

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 027**

51 Int. Cl.:

C07K 5/09 (2006.01)

A61K 38/00 (2006.01)

C07K 14/47 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.08.2005 E 08001112 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 1927597**

54 Título: **Péptidos antibacterianos**

30 Prioridad:

18.08.2004 GB 0418414
14.03.2005 US 79795

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
22.05.2017

73 Titular/es:

NOVABIOTICS LIMITED (100.0%)
Cruickshank Building Craibstone
Aberdeen AB21 9TR, GB

72 Inventor/es:

O'NEIL, DEBORAH

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

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

ES 2 613 027 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Péptidos antibacterianos

5 La presente invención proporciona péptidos antimicrobianos. La invención se relaciona, además, con composiciones farmacéuticas que comprenden péptidos antimicrobianos y el uso de los péptidos en el tratamiento de, *entre otras*, infecciones microbianas.

10 Una familia principal de péptidos antibacterianos endógenos, las beta-defensinas, son secretadas por las células epiteliales que cubren los tractos digestivo, respiratorio y urogenital de mamíferos mayores. También son producidas por queratinocitos en la piel. Su papel principal es proporcionar una primera línea esencial de defensa contra la infección a través de estas rutas por organismos patógenos.

15 Las defensinas son una de las clases más estudiadas de péptidos antimicrobianos. Esta clase consiste en moléculas ricas en cisteína con tres puentes disulfuro. Se encuentran en plantas, insectos y en varios mamíferos. En los humanos, se encuentran dos clases de defensinas que difieren entre sí en términos de espaciamento y enlaces entre los seis residuos de cisteína. La primera de estas clases son las alfa-defensinas (seis tipos) que se han aislado a partir de neutrófilos (HNP1-4, péptido neutrófilo humano) y en las células de Paneth del tracto gastrointestinal (alfa-defensinas 5 y 6). La segunda clase, las betas defensinas, son más largas, más básicas, y se expresan a través de la mucosa dentro de las células epiteliales y los queratinocitos que cubren y/o comprenden y/o se encuentran presentes dentro de los tractos digestivo, respiratorio y urogenital y en la piel. La hBD1 (beta-defensina 1 humana) es secretada constitutivamente y las beta-defensinas 2, 3 y 4 humanas (hBD2, hBD3 y hBD4) se producen en respuesta a una infección o inflamación. La expresión y secreción de hBD2 se activa por estimulación bacteriana, particularmente bacterias flageladas (Harder y otros, Nature 1997; 387:861) e IL1 [alfa] e IL1 [beta] (Interleucina 1) (Liu y otros, J Invest Dermatol 2002; 118: 275-281). En algunos sitios de tejidos, el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF-alfa) y el lipopolisacárido (LPS) puede jugar también un papel en la inducción de la expresión de HBD2. Los experimentos in vitro han revelado que hBD2 es activo contra bacterias Gram negativas tales como *Escherichia coli* (*E. coli*) y en menor grado, bacterias Gram positivas tales como *Streptococcus pneumoniae* (*Str. Pneumoniae*). La hBD2 también muestra actividad de aniquilación *in vitro* contra la levadura *Candida albicans*. La expresión y secreción de hBD3 se induce por estimulación bacteriana, TNF-alfa y especialmente Interferón gamma (IFN γ) que también tienen la propiedad común de ser moléculas implicadas en procesos inflamatorios.

Además de la protección antimicrobiana innata de amplio espectro constitutiva potente y regulada que las beta-defensinas proporcionan, éstas moléculas, hBD2 en particular, también tienen la capacidad de movilizar el brazo adaptativo de la respuesta inmunológica a través de efectos quimiotácticos en células dendríticas inmaduras y linfocitos T de memoria (Yang y otros, Science 1999; 286:525-528).

De manera importante, se hace notoriamente evidente que las beta-defensinas no solo proporcionan una defensa contra la infección de microbios patógenos, sino que son claves para regular y mantener la densidad óptima y la diversidad de los ecosistemas microbianos comensales esenciales, tales como los que se encuentran sobre la piel, y dentro de los tractos gastrointestinal y genital (Ganz, T., Nat Rev Immunol, 2003 3(9): 710-20).

El modo de acción de las beta-defensinas es tal que no son muy tóxicas para las células huésped en concentraciones activas. Por lo tanto, las beta-defensinas se han implicado como objetivos potenciales para la terapéutica de un amplio rango de infecciones. Sin embargo, las formas naturales de las defensinas están evaluándose técnicamente para producirse en sistemas recombinantes que resulten en rendimientos bajos. Además, aumenta la evidencia para sugerir que a través de sus acciones quimiotácticas, las beta-defensinas son compuestos inflamatorios potentes (Yang y otros, Science 1999; 286; 525-528; Van Wetering y otros, Inflamm Res. 2002; 51(1): 8-15; Niyonsaba y otros Curr drug Targets Inflamm Allergy 2003; 2(3): 224-231). En conjunto, esto factores producen defensinas naturales inadecuadas para aplicaciones terapéuticas.

Las beta-defensinas son, además, altamente sensibles a sales (Porter y otros, Infect. Immun. 1997; 65(6): 2396-401; Bals y otros J Clin Invest. 1998; 102(5): 874-80; Valore y otros, J Clin Invest 1998; 101(8): 1633-42; Goldman y otros, Cell 1997; 88(4): 553-609; Singh y otros, Proc Natl Acad Sci USA 95(25): 14961-6). Por esta razón, las beta-defensinas no pueden proporcionar protección antimicrobiana en afecciones tales como fibrosis quística en donde, a pesar de que el epitelio respiratorio produce abundantes beta-defensinas en respuesta a infecciones bacterianas persistentes asociadas con esta afección, son inactivas debido al desbalance en el transporte de iones a través de las membranas del epitelio respiratorio que ocasiona un aumento en la resorción de cationes (Na⁺ en particular) y un aumento en la secreción de cloruros (Donaldson SH y Boucher RC, Curr. Opin. Pulm. Med. 2003 Nov;9(6):486-91; Davies JC. Pediatr Pulmonol Suppl. 2004;26:147-8.)

Por lo tanto, existe un requerimiento de agentes adicionales que puedan usarse para tratar infecciones microbianas. Las polilisinas que tienen propiedades antibacterianas se describen en Shima y otros, J. Antibiotics 37: 1449-1455

(1984).

Los presentes inventores han identificado péptidos que, sorprendentemente, han mejorado la actividad antimicrobiana con respecto a las defensinas naturales.

5 De conformidad con un primer aspecto de la invención, se proporciona un péptido, o sal farmacéuticamente aceptable de este, para el uso en el tratamiento de una infección bacteriana en donde el péptido consiste en entre 100 y 200 aminoácidos lisina contiguos.

10 La invención proporciona, además, un péptido o sal farmacéuticamente aceptable de este, para el uso en el tratamiento de una infección fúngica en donde el péptido consiste en entre 100 y 200 aminoácidos lisina contiguos.

En una modalidad, se proporciona un péptido para el uso de conformidad con la invención en donde la infección bacteriana es provocada por una bacteria de un género seleccionado del grupo que consiste en: *Staphylococcus* spp.; *Staphylococcus aureus*; *Staphylococcus epidermidis*; *Enterococcus* spp.; *Enterococcus faecalis*; *Streptococcus pyogenes*; *Listeria* spp.; *Pseudomonas* spp.; *Mycobacterium* spp.; *Mycobacterium tuberculosis*; *Enterobacter* spp.; *Campylobacter* spp.; *Salmonella* spp.; *Streptococcus* spp.; *Streptococcus* Grupo A o B; *Streptococcus pneumoniae*; *Helicobacter* spp.; *Helicobacter pylori*; *Neisseria* spp.; *Neisseria gonorrhea*; *Neisseria meningitidis*; *Borrelia burgdorferi*; *Shigella* spp.; *Shigella flexneri*; *Escherichia coli*; *Haemophilus* spp.; *Haemophilus influenzae*; *Chlamydia* spp.; *Chlamydia trachomatis*; *Chlamydia pneumoniae*; *Chlamydia psittaci*; *Francisella tularensis*; *Bacillus* spp.; *Bacillus anthracis*; *Clostridia* spp.; *Clostridium botulinum*; *Yersinia* spp.; *Yersinia pestis*; *Treponema* spp.; *Burkholderia* spp.; *Burkholderia mallei*; *Burkholderia pseudomallei*.

La infección puede ser una infección tópica o una infección de la piel.

25 En una modalidad se proporciona un péptido para el uso en el tratamiento de una herida. La herida puede ser un corte o una quemadura.

En otra modalidad se proporciona un péptido para el uso en el tratamiento de una úlcera.

30 En una modalidad se proporciona un péptido para el uso de conformidad con la invención en donde la infección fúngica es provocada por un hongo de un género seleccionado del grupo que consiste en: *Candida* spp., (por ejemplo, *C.albicans*), *Epidermophyton* spp., *Exophiala* spp., *Microsporum* spp., *Trichophyton* spp., (por ejemplo, *T.rubrum* y *T.interdigitale*), *Tinea* spp., *Aspergillus* spp., *Blastomyces* spp., *Blastoschizomyces* spp., *Coccidioides* spp., *Cryptococcus* spp., *Histoplasma* spp., *Paracoccidiomyces* spp., *Sporotrix* spp., *Absidia* spp., *Cladophialophora* spp., *Fonsecaea* spp., *Phialophora* spp., *Lacazia* spp., *Arthrographis* spp., *Acremonium* spp., *Actinomadaira* spp., *Apophysomyces* spp., *Emmonsia* spp., *Basidiobolus* spp., *Beauveria* spp., *Chrysosporium* spp., *Conidiobolus* spp., *Cunninghamella* spp., *Fusarium* spp., *Geotrichum* spp., *Graphium* spp., *Leptosphaeria* spp., *Malassezia* spp., *Mucor* spp., *Neotestudina* spp., *Nocardia* spp., *Nocardiosis* spp., *Paecilomyces* spp., *Phoma* spp., *Piedraia* spp., *Pneumocystis* spp., *Pseudallescheria* spp., *Pyrenochaeta* spp., *Rhizomucor* spp., *Rhizopus* spp., *Rhodotorula* spp., *Saccharomyces* spp., *Scedosporium* spp., *Scopulariopsis* spp., *Sporobolomyces* spp., *Syrcephalastrum* spp., *Trichoderma* spp., *Trichosporon* spp., *Ulocladium* spp., *Ustilago* spp., *Verticillium* spp., *Wangiella* spp.. La infección fúngica puede ser una infección sistémica, por ejemplo, una infección por levadura. La infección fúngica puede ser provocada por un patógeno fúngico del género *Candida* spp. La infección puede ser una infección por dermatofitos.

45 Dado que los péptidos de la invención son más simples en estructura que las beta-defensinas naturales, son simples y eficientes de producir. Los péptidos son también substancialmente insensibles a sales y no son hepatotóxicos. Además, su modo de acción que es físico en lugar de metabólico (es decir disrupción directa de membrana versus componentes objetivos de rutas metabólicas vitales), minimiza, si no excluye, la probabilidad de que microbios objetivos puedan desarrollar resistencia a estos agentes antimicrobianos.

Además, se describen isómeros (estructurales, estéreos, conformacionales & configuracionales) y análogos estructurales de los aminoácidos anteriores, y los modificados ya sea de forma natural (por ejemplo modificación post-traducciona) o química, que incluye, pero no exclusivamente, fosforilación, glicosilación, sulfonilación y/o hidroxilación.

55 Además, la secuencia de aminoácidos de un péptido puede modificarse para obtener una variante de péptido que incluye la sustitución de al menos un residuo de aminoácido en el péptido por otro residuo de aminoácido, que incluye sustituciones que utilicen la forma D en vez de la L.

60 Uno o más de los residuos del péptido pueden intercambiarse por otro para alterar, mejorar o preservar la actividad biológica del péptido. Tal variante puede tener, por ejemplo, al menos aproximadamente el 10 % de la actividad biológica del péptido no variante correspondiente. Los aminoácidos conservadores se utilizan frecuentemente, es decir sustituciones de aminoácidos con propiedades físicas y químicas similares como se describió anteriormente.

Por lo tanto, por ejemplo, las sustituciones de aminoácidos pueden implicar el intercambio de lisina por arginina, ornitina o histidina; el intercambio de un aminoácido hidrofóbico por otro. Después que se introducen las sustituciones, las variantes se tamizan para la actividad biológica.

5 El término "péptido" como se usa en la presente descripción significa, en términos generales, una pluralidad de residuos de aminoácidos unidos por enlaces peptídicos. Se usa de manera intercambiable y significa lo mismo que polipéptido y proteína.

10 Los péptidos de la invención son, generalmente, péptidos sintéticos. Los péptidos pueden ser péptidos aislados, purificados o variantes de estos, que pueden sintetizarse *in vitro*, por ejemplo, por un método de síntesis de péptidos en fase sólida, por síntesis de péptidos catalizada por enzimas o con la ayuda de la tecnología de ADN recombinante.

15 Para identificar péptidos activos que tienen poca o no deseada toxicidad para células de mamíferos, pueden producirse péptidos individuales, o librerías de péptidos y los péptidos individuales o péptidos de estas librerías pueden tamizarse para la actividad y toxicidad antimicrobiana, que incluye, pero no se limita a, la actividad y toxicidad antifúngica, antibacteriana, antiviral, antiprotzoaria, antiparasitaria.

20 Los péptidos de la invención pueden existir en diferentes formas, tales como ácidos libres, bases libres, ésteres y otros profármacos, sales y tautómeros, por ejemplo, y la invención incluye todas las formas variantes de los compuestos.

