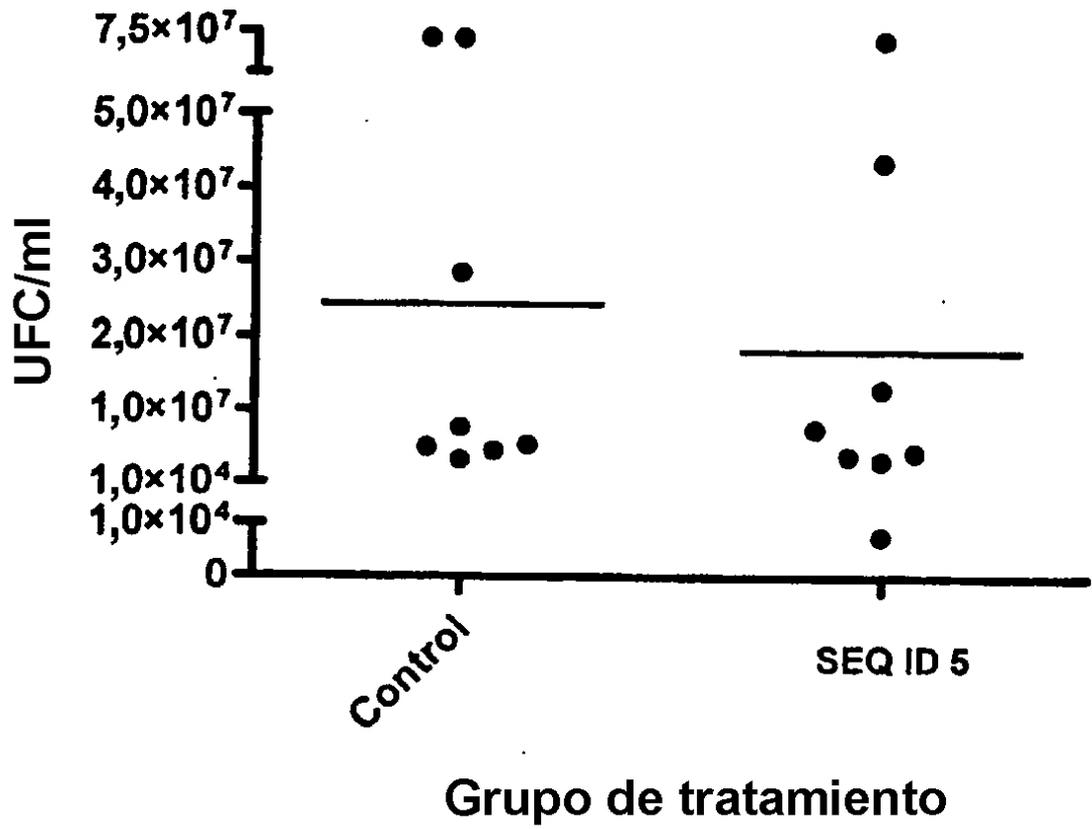


FIG. 3B