Por lo tanto, la invención abarca la sal o el profármaco de un péptido o variante de péptido de la invención.

25 Los péptidos de la invención pueden administrarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del péptido original que contiene una porción ácida o básica mediante métodos convencionales. En general, tales sales pueden prepararse mediante la reacción de las formas ácidas o básicas libres de estos péptidos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de dos; en general se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo. Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ma edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., Estados Unidos, 1985, pág. 1418; ver además, Stahl y otros, Eds, "Handbook of Pharmaceutical Salts Properties Selection and Use", Verlag Helvetica Chimica Acta y Wiley-VCH, 2002.

35 La invención incluye, por lo tanto, sales farmacéuticamente aceptables de los péptidos descritos en donde el compuesto original se modifica mediante la producción de sales ácidas o básicas de estos, por ejemplo, sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario que se forman, por ejemplo, a partir de ácidos o bases inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de tales sales de adición ácidas incluyen acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, camforato, camforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato, y undecanoato. Las sales básicas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y potasio, sales de metales alcalinos térreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas tales como sales de dicitclohexilamina, N-metil-D-glutamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, y etcétera. Además, los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden hacerse cuaternarios con tales agentes como haluros de alquilo menores, tales como cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, propilo, y butilo; sulfatos de dialquilo como dimetilo, dietilo, dibutilo; y sulfatos diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruro, bromuro y yoduro de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros.

50 Las sales de grupos carboxilo de un péptido o variante de péptidos de la invención pueden prepararse de forma usual mediante el contacto del péptido con uno o más equivalentes de una base deseada tal como, por ejemplo, una base de hidróxido metálico, por ejemplo, hidróxido de sodio; un carbonato o bicarbonato metálico tal como, por ejemplo, carbonato o bicarbonato de sodio; o una base de amina tal como, por ejemplo, trietilamina, trietanolamina y similares.

55 Los derivados N-acilo de un grupo amino del péptido o variantes de péptidos de la invención pueden prepararse mediante la utilización de un aminoácido protegido con N-acilo para la condensación final, o mediante la acilación de un aminoácido protegido o desprotegido. Los derivados de O-acilo pueden prepararse, por ejemplo, mediante la acilación de un péptido o resina peptídica libre de hidróxido. La acilación puede llevarse a cabo mediante el uso de reactivos de acilación estándar tales como haluros de acilo, anhídridos, imidazolas de acilo, y similares.

60 La invención incluye profármacos para las especies farmacéuticas de los péptidos descritos, por ejemplo, en los que uno o más grupos funcionales se protegen o derivatizan pero pueden convertirse *in vivo* al grupo funcional, como en el caso de ésteres de ácidos carboxílicos que se convierten *in vivo* al ácido libre, o en el caso de aminas protegidas, al

grupo amino libre. El término “profármaco” como se usa en la presente descripción representa en particular estructuras que se transforman rápidamente *in vivo* a la estructura original, por ejemplo, por hidrólisis en la sangre. Una discusión más profunda se proporciona en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 de la A. C. S. Symposium Series, Edward B. Roche ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987; H Bundgaard, ed, Design of Prodrugs Elsevier 1985; y 15 Judkins, y otros, Synthetic Communications, 26(23), 4351-4367 (1996).

Por lo tanto los profármacos incluyen fármacos que tienen un grupo funcional que se ha transformado a un derivado reversible de estos. Típicamente, tales profármacos se transforman a la droga activa por hidrólisis. Como ejemplos pueden mencionarse los siguientes:

Grupo Funcional	Derivado Reversible
Acido carboxílico	Esteres, que incluyen por ejemplo, ésteres de aciloxialquilo, amidas
Alcohol	Esteres, que incluyen por ejemplo, sulfatos y fosfatos así como también ésteres de ácidos carboxílicos
Amina	Amidas, carbamatos, iminas, enaminas
Acido bórico	Diol ésteres
Carbonilo (aldehído, cetona)	Iminas, oximas, acetales/cetales, enol ésteres, oxazolidinas y tiazolidinas

Los profármacos incluyen, además, compuestos que se convierten a un fármaco activo por una reacción oxidativa o reductiva. Como ejemplos pueden mencionarse:

Activación Oxidativa:

- N- y O- desalquilación
- Desaminación oxidante
- N-Oxidación
- Epoxidación

Activación Reductiva:

- Reducción Azo
- Reducción sulfóxido
- Reducción disulfuro
- Alquilación Biorreductiva
- Reducción nitro

También, son de mencionarse como activaciones metabólicas de profármacos la activación de nucleótidos, activación de fosforilación y activación de descarboxilación.

El uso de grupos protectores se describe por completo en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J W F McOmie, Plenum Press (1973), y Protective Groups in Organic Synthesis', 2da edición, T W Greene & P G M Wutz, Wiley-Interscience (1991).

Por lo tanto, se apreciará por aquellos con experiencia en la técnica que, aunque los derivados protegidos de los péptidos descritos pueden no poseer actividad farmacológica como tal, pueden administrarse, por ejemplo por vía parenteral u oral, y posteriormente metabolizarse en el cuerpo para formar compuestos que son farmacológicamente activos. Tales derivados son, por lo tanto, ejemplos de “profármacos”. Todos los profármacos de los compuestos descritos se incluyen dentro del alcance de la invención.

Las infecciones microbianas que pueden tratarse con los péptidos de la presente invención pueden seleccionarse de cualquiera de los patógenos humanos bacterianos, parasitarios, virales envueltos mostrados en la Tabla 1.

Las infecciones fúngicas pueden clasificarse como sistémicas, lo que significa que la infección es profunda y afecta los órganos internos o de transmisión sanguínea o tópicas (dermatofítica), lo que significa que la infección es superficial y se produce en la piel. Además, las infecciones por levaduras pueden afectar las membranas de las mucosas del cuerpo. Las infecciones por levaduras también pueden ser sistémicas (por ejemplo, candidemia y otras afecciones

frecuentemente mortales). Las infecciones fúngicas en la piel usualmente se tratan con cremas o ungüentos (fármacos antifúngicos tópicos). Sin embargo, las infecciones sistémicas, las infecciones por levaduras o las infecciones tópicas que no mejoran después del tratamiento con cremas o ungüentos pueden necesitar de tratamiento con fármacos antifúngicos sistémicos (oral o IV). Estos fármacos se usan, por ejemplo, para tratar infecciones fúngicas comunes tales como tinea (tiña), que se presentan en la piel o candidiasis (una infección por levaduras, también conocida como candidosis), que puede presentarse en la garganta, en la vagina, o en otras partes del cuerpo. Los fármacos antifúngicos sistémicos se usan, además, para tratar otras infecciones fúngicas profundas tales como histoplasmosis, blastomicosis, y aspergilosis, que pueden afectar los pulmones y otros órganos. A veces se usan para prevenir o tratar infecciones fúngicas en personas que tienen el sistema inmunológico debilitado, tales como pacientes con trasplante de médula ósea u órganos y personas con HTV-SIDA.

Las infecciones fúngicas tópicas o dermatofíticas, aunque no son causantes típicos de muerte o de enfermedades graves, son prevalentes y son importantes económicamente debido a que pueden ser caras de tratar. Las infecciones fúngicas tópicas o superficiales pueden incluir las de la piel, lámina, capa córnea, uñas y pelo. Las infecciones cutáneas son infecciones de la piel, uñas de los dedos y uñas de los pies.

La infección fúngica puede ser onicomycosis. La onicomycosis puede ser provocada por un hongo del género, no limitado a, *Trichophyton* spp., por ejemplo, el hongo puede ser *Trichophyton interdigitale* o *Trichophyton rubrum*.

El término "onicomycosis" incluye, pero no se limita a, tipos de onicomycosis subungueal distal lateral, blanca superficial, subungueal blanca proximal, distrófica secundaria, distrófica primaria, endonix, candidal (por ejemplo, onicolisis & enfermedad mucocutánea crónica). Se ha demostrado que la onicomycosis es un factor de riesgo importante para complicaciones clínicas más graves, tales como celulitis bacteriana aguda del brazo/pierna y otras infecciones bacterianas secundarias, por lo tanto, la presente invención abarca el tratamiento de estas infecciones.

Los péptidos de la invención son péptidos antimicrobianos potentes para una amplia variedad de organismos patógenos. Sin embargo, los péptidos de la invención pueden ser útiles, además, en el tratamiento de otras afecciones que incluyen, pero no se limitan a, fibrosis cística y otras afecciones asociadas con infecciones mucosales, por ejemplo infecciones gastrointestinales, urogenitales o respiratorias.

Los péptidos de la invención pueden ser útiles, además, en el tratamiento o prevención de, entre otras, heridas, úlceras y lesiones, por ejemplo, heridas cutáneas tales como cortes o quemaduras, y afecciones asociadas con las mismas.

El término "tratamiento" se refiere a los efectos de los péptidos descritos en la presente descripción que ejercen un beneficio a pacientes que padecen una enfermedad (infecciosa), que incluye una mejoría en la condición del paciente o retardo en la progresión de la enfermedad.

Como se usa en la presente descripción "tratamiento de una herida" puede incluir la curación de heridas y afecciones asociadas y la terapia que promueve, aumenta, o acelera la curación de tejidos e incluye la cicatrización post operatoria, quemaduras, psoriasis, aceleración de la remodelación de tejidos, por ejemplo, después de cirugía cosmética y trasplante de órganos.

Un péptido de la invención puede aplicarse o unirse a un sustrato que puede ser adecuado para la aplicación a heridas o el suministro a sitios de las heridas. El sustrato puede permitir la transferencia de los péptidos de la invención desde el sustrato al lecho de la herida para lograr su efecto antibiótico. El sustrato puede ser un apósito, por ejemplo, apósito de heridas. El apósito puede comprender un material de tejido o puede ser un material similar al colágeno.

Los péptidos de la invención pueden encontrar aplicación, además, como/en desinfectantes. En este contexto, el péptido o las composiciones farmacéuticas de la invención pueden aplicarse ya sea solas o en combinación con otros agentes desinfectantes, a una superficie a tratar. Como se usa en la presente descripción una "superficie a tratar" puede ser un sustrato como se define en la presente descripción o un dispositivo médico.

Mamíferos, aves y otros animales pueden tratarse con los péptidos, composiciones o métodos descritos en la presente descripción. Tales mamíferos y aves incluyen seres humanos, perros, gatos y animales de cría, tales como caballos, ganado, oveja, cameros, pollos y pavos y similares. Por otra parte, las plantas también pueden tratarse con los péptidos, composiciones o métodos de la invención.

Cuando el sujeto es un animal, el método puede aplicarse a elementos similares a uñas, que incluyen, pero no es exclusivo a, cascos, garras y pezuñas.

La invención puede incluir, además del tratamiento con el péptido, los tratamientos que pueden mejorarla penetración del péptido en la uña. Esto podría facilitarse mediante medios químicos o físicos. Los tratamientos físicos, tales como grabado de las uñas o relleno de la capa dorsal de la uña pueden mejorar la permeabilidad de los péptidos de la

invención. La mejora química de la permeabilidad de las uñas a los péptidos de la invención puede lograrse mediante la ruptura física o química de los enlaces dentro de la placa de queratina de las uñas. Los agentes suavizantes de uñas que incluyen, pero no son exclusivos a, urea y ácido salicílico, aumentan la hidratación de las uñas para disminuir la densidad de las uñas y, por lo tanto, pueden aumentar la permeabilidad a los péptidos de la invención. Los compuestos que contienen grupos sulfhidrilos escindirán los enlaces disulfuros en la queratina de las uñas, y puede conducir a la desestabilización y al aumento de la permeabilidad de los fármacos. Los compuestos que incluyen, pero no son exclusivos a, derivados de acetilcisteína y mercaptoetanol pueden usarse en combinación con nuestros péptidos. Otros excipientes/adyuvantes de permeabilidad de las uñas conocidos que pueden usarse en combinación con los péptidos de la invención incluyen metilsulfonilmetano, urea, polietilenglicol, N-(2-mercaptopropionil)glicina, dimetilsulfona y 2-n-nonil-1,3-dioxolano.

Los péptidos de la invención, incluso sus sales, se administran para lograr una reducción en al menos un síntoma asociado con una infección, indicación o enfermedad, o una disminución de la cantidad de anticuerpo asociado con la indicación o enfermedad.

Las formulaciones farmacéuticas que contienen los péptidos terapéuticos de la invención pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica mediante el uso de ingredientes bien conocidos y fácilmente disponibles. Por ejemplo, el péptido puede formularse con excipientes, diluyentes, o portadores comunes, y formarse en tabletas, cápsulas, soluciones, suspensiones, polvos, aerosoles y similares. Los ejemplos de excipientes, diluyentes, y portadores que son adecuados para tales formulaciones incluyen amortiguadores, así como también rellenos y extensores tales como almidón, celulosa, azúcares, manitol, y derivados silícicos. Pueden incluirse, además, agentes de unión tales como carboximetil celulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa y otros derivados de celulosa, alginatos, gelatina, y polivinilpirrolidona. Pueden incluirse agentes de humectación tales como glicerol, agentes de desintegración tales como carbonato de calcio y bicarbonato de sodio. Pueden incluirse agentes para retardar la disolución tales como parafina. Pueden incluirse aceleradores de la resorción tales como compuestos de amonio cuaternario. Pueden incluirse agentes activos de superficie tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol. Pueden añadirse portadores de adsorción tales como caolín y bentonita. Pueden incluirse, además, lubricantes tales como talco, estearato de calcio y magnesio, y polietilglicoles sólidos. Pueden añadirse, además, conservantes.

La invención se describirá ahora a manera de ejemplo solo con referencia a las siguientes figuras:

La figura 1 muestra las secuencias de aminoácidos de cuatro péptidos de conformidad con la invención;

La figura 2 es un histograma que muestra el crecimiento de los hongos, *T. interdigitale* después de (a) 4 días y (b) 7 días de tratamiento con los péptidos de la figura 1;

La figura 3 es un histograma que muestra el crecimiento de los hongos, *T. rubrum* después de (a) 4 días y (b) 7 días con los péptidos de la figura 1;

La figura 4 es un histograma que muestra el crecimiento de los hongos, *Candida albicans*, después de (a) 24 horas y (b) 48 horas de tratamiento con los péptidos de la figura 1;

La figura 5 es un histograma que muestra los resultados de un experimento dosis-respuesta para el péptido 1 (mostrado en la figura 1) en el crecimiento de *Candida albicans* después de un tratamiento de 24 horas;

La figura 6 es una gráfica que muestra la supervivencia de *Candida* spp. a las 24 horas en presencia de un rango de dosis del péptido 4 como se muestra en la figura 1;

La figura 7 es una gráfica que muestra la supervivencia de 3 diferentes cepas de bacterias a las 24 horas en presencia de un rango de dosis del péptido 4 como se muestra en la figura 1;

La figura 8 es un histograma que demuestra el impacto sinérgico de ácido acético al 0.01% en la actividad antifúngica (contra *T. rubrum*) del péptido (1 mg/ml) el día 3 de crecimiento;

La figura 9 es un histograma que demuestra la inhibición de *T. interdigitale* y *T. rubrum* por el péptido 4;

La figura 10 es un histograma que muestra los efectos del péptido 3 y 4 en *T. interdigitale*;

La figura 11 es un histograma que muestra el efecto de ácido acético en el crecimiento de *T. interdigitale*;

La figura 12 es un histograma que muestra el efecto de polilisina en el crecimiento de *T. interdigitale*;

La figura 13 es un histograma que muestra los efectos de polilisina y poliarginina en el crecimiento de *T. rubrum*;

La figura 14 es un histograma que muestra la inhibición de *T. interdigitale* y *T. rubrum* por poli-L-arginina;

La figura 15 es un histograma que muestra el efecto de una concentración reducida de poliarginina en *T. rubrum* y *T. interdigitale*;

La figura 16 es un histograma que muestra el efecto de trímeros en el crecimiento de *T. rubrum*;

La figura 17 es un histograma que muestra el efecto del péptido 4 y NaCl en el crecimiento de *T. interdigitale*;

La figura 18 es una gráfica que muestra el efecto del péptido 4 en *Candida albicans* a mayores concentraciones de sal;

La figura 19 es un histograma que muestra los efectos de polilisina y poliarginina en la supervivencia de *Candida albicans*;

La Tabla 1 enumera los patógenos humanos bacterianos, fúngicos, parasitarios y virales envueltos que pueden tratarse con los péptidos de la invención;

La Tabla 2 detalla los péptidos que corresponden a los códigos de polímeros de aminoácidos mostrados en los Resultados y Figuras.

La invención se describirá ahora solo a manera de referencia a los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

Materiales y Métodos Reactivos

Todos los péptidos se produjeron por síntesis en fase sólida bajo contrato por Invitrogen-Evoquest, Carlsbad, CA, EUA o se obtuvieron de un proveedor de péptidos NeoMPS SA (Estrasburgo, Francia) o Sigma-Aldrich Chemical Company Ltd. (Poole, Reino Unido). Para pruebas con hongos, se preparó péptido liofilizado como una solución madre de 1,000 µg/ml en una solución tampón de ensayo. En donde se indique explícitamente en los experimentos a partir de los que se generaron las figuras 2-8 y la figura 11, se añadió ácido acético como solvente hasta una concentración final de 0.5%.

Patógenos

Se obtuvieron cepas de *Trichophyton interdigitale* (NCPF 117) y *Trichophyton rubrum* (NCPF 335) de Colección Nacional de Patógenos Fúngicos, Bristol y se mantuvieron en cultivo por transferencia a intervalos aproximadamente mensuales en inclinaciones de agar Sabuoraud y agar de dextrosa de papa a 30°C. La cepa 3179 de *Candida albicans* (obtenida de Colección Nacional de Cultivos Tipo [NCTC], Colindale) se mantuvo en Caldo Oxoid Mueller Hinton a 37°C. La cepa 8198 de *Streptococcus pyogenes*, la cepa 10642 de *Staphylococcus aureus* (resistente a metilina), y la cepa 12900 de *E. coli* 0157 se obtuvieron del NCTC, Colindale y se mantuvieron en Caldo Oxoid Mueller Hinton a 37°C.

Ensayos de Sensibilidad de Crecimiento Fúngico

Para determinar la sensibilidad de las cepas fúngicas para cada uno de los péptidos de prueba, su impacto en el crecimiento fúngico se evaluó de la siguiente manera. Se prepararon suspensiones de fragmentos de conidia e hifa de *T. interdigitale* y *T. rubrum* mediante la adición de 10 ml de Caldo de Glucosa Nutriente (NGB) (Caldo de Nutriente Oxoid que contenía 2% peso/volumen de glucosa) a un cultivo inclinado y se agitaron con espátula. La suspensión de fragmentos de conidia/hifa resultante se filtró a través de 2 capas de gasa quirúrgica estéril para remover matrices de hifa grandes y piezas de agar. 20 µl de esta suspensión (absorbancia a 540 nm de aproximadamente 0.1, correspondiente a aproximadamente 10⁶ propágulos/ml) se inocularon en cada pocillo de placas estériles de microtitulación de 96 pocillos a los que se habían añadido anteriormente 80 µl de medio nutriente (NGB) y la cantidad apropiada de solución de péptido. Los pocillos de control fueron aquellos en los que el volumen de ensayo final de 100 µl se preparó solo con medio NGB, más solvente (si es aplicable y a la misma concentración que las muestras de péptido si fuera el caso). El crecimiento de hongos en las placas se monitoreó por absorbancia a 540 nm en un lector de placas Microtek después de incubaciones de 24 horas, 4 días y 7 días a 30°C.

Ensayos de Supervivencia de Candida Albicans

Para determinar la sensibilidad de cepas fúngicas para cada uno de los péptidos, se evaluó su impacto en

supervivientes de *Candida* de la siguiente manera. Los cultivos de *C. albicans* crecieron durante 18-24h y se almacenaron después a 4°C antes de usarse. Los cultivos frescos crecidos durante la noche se centrifugaron a 2000 x g durante 10 min y se lavaron con Caldo Mueller Hinton, mediante el ajuste del número de células viables a entre 5×10^6 y 1×10^7 . La solución tampón de ensayo se preparó mediante la adición de 100 µl de medio NGB a 6.9 ml de solución tampón fosfato de sodio 10 mM, pH 7.7. Se añadieron 35 µl de solución tampón de ensayo con o sin un rango de concentraciones de péptidos a un frasco con tapa roscada de polipropileno estéril y 15 µl de inóculos de *Candida albicans* descrita anteriormente. Los frascos se incubaron a 37°C en un baño de agua durante 2 h, y el número de *Candida spp.* que sobreviven se determinó por dilución seriada en solución salina tamponada con fosfato estéril (PBS) y se sembraron en placas Petri de 9 cm que contenían agar de Sabouraud Oxoid (20 ml). Se hicieron conteos después de la incubación de estas placas a 37°C durante 18-24 h.

Ensayos de Supervivencia Bacteriana

Se crecieron la cepa 8198 de *Streptococcus pyogenes*, la cepa 10642 de *Staphylococcus aureus* (resistente a meticilina), y la cepa 12900 de *E. coli* 0157 (todas obtenidas de NCTN, Colindale) durante 18-24 h después se almacenaron a 4°C antes de usarse. Los cultivos frescos crecidos durante la noche se centrifugaron a 2000 x g durante 10 minutos y se lavaron con Caldo Mueller Hinton. Se ensayó la sensibilidad de cada uno de los cuatro péptidos como para *C. albicans* descrita anteriormente. Para *E. coli* y *S. Aureus*, el número inicial de células para el ensayo de sensibilidad de péptidos fue de 10^8 /ml y el medio usado para la enumeración fue agar Nutriente (Oxoid). *S. pyogenes* creció menos que las otras cepas en agar Mueller Hinton y así el número inicial de células para estos ensayos fue menor que el de otras cepas, a 10^6 /ml. Se determinó la supervivencia de *Str. Pyogenes* mediante el uso de Agar de Soya Triptosa Oxoid en lugar de agar Nutriente.

Resultados

Inhibición del crecimiento de *Trichophyton spp.* por los péptidos 1-4

Se cultivaron dos patógenos fúngicos dérmicos clínicamente relevantes, *Trichophyton rubrum* y *Trichophyton interdigitale*, como se describió anteriormente en la sección de materiales y métodos, en medio de crecimiento solo (cultivos de control) o en medio de crecimiento que contenía 50 µg/ml de péptido 1, 2, 3 o 4 (mostrados en la figura 1). El crecimiento de *T. interdigitale* y *T. rubrum* se evaluó por medición de la densidad óptica (absorbancia a 540 nm) después de 4 y 7 días en cultivo. En comparación con el control, muestras sin tratar, cada péptido inhibió significativamente el crecimiento de *T. interdigitale* (figura 2) y *T. rubrum* (figura 3) en el día 4 y 7. Los cultivos de control de cada cepa de prueba continuaron creciendo, como lo indicaron los aumentos en lecturas de OD, entre los días 4 y 7.

Inhibición del crecimiento y supervivencia de *Candida spp.* por los péptidos 1-4

Se cultivó la levadura *Candida albicans*, como se describió anteriormente en la sección de materiales y métodos, en medio de crecimiento solo (cultivos de control) o en medio de crecimiento que contenía 50 µg/ml o 100 µg/ml y 300 µg/ml o 500 µg/ml de péptido 1, 2, 3 o 4. El crecimiento de *C. albicans* se evaluó midiendo la densidad óptica (absorbancia a 540 nm) después de 24 h (figura 4a) y 48 h (figura 4b) en el cultivo. En comparación con el control, muestras sin tratar, cada péptido inhibió significativamente el crecimiento de *C. albicans* en forma dependiente del tiempo y de la dosis. La dependencia de la dosis de la inhibición del crecimiento se confirmó adicionalmente en experimentos en los que el crecimiento de *C. albicans* se evaluó ópticamente después de 24 h en cultivo bajo condiciones de control (medio de crecimiento solo) o en presencia de un rango de concentraciones del péptido 1, de 50 µg/ml a 500 µg/ml (figura 5). En un experimento separado, la supervivencia de *C. albicans* se evaluó después de 18-24 h en cultivos crecidos en el medio solo (controles) o aquellos que incluyen un rango de concentraciones del péptido 4 que abarca de 1 µg/ml a 1000 µg/ml (figura 6). La supervivencia de los organismos *C. albicans*, evaluada por conteos de viabilidad después de 24 horas en cultivo, disminuyó en una forma dependiente de la dosis (figura 6).

Inhibición de la Supervivencia Bacteriana por el péptido 4

Se expusieron tres patógenos bacterianos clínicamente relevantes, *E. coli* 0157, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) y *Streptococcus pyogenes*, como se describió anteriormente en la sección de materiales y métodos, a un rango de concentraciones del péptido 4. Después de un periodo de 3 h, las muestras de cada cultivo bacteriano se transfirieron a placas de medios de crecimiento en fase sólida apropiadas y se evaluó el número de colonias viables en muestras de control (medio de crecimiento solo) y tratadas (medio de crecimiento que contenía péptido 4) después de 18-24 h. Después de 3h de exposición, el péptido 4 inhibió significativamente la supervivencia de cada cepa bacteriana (figura 7) en comparación con los cultivos de control, sin tratar, en una forma dependiente de la dosis.

El ácido acético mejora la actividad antifúngica del péptido 4

Como ambos medios, de control (sin péptido) y de prueba (que contenían el péptido 1, 2, 3, o 4) en los experimentos mostrados en las figuras 2 y 3 contenían ácido acético al 0.5% como solvente de péptidos (detallado en la sección de materiales y métodos), se estableció un experimento separado para evaluar si el ácido acético por sí solo podría jugar un papel en la actividad del péptido y/o la supervivencia fúngica. Para este fin, se establecieron experimentos de crecimiento de *T. rubrum* como en la sección de métodos y materiales, con medio de crecimiento solo, medio de crecimiento que contenía solo ácido acético al 0.01%, medio de crecimiento que contenía 1 mg/ml de péptido 4 y medio de crecimiento que contenía 1 mg/ml de péptido 4 más ácido acético al 0.01%. El crecimiento de los hongos se determinó por OD como se describió anteriormente después de 3 días en cultivo. Como se esperaba el péptido 4 inhibió el crecimiento de *T. rubrum*, el ácido acético al 0.1% solo no tuvo efecto significativo en el crecimiento de *T. rubrum* (figura 8), pero cuando se incluyó en el medio con péptido 4, la presencia de ácido acético al 0.1% inhibió significativamente el crecimiento de *T. rubrum* más que 1 mg/ml de péptido 4 solo.

Inhibición del crecimiento de *T. interdigitale* y *T. rubrum* por el Péptido 4

Los efectos inhibitorios del péptido 4 en el crecimiento de *Trichophyton* spp. se determinó por un ensayo de crecimiento fúngico como en los materiales y métodos. *T. rubrum* y *T. interdigitale* se cultivaron en medio solo o en medio que contenía 3 concentraciones diferentes de péptido 4. No hubo ácido acético presente en ninguna de las muestras. Los controles de medio solo se usaron para ilustrar la absorbancia de fondo del medio. El crecimiento de los hongos se determinó por la OD como se describió anteriormente después de 96 horas de incubación a 30°C. Como se muestra en la figura 9, estos ensayos confirmaron el efecto inhibitorio del péptido 4 en el crecimiento de ambas especies de hongos, siendo *T. interdigitale* consistentemente más susceptible a los efectos inhibitorios del tratamiento con péptido 4 que *T. rubrum*. El crecimiento de *T. interdigitale* se inhibió a concentraciones de péptido de 0.55 mg/ml.

Efectos de los péptidos 3 y 4 en el crecimiento de *T. interdigitale*

Se evaluó el potencial antifúngico del péptido 3 y del péptido 4 en *T. interdigitale*. Los ensayos de inhibición del crecimiento se realizaron como en los materiales y métodos en ausencia de ácido acético. Como los péptidos 1-3 son altamente hidrofóbicos y por lo tanto insolubles sólo se habían probado anteriormente contra *Trichophyton* spp. en ácido acético como solvente. Cuando crecieron cultivos de *T. interdigitale* durante 7 días en presencia de péptido 3, péptido 4 o medio solo sin solvente de ácido acético y se midió el crecimiento por OD, se observó que el péptido 4 inhibió significativamente el crecimiento fúngico (figura 10), mientras que el péptido 3 no mostró actividad inhibitoria (figura 10). Esta mayor actividad del péptido catiónico 4 con respecto al péptido hidrofóbico 3 en ausencia de ácido acético al 0.5 % sugirió una contribución significativa del ácido acético en la actividad observada anteriormente para los péptidos hidrofóbicos.

Efecto del ácido acético en el crecimiento de *T. interdigitale*

La inhibición del crecimiento de *T. interdigitale* por el ácido acético se evaluó mediante el establecimiento de experimentos de crecimiento fúngico como en la sección de materiales y métodos. Los cultivos de *T. interdigitale* crecieron sin tratar o tratados con 3 concentraciones diferentes de ácido acético a 30 °C durante 96 horas (figura 11). Esto ilustra que hay un efecto significativo del ácido acético al 0.5 %, la misma concentración que se usó con los péptidos 1-4 anteriormente como solvente. Este experimento junto con la falta de actividad del péptido 3 en ausencia de ácido acético sugiere que el péptido 4 es el compuesto más activo contra *Trichophyton* spp.

Efecto de la Poli-L-Lisina en el crecimiento de *T. interdigitale*

Como el péptido 4 es un péptido altamente catiónico que comprende residuos de lisina y arginina, la actividad antifúngica de formas poli-L de estos aminoácidos se probó contra *T. interdigitale* mediante el uso de ensayos de inhibición del crecimiento como se detalló en materiales y métodos en ausencia de ácido acético. Se establecieron cultivos de control, sin tratar de *T. interdigitale* y los que contenían entre 1 mg/ml y 50 µg/ml de moléculas de poli-L-lisina con 27-100 residuos y 100-200 residuos de longitud. El crecimiento de *T. interdigitale* en cada cultivo se evaluó después de 96 horas a 30 °C. Ambos tamaños de moléculas de poli-L-lisina inhibieron el crecimiento de *T. interdigitale* (figura 12) pero mientras que la molécula más grande inhibió el crecimiento a todas las concentraciones probadas, la actividad inhibitoria se observó con la molécula de 27-100 aminoácidos de longitud solo a mayores concentraciones (figura 12). Esto sugiere que los efectos de inhibición del crecimiento de lisina en *Trichophyton* spp. depende tanto del tamaño como de la dosis.

Efectos de Poli-L-Arginina y Poli-L-lisina en el crecimiento de *T. rubrum*

La actividad antifúngica de poli-L-arginina versus poli-L-lisina se probó entonces contra *T. rubrum*. La inhibición del crecimiento se determinó como en los materiales y métodos en ausencia de ácido acético. *T. rubrum* se cultivó en medio solo, en medio que contenía Poli-L-Arginina (28-86 aminoácidos de longitud) y Poli-L-lisina (100-200 aminoácidos de longitud). También se estableció un solo medio de control sin inocular. Los cultivos se mantuvieron y se

monitoreó el crecimiento durante 96 horas a 30°C. Tanto la Poli-L-Arginina como la Poli-L-lisina inhibieron el crecimiento de *T. rubrum* (figura 13). La Poli-L-Arginina fue más activa en su impacto inhibitorio contra *T. rubrum* que la Poli-L-lisina cuando se probó en dosis equivalentes, inhibiendo totalmente el crecimiento a 1 mg/ml (figura 13).

5 Inhibición de *T. interdigitale* y *T. rubrum* por poli-L-Arginina

La inhibición del crecimiento de *Trichophyton* spp. por Poli-L-Arginina se probó mediante el establecimiento de experimentos de crecimiento fúngico como en la sección de materiales y métodos. Los cultivos de *T. rubrum* y *T. interdigitale* crecieron cada uno en medio solo o en medio que contenía 3 concentraciones diferentes de Poli-L-Arginina. No hubo ácido acético en ninguna de las muestras. Se usaron medios de control para ilustrar la absorbancia de fondo de los medios. El crecimiento de los hongos se determinó por la OD como se describió anteriormente después de 96 horas de incubación a 30 °C (figura 14). Se observa que la poliarginina es activa contra ambas especies de hongos hasta 0.55 mg/ml (figura 14).

15 Efecto de la reducción de la concentración (100 µg/ml) de poliarginina en *T. rubrum* y *T. interdigitale*

La inhibición del crecimiento de *Trichophyton* spp. se probó mediante el establecimiento de experimentos de crecimiento fúngico como en la sección de materiales y métodos. Los cultivos de *T. rubrum* y *T. interdigitale* crecieron cada uno sin tratar o tratados con una sola concentración de poliarginina (100 µg/ml), sin ácido acético presente en ninguna de las muestras. Los controles de medios se usaron para ilustrar la absorbancia de fondo de los medios. El crecimiento de los hongos se determinó por la OD como se describió anteriormente después de 96 horas de incubación a 30 °C (figura 15). La reducción de la concentración conllevó a una pérdida de la actividad, esto ilustra el efecto de la dosis de la poliarginina en *Trichophyton* spp.

25 El efecto de trímeros de péptidos (3 aminoácidos) en el crecimiento de *T. rubrum*

Se probó la actividad de trímeros de péptidos de poli-L-Lisina, poli-L-Arginina, poli-L-Histidina y poli-L-Triptófano en el crecimiento de *T. rubrum*. La inhibición del crecimiento se estableció como en los materiales y métodos y *T. rubrum* se dejó sin tratar o se expuso a 2 mg/ml de cada uno de los trímeros. Los cultivos se mantuvieron durante 96 horas a 30 °C. Se midió el crecimiento fúngico por OD y los resultados se mostraron como un porcentaje del crecimiento en el cultivo sin tratar (figura 16). Poli-L-arginina fue el péptido más activo contra *T. rubrum* con solo un polipéptido de 3 aminoácidos requerido para provocar una reducción significativa en el crecimiento de *T. rubrum*.

Efecto del Péptido 4 (1.2 mg/ml) y NaCl en el crecimiento de *T. interdigitale*

Se investigó el impacto de varias concentraciones de sal en la actividad antifúngica del péptido 4 hacia *T. interdigitale*. Los ensayos de inhibición del crecimiento de *T. interdigitale* se establecieron como en los materiales y métodos en ausencia de ácido acético. Los cultivos se dejaron sin tratar o se expusieron al péptido 4 más un rango de concentraciones de NaCl de 100 mM a 500 mM. Los cultivos de *T. interdigitale* se mantuvieron durante 96 h a 30°C y se evaluó el crecimiento por OD como se describió anteriormente (figura 17). La actividad antifúngica del péptido 4 no se afectó por las concentraciones de sal cercanas o en exceso a las encontradas bajo condiciones fisiológicas (figura 17). Se ha reportado bien que las actividades antimicrobianas de las β-defensinas endógenas inhiben aún a bajas concentraciones de sal.

Efecto del Péptido 4 contra *Candida albicans* a altas concentraciones de sal

La supervivencia de *C. albicans* se evaluó como se detalló en los métodos y materiales seguido por una incubación de 2 h a 37°C con un rango de concentraciones del péptido 4. Se introdujeron dos concentraciones de NaCl en el medio de crecimiento para determinar el impacto de las condiciones fisiológicas y de alto contenido de sal (conocidas por inhibir la actividad del péptido β-defensina endógena). Se observó una actividad de aniquilación significativa del péptido 4 aún a concentraciones de sales muy altas (figura 18). Cuando la concentración del péptido 4 aumenta puede verse que el impacto de la mayor concentración de sal se reduce (figura 18). Por lo tanto, la actividad del péptido 4 no se inhibe por las sales.

Actividad de Poli-L-Lisina, Poli-D-Lisina y Poli-D-Arginina contra *Candida albicans*

La actividad antifúngica de poli-L-Arginina versus y poli-L-Lisina versus poli-D lisina se evaluó con el fin de determinar cuál de estas variantes de péptidos demostraba actividad mejorada contra *Candida albicans*. *Candida* spp. se incubó como se describió en la sección de materiales y métodos durante 2 horas a 37°C en presencia de 100 µg/ml, 1 mg/ml y 10 mg/ml de poli-D-lisina, poli-L-lisina y poli-L-arginina. Se evaluó la supervivencia como se detalló anteriormente y se demostró el aumento de la actividad antifúngica de poli-L-arginina con respecto a la poli-L-lisina (figura 19). También se demostró que la poli-D-lisina tiene actividad antifúngica muy similar a la poli-L-lisina.

Reivindicaciones

1. Un péptido, o sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana en donde el péptido consiste en entre 100 y 200 aminoácidos lisina contiguos.
2. Un péptido, o sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de una infección fúngica en donde el péptido consiste en entre 100 y 200 aminoácidos lisina contiguos.
3. El péptido para usar según se reivindica en la reivindicación 1 en donde la infección bacteriana es provocada por una bacteria de un género seleccionado del grupo que consiste en: *Staphylococcus* spp.; *Staphylococcus aureus*; *Staphylococcus epidermidis*; *Enterococcus* spp.; *Enterococcus faecalis*; *Streptococcus pyogenes*; *Listeria* spp.; *Pseudomonas* spp.; *Mycobacterium* spp.; *Mycobacterium tuberculosis*; *Enterobacter* spp.; *Campylobacter* spp.; *Salmonella* spp.; *Streptococcus* Grupo A o B; *Streptococcus pneumoniae*; *Helicobacter* spp.; *Helicobacter pylori*; *Neisseria* spp.; *Neisseria gonorrhoea*; *Neisseria meningitidis*; *Borrelia burgdorferi*; *Shigella* spp.; *Shigella flexneri*; *Escherichia coli*; *Haemophilus* spp.; *Haemophilus influenzae*; *Chlamydia* spp.; *Chlamydia trachomatis*; *Chlamydia pneumoniae*; *Chlamydia psittaci*; *Francisella tularensis*; *Bacillus* spp.; *Bacillus anthracis*; *Clostridia* spp.; *Clostridium botulinum*; *Yersinia* spp.; *Yersinia pestis*; *Treponema* spp.; *Burkholderia* spp.; *Burkholderia mallei*; *Burkholderia pseudomallei*.
4. El péptido para usar según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 en donde la infección es una infección tópica.
5. El péptido para usar según se reivindica en la reivindicación 4 en donde la infección es una infección de la piel.
6. El péptido para usar según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 en el tratamiento de una herida.
7. El péptido para usar según se reivindica en la reivindicación 6 en donde la herida es un corte o una quemadura.
8. El péptido para usar según se reivindica en las reivindicaciones 1 o 3 en el tratamiento de una úlcera.
9. El péptido para usar según se reivindica en la reivindicación 2 en donde la infección fúngica es provocada por un hongo de un género seleccionado del grupo que consiste en: *Candida* spp., (por ejemplo *C.albicans*), *Epidermophyton* spp., *Exophiala* spp., *Microsporium* spp., *Trichophyton* spp., (por ejemplo *T.rubrum* y *T.interdigitale*), *Tinea* spp., *Aspergillus* spp., *Blastomyces* spp., *Blastoschizomyces* spp., *Coccidioides* spp., *Cryptococcus* spp., *Histoplasma* spp., *Paracoccidiomyces* spp., *Sporotrix* spp., *Absidia* spp., *Cladophialophora* spp., *Fonsecaea* spp., *Phialophora* spp., *Lacazia* spp., *Arthrographis* spp., *Acremonium* spp., *Actinomyces* spp., *Apophysomyces* spp., *Emmonsia* spp., *Basidiobolus* spp., *Beauveria* spp., *Chrysosporium* spp., *Conidiobolus* spp., *Cunninghamella* spp., *Fusarium* spp., *Geotrichum* spp., *Graphium* spp., *Leptosphaeria* spp., *Malassezia* spp., *Mucor* spp., *Neotestudina* spp., *Nocardia* spp., *Nocardiosis* spp., *Paecilomyces* spp., *Phoma* spp., *Piedraia* spp., *Pneumocystis* spp., *Pseudallescheria* spp., *Pyrenochaeta* spp., *Rhizomucor* spp., *Rhizopus* spp., *Rhodotorula* spp., *Saccharomyces* spp., *Scedosporium* spp., *Scopulariopsis* spp., *Sporobolomyces* spp., *Syncephalastrum* spp., *Trichoderma* spp., *Trichosporon* spp., *Ulocladium* spp., *Ustilago* spp., *Verticillium* spp., *Wangiella* spp.
10. El péptido para usar según se reivindica en la reivindicación 2 o 9 en donde la infección fúngica es una infección sistémica.
11. El péptido para usar según se reivindica en las reivindicaciones 2 o 9 en donde la infección fúngica es una infección por levaduras.
12. El péptido para usar según se reivindica en la reivindicación 11 en donde la infección fúngica es provocada por un patógeno fúngico del género *Candida* spp.
13. El péptido para usar según se reivindica en la reivindicación 2 o 9 en donde la infección es una infección por dermatofitos.

Péptido 1	Hidrofobicidad +9.24	Carga Neta 0
GGGGGGGCGGGGGGCGGGGCGGGGGGGGGCGGGGGGCCGG		
Péptido 2	Hidrofobicidad +67.04	Carga Neta 0
LLLLLLCLLLLLCLLLLCLLLLLLLLLCLLLLLLCCLL		
Péptido 3	Hidrofobicidad +38.14	Carga Neta 0
GLGLGLCLGLGLGCLGLCLGLGLGLGLCGLGLGLCCLG		
Péptido 4	Hidrofobicidad -27.64	Carga Neta +36
KRKRKRKCRKRKRRCRKRKCKRKRKRKRKCRKRKRKCCRRKK		

Figura 1

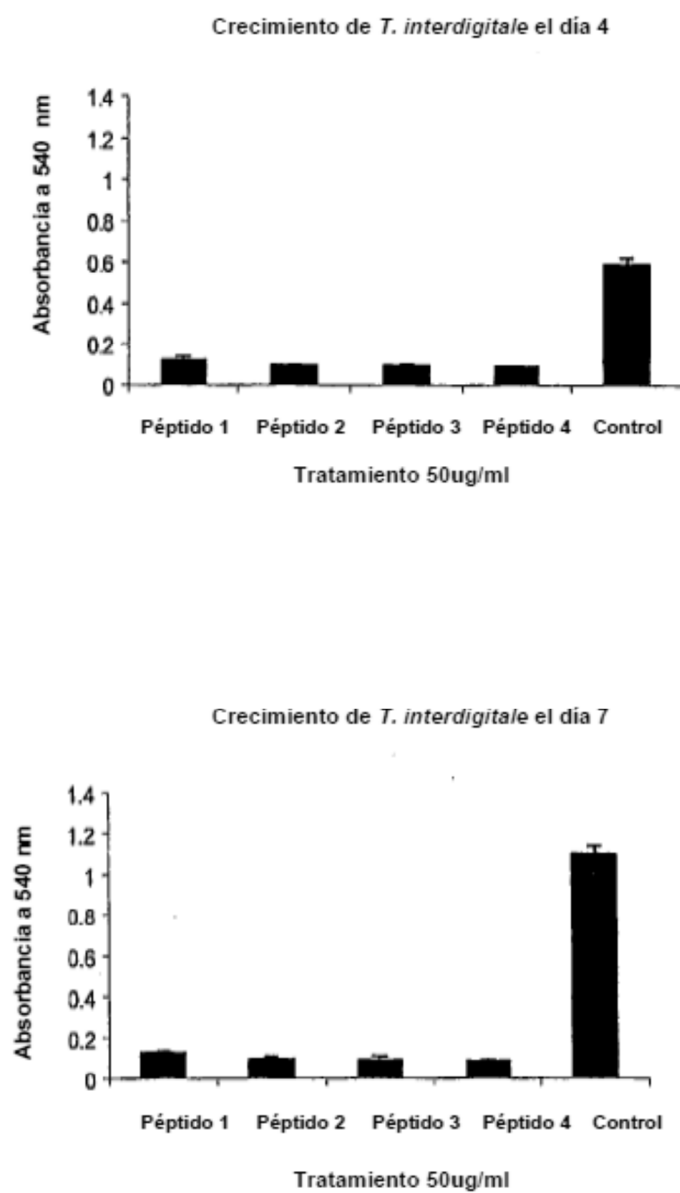


Figura 2

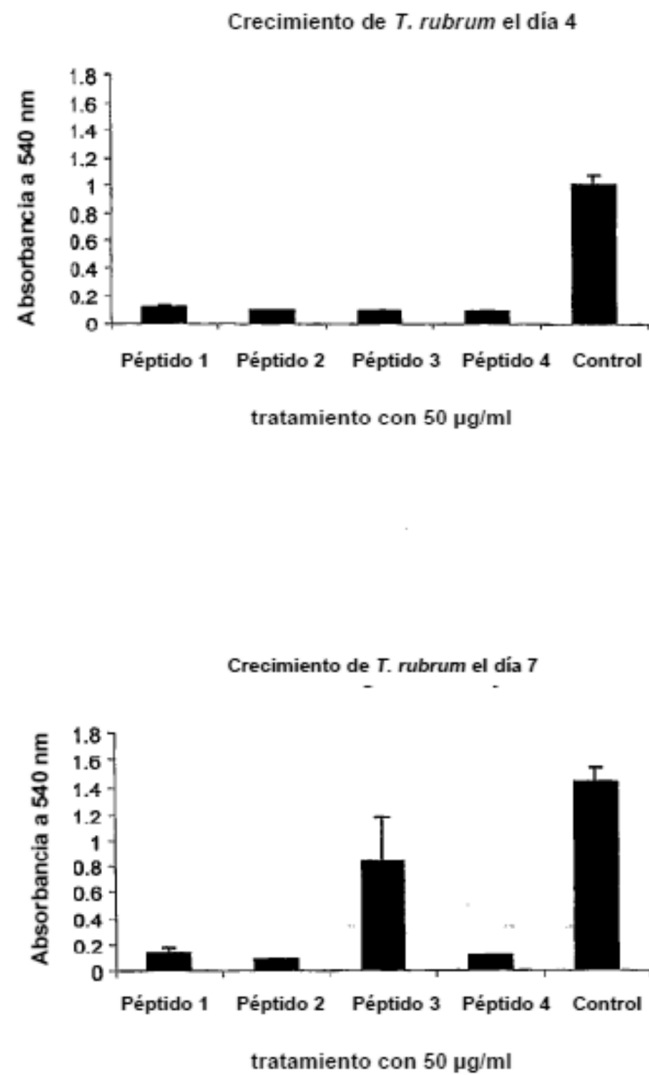


Figura 3

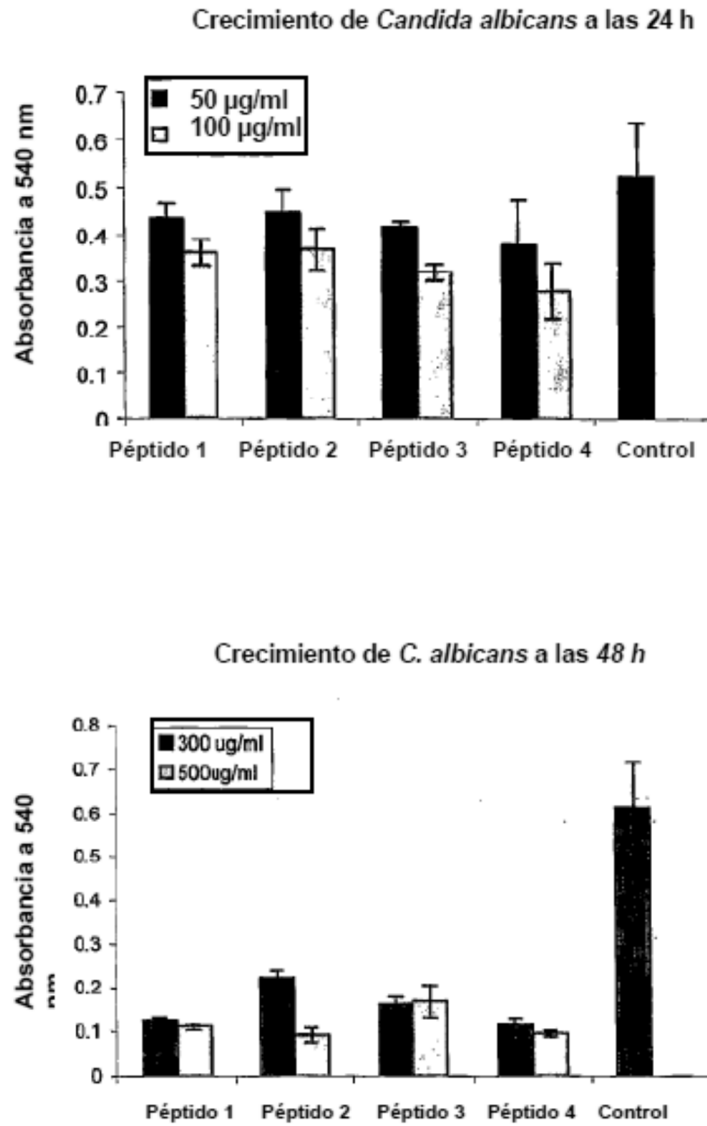


Figura 4

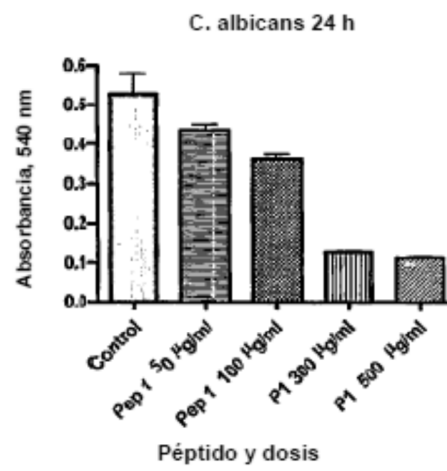


Figura 5

Figura 6

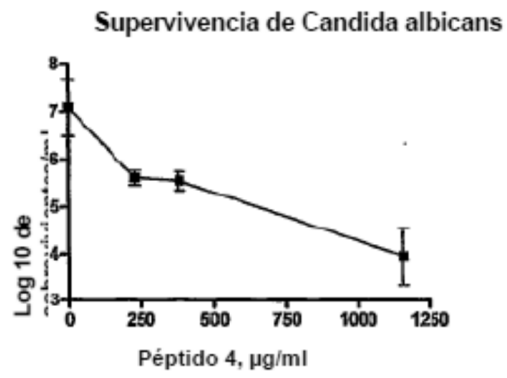
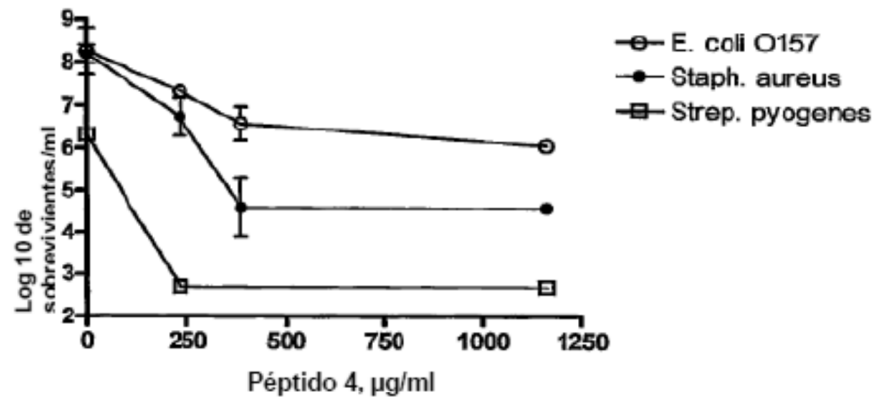


Figura 7



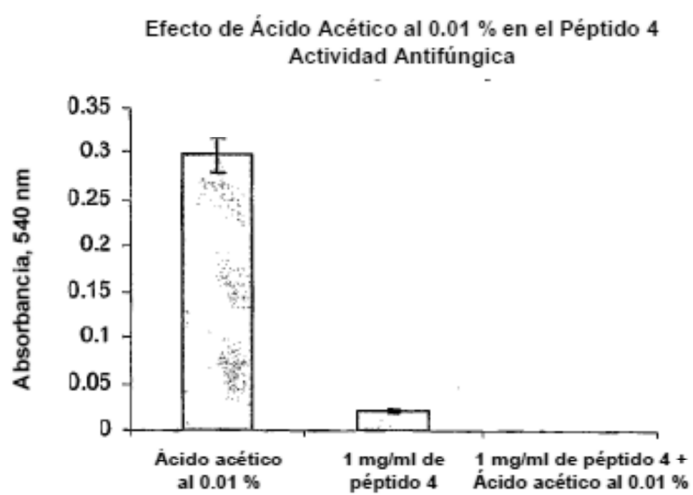


Figura 8

Inhibición de *T. interdigitale* y *T. rubrum* por
Pep 4

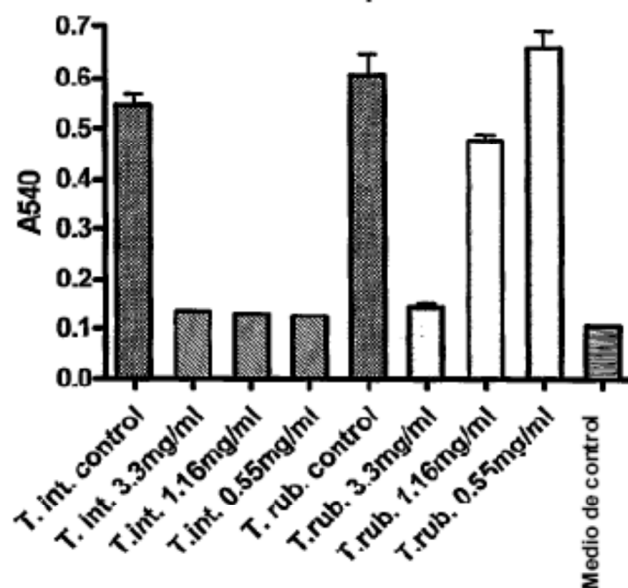


Figura 9

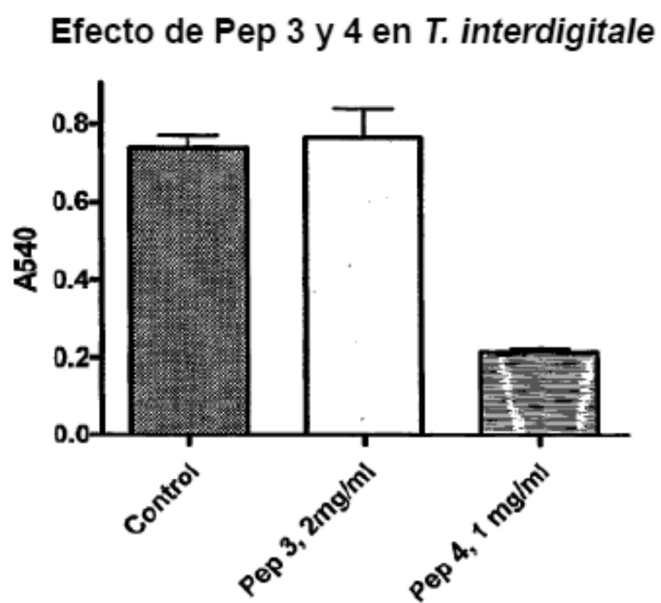


Figura 10

Efecto de ácido acético en el crecimiento de *T. interdigitale*

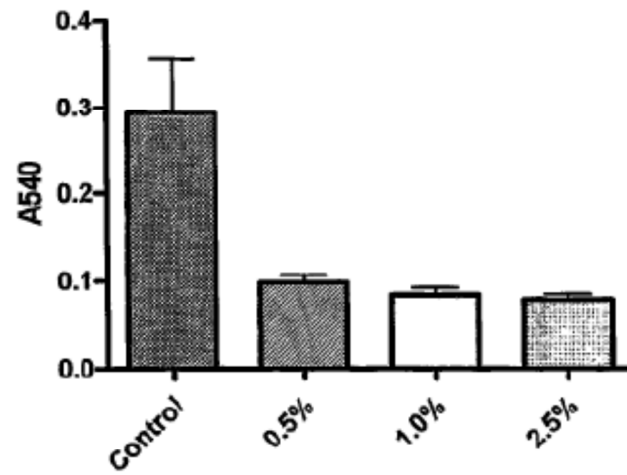


Figura 11

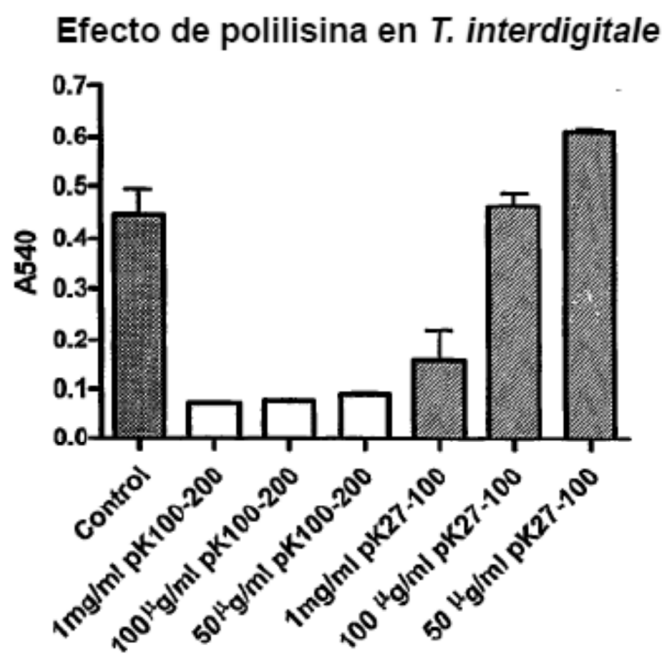


Figura 12

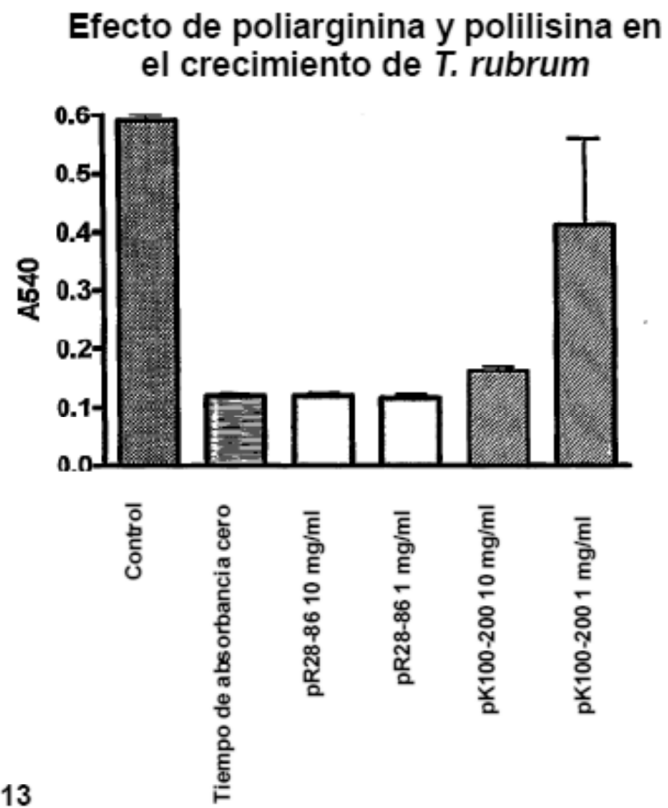


Figura 13

Inhibición de *T. interdigitale* y *T. rubrum* por
poliarginina (pK28-86)

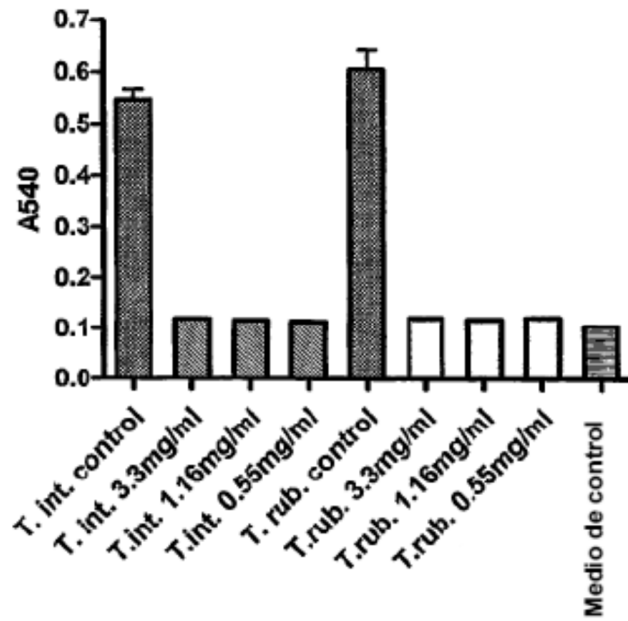


Figura 14

Efecto de la reducción de la concentración (100 µg/ml) de poliarginina en *T. rubrum* y *T. interdigitale*

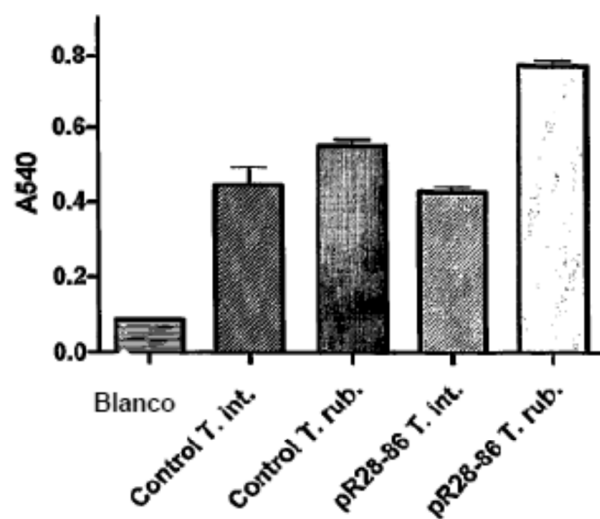


Figura 15

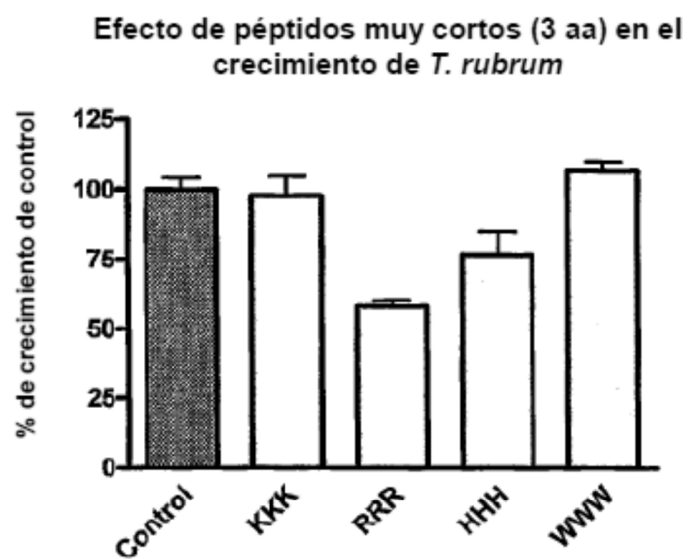


Figura 16

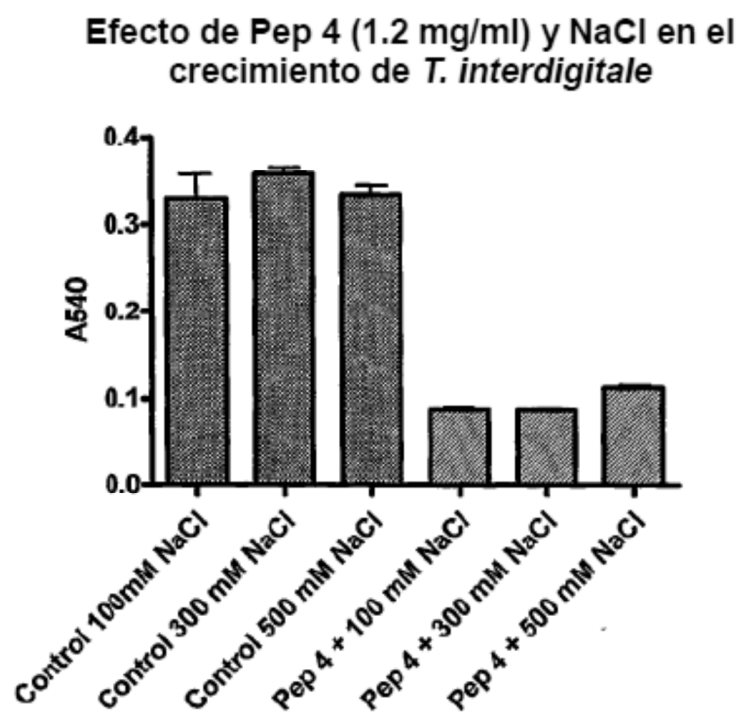


Figura 17

Actividad de Pep 4 hacia *Candida albicans* a
mayores concentraciones de sal

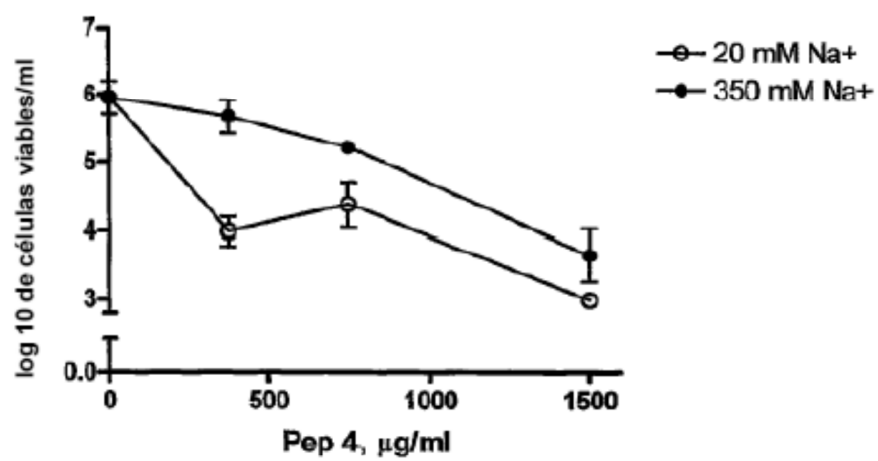


Figura 18

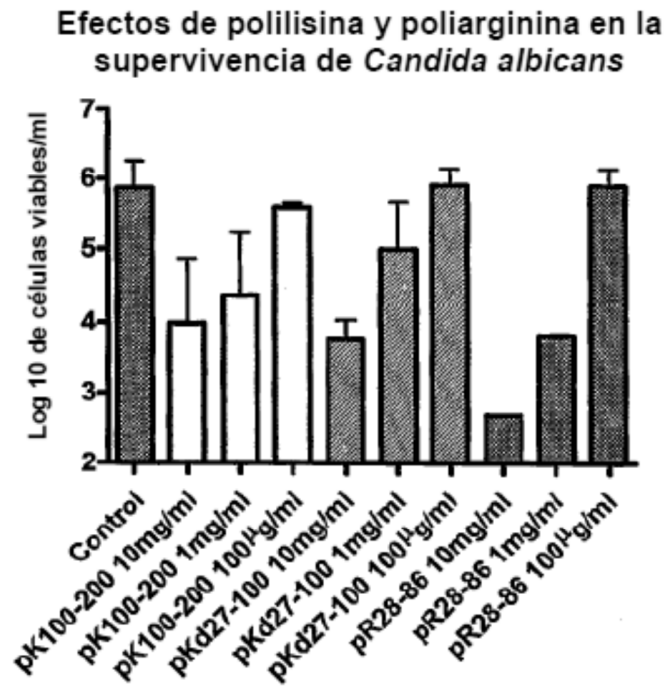


Figura 19

Tabla 1

Lista no exclusiva de Patógenos Bacterianos humanos

Género	Especie	Comentarios
Ablotropho	defectiva	
	elegans	
Achromobacter	alcaligenes	
Acidaminococcus	fermentans	
Acinetobacter	baumannii	
	calcoaceticus	
	lowffii	
	haemolyticus	
Actinobacillus	aetiomycetemcomitans	
Actinomadura	madurae	
	pelletieri	
	dassonville	
Actinomyces	israelii	
	gerencseriae	
	pyogenes	
	naeslundii	
	bernardiae	
	neuii	
	radinae	
	turicensis	
	propinicus	
Aerococcus	urinae	
	viridans	
Aeromonas	hydrophila	
	veroniae	
	caviae	
Alcaligenes	xilososidans	
	dentrificans	
	faecalis	
Anaerovibrio	lipolytica	
Arcanobacterium	pyogenes	
	haemolyticum	
Arthrobacter	globiformis	
	creatinolyticus	
	cumminsii	
	woluensis	
Bacillus	antracis	
	cereus	
	brevis	
	subtilis	
	licheniformis	
	macerans	
	alvei	
	megaterium	
	pumilis	
	coagulans	

	laterosporus	
	thuringiensis	
	sphaericus	
	circulans	
Bacteroides	fragilis	
	vulgatus	
	forsythus	
	buccae	
	gingivalis	
	ureolyticus	
	gracilis	
	tectum	
Bartonella	quintana	
	henselae	
	bacilliformis	
	washoensis	
	clarridgeiae	
	elizabethae	
Bordatella/	avium	
Bordatella	hinzii	
	pertussis	
	parapertussis	
	bronchiseptica	
	petrii	
Borrelia	hermsii	
	turicatae	
	burgdorferi	
	recurrentis	
	duttonii	
	garinii	
	afzelii	
	japonica	
	andersonii	
Brachyspira	hyodysenteriae	
	pilosicoli	
Brucella	abortus	
	melitensis	
	suis	
	canis	
Burkholderia	Mallei	
	cepacia	
	pseudomallei	
	multivorans	
	stabilis	
	gladioli	
	vietnamiensis	
	ambifaria	
	fungorum	
Calymmatobacterium	granulomatis	
Campilobacter	Fetus	

	jejuni	
	coli	
	lari	
	hyointestinalis	
	mucosalis	
	concisus	
	sputorum	
	upsaliensis	
	curvus	
	rectus	
	hominis	
Capnocytophaga	canimorsus	
	gingivalis	
	ochracea	
	cynodegmi	
Cardiobacterium	hominis	
	vulvarum	
Catonella	morbi	
Chlamydia	trachomatis	
	pneumoniae	
	psittaci	
Chryseobacterium	meningosepticum	
Citrobacter	freundii	
	diversus	
Clostridium	botulinum	
	difficile	
	tetani	
	perfringens	
	butyricum	
	diphtheriae	
	sordelli	
	septicum	
	tertium	
	clostridioforme	
	inocuum	
	ramosum	
	coccoides	
Corynebacterium	diphtheriae	
	ulcerans	
	minutissimum	
	pseudotuberculosis	
	pseudodiphtheriticum	
	xerosis	
	jeikeium	
	parvum	
	macginleyi	
	amycolatum	
Coxiella	burnetii	
Dermabacter	hominis	
Desulfovibrio	desulfuricans	

	fairfieldensis	
	vulgaris	
	salexigens	
	africanus	
	gigas	
	baculatus	
	sapovorans	
	baarsii	
	thermophilus	
	gabonensis	
	piger	
	profundus	
	aosteriae	
	burkinensis	
	longus	
	orale	
	aespoeensis	
Dialister	pneumocintes	
	invisus	
Dolosicoccus	paucivorans	
Dolosigranulum	pigrum	
Edwardsiella	tarda	
	hoshinae	
Eggethella	lenta	
Ehrlichia	sennetsu	
	chaffeensis	
	phagocytophila	
	ewingii	
	canis	
Eiikinea	corrodens	
Empedobacter	brevis	
Enterobacter	cloacae	
	agglomerans	
	aerogenes	
	sakazakii	
Enterococcus	faecalis	
	faecium	
	gallinarum	
	casseliflavus	
	flavescens	
	gilvus	
	hirae	
	pallens	
	raffinosis	
	solitarius	
Erysipelothrix	rhusiopathiae	
Escherichia	coli	
	fergusonii	
	taylorae	
	hermanii	

	vulneris	
Eubacterium	brachy	
	timidum	
	nodatum	
	saphenum	
	aerofaciens	
	lentum	
Facklamia	languida	
	sourekii	
	ignavia	
	hominis	
Filifactor	alocis	
	villosus	
Flavimonas	oryzihabitans	
Flavobacterium	meningosepticum	
	breve	
	scophtalmum	
	johnsoniae	
Fluoribacter	bozemaniae	
Francisella	tularensis	
	philomiragia	
Fusobacterium	necrophorum	
	nucleatum	
Gardnerella	vaginalis	
Gemella	morbillorum	
	haemolysans	
	bergeriae	
	sanguinis	
Globicatella	Sanguis	
	sanguinius	
	sulfidifaciens	
Granulicatella	Elegans	
	adiacens	
Haemophilus	influenzae	
	parainfluenzae	
	ducreyi	
	aegyptus	
	paraphrophilus	
	aphrophilus	
Hafnia	Alvei	
Helibobacter	Pylori	
	Cinaedi	
	fennelliae	
	Rappini	
	heilman(n)ii	
	pullorum	
	Bilis	
	hepaticus	
	westmeadii	
	canadensis	

	typhlonius	
Helococcus	kunzii	
Ignavigranum	ruoffiae	
Inquilinus	limosus	
Kingella	kingae	
	dentrificans	
Klebsiella	pneumoniae	
	agglomerans	
	oxytoca	
Kytococcurts	schroeter	
Lactobacillus	rhamnosus	
Lactococcus	Lactis	
Legionella	pneumophila	
	Anisa	
	sainthelensi	
	birminghamensis	
	micdadei	
	dumofii	
	longbeachae	
	cincinattiensis	
	bozemanii	
	gormanii	
	macehenii	
	tusconensis	
	feelii	
	hackeliae	
	oakridgensis	
	lansingensis	
	israelensis	
	jordansis	
	wadsworthii	
Letospira	Biflexa	
	borgpetersenii	
	interrogans	
	kirschneri	
	noguchii	
	santarosai	
	Weillii	
	wolbachii	
	Inadai	
	Meyeri	
	ivanovii	
Leptotrichia	aminionii	
	buccalis	
	sanguinegans	
Leuconostoc	mesenteroides	
	pseudomesenteroides	
Listeria	monocytogenes	
	Ivanovii	
Megasphaera	micronuciformis	

	elsdenii	
Micrococcus	luteus	
Micropolyspora	faeni	
Mobiluncus	mulieris	
	Curtisii	
Moraxella	lacunata	
	nonliquefaciens	
	catarrhalis	
	influenzae	
Morganella	morganii	
Mycobacterium	tuberculosis	
	ulcerans	
	avium	
	intracellulare	
	marin(ar)um	
	leprae	
	kansasii	
	scrofulaceum	
	chelonae	
	bovis	
	africanum	
	microtii	
	fortuitum	
	hominis	
	pneumoniae	
	malmoense	
	paratuberculosis	
	simiae	
	szulagi	
	xenopi	
Mycoplasma	pneumoniae	
	genitalium	
	hominis	
	pulmonis	
	caviae	
Myroides	odoratus	
	odoratimimus	
Neisseria	meningitides	
	gonorrhoeae	
	lactamica	
	mucosa	
Nocardia	caviae	
	asteroides	
	brasiliensis	
	vaccinii	
	africana	
	veterana	
	arthritidis	
	anaemiae	
	farcinica	

	nova	
	otitidiscavarium	
Orientia	Tsutsugamuchi	
Pandoraea	pneumonicola	
	sputorum	
	apista	
	pnomenusa	
Pasteurella	multocida	
	pneumotrophica	
	bettyae	
	canis	
	dagmatis	
	gallinarum	
	haemolytica	
	stomatis	
Pediococcus	acidilactici	
	pentosaceus	
Peptostreptococcus	magnus	
	anaerobius	
	micros	
	vaginalis	
	assaccharolyticus	
	tetradius	
	prevotti	
Photorhabdus	luminescens	
	asymbiotica	
Plesiomonas	shigelloides	
(Plesiomonas)		
Porphyromonas	gingivalis	
	levii	
	uenonsis	
Prevotella	melaninogenica	
	intermedia	
	bivia	
	heparinolytica	
	nigrescens	
	oris	
	disiens	
Propionibacterium	acnes	
	propionicus	
Proteus	mirabilis	
	vulgaris	
	penneri	
Providencia	alcalifaciens	
	rettgeri	
	stuartii	
Pseudomonas	aeruginosa	
	fluorescens	
	putida	
	mendonica	

	alcaligenes	
	pickettii	
	maltophila	
	cepacia	
	mallei	
	pseudomallei	
	oryzihabitans	
	stutzeri	
	putrefaciens	
Ralstonia	pickettii	
	mannitolilytica	
Rhizobium	radiobacter	
	massiliae	
Rhodococcus	equi	
Rickettsia	tsutugamuchi	
	conorii	
	prowazekii	
	rickettsii	
	akari	
	japonica	
	austral(ens)is	
	typhi	
	monoglotimonae	
	felis	
	parkeri	
	helvetica	
	cañada	
	montana	
	sennetsu	
Rochalimaea	quintana	
Roseomonas	gilardii	
	fauriae	
	mucosa	
Rothia	dentocariosa	
Salmonella	typhi	
	arizonae	
	enteritidis	
	paratyphi	
	typhimurium	
	enterica	
	dublin	
	choleraesuis	
Selenomonas	sputagena	
Serpulina	hyodysenteriae	
	pilosicoli	
	murdochii	
Serratia	marcesans	
	liquefaciens	
Shigella	flexneri	
	boydii	

	dysenterizae	
	sonnei	
Sneathia	sanguinegens	
Staphylococcus	aureus	
	epidermidis	
	saphrophyticus	
	lugdunensis	
	haemolyticus	
	warneri	
	schleferi	
	intermedius	
Stenotrophomonas	maltoiphilia	
Streptobacillus	moniliformis	
Streptococcus	pneumoniae	
	gordonii	
	gallolyticus	
	pyogenes	
	mutans	
	sanguis	
	iniae	
	agalactiae	
	faecalis	
	suis	
	equisimilis	
	bovis	
	salivarius	
	mitis	
	Grupo milleri	
	Grupo A, B, C, D, F, G, R	
	Tipo α , β , γ	
Streptomyces	somaliensis	
Streptophomonas	maltoiphilia	
Thermoactinomyces	sacchari	
	vulgaris	
	dichotomicus	
Thermonospora	viridis	
Treponema	carateum	
	pallidum	que incluye la subespecie Pertenuae y endemicum
	pertenue	
	denticola	
Tropheryma	whippelii	
Ureaplasma	urealyticum	
	parvum	
Vagococcus	fluvialis	
Veillonella	montpellierensis	
	parvula	
	alcalescens	
Weissella	confusa	
	cibaria	
Vibrio	cholerae	

	parahaemolyticus	
	vulnificus	
	alginolyticus	
	mimicus	
	hollisae	
	fluvialis	
	damsella	
	fumisii	
	metchnikovii	
Yersinia	pestis	
	enterocolitica	
	pseudotuberculosis	

Tabla 1 (Continuación)

Lista no exclusiva de patógenos fúngicos humanos

Género	Especie	Comentarios
Absidia	corymbifera	
Acremonium	Falciforme	
	kiliensis	
	recifei	
Apophysomyces	elegans	
Ajellomyces	Dermatitidis	
	Capsulatus	
Alternaria	alternata	
Arthroderma	vanbreuseghemii	
Arthrographis	kalrae	
	Grisea	
	cuboidea	
Aspergillus	Fumigatus	
	Ochraceus	
	Versicolor	
	Flavus	
	terreus	
	glaucus	
	Nidulans	
	niger	
	Oryzae	
	flavatus	
	ustus	
Basidiobolus	Ranarum	
	Meristosporus	
	haptosporus	
Beauveria	bassiana	
Bipolaris	spicifera	
	Australiensis	
	hawaiiensis	
Blastomyces	dermatitidis	
	brasiliensis	
Blastoschizomyces	capitatum	
Candida	Albicans	
	Tropicalis	
	Glabrata	
	parapsilosis	
	krusei	
	zeylanoides	
	guillemondii	
	pelliculosa	
	Kefyr	
	dublinskiensis	
Chrysosporium	Keratinophilum	
	Tropicum	
	Merdarium	

	Inops	
	Pannicola	
	Queenslandicum	
	Zonatum	
	parvum	
Cladophialophora	Bantiana	
	Carrionii	
Cladosporium	Bantianum	
	Caldosporiodes	
Coccoides	Immitis	
Conidiobolus	coronatus	
Coniothyrium	fuckelii	
Cryptococcus	neofomans	Var neofomans y gatti y grubii
	Albidus	
	laurentii	
Cunninghamella	bertholletiae	
Curvularia	Brachyspora	
	Clavata	
	Geniculata	
	Lunata	
	Pallescens	
	Senegalensis	
	verruculosis	
Emmonsia	parva	Var parva y crescens
Epidermophyton	Floccosum	
	rubrum	
	stockdaleae	
	gallinae	
Exophiala	jeanelsmiae	
	dermatitidis	
Exserohilum	Rostratum	
	Halodes	
	meginnisii	
	longirostratum	
Filobasidiella	neofomans	Var neofomans y gattii
Fonsecaea	Compacta	
	Pedrosoi	
Fusarium	oxiporum	
	solani	
Geotrichum	candidum	
Histoplasma	Capsulatum	Var capsulatum, dubiosii y farcinimosum
Lacazia	loboi	
Lasioidiplodia	theobromae	
Leptosphaeria	senegalensis	
Loboa	loboi	
Madurella	Grisea	
	mycetomatis	
Malassezia	furfur	
Microsporum	gypseum	

	Audouinii	
	canis	
	Nanum	
	Fulvum	
	ferrugineum	
	distortum	
Mucor	Ramosissimus	
	Indicus	
	circinneloides	
	hiemalis	
Neotestudina	Rosatii	
Nocardopsis	dassonvillei	
Ochroconis	gallopava	
Onchyocola	canadiensis	
Paecilomyces	crustaceus	
	variotti	
Paracoccidiomyces	brasiliensis	
Paracoccidioides	Brasiliensis	
Penicillium	Marneffei	
	verrucosum	
Phaeoannellomyces	werneckii	
Phialophora	verrucosa	
	Repens	
	parasitica	
Phoma	Cruris-hominis	
Piedaria	Hortae	
(Piedra)	(iarhortae)	
Pneumocystis	carinii	
	Jiroveci(i)	
Pseudallescheria	Boydii	
Pyrenochaeta	romeroi	
Rhinosporidium	seeberi	
Rhizomucor	pusillus	
Rhizopus	arrhizus	
Rhodotorula	Rubra	
	Minuta	
	Glutinis	
	mucilaginoso	
Saccaromyces	cerevisiae	
	Boulardii	
Scedosporium	Apiospermum	
	Proliferans	
	Inflatum	
Scopulariopsis	brevicaulis	
Schizophyllum	commune	
Scytalidium	Dimidiatum	
	hyalinum	
Sporobolomyces	salmonicolor	
Sporothrix	Schenckii	
Strachybotrys	Chartarum	

	Atra	
	alternans	
Syncephalastrum	racemosum	
Trichoderma	longibrachiatum	
Trichophyton	Rubrum	que incluye var nigricans y granular
	interdigitale	
	Mentagrophytes	que incluye var interdigitale y goetzii
	Violaceum	
	Tonsurans	
	Schoenleinii	
	Megninii	
	concentricum	
	Sourdanense	
	gourvilii	
	verrucosum	
	terrestre	
Trichosporon	beigleii	
Ulocladium	botyris	
	chartarum	
Ustilago	maydis	
Verticillium	affinae	
	Albo-atrum	
	fusisporum	
	luteoalbum	
Wangiella	dermatitidis	
Xylohypha	Bantiana	

Tabla 1 (continuación)

Lista no exclusiva de patógenos parasíticos humanos

Género	Especie	Comentarios
Acanthamoeba	castellanii	
	culbertsoni	
Ancylostoma	duodenale	
Angiostrongylus	cantonensis	
	costaricensis	
Anisakis	simlex	
Ascaris	lumbricoides	
	suum	
Babesia	divergens	
	microti	
	Equi	
Balamuthia	mandrillaris	
Balantidium	coli	
Blastocystis	hominis	
Brugia	malayi	
	pahangi	
	timori	
Capillaria	philipinensis	
Clonorchis	sinensis	
	viverrini	
Contracaecum	osculatum	
Cryptosporidium	parvum	
Cyclospora	cayetanensis	
Dicrocoelium	dendriticum	
Dientamoeba	fragilis	
Diphyllbothrium	latum	
Dirofilaria	immitis	
Drancuncus	medinensis	
Echinococcus	granulosus	
	multilocaris	
	vogeli	
Entamoeba	histolytica	
Enterobius	vermicularis	
Enterocytozoon	bieneusi	
Fasciola	gigantica	
	hepatica	
	buski	
Giardia	lamblia	
	intestinalis	
Heteropyes		
Hymenolepis	diminuta	
	nana	
Isospora	belli	
Leishmania	aetipoica	
	brasiliensis	
	donovani	
	mexicana	

	peruviana	
	major	
	tropica	
	amazonensis	
	panamensis	
	guyanensis	
	infantum	
	chagasi	
Loa	Loa	
Mansonella	ozzardi	
	perstans	
	streptocerca	
Naegleria	fowleri	
Necator	americanus	
Onchocerca	volvulus	
Opisthorcis	felineus	
	sinensis	
	viverinni	
Paragonimus	westermani	
Plasmodium	falciparum	
	vivax	
	Malariae	
	ovale	
Pneumocystis	carinii	
Pseudoterranova	decipiens	
Rhinosporidium	seeberi	
Sarcocystis	suihominis	
Schistosoma	Haematobium	
	intercalatum	
	japonicum	
	mansoni	
	mekongi	
Spirostomum	teres	
Strongyloides	stercoralis	
Taenia	saginata	
	solium	
Theileria	parva	
Toxocara	canis	
	cati	
Toxoplasma	gondii	
Trichinella	native	
	nelsoni	
	spiralis	
	pseudospiralis	
Trichomonas	vaginalis	
Trichostrongylus	orientalis	
Trichuris	trichiura	
Trypanosoma	cruzi	
	brucei brucei	

	brucei gambiense	
	brucei rhodesiense	
Wuchereria	bancrofti	

Tabla 1 (continuación)

Lista no exclusiva de patógenos virales envueltos

Virus Envuelto: Virus que posee capa doble de lipoproteína externa adquirida por brote a través de membranas celulares huésped.

Virus	Enfermedad	Comentarios
TOGAVIRIDAE		
Alfaviruses:		
Encefalomiелitis equina oriental	Fiebre, malestar, dolor de cabeza, encefalitis	
Encefalomiелitis equina occidental	Fiebre, malestar, dolor de cabeza, encefalitis	
Encefalomiелitis equina venezolana	Fiebre, malestar, dolor de cabeza, encefalitis	Incluye virus/fiebre de Mucambo, Everglades, Tonate, Pixuna, Cabassou
Rio Ross	Fiebre, erupciones, artralgia	
Chikungunya	Fiebre, erupciones, artralgia, artritis	
Mayaro	Fiebre, erupciones, artralgia	
O'nyong'nyong	Fiebre, erupciones, artralgia	
Sindbis	Fiebre, erupciones, artralgia	Fiebres Ockelbo, Kareliana y Pogosta
Ndumu		
Middleburgh		
Bebaru		
Sagiyama		
Bosque Sem(i)liki		
Getah		
Rubiviridae:		
Rubella	Rubéola	
Flavivirus:		
Fiebre Amarilla	Hepatitis con una diátesis hemorrágica	Fiebre elevada, escolofríos, dolor de cabeza, dolor muscular, vómito y dolor de espalda, choque, sangrado, falla renal y hepática
Dengue (tipos 1, 2, 3 y 4)	Enfermedad inmunopatológica (choque y hemorragia)	Fiebre del Dengue o fiebre de Dengue hemorrágico
Encefalitis de St. Louis	encefalitis	
Encefalitis japonesa	Encefalitis	
Encefalitis del Valle de Murray	Encefalitis	
Encefalitis Rusa de Primavera	Encefalitis	Picadura de insecto
Encefalitis por picaduras de insectos	Encefalitis	
Enfermedad del Bosque de Kyanasur	Encefalitis	Picadura de insectos
Powassan	Fiebre hemorrágica	Picadura de insectos
Hepatitis C		
Hepatitis G		
Meningitis de Israel y Turquía	Meningitis	
Rocio		

Sal vieja		
San Perlita		
Spondweni		
Wesselsbron		
Fiebre del Nilo Occidental		
Absettarov		Picadura de insecto
Hanzalova		Picadura de insecto
Hypr		Picadura de insecto
Kumlinge		Picadura de insecto
Mal de Louping		Picadura de insecto
Negishi		Picadura de insecto
Omsk		Picadura de insecto
BUNYAVIRIDAE		
Bangui	Fiebre, erupciones	
Bhanja	Fiebre, encefalitis	
Issk-kull	Fiebre	
Kasokero	Fiebre	
Nyando	Fiebre	
Tamdy	Fiebre	
Tataguine	Fiebre	
Wanowrie	Fiebre, hemorragia	
Bunyavirus:		
Akabene		
Bunyamwera	Fiebre	Bunyamwera, Germiston, Ilesha, Shokwe, Tensaw, Wyeomyia
Bwamba	Fiebre	Bwamba, Pongola
C	Fiebre	Apew, Caraparu, Itaqui, Madrid, Marituba, Nepuyo, Oriboca, Ossa, Restan
California	Fiebre y/o encefalitis	Encefalitis de california, Guaro, Inkoo, La Crosse, fiebre de patas blancas, cañón de Jamestown, Tahyna
Guama	Fiebre	Catu, Guama
Simbu	Fiebre	
Phleboviridae:		
Fiebre Flebotoma	Fiebre	Alenquer, Vandinu, Chagres, Naples, Punto Toro, Fiebre del Valle Rift, Siciliana, Toscana
Fiebre del jejun		
Nairoviridae:		
Crimea - Congo	Fiebre hemorrágica	
Enfermedad de las ovejas de Nairobi	Fiebre	
Hazara		
Hantaviridae:		
Hantaan	Fiebre hemorrágica con síndrome renal o Síndrome Hantavirus Pulmonar	Hantaan (fiebre hemorrágica de Corea), Puumala, Seúl, Sin nombre (Cañón Muerto), Canal de Black Creek, Nueva York
Belgrado (Dobrava)		
Prospect Hill		
ARENAVIRIDAE		
Complejo de virus LCM- Lassa		Ippy, fiebre de Lassa.

(Arenavirus del Viejo Mundo)		
Complejo de virus Tacaribe		Ampari, Flexal, Guanarito, Junin, Latino, Machupo, Paraná, Pichinde, Sabia, Tamiami
ORTHOMIXOVIRIDAE		
Influenza		Tipos A, B y C
Dhori		Picadura de insecto
Thogoto		Picadura de insecto
PARAMIXOVIRIDAE		
Rubulavirus		Enfermedad de Newcastle
Nipah		
Hendra		Morbillivirus equino
Metapneumovirus humano		
Paramixovirus:		
Parotiditis		
Parainfluenza	Resfriado común febril moderado a severo; difteria grave, bronquiolitis, y neumonía	Tipos 1-4 (4 se subdivide en A y B)
Pneumovirus:		
Virus Sincitial Respiratorio		Tipos A y B
Morbillivirus:		
Sarampión		
CORONAVIRIDAE		
Coronavirus	Resfriado	
SARS	Síndrome respiratorio agudo severo	
RHABDOVIRIDAE		
Piry		
Lyssaviridae:		
Rabia	Rabia	
Murciélago de Lagos		
Mogola		
Duvenhage		
Lussavirus de Murciélago Europeo		
Vesiculovirus:		
Vesiculovirus	Estomatitis vesicular	Tipos 1-4
RETROVIRIDAE		
Oncoviridae:		
Leucemia de células T humanas	Trastornos linfoproliferantes y neurológicos	Tipos 1, 2 y 5
Virus del herpes asociado con el sarcoma de Kaposi		
Lentiviridae:		
Virus de la Inmunodeficiencia Humana	SIDA	Tipos 1 y 2

Virus de la Inmunodeficiencia en Simios		
Spumaviridae:		
Virus Espumoso Humano		
HERPESVIRIDAE		
Herpes Simplex	Herpes genital y oral	Tipos 1 y 2
Virus de Varicela Zoster	varicela	
Citomegalovirus	Hepatosplenomegalia, retinitis, erupciones, y participación del sistema nervioso central y posiblemente mononucleosis	
Virus de Epstein- Barr	Mononucleosis	
Herpesvirus humano	Exanthem subitem (roséola)	Tipos 6 y 7
Virus del Sarcoma de Kaposi	Sarcoma de Kaposi	Herpesvirus tipo 8
Virus B	Encefalitis	
FILOVIRIDAE		
Ebola Reston	Múltiples manifestaciones hemorrágicas, marcada participación hepática, coagulación intravascular diseminada y choque	
Ebola Siena		
Ebola Sudán		
Ebola Zaire		
Marburg		

Tabla 2

Códigos de polímeros de aminoácidos

KKK – trímero de L-Lisina

RRR – trímero de L-Arginina

HHH – trímero de L-Histidina

WWW – trímero de L-Triptófano

pK3-14 – Poli-L-lisina-HBr 500-2,000Da (3-14aa)

pK7-27 – Poli-L-lisina-HBr 1,000-4,000Da (7-27aa)

pK100-200 – Poli-L-lisina-HCl 15,000-30,000Da (100-200aa)

pKd27-100 – Poli-D-lisina-HBr 4,000-15,000Da (27-100aa)

pR28-86 – Poli-L-arginina-HCl 5,000-15,000 (28-86aa)